

ALLAN DE OLIVEIRA SANTOS

**AVALIAÇÃO DA CAPTAÇÃO TIREOIDIANA
DE SESTAMIBI-^{99m}Tc EM INDIVÍDUOS
EUTIREOIDIANOS E EM PORTADORES DE
DOENÇA TIREOIDIANA AUTO-IMUNE**

CAMPINAS

2006

ALLAN DE OLIVEIRA SANTOS

**AVALIAÇÃO DA CAPTAÇÃO TIREOIDIANA
DE SESTAMIBI-^{99m}Tc EM INDIVÍDUOS
EUTIREOIDIANOS E EM PORTADORES DE
DOENÇA TIREOIDIANA AUTO-IMUNE**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Clínica Médica,
área de concentração em Clínica Médica.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Celso Darío Ramos

CO-ORIENTADORA: Prof. Dra. Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann

CAMPINAS

2006

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): Prof. Dr. Celso Dário Ramos

Membros:

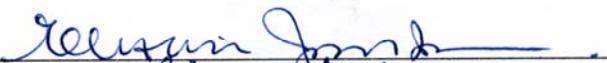
1. Prof(a). Dr(a). Marcelo Tatit Sapienza



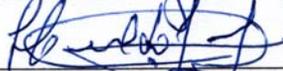
2. Prof(a). Dr(a). Carlos Alberto Buchpiguel



3. Prof(a). Dr(a). Elizabeth João Pavin



4. Prof(a). Dr(a). Heraldo Mendes Garmes



5. Prof(a). Dr(a). Celso Dário Ramos



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 28/03/2006

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, D. Carmélia, pelo amor e constante incentivo, pelo seu exemplo de vida, luta e vitória e pelo grande valor que sempre dedicou à educação. Minhas eternas admiração e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Celso Darío Ramos, meu orientador e à Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann, minha co-orientadora, pelo apoio e intensa dedicação e disponibilidade em todas as etapas desse trabalho. Toda minha gratidão e admiração.

Ao Prof. Dr. Edwaldo E. Camargo, Titular do Departamento de Radiologia e Chefe do Serviço de Medicina Nuclear da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por todos os ensinamentos que me transmitiu, pelo exemplo de competência e espírito científico que possui e pelo grande incentivo que sempre me proporcionou.

Às Dras. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, Mariana da Cunha Lopes de Lima, Bárbara Amorim Juarez, médicas assistentes do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela amizade e pelo apoio profissional que auxiliaram durante o desenvolvimento dessa tese.

Ao Dr. Régis Oquendo Nogueira, ex-residente do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela intensa participação e inestimável ajuda.

Aos demais ex-residentes (em especial à Flávia Freitas Rodrigues) do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração.

Ao Prof. Dr. Sérgio Querino Brunetto, físico da área de Física Médica do Centro de Engenharia Biomédica da Universidade Estadual de Campinas, pelas explicações e ajuda no processamento das imagens.

Às biomédicas, biológicas e técnicas (em especial à Sras. Edna Márcia Rodrigues, Cláudia Regina de Souza, Patrícia Gatier Pedro e Teresa Vallini), pela colaboração na aquisição das imagens.

Às enfermeiras do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração na coleta das amostras sanguíneas.

Aos pacientes e voluntários pela inestimável colaboração.

À minha esposa, Lívia, pelo apoio e ao meu filho, Paulo, pela alegria que me proporciona.

Aos meus irmãos (Anabal Jr. e Ana Valéria) pelo apoio fraternal e “paternal” e ao meu pai Anabal (*in-memorian*).

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xv</i>
ABSTRACT	<i>xviii</i>
1 - INTRODUÇÃO	20
1.1 - Fatores Extra-tireoidianos que Interferem com a Captação Tiroidiana de Pertecnato-^{99m}Tc, de iodeto-¹³¹I ou de Iodeto-¹²³I.	25
1.2 - Avaliação Cintilográfica das Doenças Auto-imunes da Tireóide	26
1.3 - Padrão da Doença Auto-imune Tiroidiana na Ultra-sonografia e na Cintilografia Tiroidiana com Radioiodo ou Pertecnato-^{99m}Tc	29
1.4 - Outros Radiofármacos Utilizados na Avaliação de Doenças da Tireóide	31
1.5 - Captação Tiroidiana de Sestamibi-^{99m}Tc	32
1.6 - Revisão da Literatura	33
1.6.1 - Aplicações do Sestamibi- ^{99m} Tc em Patologias Tiroidianas.....	33
1.6.2 - Captação Tiroidiana de Sestamibi- ^{99m} Tc em Portadores de Hipertireoidismo Auto-imune (Doença de Graves).....	37
1.6.3 - Captação Tiroidiana de Sestamibi- ^{99m} Tc em Portadores de Tireoidite de Hashimoto.....	38
2 - HIPÓTESES	39

3 - OBJETIVOS.....	41
3.1 - Geral.....	42
3.2 - Específicos.....	42
4 - MATERIAL E MÉTODOS.....	43
4.1 - Casuística.....	44
4.1.1 - Voluntários.....	44
4.1.2 - Pacientes.....	44
4.2 - Aquisição e Processamento das Imagens.....	45
4.2.1 - Cintilografia de Tireóide com Sestamibi- ^{99m} Tc.....	45
4.2.2 - Cintilografia de Tireóide com Pertecnetato- ^{99m} Tc.....	47
4.3 - Dosagens Laboratoriais.....	47
4.4 - Análise Estatística.....	48
5 - RESULTADOS.....	49
5.1 - Correlação entre a Biocinética de Sestamibi-^{99m}Tc e Outros Parâmetros (TSH, T₄L, T₃, Anticorpos Antitireoidianos e Captação de Pertecnetato-^{99m}Tc) nos Pacientes com Doença de Graves.....	56
5.2 - Correlação entre a Biocinética de Sestamibi-^{99m}Tc e Parâmetros Laboratoriais (TSH T₄L,T₃, Anticorpos Antitireoidianos) nos Pacientes com Tireoidite de Hashimoto.....	57
6 - DISCUSSÃO.....	60

7 - CONCLUSÕES.....	68
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
9 - ANEXOS.....	84
9.1 - Aprovação do Comitê de Ètica.....	85
9.2 - Termos de Consentimento Pós-Informação.....	87
9.3 - Manuscrito publicado.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS

AcTPO	anticorpo anti-tireoperoxidase
DAT	doenças auto-imunes da tireóide
DG	doença de Graves
DMSA	ácido dimercaptosuccínico
keV	quiloelétron-volt
MHC-HLA	complexo de histocompatibilidade principal-antígeno leucocitário humano
MBq	megabequerel
mCi	milicurie
mg	miligrama
ml	mililitro
mSv	milisievert
min	minutos
⁹⁹Mo	molibidênio-99
NIS	<i>sodium/iodine symporter</i>
p	p-valor
r	coeficiente de correlação
ROI	<i>region of interest</i> (área de interesse desenhada em uma imagem)
T₃	triiodotironina
T₄L	tiroxina livre
^{99m}Tc	tecnécio-99 metaestável

<i>TGF-β1</i>	<i>transforming growth factor</i>
TH	tireoidite de Hashimoto
THA	forma atrófica da tireoidite de Hashimoto
THH	forma hipertrófica da tireoidite de Hashimoto
T_{max}	tempo de captação tireoidiana máxima
T_{1/2}	T _{1/2} de clareamento tireoidiano
TNF	fator de necrose tumoral
TPO	tireo-peroxidase
TRAb	anticorpo anti-receptor de TSH
TSAb	anticorpo estimulante da tireóide
TSBAb	anticorpos bloqueadores do estímulo à tireóide
TSH	hormônio estimulante da tireóide
TSH-us	hormônio estimulante da tireóide dosado por método ultra-sensível
VE	voluntário eutireoidiano

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 - Análise descritiva dos resultados obtidos nos 40 voluntários normais.....	50
Tabela 2 - Análise descritiva dos resultados obtidos nos 30 pacientes com hipertireoidismo por doença de Graves.....	51
Tabela 3 - Captação tireoidiana de sestamibi- ^{99m} Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos de injeção, T _{1/2} , T _{max} em pacientes com doença de Graves com e sem tratamento com drogas antitireoidianas.....	52
Tabela 4 - Captação tireoidiana de sestamibi- ^{99m} Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos de injeção, T _{1/2} and Tmax em pacientes com as formas atrófica e hipertrófica de tireoidite de Hashimoto.....	53
Tabela 5 - Média, desvio-padrão e intervalo de média ± 2 desvios-padrão da captação tireoidiana de sestamibi- ^{99m} Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos da injeção do radiofármaco.....	53
Tabela 6 - Média e desvio-padrão do T _{max} nos voluntários eutireoidianos, pacientes com doença de Graves e formas hipertrófica e atrófica da tireoidite de Hashimoto.....	54
Tabela 7 - Teste de Kruskal-Wallis para a comparação do T _{max} obtidos nos voluntários eutireoidianos, pacientes com DG e com as formas atrófica e hipertrófica da TH.....	54
Tabela 8 - Média e desvio-padrão (DP) do T _{1/2} (minutos) de clareamento tireoidiano de sestamibi- ^{99m} Tc entre os voluntários eutireoidianos, pacientes com doença de Graves e com as formas atrófica e hipertrófica da tireoidite de Hashimoto.....	55

Tabela 9 -	Coeficientes de correlação de Spearman entre os parâmetros de biocinética da captação tireoidiana de sestamibi- ^{99m} Tc, captação tireoidiana de pertecnetato- ^{99m} Tc aos 20 minutos e as dosagens laboratoriais de TSH, T ₃ , T ₄ L, anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina.....	57
Tabela 10 -	Coeficientes de correlação de Spearman entre a captação tireoidiana de sestamibi- ^{99m} Tc aos 5, 20, 60 e 120 minutos e os níveis séricos de TSH e T ₄ L em pacientes com tireoidite de Hashimoto.....	58

LISTA DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1 - Imagens de 5, 20, 60 e 120 minutos de um voluntário eutireoidiano e de pacientes com as formas atrófica e hipertrófica da tireoidite de Hashimoto e com Doença de Graves.....	59



RESUMO

Introdução: Múltiplos radioisótopos estão disponíveis para avaliar pacientes com doença tireoidiana. O iodeto radioativo e o pertecnetato-^{99m}Tc são os traçadores mais utilizados com esta finalidade. Outros radiofármacos, como por exemplo, o sestamibi-^{99m}Tc também são captados pela glândula tireóide normal. No entanto, a biocinética de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc está pouco estudada na literatura, tanto em indivíduos eutireoidianos, quanto nos portadores de doenças tireoidianas auto-imunes.

Objetivos: Investigar a biocinética de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em voluntários eutireoidianos (VEs) e em portadores de doenças tireoidianas auto-imunes e determinar o melhor intervalo de tempo entre a injeção e a obtenção de imagens para o cálculo da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc.

Material e Métodos: Quarenta voluntários eutireoidianos (VEs), 30 pacientes com doença de Graves (DG), 15 pacientes com a forma atrófica da tireoidite de Hashimoto (THA) e 15 com a forma hipertrófica da tireoidite de Hashimoto (THH) foram submetidos a cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc. Imagens dinâmicas por 20 minutos e imagens estáticas na projeção anterior da região cervical foram adquiridas aos 20, 60 e 120 minutos após injeção do traçador. O tempo de captação tireoidiana máxima (T_{max}), o $T_{1/2}$ de clareamento tireoidiano e os valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc aos 5, 20, 60 e 120 minutos foram obtidos e comparados nos quatro grupos. Todos os indivíduos foram submetidos a coleta de amostra sanguínea periférica para dosagem de TSH-us, T_4 livre, T_3 e anticorpos antitireoidianos. Os pacientes com DG foram também submetidos a cintilografia de tireóide com pertecnetato-^{99m}Tc.

Resultados: O T_{max} foi de aproximadamente cinco minutos nos quatro grupos. O $T_{1/2}$ nos VEs foi semelhante ao obtido no grupo de pacientes com DG e foi menor do que os valores obtidos nos pacientes com tireoidite de Hashimoto (formas atrófica e hipertrófica). O valor da captação de cinco minutos nos VEs (média \pm desvio-padrão) foi de 0,13% \pm 0,05%. A captação de cinco minutos foi maior no grupo de pacientes com DG do que entre os VEs ($p < 0,001$) e apresentou correlação positiva com os níveis séricos de T_4 livre ($r = 0,63$) e com a captação de pertecnetato-^{99m}Tc ($r = 0,68$). A captação de sestamibi-^{99m}Tc no grupo de pacientes com THH foi mais elevada do que no grupo de pacientes com THA ($p = 0,0003$) e do que entre os VE ($p = 0,0020$). A captação entre os pacientes com a forma atrófica da TH foi inferior à observada entre os VE ($p = 0,0001$).

Conclusões: O intervalo de tempo ideal entre a injeção e o cálculo da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc é de 5 minutos. A captação aos 5 minutos diferencia indivíduos eutireoidianos de pacientes com DG. Existe forte correlação entre a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc e a de pertecnetato-^{99m}Tc em pacientes com DG. A captação reduzida de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com THA é provavelmente secundária à destruição glandular e à fibrose. O infiltrado inflamatório e a alta densidade de mitocôndrias nos tireócitos possivelmente explicam a captação aumentada de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com DG e THH.



ABSTRACT

We investigated the ^{99m}Tc -sestamibi biokinetics in the thyroid of euthyroid volunteers (EV) and in autoimmune thyroid diseases and determined the best time interval between ^{99m}Tc -sestamibi injection and uptake calculation.

Forty EV, 30 patients with Graves' disease (GD), 15 with atrophic Hashimoto's thyroiditis (AHT) and 15 with hypertrophic Hashimoto's thyroiditis (HHT) were submitted to ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy. Dynamic images for 20 minutes and static images after 20, 60 and 120 minutes of injection were acquired. Five, 20, 60 and 120 minute-uptake, time to maximal uptake (Tmax) and $T_{1/2}$ of tracer clearance were calculated. Thyroid hormones and antibodies were measured. GD patients were also submitted to ^{99m}Tc -pertechnetate uptake.

Tmax was approximately 5 minutes in the 4 groups. The mean $T_{1/2}$ value for EV was similar to GD value and lower than HHT and AHT values. Mean and SD of 5-minute uptake were 0.13% and 0.05% for EV. GD 5-min uptake was higher than EV uptake ($p < 0.001$) and correlated with FT_4 ($r = 0.63$) and with ^{99m}Tc -pertechnetate uptake ($r = 0.68$). HHT uptake was higher than AHT uptake ($p = 0.0003$) and EV uptake ($p = 0.0020$). AHT uptake was lower than EV uptake ($p = 0.0001$).

Five minutes is the optimal time interval between ^{99m}Tc -sestamibi injection and thyroid uptake calculation. Five-min uptake differentiates euthyroid individuals from GD patients. There is a high correlation between ^{99m}Tc -sestamibi and ^{99m}Tc -pertechnetate uptake in GD. The reduced ^{99m}Tc -sestamibi uptake in AHT patients is probably due to glandular destruction and fibrosis. Inflammatory infiltrate and high mitochondrial density in thyrocytes possibly explain the increased uptake in GD and HHT.



1 - INTRODUÇÃO

Procedimentos de medicina nuclear foram usados pela primeira vez para o diagnóstico e tratamento de doenças tireoidianas na década de 1950 e, assim, se tornaram a primeira aplicação clínica rotineira da Medicina Nuclear (BECKER & SCHICHA, 2002).

Atualmente, múltiplos radiotraçadores estão disponíveis para avaliar pacientes com doença tireoidiana. (BEIERWALTES, 1991; CLARK, 1991). Como o iodo exerce um papel essencial na fisiologia e na fisiopatologia da glândula tireóide, esta substância e seus análogos radioativos são traçadores bastante adequados para cintilografia de tireóide. Desse modo, alguns isótopos do iodo e o pertecnetato-^{99m}Tc são os agentes mais utilizados para a avaliação do estado funcional tireoidiano e para a avaliação funcional de nódulos e tumores tireoidianos bem diferenciados.

A proteína que promove a concentração de iodeto pela glândula tireóide, a *symporter* de sódio-iodo (*sodium/iodine symporter*) conhecida pela sua sigla em inglês *NIS*, já foi clonada e caracterizada (DAI, LEVY & CARRASCO, 1996). Esta proteína transportadora está localizada na membrana basolateral das células foliculares tireoidianas e transporta o iodeto da corrente sanguínea para o interior das células foliculares através de um mecanismo de co-transporte (sódio-potássio ATPase) dependente de energia. A *NIS* também participa do transporte ativo de iodeto em outros tecidos, incluindo glândulas salivares, mucosa gástrica e glândulas mamárias. Em condições fisiológicas, a expressão do *NIS* é principalmente dependente do TSH e modulada por citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) ou o *transforming growth factor (TGF-β1)* que inibem a expressão da *NIS* e assim reduzem a captação de iodeto. O TSH estimula a expressão da *NIS* e, conseqüentemente, estimula a captação tireoidiana de iodeto (MELLER & BECKER, 2002). A expressão da *NIS* está aumentada na DG e em nódulos hiperfuncionantes (SAITO et al, 1997) e reduzida em adenomas não funcionantes e carcinomas (LAZAR, 1999) que se apresentam como nódulos hipocaptantes (“frios”) à cintilografia de tireóide com iodeto radioativo ou pertecnetato-^{99m}Tc.

A captação de iodeto pela célula folicular da tireóide representa o primeiro passo na biosíntese dos hormônios tireoidianos. Após sua captação, o iodeto é, então, passivamente translocado via um canal de iodeto através da membrana apical até o colóide

(ROYAUX et al., 2001). Os próximos passos na manipulação do iodeto pelo tireócito, sua oxidação para iodo e a organificação do iodo aos resíduos de tirosil da molécula de tireoglobulina, ocorrem na superfície externa (luminal) da membrana apical do epitélio tireoidiano.

O iodeto- ^{131}I foi o primeiro radiofármaco a ser usado para obtenção de imagens da tireóide. Assim como o iodeto não radioativo, este traçador é captado pela *NIS*, sofre metabolização e é incorporado à molécula dos hormônios tireoidianos. Sua biodistribuição inclui os órgãos que expressam a *NIS* (tireóide, plexo coróide, glândulas salivares e mucosa gástrica) e o traçador sofre eliminação por via renal e pelas alças intestinais.

Esse radioisótopo decai com meia-vida física de 8,1 dias por transição β^- para xenônio-131. A emissão de fótons gama com 364 keV permite a obtenção de imagens cintilográficas, mas fótons com esta energia estão fora das características físicas ideais para a aquisição de imagens nas câmaras de cintilação atualmente em uso. Além disto, a necessidade do uso de colimadores de alta energia resulta, também, em menor resolução espacial das imagens obtidas com iodeto- ^{131}I .

Essas características físicas, aliadas a níveis relativamente elevados de exposição à radiação para o paciente, fazem com que a aplicação desse traçador não seja ideal no uso diagnóstico rotineiro em doenças benignas da tireóide.

O iodeto- ^{123}I , por outro lado, é um emissor gama puro com características físicas mais favoráveis do que o iodeto- ^{131}I (meia-vida física de 13,3h, energia de emissão gama de 159 keV). Os fótons produzidos pelo iodeto- ^{123}I apresentam, portanto, energia mais favorável à aquisição de imagens em câmaras de cintilação e resultam em menor exposição à radiação para os pacientes do que o iodeto- ^{131}I . Entretanto, o iodeto- ^{123}I é produzido por ciclotron e por isso, é mais caro e menos disponível.

O pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é produzido por um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. O molibdênio-99 decai com uma meia vida física de 66,7 horas por transição β^- a tecnécio-99. Quatorze por cento dos núcleos decaem à forma estável e final do tecnécio-99,

enquanto que 86% decaem à forma final via um nível intermediário e excitado (metaestável) com uma meia-vida relativamente longa, de 6 horas. A transformação de ^{99m}Tc em ^{99}Tc é seguida pela liberação de energia na forma de emissão de radiação gama (140 keV), útil para a aquisição de imagens. O pertecnetato- ^{99m}Tc tem vantagens, quando comparado ao iodeto- ^{123}I , como: disponibilidade diária em todos os laboratórios de medicina nuclear, meia-vida física mais curta (6 horas *versus* 13,3 horas) e fótons de energia mais favorável para obtenção de imagens cintilográficas (140 keV). Como consequência, na Europa e no Brasil, o pertecnetato- ^{99m}Tc se tornou o traçador mais comumente utilizado para a cintilografia de tireóide.

O pertecnetato- ^{99m}Tc administrado por via venosa se liga fracamente a proteínas plasmáticas e deixa rapidamente o espaço intravascular. As dimensões moleculares do pertecnetato- ^{99m}Tc e do iodeto são bastante semelhantes ($4,05 \times 10^{-23}$ e $4,22 \times 10^{-23}$, respectivamente). Ambos são transportados pela NIS para o interior da célula folicular; entretanto, a biocinética do pertecnetato- ^{99m}Tc difere daquela dos isótopos do iodo, já que o pertecnetato- ^{99m}Tc não é organificado pela glândula.

A captação tireoidiana de pertecnetato- ^{99m}Tc aumenta durante os primeiros 20 minutos após a sua administração venosa, mantém uma fase de platô entre 20 e 30 minutos e diminui após 30 minutos (SHIMMINS et al., 1971; MAHLSTEDT, SCHMIDT & JOSEPH, 1979; MAHLSTEDT, 1986). A captação absoluta de pertecnetato- ^{99m}Tc é pequena variando de 0,3 a 3% da atividade administrada - em países com suprimento suficiente de iodo - a 1,2 a 7% - em áreas com deficiência de iodo. Em nosso meio, a captação tireoidiana de pertecnetato- ^{99m}Tc , foi determinada em um estudo com 40 voluntários normais e estimada em 0,4 a 1,7% (RAMOS et al., 2002).

Quando comparado à cintilografia com iodeto- ^{123}I , a cintilografia com pertecnetato- ^{99m}Tc resulta em menor exposição à radiação ao paciente devido à sua menor meia-vida efetiva. Desta forma, atividades maiores podem ser administradas, o que resulta em maior qualidade de imagem. A atividade injetada varia, em geral, de 75 a 370 MBq (2-10 mCi) com dose efetiva de apenas 0,026 a 0,13 mSv (BECKER et al., 1996).

Em um estudo normal com pertecnetato-^{99m}Tc, iodeto-¹²³I ou iodeto-¹³¹I, são visualizadas as glândulas salivares e a mucosa gástrica, além da tireóide, porque a *NIS* também está presente nesses tecidos (SPITZWEG et al., 1998).

A razão alvo/radiação de fundo nas imagens com pertecnetato-^{99m}Tc é relativamente menor quando comparada àquela observada nos estudos com radioiodo. Assim, a imagem com iodeto-¹²³I ou iodeto-¹³¹I pode ser mandatória em situações como bócio retro-esternal, tireóide sublingual e *struma ovarii* ou em casos de pesquisa de restos tireoidianos após tireoidectomia, quando os níveis de captação desses traçadores podem ser bastante baixos (BECKER & WOLF, 1994).

A captação de iodeto é uma função básica da glândula tireóide e uma etapa fundamental na síntese dos hormônios tireoidianos. O *clearance* plasmático de iodo pela tireóide é definido como o volume de plasma (em litros), do qual o iodo é removido num determinado período de tempo e está em torno de 5 a 40 ml/minuto em regiões de suprimento suficiente de iodo. Este *clearance* pode atingir até 800 ml/min ou até mais em áreas de deficiência de iodo ou em pacientes com hipertireoidismo (WOLFF, 1964)

O *clearance* plasmático de iodeto-¹²³I ou de iodeto-¹³¹I pela tireóide é uma das melhores formas de quantificar a captação de iodo pela tireóide, mas o método é sofisticado e demorado. Portanto, valores de captação tireoidiana tanto de iodeto-¹²³I ou de iodeto-¹³¹I quanto de pertecnetato-^{99m}Tc, que podem ser obtidos facilmente em câmaras de cintilação, têm sido aceitos como formas confiáveis de se estimar o *clearance* de iodo.

Estudos prévios demonstraram que a captação precoce de iodeto-¹²³I se correlaciona bem com o *clearance* de iodo (BECKER & WOLF, 1994) e também que a captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc apresenta forte correlação linear com o *clearance* de iodeto-¹²³I (SHIMMINS et al., 1971).

1.1 - Fatores Extra-tireoidianos que Interferem com a Captação Tireoidiana de Pertecnetato-^{99m}Tc, de iodeto-¹³¹I ou de Iodeto-¹²³I

A principal razão para a redução da captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc e de iodeto radioativo em indivíduos normais é a contaminação por iodo, como por exemplo, após o uso de repetidas doses de drogas ricas em iodo, como a amiodarona. Doses elevadas de iodo não radioativo ingerido ou absorvido saturam os sítios de ligação da *NIS* e são capazes de inibir a expressão da *NIS* (ENG et al., 1999) e assim, reduzem a captação do iodeto radioativo e do pertecnetato-^{99m}Tc, sem que haja, necessariamente, perturbação clinicamente significativa na função tireoidiana.

A amiodarona é uma droga anti-arritmica bastante efetiva, usada freqüentemente no tratamento de arritmias cardíacas malignas, e, em nosso meio, é comumente usada por portadores de cardiomiopatia chagásica. Em pacientes em tratamento com amiodarona, os níveis urinários e séricos de iodo inorgânico crescem cerca de 40 vezes.(HARJAI & LICATA, 1997). Pacientes em uso crônico de amiodarona podem levar de 6 meses a anos, após a suspensão do seu uso, para que o “*pool*” de iodeto retorne aos níveis normais.

Exames radiológicos com contrastes iodados também resultam inevitavelmente em exposição do paciente a grandes quantidades de iodo e são a causa mais freqüente de contaminação por iodo. Esses agentes contém 150-380 mg/ml de iodo orgânico, dos quais até 20% sofrem deiodinação após administração venosa. Outras possíveis fontes de contaminação incluem degermantes ricos em iodo - aplicados pré e intra-operatoriamente -, colírios e cremes dermatológicos. (HEHRMANN et al, 1996, HÜFNER, 1992).

Hormônios tireoidianos suprimem o TSH e, portanto, a expressão da *NIS* pelos tireócitos. Como conseqüência, as captações tireoidianas de radioiodo e de pertecnetato ficam reduzidas por diferentes períodos. É, portanto, recomendado que, antes da realização da cintilografia, a ingesta de triiodotironina e tetraiodotironina deva ser interrompida por 2 e 4 semanas, respectivamente (BECKER et al., 1996).

Ânions monovalentes como perclorato interagem com a *NIS* e reduzem a captação tireoidiana de iodetos radioativos e pertecnetato-^{99m}Tc e devem ser interrompidos por cerca de 1 semana antes da cintilografia..

Por outro lado, a causa mais freqüente de captação tireoidiana aumentada de iodeto radioativo ou pertecnetato-^{99m}Tc é a deficiência de iodo (MELLER & BECKER, 2002).

1.2 - Avaliação Cintilográfica das Doenças Auto-íunes da Tireóide (DAT)

Desde a descoberta do primeiro autoanticorpo, o fator reumatóide clássico em 1950, aproximadamente 70 diferentes doenças auto-íunes foram descritas. Essas doenças acometem 4-5% da população humana mundial e a maioria apresenta forte prevalência no sexo feminino (WHITACRE, 2001). A etiologia das doenças auto-íunes não é completamente conhecida. Existe provavelmente um forte componente genético e também fatores ambientais ou estocásticos (ERMANN & FATHMAN, 2001; WANSTRAT & WAKELAND, 2001; KURTZKE, 1980; CASTANO & EISENBARTH, 1990). Essa natureza multifatorial torna difícil a identificação de fatores de susceptibilidade. No entanto, a relação entre doença auto-íune e o complexo de histocompatibilidade principal – antígeno leucocitário humano (MHC-HLA) já é conhecida há mais de 20 anos (COLLINS & GOUGH, 2002).

As DAT são comuns e afetam aproximadamente 2 % das mulheres e 0,2% dos homens. De uma maneira geral, os pacientes podem ser divididos em portadores de hipertireoidismo auto-íune – conhecido por doença de Graves (DG) - e aqueles com hipotireoidismo primário por tireoidite autoíune - tireoidite de Hashimoto (TH). (MELLER & BECKER, 2002)

A DG é uma doença auto-íune específica da tireóide que usualmente se desenvolve na quarta década de vida. Os pacientes em geral apresentam hipertireoidismo, bócio difuso e, em cerca de 50% dos casos, oftalmopatia. (McKENNA, 2001; WEETMAN, 2000).

A DG é comum na população geral, com uma prevalência de 0,5% a 1% e uma forte predominância no sexo feminino (5 a 10:1) (VANDERPUMP & TURNBRIDGE, 1999). Um componente genético da doença foi sugerido devido à maior prevalência da doença entre familiares de portadores da DG e em gêmeos. (WEETMAN, 2001; DAVIES, 1998; GOUGH, 2000; STENSZKY et al., 1985; BRIX et al., 2001).

As características imunológicas da DG incluem infiltração linfocítica da glândula tireóide e a presença de auto-anticorpos contra a tireoglobulina, a peroxidase tireoidiana e contra o receptor do hormônio estimulador da tireóide (tirotofina ou TSH) – (WEETMAN, 2001 & GOUGH, 1999). Os anticorpos anti-receptor de TSH estimuladores da tireóide são característicos da doença, presentes em mais de 95% dos pacientes e estão envolvidos primariamente no desenvolvimento da doença (McIVER & MORRIS, 1998). Os anticorpos estimuladores da tireóide (*thyroid-stimulating antibodies – TSAb*) se ligam aos receptores de TSH, ativam a adenilciclase, aumentam a taxa de síntese e secreção de hormônio tireoidiano, induzem ao aumento da glândula e aumentam a sua vascularização. (REES, McLACHLAN & FURMANIAK, 1988). As opções terapêuticas incluem drogas anti-tireoidianas como metimazol e propiltiouracil, tratamento com iodo radioativo e tireoidectomia parcial (McKENNA, 2001).

A TH é uma forma de hipotireoidismo auto-imune, descrita pela primeira vez por Hakaru Hashimoto em 1912 e é reconhecida atualmente como a principal causa de tireoidite crônica auto-imune (DAYAN & DANIELS, 1996). Os pacientes com TH podem apresentar sintomas de hipotireoidismo incluindo intolerância ao frio, lentidão cognitiva, apatia, pele seca, queda de cabelo e constipação. Alguns pacientes podem, assim como os portadores da DG, exibir bócio, além de infiltrado tireoidiano linfocitário e auto-anticorpos contra tireoglobulina e peroxidase tireoidiana. (WEETMAN, 2001).

Esta resposta inflamatória autoimune também é específica da tireóide e sua prevalência é estimada em 0,7% da população geral, com uma incidência de 22 novos casos por 100.000 habitantes por ano nos EUA (BARBESINO & CHIOVATO, 2000). Assim como na DG, existe forte predominância no sexo feminino e a doença tende a se manifestar mais freqüentemente após os 50 anos (BARBESINO & CHIOVATO, 2000; BAGCHI, BROWN & PARISH, 1990). Tipicamente, o tratamento para o hipotireoidismo

auto-imune se dá com reposição de levotiroxina (DAYAN & DANIELS, 1996). Também há maior incidência da doença entre familiares de portadores da TH, o que também fornece evidências da presença de componente genético na etiopatogenia da doença.

O hipotireoidismo sintomático ou subclínico está presente em 30-40% dos indivíduos afetados e em cerca de 10% pode haver tireotoxicose transitória inicial. Em 70-90% dos pacientes, anticorpos anti-peroxidase tireoidiana (anti-TPO) são positivos (SCHERBAUM & PASCHKE, 1995). Com o desenvolvimento de ensaios mais sensíveis para detecção de TRAbs conseguiu-se demonstrar que até 12% dos pacientes com TH são TRAb-positivos (MELLER et al., 2000; CASTAGLIOLA et al., 1999).

A tireoidite linfocítica crônica auto-imune é uma forma de doença tireoidiana auto-imune e uma doença órgão-específica mediada por células T com duas formas clínicas, a forma com bócio ou hipertrófica e a forma sem bócio ou atrófica. Na Europa Central, a forma atrófica parece ser mais comum do que a variante hipertrófica que é a tireoidite de Hashimoto *sensu strictu*. Em ambas as formas, existe infiltração linfocitária destrutiva da glândula tireóide. (MELLER & BECKER, 2002). Análises imunogenéticas sugerem que existem algumas diferenças entre a tireoidite com e sem bócio e que possivelmente elas representam entidades distintas (MOENS & FARID, 1978; WEISSEL et al, 1980; THOMSEN et al., 1983). ZANTUT-WITTMANN et al. (2004) realizaram análise genotípica de pacientes com tireoidite auto-imune de uma população brasileira com ambas as formas da doença e encontraram algumas diferenças genotípicas nas duas formas da doença. Foi detectada nesse estudo uma forte associação com os alelos DRB1*04 e DQB1*03 do complexo de histocompatibilidade principal e a forma atrófica da doença que não foi encontrada na forma hipertrófica, o que reforçaria a teoria de que são duas formas distintas da TH.

A análise histológica da tireóide de pacientes com TH também demonstra algumas diferenças: a forma hipertrófica mostra intenso infiltrado linfocitário com a formação de centros germinativos e alterações oxifílicas nos tireócitos, enquanto que a fibrose ao redor do infiltrado linfocítico predomina na forma atrófica (HAYASHI, TAMAI & FUSAKA, 1985).

1.3 - Padrão da Doença Auto-imune Tireoidiana na Ultra-Sonografia e na Cintilografia Tireoidiana com Radioiodo ou Pertecnetato-^{99m}Tc

A ultra-sonografia da tireóide pode ser útil no diagnóstico das DAT, uma vez que normalmente, pacientes com doenças autoimunes da tireóide demonstram à ultra-sonografia, tireóide de padrão heterogêneo e hipocogênico (VITTI et al., 1994; PEDERSEN et al., 1998). Meller et al demonstraram que 92% dos pacientes com tireoidite auto-imune e 86% dos pacientes com DG apresentam esse padrão ultra-sonográfico (MELLER et al., 2000). Bócio pode ou não estar presente tanto na DG quanto na tireoidite auto-imune.

O estudo com color-Doppler pode demonstrar aumento difuso do fluxo sanguíneo, especialmente na doença de Graves (HOGDSON et al., 1988).

A principal característica da DG à cintilografia é a intensa captação difusa e homogênea do radioiodo e do pertecnetato-^{99m}Tc pela glândula tireóide com baixa radiação de fundo (BECKER & WOLF, 1994). Nódulos tireoidianos em pacientes com DG são mais comuns do que se supunha anteriormente e podem representar uma neoplasia tireoidiana maligna ou um adenoma hiperfuncionante co-existent (síndrome de Marine-Lenhart).

Estudos prévios mostraram que 3,8% dos pacientes com DG submetidos a tireoidectomia total apresentavam carcinoma de tireóide associado e que 15-19 % dos nódulos “frios” em pacientes com DG são neoplásicos. (KRAIMPS et al., 2000; CARNELL & VALENTE, 1998).

Em pacientes com tireoidite auto-imune, a cintilografia de tireóide pode apresentar padrões muito variáveis. Ramtoola et al. (1988) demonstraram que na cintilografia de tireóide com radioiodo ou pertecnetato-^{99m}Tc, a tireoidite auto-imune pode mimetizar qualquer das anormalidades tireoidianas e que os pacientes com tireoidite auto-imune não apresentam padrão cintilográfico específico. A captação tireoidiana global pode estar normal, reduzida ou elevada e nesse último caso, sugerir DG. Em alguns pacientes, o padrão cintilográfico pode ainda evidenciar bócio multinodular com nódulos “frios” ou “quentes” (MELLER et al., 2002).

Meller et al (2000) demonstraram que em 135 pacientes portadores de tireoidite auto-imune, 46% dos pacientes demonstraram distribuição heterogênea do traçador e captação reduzida, enquanto que 39% das cintilografias demonstraram distribuição e captação do traçador normais. Em 15% dos casos, houve hiper captação difusa ou unifocal.

Embora o valor de captação de radioiodo ou de pertecnetato-^{99m}Tc não possa diferenciar DG de TH em muitos dos casos, a captação pode ser de fundamental importância se houver tireotoxicose (clínica ou sub-clínica) combinada com tireóide hipocogênica em pacientes com anti-TPO positivo, independentemente dos valores de TRAb. Meller et al. (2000), compararam os valores de captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc de pacientes com DG recém-diagnosticada com pacientes com tireoidite auto-imune (TH) e com tireotoxicose subclínica ou manifesta. Os valores de captação de pacientes com tireoidite auto-imune foram significativamente mais baixos ($p < 0,05$; mediana 0,9%, valor mínimo de 0,1% e máximo de 3,2%) do que aqueles observados nos pacientes com DG (mediana 5,7%, valor mínimo de 1,9% e máximo de 28,3%). Assim, o valor de captação pode ser utilizado no auxílio ao diagnóstico diferencial destas duas condições. Adicionalmente, reveste-se de importância clínica já que a remissão espontânea, sem a necessidade de tratamento específico, provavelmente ocorrerá nos casos de tireoidite auto-imune (TH) apresentando uma fase tireotóxica..

Esses achados podem ser explicados em nível molecular pelas diferenças na expressão da *NIS*. O tecido tireoidiano normal exibe expressão heterogênea da proteína *NIS* que se concentra na membrana baso-lateral dos tireócitos. Como demonstrado por Joba et al. (1999), a expressão da proteína da *NIS* e de seu RNA mensageiro está aumentada em 3 a 4 vezes na DG. Isto é considerado reflexo da ativação do ciclo do AMPc pelos TRAbs. A captação aumentada de pertecnetato-^{99m}Tc nesse grupo representa, portanto, um estímulo autoimune TSH não-dependente do *clearance* de iodo.

A captação reduzida em pacientes com tireoidite auto-imune pode ser explicada por diversos fatores. Na TH, a agressão imunológica parece ser tipicamente mais intensa e destrutiva ao invés de estimulatória, como ocorre na DG, e a diferença é mais provavelmente devida às características da resposta imune. Uma causa de hipotireoidismo atrófico é o desenvolvimento de anticorpos bloqueadores do estímulo à tireóide - *thyroid*

stimulation blocking antibodies (TSBAb), os quais como o próprio nome diz, impedem a ligação do TSH aos seus receptores impedindo o estímulo às células tireoidianas, resultando em hipotireoidismo. Apesar da expressão da *NIS* não estar reduzida em pacientes com tireodite auto-imune, algumas citocinas que exercem importante papel no desenvolvimento de processos inflamatórios suprimem a função da *NIS* e, assim, também reduzem a captação de iodo (HILDITCH et al., 1982; SPITZWEG et al., 1999).

1.4 - Outros Radiofármacos Utilizados na Avaliação de Doenças da Tireóide

O cloreto de tálio-201 é usado principalmente em estudos de perfusão e de viabilidade miocárdica, mas a observação de que sua biodistribuição normal inclui a tireóide o torna um potencial radiofármaco para avaliação da tireóide. O tálio é um elemento metálico do grupo IIIA da tabela periódica, tem propriedades biológicas semelhantes ao potássio e a sua captação para o meio intracelular é dependente do sistema de transporte sódio-potássio ATPase. A captação do traçador está relacionada à distribuição do potássio e pode ocorrer na tireóide normal e em anormalidades tireoidianas (nódulos tireoidianos malignos e benignos e na tireoidite) (VOORMAN et al., 1988), assim como em metástases de neoplasias não tireoidianas (WILSON et al., 1990) e tireoidianas. O tálio tem sido, por isso, utilizado no seguimento pós-cirúrgico de pacientes com metástases de carcinoma de tireóide que não apresentam captação de radioiodo (OCHI et al., 1982; EL-DESOUKI, 1991; HARDOFF, BARON & SHEINFELD, 1991; RAMANNA, WAXMAN & BRAUNSTEIN, 1991).

O uso da cintilografia de tireóide com tálio-201 foi preconizado por alguns autores para diferenciar nódulos tireoidianos malignos de benignos (KOIZUMI et al., 1993; EL-DESOUKI, 1991, OCHI et al., 1982). A cintilografia de tireóide com tálio-201 não requer a suspensão de medicamentos e nem preparo com dieta pobre em iodo (NAKAHARA et al., 1996). Entretanto, esse agente não é amplamente disponível, tem alto custo, resulta em maior exposição à radiação para o paciente e em imagens de menor qualidade, quando comparado aos radiofármacos marcados com tecnécio-99m.

O DMSA-V-^{99m}Tc e o octreotide-¹¹¹In podem ser utilizados na avaliação de carcinomas diferenciados e medulares da tireóide. (CLARK, 1991; LASTORIA, VERGARA & VARELLA, 1993; KRENNING et al., 1993; TENENBAUM et al., 1995). Entretanto, esses radiofármacos não apresentam captação significativa na tireóide normal. Foi descrito o uso de octreotide-¹¹¹In na avaliação de pacientes com DG, em particular, para se verificar a atividade da oftalmopatia nessa doença (COLAO et al., 1998).

O uso de sestamibi-^{99m}Tc também já foi amplamente descrito na avaliação de anormalidades neoplásicas da tireóide. (MAUREA et al., 1994; YEN et al., 1994; DADPARVAR et al., 1995; NEMEC et al., 1996).

1.5 - Captação Tireoidiana de Sestamibi – ^{99m}Tc

O sestamibi-^{99m}Tc (2-metoxiisobutil isonitrila-^{99m}Tc) é um cátion monovalente lipofílico cuja principal aplicação em medicina nuclear é na realização da cintilografia de perfusão miocárdica (JONES & HENDEL, 1993). Entretanto, outras aplicações clínicas têm sido propostas, como na cintilografia de paratireóides (TAILLEFER et al., 1992), da mama (KHALKHALI et al., 1995) e em estudos de viabilidade tumoral (SÖDERLUND et al., 1997).

A glândula tireóide faz parte da biodistribuição de sestamibi-^{99m}Tc e pode, potencialmente, ser estudada com esse radiofármaco. A biocinética do sestamibi-^{99m}Tc é caracterizada por rápido clareamento sanguíneo e, conseqüentemente, pela captação precoce pelos órgãos-alvo (SAVI et al., 1989).

O exato mecanismo de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc não está completamente compreendido. O mecanismo mais aceito de captação de sestamibi-^{99m}Tc pelas células miocárdicas envolve difusão passiva do traçador através das membranas plasmática e mitocondrial. Em condições normais, existe um forte potencial negativo transmembrana que promove concentração do agente na matriz interna da mitocôndria (ERDIL et al., 2000). Quando os potenciais da membrana plasmática e mitocondrial são despolarizados ocorre inibição da captação e da retenção de sestamibi-^{99m}Tc. Quando,

por sua vez, os potenciais das membranas plasmática e mitocondrial são hiperpolarizados existe captação e retenção celular aumentados de sestamibi-^{99m}Tc. Assim, alterações metabólicas podem teoricamente resultar em redução ou aumento da captação de sestamibi-^{99m}Tc independentemente do fluxo sanguíneo.

O sestamibi-^{99m}Tc é captado pelo tecido tireoidiano normal e também por neoplasias primárias e metástases de carcinoma de tiróide. Földes e colaboradores (FÖLDES, 1992) propuseram que o aumento dos níveis plasmáticos de TSH e a administração de TRH causam acentuado aumento na captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em camundongos, enquanto outros investigadores relataram que a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc não é dependente da estimulação por TSH e ocorre mesmo em tecido tireoidiano suprimido (RAMANATHAN et al., 1990; KAO et al., 1991).

Essa controvérsia é, em parte, consequência da inexistência na literatura de dados consistentes a cerca da biocinética da captação tireoideana de sestamibi-^{99m}Tc em indivíduos normais e, também, da ausência de definição de valores normais de captação desse traçador.

1.6 - Revisão da Literatura

1.6.1 - Aplicações do Sestamibi-^{99m}Tc em Patologias Tireoidianas

Savi e colaboradores (1989) descreveram a biodistribuição do sestamibi-^{99m}Tc em humanos. Na época, o sestamibi-^{99m}Tc era um novo traçador considerado apenas promissor para a realização da cintilografia de perfusão miocárdica. Em seu artigo, os autores relatavam que o sestamibi-^{99m}Tc é captado por vários outros órgãos além do miocárdio, como, por exemplo, plexo coróide, glândulas salivares, fígado e musculatura esquelética, e que apresenta eliminação hepato-biliar para vesícula biliar e alças intestinais, além de eliminação urinária. Descreveram também a captação tireoidiana desse traçador.

Também em 1989, Coakley e colaboradores compararam o sestamibi-^{99m}Tc e o tálio-201 em 5 pacientes com hiperparatireoidismo. Na época, a técnica padrão de cintilografia de paratireóides utilizava tálio-201 (COAKLEY et al., 1989).

Eles descreveram que o sestamibi-^{99m}Tc foi capaz de identificar as paratireóides anormais nos cinco pacientes e que apresentou captação mais intensa nas glândulas paratireóides do que o cloreto de tálio-201. Esses autores concluíram que a maior captação de sestamibi-^{99m}Tc e as características físicas ideais do tecnécio-99m para obtenção de imagens cintilográficas poderiam resultar na substituição do cloreto de tálio-201 pelo sestamibi-^{99m}Tc na localização rotineira pré-operatória de doenças paratireoidianas. Isso, de fato, aconteceu e hoje a literatura médica conta centenas de artigos descrevendo aplicações da cintilografia de paratireóide com sestamibi-^{99m}Tc que se tornou o traçador de escolha em substituição ao tálio-201 para a pesquisa de adenoma e hiperplasia de paratireóides. Muito do que se sabe sobre a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc e sua biocinética foi resultado da ampla utilização do sestamibi-^{99m}Tc nessa aplicação.

Em 1992, por exemplo, Taillefer e colaboradores, descreveram o estudo com sestamibi-^{99m}Tc em duas fases para detectar e localizar adenomas de paratireóide com a aquisição de imagens precoces (15 minutos após a injeção) e tardias (2 a 3 horas após a administração). Eles definiram como positivo o estudo em que se detecta uma área focal de captação aumentada que persiste nas imagens tardias, em oposição à captação no tecido tireoidiano normal que se reduz progressivamente com o passar do tempo. Os autores concluíram que o estudo com imagens precoces e tardias permite diferenciar tecido tireoidiano normal de adenomas de paratireóides em pacientes com hiperparatireoidismo primário (TAILLEFER et al., 1992).

A partir daí, os protocolos de aquisição da cintilografia de paratireóides passaram a incluir a imagem tardia, reconhecendo um aspecto da biocinética da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc que é seu progressivo clareamento tireoidiano.

Em 1991, Civelek e colaboradores, preocupados com a exposição à radiação da glândula tireóide em pacientes submetidos a múltiplos estudos de perfusão miocárdica, realizaram a administração prévia de 0,6 a 0,8 gramas de perclorato de potássio e concluíram que o uso do perclorato não inibe a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. Os autores concluíram que esse achado sugeria que a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc traçador não é mediada pelo mesmo mecanismo de captação tireoidiana que o iodeto (CIVELEK et al., 1991).

Nesse mesmo ano, Kao e colaboradores acrescentaram novas evidências a esse achado ao descreverem um caso de nódulo autônomo tóxico de tireóide com tecido tireoidiano funcionalmente suprimido o qual foi demonstrado pela cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc, sem a necessidade de estímulo com TSH. Nesse paciente, o tecido tireoidiano extra-nodular, funcionalmente suprimido, não apresentou captação de iodeto-¹²³I. Os autores sugeriram que o sestamibi-^{99m}Tc poderia ser um substituto para a cintilografia de tireóide convencional utilizando iodeto-¹²³I para visualizar tecido tireoidiano normal, mas suprimido, sem a necessidade de realizar estímulo com TSH e que a captação de sestamibi-^{99m}Tc, ao contrário da captação tireoidiana de radioiodo ou de pertecnetato-^{99m}Tc, não seria dependente dos níveis de TSH. (KAO et al, 1991) Esse achado foi reproduzido por outros autores (VATTIMO, BERTELLI & BURRONI, 1992; ERDIL et al., 2000).

Outras aplicações da cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc em endocrinologia e, em especial, em doenças tireoidianas foram também relatadas e estudadas. Em 1991, Briele e colaboradores (BRIELE et al., 1991) estudaram 12 pacientes com suspeita de recorrência ou metástases à distância de carcinoma diferenciado de tireóide e compararam a capacidade do tálio-201 e do sestamibi-^{99m}Tc em detectar essas alterações e concluíram que as imagens tomográficas (*SPECT*) de sestamibi-^{99m}Tc apresentaram maior qualidade do que as de tálio-201, especialmente em lesões situadas profundamente e, por isso, o sestamibi-^{99m}Tc poderia ser um agente alternativo promissor no seguimento de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide.

De fato, outros autores (SRIPRAPORN et al., 2002; YU et al., 1999; CASARA & RUBELLO, 2000) publicaram estudos da aplicação do sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide. Foi mostrado que esse radiofármaco é particularmente útil em pacientes com níveis aumentados de tireoglobulina e pesquisa de corpo inteiro (PCI) com iodeto negativa ou com PCI com iodeto negativa e anticorpos anti-tireoglobulina positivos (HSU et al., 2003; ALMEIDA-FILHO et al., 2000) e destacaram a vantagem de não ser necessário suspender a reposição hormonal, ao contrário do que ocorre quando se realizam estudos com iodeto-¹²³I ou iodeto-¹³¹I.

Em 1993, Szybinski e colaboradores e Földes e colaboradores (SZYBINSKI et al., 1993; FÖLDES, LEVAY & STOTZ, 1993) propuseram a utilização da cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc em pacientes portadores de nódulos tireoidianos “frios” à cintilografia com radioiodo ou pertecnetato-^{99m}Tc para permitir diagnóstico precoce de neoplasia tireoidiana, mas ambos relataram a ocorrência de resultados falso-positivos, principalmente em adenomas foliculares, o que limitou o uso rotineiro dessa técnica.

Em 1995, Korbin e colaboradores revisaram 507 cintilografias de mama com sestamibi-^{99m}Tc e detectaram que em 34 pacientes, a glândula tireóide parecia anormal. Os autores investigaram as causas para esses achados. Um nódulo “frio” foi detectado e a biópsia mostrou ser um nódulo benigno. Dois casos de tireoidite subaguda e crônica foram identificados. Áreas focais de aumento na captação de sestamibi-^{99m}Tc foram observadas em 8 pacientes e provavelmente representavam adenomas de paratireóide e nódulos únicos ou múltiplos da tireóide. Os demais pacientes apresentam apenas bócio sem outras manifestações clínicas ou laboratoriais. Esses autores concluíram que anormalidades tireoidianas detectadas incidentalmente à cintilografia mamária com sestamibi-^{99m}Tc devem ser avaliadas cuidadosamente e correlacionadas com dados clínicos. (KORBIN et al., 1995).

Em 1998, Alonso e colaboradores, estudaram 32 pacientes do sexo feminino que haviam apresentando captação tireoidiana acentuadamente reduzida de pertecnetato-^{99m}Tc. As causas para a intensa hipocaptação de pertecnetato-^{99m}Tc foram uso de drogas ricas em iodo (n=15), terapia supressiva com T₄ (n=11), tireoidite subaguda (n=5) e infiltração tumoral maciça (n=1). Essas pacientes foram submetidas à cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc e os achados cintilográficos foram correlacionados à ultra-sonografia cervical, dosagem sérica de TSH e eventuais achados cirúrgicos. Ao contrário da cintilografia com pertecnetato-^{99m}Tc, a cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc foi capaz de demonstrar, nessas pacientes, tireóides de tamanhos qualitativamente normais (n=4), bócios difusos (n=8), bócios multinodulares (n=17) e bócios uninodulares (n=3), além de nove casos de bócio mergulhante. A ultra-sonografia foi concordante com a cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc em 29 dos 32 pacientes na avaliação do volume e estrutura, mas não foi capaz de demonstrar o tecido tireoidiano subesternal. E, por fim, os

autores sugerem que a cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc pode contribuir para o diagnóstico de doenças tireoidianas e para o planejamento terapêutico em pacientes com hipocaptação tireoidiana difusa de pertecnetato-^{99m}Tc. (ALONSO et al., 1998)

Poucos relatos ou artigos na literatura avaliaram a utilização da cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc em outras doenças benignas da tireóide, notadamente nas duas mais freqüentes formas de doença auto-imune tireoidiana: DG e TH.

1.6.2 - Captação Tireoidiana de Sestamibi-^{99m}Tc em Portadores de Hipertireoidismo Auto-imune (Doença de Graves)

O comportamento funcional da tireóide em relação à captação de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com hipertireoidismo se encontra pouco estudado.

Em 1993, Kao e colaboradores estudaram 10 voluntários normais e 14 pacientes com hipertireoidismo e demonstraram haver correlação ($r = 0,79$) entre a captação de 30 minutos de sestamibi-^{99m}Tc e a captação de iodeto-¹³¹I e também que a captação de sestamibi-^{99m}Tc foi significativamente maior entre os pacientes com hipertireoidismo do que entre os voluntários normais (KAO et al., 1993). Baseados em achados microscópicos, esses autores relataram também que existe um aumento do fluxo sangüíneo e do número de mitocôndrias na tireóide de pacientes com hipertireoidismo. Esses autores propuseram que a maior captação de sestamibi-^{99m}Tc nas tireóides hiperfuncionantes seja devida ao maior conteúdo celular de mitocôndrias, ao maior potencial das membranas plasmática e mitocondrial e, também, a fenômenos indiretos, tais como fluxo sangüíneo tireoidiano aumentado e aumento da permeabilidade capilar.

Mais recentemente, Balan e colaboradores (BALAN, BALTROP & WISHART, 2003) relataram um caso de uma mulher de 64 anos com história de DG e hiperparatireoidismo que foi encaminhada para realizar cintilografia de paratireóides com sestamibi-^{99m}Tc para localização pré-operatória de adenoma da paratireóide. Os autores relataram que, nessa paciente, imagens precoces e tardias apresentaram atraso difuso no clareamento do traçador em ambos os lobos da tireóide. A paciente foi, então, submetida a estudo com pertecnetato-^{99m}Tc que mostrou captação tireoidiana homogênea e difusamente aumentada, compatível com o aspecto cintilográfico do hipertireoidismo causado por DG.

Segundo os autores, houve prolongada retenção do traçador na tireóide com DG e levantou-se a possibilidade de alterações no conteúdo mitocondrial e na expressão da glicoproteína-p serem os responsáveis por esses achados.

A principal vantagem da utilização de sestamibi-^{99m}Tc sobre as cintilografias convencionais com iodeto-¹²³I ou pertecnetato-^{99m}Tc estaria no fato de que a captação desses últimos traçadores sofre influência do uso de drogas anti-tireoidianas e da ingestão de alimentos ricos em iodo. Um estudo (CIVELEK et al., 1991) demonstrou que a administração prévia de perclorato não reduz a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc, sugerindo que a captação não seja mediada pelos mesmos mecanismos de captação de iodeto, o que permitiria a realização da cintilografia sem a necessidade de preparo. Esse preparo, que exige no mínimo 10-15 dias de dieta hipoiodada, torna-se muito mais inconveniente no caso do uso de amiodarona ou contrastes radiológicos iodados. Nessas situações, o tempo de preparo pode prolongar-se por vários meses.

1.6.3 - Captação Tireoidiana de Sestamibi-^{99m}Tc em Portadores de Tireoidite de Hashimoto

A captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com TH é ainda menos estudada do que na DG. Fukuchi et al. (1979) avaliaram a captação de tálio-201 (que apresenta características de biodistribuição semelhantes, porém não idênticas às do sestamibi-^{99m}Tc) em indivíduos sem bócio e em pacientes com vários tipos de bócio, alguns deles com TH e hipotireoidismo primário. Esses autores relataram captação mais acentuada desse traçador nos portadores de bócio (inclusive aqueles com TH) do que nos indivíduos sem bócio (com hipotireodismo secundário, tireoidite subaguda e pessoas normais).

Kresnik et. al (1997), por sua vez, não observaram captação aumentada ou retenção de sestamibi-^{99m}Tc em um paciente que apresentava TH.

Apesar da possível utilidade do sestamibi-^{99m}Tc como radiofármaco alternativo para cintilografia de tireóide em pacientes que não podem aguardar uma dieta de 15 dias - ou 3 meses, no caso do uso de contrastes radiológicos - ou que não podem suspender o uso de amiodarona, não há estudos na literatura padronizando esse método, definindo o tempo ideal de obtenção das imagens após a injeção, definindo valores normais de captação, nem os padrões de imagem e biocinética nas doenças auto-imunes.



2 - HIPÓTESES

- 2.1. É possível definir o tempo ideal entre a injeção e as imagens na cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc e determinar valores normais de referência da captação tireoidiana desse radiofármaco.
- 2.2. A captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc encontra-se alterada e as imagens obtidas com esse radiofármaco apresentam padrão característico nas doenças tireoidianas auto-imunes.



3 - OBJETIVOS

3.1 - Geral

- 1) Avaliar a biocinética da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em indivíduos normais e em portadores de doenças tireoidianas auto-imunes.

3.2 - Específicos

- 1) Investigar a biocinética de captação de sestamibi-^{99m}Tc na tireóide de indivíduos eutireoidianos e em portadores de doenças auto-imunes da tireóide e determinar o tempo de captação tireoidiana máxima de sestamibi-^{99m}Tc, o T_{1/2} de clareamento tireoidiano e os valores de captação tireoidiana desse traçador nesses indivíduos.
- 2) Propor um protocolo otimizado de aquisição para a realização da cintilografia e captação tireoidiana com sestamibi-^{99m}Tc, com os valores de referência obtidos em indivíduos normais.
- 3) Comparar o aspecto cintilográfico e os valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc obtidos em pacientes com DG e TH com os valores de captação e aspecto cintilográfico de voluntários eutireoidianos.
- 4) Comparar o aspecto cintilográfico e os valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc obtidos em pacientes com hipotireoidismo primário por TH na forma atrófica com os valores de captação e aspecto cintilográfico de portadores da forma hipertrófica dessa doença.
- 5) Correlacionar os achados da cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com DG com os achados da cintilografia convencional com pertecnetato-^{99m}Tc e com dados laboratoriais do *status* funcional tireoidiano.
- 6) Correlacionar os achados da cintilografia de tireóide com sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com TH (formas atrófica e hipertrófica) com dados laboratoriais do *status* funcional tireoidiano.



4 - MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e todos os pacientes e voluntários assinaram termo de consentimento pós-informado.

4.1 - Casuística

4.1.1 - Voluntários

Foram estudados 40 voluntários eutireoidianos (16 do sexo masculino e 24 do sexo feminino com idades de 25 a 85 anos – média 48,8 anos e desvio-padrão 14,8 anos), recrutados entre os pacientes submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-^{99m}Tc.

Foram excluídos os voluntários com bócio, antecedentes de bócio, qualquer anormalidade laboratorial que pudesse estar relacionada a doenças da tireóide, uso atual ou pregresso de hormônios tireoidianos ou drogas anti-tireoidianas e os que tivessem usado medicamentos ricos em iodo (amiodarona, por exemplo) ou corticosteróides sistêmicos nos últimos 6 meses.

4.1.2 - Pacientes

Foram estudados 60 pacientes, sendo:

- 1) 30 pacientes com diagnóstico prévio de hipertireoidismo auto-imune - doença de Basedow-Graves (9 do sexo masculino, 21 do sexo feminino com idades entre 16 e 76 anos – média de 40,2 anos e desvio-padrão de 14,7 anos).
- 2) 30 pacientes com hipotireoidismo primário auto-imune – tireoidite de Hashimoto

- 2.1) 15 com a forma atrófica (sem bócio) da TH (todos do sexo feminino, com idades entre 23 e 65 anos – média de 43,2 anos e desvio-padrão de 11,7 anos).
- 2.2) 15 com a forma hipertrófica (com bócio) da TH (14 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com idades entre 23 e 73 anos – média de 49,5 anos e desvio-padrão de 12,5 anos).

Após história clínica e exame físico, que incluiu cuidadosa palpação tireoidiana, todos os indivíduos foram submetidos a coleta sanguínea para dosagem sérica de TSH-us, tiroxina livre (T_{4L}), triiodotironina total (T_3) e anticorpos anti-tireoidianos. A etiologia auto-imune foi caracterizada por elevados níveis de anticorpos anti-peroxidase e/ou anti-tireoglobulina. Os pacientes foram classificados como portadores da forma atrófica ou hipertrófica da TH com base na palpação realizada por dois médicos experientes. Os pacientes com bócio palpável e os pacientes com tireóide não-palpável foram incluídos nos grupos de pacientes com TH na forma hipertrófica ou atrófica, respectivamente. Em 12 pacientes (8 com bócio e 4 com tireóide atrófica), a ultra-sonografia da tireóide estava disponível e revelou um padrão de aumento glandular difuso e heterogêneo no grupo de pacientes com a forma hipertrófica da TH e confirmou as dimensões reduzidas da glândula no grupo com tireóide atrófica.

4.2 - Aquisição e Processamento das Imagens

4.2.1 - Cintilografia e Captação Tireoidiana com ^{99m}Tc -Sestamibi

Todos os pacientes e voluntários foram submetidos a cintilografia e captação tireoidianas com sestamibi- ^{99m}Tc , sem preparo prévio com dieta pobre em iodo. Dezenove pacientes com hipertireoidismo auto-imune foram encaminhados para os exames após a suspensão de pelo menos 15 dias das drogas anti-tireoidianas antes da cintilografia. Os onze pacientes restantes foram avaliados na vigência de tratamento. Doze pacientes com a forma atrófica da TH e 14 pacientes com a forma hipertrófica foram submetidos à cintilografia de tireóide com sestamibi- ^{99m}Tc sob terapia de reposição hormonal com L-tiroxina. Os outros quatro pacientes com TH foram avaliados imediatamente após o diagnóstico e antes do início do tratamento.

Os pacientes e voluntários receberam 370 MBq (10 mCi) de sestamibi-^{99m}Tc por via venosa em um membro superior. As imagens foram adquiridas em uma câmara de cintilação equipada com um colimador de furos paralelos, de baixa energia e alta resolução com zoom 2 e matriz 128x128. Imagens dinâmicas foram obtidas seqüencialmente na razão de 1 imagem a cada 10 segundos por 20 minutos, imediatamente após a injeção do traçador. Essas imagens foram utilizadas para a avaliação da biocinética de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc, T_{1/2} de clareamento e do tempo até captação máxima (Tmax). Após a aquisição, áreas de interesse (ROIs) foram delimitadas ao redor dos contornos da glândula tireóide e uma curva de radioatividade em função do tempo foi obtida. O T_{1/2} e o Tmax foram obtidos desta curva. Imagens estáticas das seringas antes e após a injeção por 2 segundos e na projeção anterior do pescoço por 100.000 contagens 20, 60 e 120 minutos após a injeção de sestamibi-^{99m}Tc foram obtidas para cálculo da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. O colimador foi posicionado a exatos 8,0 cm das seringas ou da pele adjacente à tireóide.

Uma imagem com aproximadamente 100.000 contagens, 5 minutos após injeção, foi extraída das imagens dinâmicas. A captação tireoidiana após 5, 20, 60 e 120 minutos foi obtida pelo método previamente descrito por Maissey e colaboradores (MAISEY, 1973) e simplificado por Ramos e colaboradores (RAMOS et al., 2002). O número de contagens na tireóide foi determinado por uma região de interesse desenhada ao redor dos contornos da glândula tireóide. Outra área de interesse foi desenhada abaixo da glândula tireóide para subtração da radiação de fundo. As contagens nas seringas antes e após a injeção do traçador foram obtidas diretamente das imagens. Todas as contagens foram corrigidas pelo decaimento e pelo tempo de aquisição. A captação tireoidiana foi calculada de acordo com a seguinte equação:

$$CT = \frac{T - RF}{A - D}$$

onde CT = captação tireoidiana; T = contagens na tireóide; RF = contagens de radiação de fundo; A = contagens na seringa antes da injeção do traçador e D = contagens na seringa após injeção do radiofármaco.

A captação tireoidiana após 5, 20, 60 e 120 minutos da injeção de sestamibi-^{99m}Tc, T_{1/2} do clareamento tireoidiano de sestamibi-^{99m}Tc e T_{max} foram comparados entre os grupos. A captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc foi também visualmente e qualitativamente comparada com a captação de sestamibi-^{99m}Tc nas glândulas salivares em todos os pacientes.

4.2.2 - Cintilografia e Captação Tireoidianas de Pertecnetato-^{99m}Tc

Vinte e seis dos trinta pacientes com DG foram submetidos à cintilografia e captação de tireóide com pertecnetato-^{99m}Tc, duas semanas após preparo com dieta pobre em iodo. Imagens estáticas das seringas antes e após a injeção e da projeção anterior do pescoço após 20 minutos da injeção do traçador foram adquiridas e a captação tireoidiana foi calculada usando o mesmo método descrito acima (MAISEY, 1973 e RAMOS et al., 2002).

A captação tireoidiana de 20 minutos de pertecnetato-^{99m}Tc foi comparada à captação tireoidiana de 5, 20, 60 e 120 minutos de sestamibi-^{99m}Tc usando o coeficiente de correlação de Spearman. Os valores de captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc e de sestamibi-^{99m}Tc foram correlacionados com os níveis de TSH, T₄ livre, T₃ e de anticorpos anti-tireoidianos.

4.3 - Dosagens Laboratoriais

As dosagens laboratoriais foram realizadas utilizando-se as seguintes metodologias e valores de referência:

Tiroxina livre (T₄L, Valores de referência: VR= 0,74-2,1 ng% por enzimaimunoensaio, kits GenBio, San Diego, USA)

Tireotrofina ultra-sensível (TSH-us, VR= 0,41-4,15 μUI/ml por enzimaimunoensaio, kits GenBio, San Diego, USA)

Triiodotironina (T_3 , VR = 80 a 200 ng/dl, por enzimaímunoensaio, kits GenBio, San Diego, USA)

Anticorpo anti-tireoperoxidase (AcTPO, VR \leq 35 UI/ml por enzimaímunoensaio fluorimétrico, Dade Behring Inc., Miami-FL, USA)

Anticorpo anti-tireoglobulina (AcTg, VR \leq 115 UI/ml por enzimaímunoensaio fluorimétrico, Dade Behring Inc., Miami-FL, USA).

4.4 - Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva das seguintes variáveis: idade, captação tireoidiana de sestamibi- ^{99m}Tc aos 5, 20, 60 e 120 minutos, Tmax, $T_{1/2}$ e níveis de TSH, T_4 livre e de T_3 em todos os grupos para obtenção da média, mediana, desvio-padrão, valor mínimo, valor máximo, 1º quartil, 3º quartil e 95% de intervalo de confiança. No grupo de pacientes com DG e nos grupos de pacientes com as duas formas de TH, os níveis de anticorpos anti-tireoidianos e, no grupo de pacientes com DG, os valores de captação de pertecnetato- ^{99m}Tc também foram submetidos à análise descritiva.

Teste de Normalidade: Foi usado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para testar se os valores de captação de ^{99m}Tc -sestamibi nos quatro grupos seguem uma distribuição normal versus a hipótese alternativa de que a variável em estudo não segue uma distribuição normal.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os valores de captação de sestamibi- ^{99m}Tc entre um par de grupos; o p-valor foi considerado significativo quando $< 0,05$.

O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para determinar se há correlação linear entre a captação de sestamibi- ^{99m}Tc , Tmax, $T_{1/2}$, níveis séricos de TSH, T_4 livre, T_3 e os níveis de anticorpos antireoidianos nos quatro grupos e entre captação de sestamibi- ^{99m}Tc e a captação de 20 minutos de pertecnetato- ^{99m}Tc . Os parâmetros foram considerados associados quando $r > 0,50$ e $p < 0,05$.



5 - RESULTADOS

Os valores médios, as medianas, desvios-padrão, valores mínimos e máximos, 1º e 3º quartis das idades, valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos da injeção, níveis séricos de TSH, T₃ e T₄L, T_{1/2} do clareamento tireoidiano do sestamibi-^{99m}Tc e do tempo de captação máxima de sestamibi-^{99m}Tc dos quarenta voluntários eutireoidianos estudados estão relacionados na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise descritiva dos resultados obtidos nos 40 voluntários normais.

Variável	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1º Quartil	3º Quartil
Idade (anos)	48,79	51,00	14,77	25,00	85,00	40,00	57,00
Capt.5min (%)	0,13	0,11	0,05	0,06	0,22	0,09	0,16
Capt.20min (%)	0,10	0,10	0,03	0,04	0,18	0,08	0,12
Capt.60min (%)	0,06	0,05	0,02	0,02	0,13	0,04	0,08
Capt.120min (%)	0,03	0,02	0,02	0,01	0,08	0,02	0,04
TSH (μUI/ml)	2,08	1,85	1,00	0,66	4,50	1,31	2,69
T ₃ (ng/dl)	140,60	133,0	30,51	97,00	218,00	115,00	158,25
T ₄ L (ng%)	1,30	1,30	0,17	0,91	1,58	1,20	1,44
T _{1/2} (min)	53,61	36,25	64,48	10,70	408,00	23,88	66,18
T _{max} (min)	5,83	4,50	4,19	0,00	20,00	3,70	7,50

Capt. 5min, Capt 20min, Capt 60 min e Capt 120 min = valor da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em percentual após 5, 20, 60 e 120 minutos, respectivamente; T_{1/2} = tempo necessário em minutos para clareamento de 50% do sestamibi-^{99m}Tc captado pela tireóide; T_{max} = tempo em minutos até a captação tireoidiana máxima de sestamibi-^{99m}Tc.

Entre os 30 pacientes com DG estudados, 21 eram do sexo feminino e 9 do sexo masculino. Os valores médios, medianas, desvios-padrão, valores mínimos e máximos, 1º e 3º quartis das idades, valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos da injeção, níveis séricos de TSH, T₃, T₄L, anticorpo anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina, captação de pertecnetato-^{99m}Tc, T_{1/2} do clareamento tireoidiano de sestamibi-^{99m}Tc e do tempo de captação máxima dos trinta pacientes com hipertireoidismo por DG estão relacionados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise descritiva dos resultados obtidos nos 30 pacientes com hipertireoidismo por DG.

Variável	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	1º Quartil	3º Quartil
Idade (anos)	30	40,23	39,00	14,72	16,00	76,00	28,50	52,00
Capt.5min (%)	30	1,01	0,80	0,62	0,18	2,77	0,54	1,33
Capt.20min (%)	30	0,83	0,60	0,57	0,17	2,60	0,40	1,20
Capt.60min (%)	30	0,57	0,42	0,46	0,09	2,00	0,28	0,88
Capt.120min (%)	29	0,38	0,28	0,35	0,06	1,50	0,14	0,52
TSH (μ UI/ml)	30	0,48	0,01	1,42	0,01	7,10	0,01	0,02
T ₃ (ng/dl)	25	314,90	305,60	155,00	106,00	651,00	190,50	404,70
T ₄ L (ng%)	30	4,14	4,25	2,21	0,57	8,40	2,25	5,48
AcTPO (UI/ml)	30	271,50	57,50	467,90	0,00	1697,00	13,80	300,50
AcTg (UI/ml)	30	195,00	8,00	594,00	0,00	3140,00	0,00	79,00
Capt pert.(%)	30	10,61	9,10	7,73	0,95	33,00	4,47	12,50
T _{1/2} (min)	30	53,93	50,15	26,17	24,10	117,00	34,08	64,47
T _{max} (min)	30	4,72	4,10	2,57	0,63	15,00	3,30	5,55

Capt. 5min, Capt 20min, Capt 60 min e Capt 120 min = valor da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em percentual após 5, 20, 60 e 120 minutos, respectivamente; AcTPO = nível de anticorpo antitireoperoxidase; AcTg = nível do anticorpo antitireoglobulina, Capt. pert (%) = valor da captação tireoidiana de pertechnetato-^{99m}Tc em percentual, aos 20 minutos; T_{1/2} = tempo necessário em minutos para clareamento de 50% do sestamibi-^{99m}Tc captado pela tireóide; T_{max} = tempo em minutos até a captação tireoidiana máxima de sestamibi-^{99m}Tc.

Dezenove dos trinta pacientes listados acima com DG foram estudados após pelo menos 15 dias de interrupção do uso de drogas anti-tireoidianas e os onze pacientes restantes foram estudados na vigência do uso de drogas anti-tireoidianas (metimazol). Os valores médios e os desvios-padrão da idade, captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos de injeção, T_{1/2} e T_{max} em cada grupo estão listados na Tabela 3. O teste estatístico de Mann-Whitney não mostrou diferença estatística significativa entre estes dois grupos, exceto na captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 120 minutos.

Tabela 3 - Captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos de injeção, T_{1/2} and Tmax em pacientes com DG com e sem tratamento com drogas antitireoidianas, expressos em média ± desvio-padrão.

	Sem tratamento média ± DP (n=19)	Com tratamento média ± DP (n=11)	p-valor
Idade (anos)	46±11,7	37,5±15,9	0,1074
Capt.5min (%)	0,84±0,54	1,10±0,67	0,2997
Capt 20min (%)	0,64±0,42	0,93±0,25	0,1753
Capt 60min (%)	0,40±0,29	0,70±0,23	0,0686
Capt 120min (%)	0,21±0,18	0,45 ± 0,14	0,0171
T _{1/2} (min)	41,97±16,05	59,65±29,02	0,0394
Tmax (min)	4,57±1,89	4,81±0,78	0,8729
TSH (μUI/ml)	0,02±0,02	1,27±2,18	0,017
T ₄ L(ng%)	4,99±1,87	2,68±2,02	0,037

DP= desvio-padrão.

Os pacientes portadores de TH foram subdivididos em dois grupos; o primeiro foi formado por 15 pacientes sem bócio palpável (forma atrófica da TH) e o segundo grupo, por 15 pacientes com bócio palpável (forma hipertrófica da TH).

A captação média de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos da injeção, o T_{1/2} e o T_{max} em cada grupo estão relacionados na Tabela 4. O teste estatístico de Mann-Whitney mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos. O valor médio de captação mostrou-se significativamente mais elevado entre os pacientes com a forma hipertrófica quando comparado ao valor médio da captação dos pacientes com a forma atrófica da TH. Não houve diferença estatisticamente significativa na idade, T_{max} e T_{1/2} entre os dois grupos.

Tabela 4 - Captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos de injeção, T_{1/2} and T_{max} em pacientes com as formas atrófica e hipertrófica de TH, expressos em média ± desvio-padrão.

	Forma atrófica média ± DP (n=15)	Forma hipertrófica média ± DP (n=15)	p-valor
Idade (anos)	43,20 ± 11,69	49,47±12,46	0,1663
Capt. 5 min (%)	0,08 ± 0,05	0,37±0,40	0,0087 **
Capt. 20m (%)	0,05 ±0,03	0,29±0,31	0,0059 **
Capt. 60m (%)	0,03±0,02	0,19±0,21	0,0084 **
Capt. 120m (%)	0,02±0,02	0,12±0,14	0,0123 **
T _{1/2} (min)	133,56±157,57	184,74 ± 356,74	0,6152
Tmax (min)	6,10± 4,75	4,67± 2,19	0,2649

DP= desvio-padrão.

A captação de sestamibi-^{99m}Tc obtida entre os voluntários eutireoidianos após 5, 20, 60 e 120 minutos após a injeção seguiu uma distribuição normal segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov (p>0.15). Desse modo, é possível propor um intervalo de valores de referência na forma de média ± 2 desvios-padrão, como demonstra a Tabela 5.

Tabela 5 - Média, desvio-padrão e intervalo média ± 2 desvios-padrão da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc após 5, 20, 60 e 120 minutos da injeção do radiofármaco em voluntários eutireoidianos.

CAPTAÇÃO	MÉDIA(%)	DESVIO-PADRÃO (%)	MÉDIA ± 2 DP(%)
5 minutos	0,13	0,05	0,03-0,23
20 minutos	0,10	0,04	0,02-0,18
60 minutos	0,06	0,03	0,00-0,12
120 minutes	0,03	0,02	0,00-0,07

DP = desvio-padrão. Os valores obtidos após 5 minutos, estão destacados em negrito.

Em todos os voluntários eutireoidianos e em todos os pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo auto-imunes, o valor mais elevado de captação foi obtido após 5 minutos de injeção e todos os valores de captação obtidos subsequentemente mostraram contínuo clareamento do traçador. O tempo médio de captação máxima (T_{max}) foi aproximadamente 5 minutos nos quatro grupos estudados, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - Média e desvio-padrão do T_{max} nos voluntários eutireoidianos, pacientes com DG, THH e THA. T_{max} = tempo de captação tireoidiana máxima de sestamibi- ^{99m}Tc ;

GRUPO	n	Média	DP
		T_{max} (min)	T_{max} (min)
Voluntários eutireoidianos	40	5,83	4,19
Pacientes com DG	30	4,72	2,57
Pacientes com THH	15	4,57	2,19
Pacientes com THA	15	6,10	4,75

DP = desvio-padrão; DG= doença de Graves; THH = forma hipertrófica da tireoidite de Hashimoto; THA = forma atrófica da tireoidite de Hashimoto.

O teste de Mann-Whitney não mostrou diferença estatística significativa entre o T_{max} de voluntários eutireoidianos e pacientes com hipertireoidismo ($p=0.2093$); entre os voluntários eutireoidianos e os portadores das formas atrófica ($p=0.9045$) e hipertrófica da TH ($p=0,2225$).

O teste de Kruskal-Wallis também foi usado para comparar os T_{max} dos quatro grupos de voluntários eutireoidianos, pacientes com hipertireoidismo e pacientes com as formas atrófica e hipertrófica da TH e não mostrou diferença. (Tabela 7)

Tabela 7 - Teste de Kruskal-Wallis para a comparação do T_{max} obtidos nos voluntários eutireoidianos, pacientes com DG e com as formas atrófica e hipertrófica da TH.

Parâmetro	Teste H	G.L.	P-valor
Tempo de captação máxima	1,21	2	0,546

O $T_{1/2}$ médio de clareamento tireoidiano de sestamibi- ^{99m}Tc foi aproximadamente de 53 minutos tanto nos voluntários eutireoidianos como nos pacientes com doença de Basedow-Graves. Os pacientes com TH apresentaram, no entanto, $T_{1/2}$ médio mais prolongado. O valor médio e o desvio-padrão obtidos nos quatros grupos são demonstrados na Tabela 8:

Tabela 8 - Média e desvio-padrão (DP) do $T_{1/2}$ (minutos) de clareamento tireoidiano de sestamibi- ^{99m}Tc entre os voluntários eutireoidianos, pacientes com DG e com as formas atrófica e hipertrófica da TH.

GRUPO	n	Média $T_{1/2}$ (min)	DP - $T_{1/2}$ (min)
Voluntários eutireoidianos	40	53,61	64,48
Pacientes com DG	30	53,93	26,17
Pacientes com THH	15	184,74	356,74
Pacientes com THA	15	133,56	157, 58

A análise estatística pelo teste de Mann-Whitney mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os $T_{1/2s}$ dos voluntários eutireoidianos e dos pacientes portadores de hipertireoidismo por DG ($p=0,9796$) e entre os portadores das formas atrófica e hipertrófica da TH ($p=0,6153$). Os $T_{1/2s}$ dos portadores tanto da forma hipertrófica quanto da forma atrófica da TH foram, no entanto, significativamente mais prologandos do que entre os voluntários eutireoidianos ($p=0,0279$ e $p=0,0095$, respectivamente).

O teste de Mann-Whitney demonstrou diferença estaticamente significativa entre os valores médios de captação aos 5 minutos dos voluntários normais e dos pacientes com hipertireoidismo, essa diferença persistiu aos 20, 60 e 120 minutos ($p=0,0001$ nos quatro tempos). Também foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os valores de captação nos quatro tempos entre os pacientes com a forma hipertrófica e atrófica da TH ($p=0,0003$, $0,0002$, $0,0002$, $0,0001$ para os tempos 5, 20, 60 e 120 minutos, respectivamente).

Não houve diferença significativa dos valores de captação aos 5 minutos obtidos nos pacientes com DG em tratamento quando comparados àqueles obtidos nos pacientes que suspenderam o tratamento por pelos menos 15 dias para a realização do exame (Tabela 3).

Os valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc dos voluntários eutireoidianos se mostraram significativamente inferiores aos observados nos pacientes portadores da forma hipertrófica da TH (p=0,0020, 0,0032, 0,0009 e 0,0004 aos 5, 20, 60 e 120 minutos, respectivamente) e superiores aos observados entre os pacientes com a forma atrófica da TH (p=0,0020, 0,0001, 0,0005, e 0,0030 aos 5, 20, 60 e 120 minutos, respectivamente).

5.1 - Correlação entre a Biocinética De Sestamibi-^{99m}Tc e Outros Parâmetros (TSH, T₄L, T₃, Anticorpos Antitireoidianos e Captação de Pertecnetato-^{99m}Tc) nos Pacientes com Doença de Graves

Como os valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc obtidos no grupo de pacientes com DG não seguiram uma distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov (p<0,05), o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para determinar se houve associação entre as variáveis pesquisadas neste grupo de pacientes.

No grupo de pacientes com DG, houve moderada correlação entre os valores de captação de sestamibi-^{99m}Tc com os níveis séricos de T₃ e T₄L e com a captação de pertecnetato-^{99m}Tc, como demonstrado na Tabela 9. Não houve correlação significativa com os níveis séricos de TSH ou de anticorpos antitireoidianos. O T_{max} e o T_{1/2} também não se correlacionaram a nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 9 - Coeficientes de correlação de Spearman entre os parâmetros de biocinética da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc (captação aos 5, 20, 60 e 120 minutos, T_{max}, T_{1/2}), captação tireodiana de pertecnetato-^{99m}Tc (Pert) aos 20 minutos e as dosagens laboratoriais de TSH, T₃, T₄L, anticorpos antitireoperoxidase (AcTPO) e antitireoglobulina (AcTg).

	TSH	T ₃	T ₄ L	AcTPO	AcTg	Pert	T _{max}	T _{1/2}
5min	0,00086	0,58462	0,54308	-0,24491	0,19112	0,68494	-0,24125	0,09069
20min	0,00972	0,56879	0,54448	-0,30421	0,10775	0,62708	-0,20520	0,16251
60min	-0,05903	0,59742	0,57375	-0,40686	0,10918	0,62704	-0,23849	0,28556
120min	-0,04727	0,64767	0,63238	-0,47004	0,09700	0,51958	-0,17344	0,38782
T _{max}	0,11699	-0,07758	-0,00502	0,28108	-0,20603	-0,19002	-----	0,22065
T _{1/2}	-0,03516	0,22008	0,33274	-0,30982	-0,27992	-0,07488	0,22065	-----
Pert	-0,24778	0,66167	0,43051	-0,19037	0,34116	-----	-0,19002	-0,07488

Considerando que os parâmetros foram considerados associados quando $r > 0,50$ e quando $p < 0,05$, é interessante observar que o coeficiente de correlação entre a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc e os níveis séricos de T₄L foi superior, nos quatro momentos, ao coeficiente de correlação entre a captação de pertecnetato-^{99m}Tc e os níveis de T₄L. Além disso, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc aos 5 minutos apresentou o mais elevado coeficiente de correlação com o valor de captação de pertecnetato-^{99m}Tc entre os quatro tempos de captação pesquisados ($r = 0,68$).

5.2 - Correlação entre a Biocinética de Sestamibi-^{99m}Tc e Parâmetros Laboratoriais (TSH, T₄L, T₃ e Anticorpos Antitireoidianos) nos Pacientes com Tireoidite de Hashimoto)

Assim como no grupo de pacientes com DG, os valores de captação obtidos nos grupos de pacientes com doença de TH não seguiram uma distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,05$). Assim, o coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para determinar se houve associação entre as variáveis avaliadas.

No grupo de pacientes com a forma hipertrófica da TH, foi observada moderada correlação entre os valores de captação nos quatro tempos (5, 20, 60 e 120 minutos) e os níveis séricos de TSH e T₄L. Essa correlação não foi evidenciada com os pacientes portadores da forma atrófica da TH. Por outro lado, foi demonstrada correlação entre os níveis séricos de anticorpos antitireoperoxidase e os valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc (20 e 120 minutos) apenas nos pacientes com a forma atrófica da TH (Tabela 10).

Tabela 10 - Coeficientes de correlação de Spearman entre captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc aos 5, 20, 60 e 120 minutos e os níveis séricos de TSH e T₄L e AcTPO em pacientes com TH.

	Captação de sestamibi- ^{99m} Tc							
	5 min		20 min		60 min		120 min	
	THA	THH	THA	THH	THA	THH	THA	THH
TSH	- 0,02	0,66	0,15	0,70	0,04	0,66	0,13	0,61
T ₄ L	- 0,2	- 0,57	- 0,41	- 0,63	- 0,30	- 0,62	- 0,32	- 0,65
AcTPO	0,48	0,22	0,72	0,33	0,47	0,30	0,60	0,35

THA = forma atrófica da tireoidite de Hashimoto; THH = forma hipertrófica da tireoidite de Hashimoto.
AcTPO = anticorpo anti-tireoperoxidase

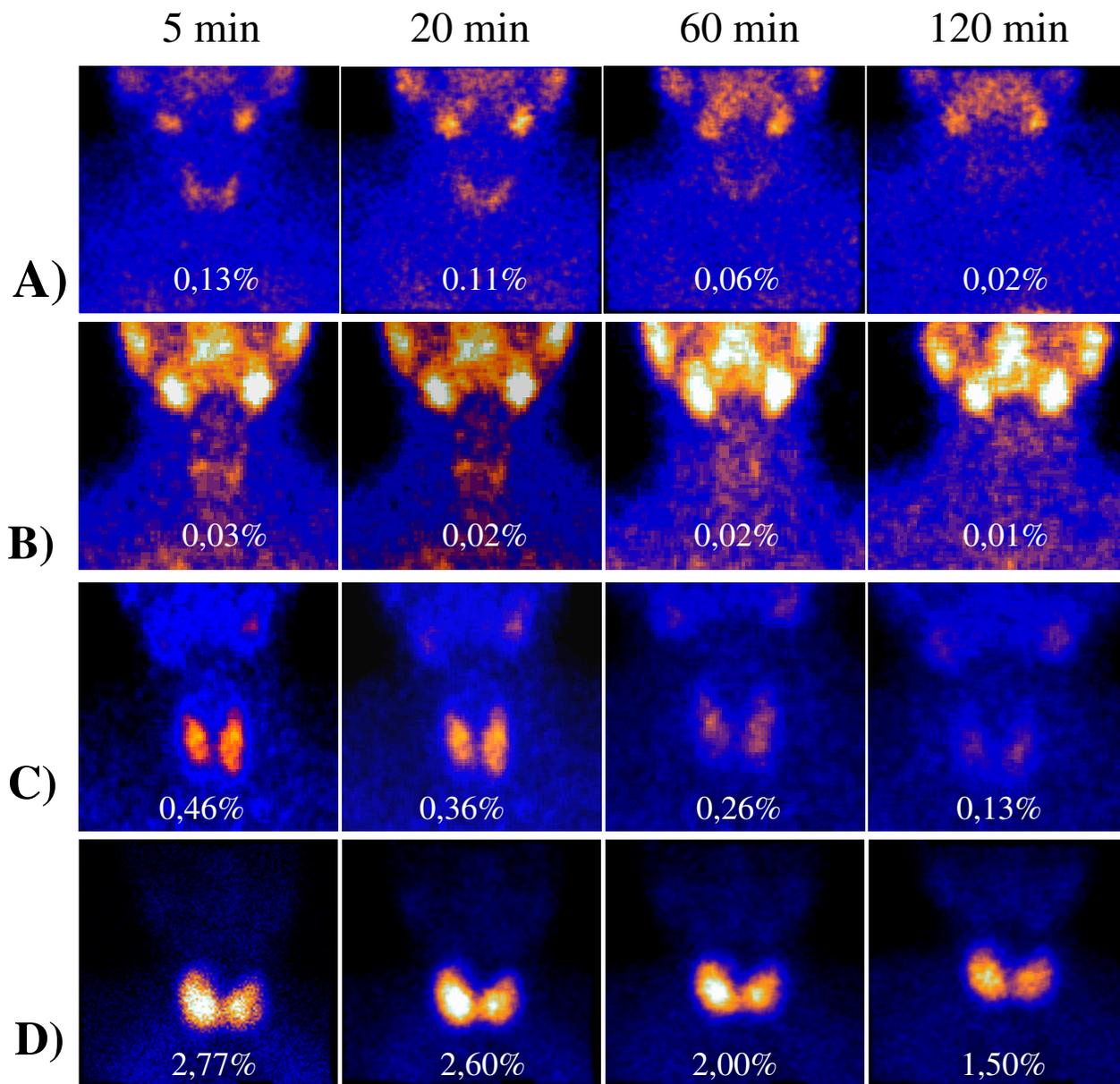


Figura 1 - Exemplos de imagens na projeção anterior da região cervical obtidas após 5, 20, 60 e 120 minutos após a injeção de sestamibi-^{99m}Tc em um voluntário eutireoidiano (A), um paciente com a forma atrófica da tireoidite de Hashimoto (B), um paciente com a forma hipertrófica da tireoidite de Hashimoto (C) e em um paciente com doença de Graves (D), com os respectivos valores de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc.



6 - DISCUSSÃO

Muitos artigos já relataram o acúmulo de sestamibi-^{99m}Tc na tireóide normal e doente (ERDIL et al., 2000, KAO et al., 1993, KRESNIK et al., 1997, KEBAPCI et al., 2004, NAKAI et al., 2003, BOI et al., 2003, WILLIAMS, HILL & SHERIDAN, 2003). Existem, no entanto, poucos artigos na literatura que avaliaram a biocinética de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. São ainda mais raros os artigos que avaliam o comportamento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc na DG e na TH, doenças auto-imunes tireoidianas bastante freqüentes. No presente estudo, foi avaliada a biocinética da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em voluntários eutireoidianos assim como em pacientes com DG ativa e hipotireoidismo por TH.

Kao et al. (1993) calcularam a captação tireoidiana após 30 minutos para comparar a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc entre pacientes com hipertireoidismo e voluntários eutireoidianos. Outros autores recomendaram a aquisição de imagens de 10 a 40 minutos após a injeção de sestamibi-^{99m}Tc para a demonstração de tecido tireoidiano suprimido por nódulos autônomos (ERDIL et al., 2000; KAO et al., 1991; VATTIMO, BERTELLI & BURRONI, 1992). Esses autores, no entanto, não avaliaram a aquisição de imagens mais precoces e não propuseram valores de referência para a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. No estudo atual, foi demonstrado que a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc atinge seu valor mais alto aproximadamente 5 minutos após a injeção nos voluntários eutireoidianos assim como nos pacientes com DG e TH. Assim, o melhor intervalo de tempo entre a injeção do sestamibi-^{99m}Tc e a aquisição das imagens é de cinco minutos para o cálculo da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc e a aquisição das imagens. Além disto, nos 40 voluntários eutireoidianos estudados, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc seguiu uma distribuição normal, o que permitiu a proposição de um intervalo de valores de referência de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc, cinco minutos após a injeção do traçador: $0,13 \pm 0,10\%$ da dose injetada (média \pm 2 desvios padrão).

Na análise da cinética tireoidiana do sestamibi-^{99m}Tc, observou-se que após cinco minutos, houve clareamento progressivo do radiofármaco da glândula em todos os grupos estudados. Nos voluntários eutireoidianos e nos pacientes com DG, o $T_{1/2}$ médio foi de aproximadamente 50 minutos, enquanto que entre os pacientes com as formas atrófica e hipertrófica da TH, o $T_{1/2}$ médio foi significativamente mais prolongado (aproximadamente 130 e 185 minutos, respectivamente). De forma similar, Fukuchi e

colaboradores (FUKUCHI et al., 1979) relataram um clareamento tireoidiano mais lento de tálio-201 em um pequeno número de pacientes com TH comparado a pacientes com outras tireopatias.

Já foi demonstrado que a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc aos 30 minutos pode ser útil para o diagnóstico rápido do hipertireoidismo (KAO et al., 1993). No presente estudo, ficou demonstrado que já após apenas cinco minutos após injeção do traçador, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc é significativamente mais elevada em pacientes com hipertireoidismo do que entre os voluntários eutireoidianos. Essa diferença na captação tireoidiana permanece significativa aos 20, 60 e 120 minutos após a injeção. Além disso, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc evidenciou correlação positiva significativa com os níveis séricos de T₃ e de T₄L e com a captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc aos 20 minutos em pacientes com hipertireoidismo.

A DG é uma doença auto-imune órgão-específica da glândula tireóide. É uma doença comum na população geral com uma prevalência de 0,5-1,0% e uma forte prevalência no sexo feminino (VANDERPUMP & TUNBRIDGE, 1999; WEETMAN, 2001). A DG é caracterizada por um infiltrado linfocítico da glândula e pela produção de autoanticorpos contra receptores do hormônio tireotrófico (TSH-R) (WEETMAN, 2001; GOUGH, 1999), que está presente em mais de 95% dos pacientes com DG ativa (McIVER & MORRIS, 1998). Esses anticorpos são conhecidos como TSAb - anticorpos estimuladores da tireóide e podem mimetizar a função do TSH, estimulando as células tireoidianas (KIM et al., 2000).

A proteína pela qual a tireóide concentra iodeto e pertecnetato, a *NIS* está localizada na membrana basolateral das células foliculares da tireóide. A captação de iodeto é um mecanismo ativo e ocorre com consumo de energia. A expressão da *NIS* é principalmente determinada pelos níveis de TSH (DAI, LEVY & CARRASCO, 1996). O TSAb aumenta diretamente a síntese de hormônios tireoidianos, a expressão da *NIS* e, assim, aumenta a captação tireoidiana de iodeto. O clareamento plasmático de iodeto pela tireóide aumenta da taxa normal de 10-20 ml/min para 40 a centenas de mililitros por minuto (DeGROOT, 2005). Isto pode explicar a captação caracteristicamente elevada de iodeto-¹³¹I e de pertecnetato-^{99m}Tc em pacientes portadores de DG ativa.

A explicação para a captação tireoidiana aumentada de sestamibi-^{99m}Tc, no entanto, não deve envolver diretamente os mesmos mecanismos do aumento da captação tireoidiana de iodeto ou pertecnetato-^{99m}Tc já que o sestamibi-^{99m}Tc não é um substrato da *NIS*. Sabe-se que as alterações histopatológicas mais características da DG são a hipertrofia e a hiperplasia do parênquima tireoidiano. Os achados histológicos principais são o aumento da altura do epitélio, o arredondamento da parede folicular, a hipertrofia do aparelho de Golgi, o maior número de mitocôndrias, e a maior vacuolização do colóide. Todas essas alterações são similares àquelas encontradas na glândula tireoidiana normal cronicamente estimulada por TSH. Há também um infiltrado linfocítico e plasmocitário característico. Esse infiltrado pode ser discreto e difuso por toda a glândula mas de forma mais típica ocorre como agregado de células mononucleares e até como centros linfóides germinativos e sendo, então, classificado como tireoidite. Ocasionalmente, o padrão histológico se sobrepõe àquele encontrado na TH (DeGROOT, 2005).

As explicações mais prováveis para o aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc são baseadas nos achados histopatológicos da DG: número aumentado de mitocôndrias e infiltrado inflamatório. A inflamação geralmente resulta em aumento do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, em maior aporte do traçador para a glândula tireóide. Em relato recente, Hiromatsu et al. (HIROMATSU et al., 2003) também encontraram maior captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com tireoidite subaguda, refletindo provavelmente o processo inflamatório ativo na fase aguda da doença.

O mecanismo mais provável de acúmulo de sestamibi-^{99m}Tc nas diferentes células é sua ligação à matriz interna das mitocôndrias (CARVALHO et al., 1992; BELLER & SINUSAS, 1990). Assim, as células ricas em mitocôndrias, tais como miócitos ou células acometidas por doenças que causem aumento do metabolismo celular e no número de mitocôndrias, como ocorre em algumas neoplasias, apresentam captação celular aumentada de sestamibi-^{99m}Tc (MAFFIOLI et al., 1996). O aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc na DG em atividade (em hipertireoidismo) evidenciado nesse estudo pode ser decorrente do maior número de mitocôndrias nos tireócitos hiperativos e, provavelmente, é um indicador não invasivo de processo inflamatório, da hiperplasia dos tireócitos e, conseqüentemente, da presença de TSAb.

Dezenove dos trintas pacientes com DG foram estudados após pelo menos 15 dias de interrupção do uso de metimazol e os onze pacientes restantes foram estudados na vigência do uso desta droga, sem qualquer interrupção.

Os efeitos das drogas antitireoidianas sobre a captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc e de iodeto-¹³¹I e iodeto-¹²³I persiste bastante controverso. Mas já foi demonstrado que as drogas tireostáticas podem alterar a biocinética do radioiodo na tireóide (BERG et al., 1996; MOKA, VOTH & SCHICHA, 1997). Os pacientes em uso de drogas antitireoidianas normalmente exibem menor captação e menor meia-vida efetiva do radioiodo na tireóide.

Os eventuais efeitos de drogas antitireoidianas sobre a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc não são conhecidos. O T_{max} de sestamibi-^{99m}Tc não foi diferente no presente estudo entre o grupo de pacientes com DG em uso de metimazol e o grupo de pacientes com DG que suspendeu o uso da droga, o que sugere que essa droga não afeta este parâmetro da biocinética tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. Os valores médios de captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc foram mais elevados entre os pacientes que não suspenderam o tratamento quando comparados aos valores obtidos entre aqueles que suspenderam o tratamento, mas só alcançaram diferença estatística aos 120 minutos. O T1/2 de clareamento do radiofármaco foi também significativamente mais prolongado entre os pacientes em uso de drogas antitireoidianas.

Não foi possível determinar se essas diferenças são secundárias a diferentes graus de gravidade da doença entre os dois grupos (grupos não foram pareados quanto à severidade da doença) ou se seriam efeitos diretos ou indiretos da droga.

Houve, no entanto, como esperado, níveis significativamente mais elevados de TSH e mais reduzidos de T₄L entre os pacientes em vigência do uso de metimazol quando comparados àqueles que suspenderam o uso da droga.

O metimazol, assim como as demais drogas antitireoidianas, inibe a ação da peroxidase tireoidiana, causando assim, um defeito de síntese dos hormônios tireoidianos e provocando aumento do TSH. Uma hipótese para a maior captação de sestamibi-^{99m}Tc

entre os pacientes em uso de metimazol poderia estar eventualmente relacionada aos maiores níveis de TSH exibidos por estes pacientes. A influência positiva do TSH na captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc foi observada por Földes et al. (1992). Para comprovar a teoria de que os maiores níveis de TSH estariam relacionados à maior captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc, outros estudos seriam necessários.

Também foi demonstrado nesse estudo que a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc aos 5, 20, 60 e 120 minutos em voluntários eutireoidianos é significativamente inferior à encontrada nos portadores da forma hipertrófica da TH e que é significativamente superior à encontrada nos portadores da forma atrófica da TH. Esse fato não havia sido claramente relatado antes na literatura e está provavelmente relacionado a aspectos fisiopatológicos específicos da TH.

Alguns pacientes com TH desenvolvem a forma hipertrófica da doença enquanto que outros desenvolvem a forma atrófica. Alguns autores já demonstraram diferenças genéticas entre as duas formas (DONIACH, 1981; ZANTUT-WITTMANN et al., 2004) e outros demonstraram que pacientes com a forma atrófica apresentam anticorpos bloqueadores do estímulo tireoidiano (TSBAb) que se ligam ao receptor de TSH (TSH-R), impedindo, assim, a ligação do TSH ao seu receptor, mas sem resultar em estímulo tireoidiano, causando o hipotireoidismo (KOSUGI et al., 1992).

O achado histopatológico essencial da TH é o infiltrado linfocitário em ambas as formas da doença, mas, na forma atrófica, existe fibrose que pode ser extrema e predominante, com pouco tecido tireoidiano remanescente (VOLPÉ, 1986). Esses achados histopatológicos podem explicar porque a captação tireoidiana média de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com a forma atrófica da doença foi significativamente inferior à encontrada nos voluntários eutireoidianos.

Na forma hipertrófica, as células foliculares podem exibir significativo grau de hiperplasia. As células parenquimatosas podem estar aumentadas de volume, com citoplasma eosinofílico e vacuolizado, freqüentemente com núcleo hipercromático. Essas células são conhecidas como células de Hürthle ou de Askanazy e representam um

achado predominante da forma adulta da TH. Essas células, quando observadas à microscopia eletrônica, são caracterizadas por aumento do volume celular e maior número de mitocôndrias, que também apresentam volume aumentado (BASTENIE, & ERMANS, 1972). De fato, foi demonstrado que o carcinoma das células de Hürthle usualmente demonstra maior acúmulo de sestamibi-^{99m}Tc do que outros tipos histológicos de câncer de tireóide e, também, maior acúmulo de sestamibi-^{99m}Tc do que de iodeto-¹³¹I e tálio-201 (YEN et al., 1994). O maior número de mitocôndrias nas células de Hürthle pode ser uma das explicações porque pacientes com a forma hipertrófica da TH exibem captação tireoidiana significativamente mais elevada de sestamibi-^{99m}Tc.

O infiltrado inflamatório tireoidiano nos pacientes com a forma hipertrófica da TH está, também, possivelmente implicado no aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. Existe um grau variado de infiltrado linfocítico na tireóide de pacientes com TH. Processos inflamatórios crônicos, tais como sarcoidose e tuberculose também podem concentrar sestamibi-^{99m}Tc (AKTOLUN & BAYHAN, 1994; ONSEL et al, 1996). A inflamação pode também aumentar o fluxo sanguíneo tireoidiano e a permeabilidade da membrana celular e, conseqüentemente, resultar em aumento do aporte do radiofármaco para o tecido tireoidiano. Hiromatsu et al. (HIROMATSU et al., 2003) relataram que em pacientes com tireoidite subaguda, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc está aumentada e que o clareamento do traçador está prolongado em relação aos indivíduos controles normais, o que sugere que a inflamação por si só pode resultar em aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc. Foi encontrado no presente estudo, também, aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc e clareamento mais prolongado do traçador em pacientes com a forma hipertrófica da TH, achados semelhantes, portanto, ao relatados por Hiromatsu et al. na tireoidite subaguda.

Outro fator que poderia exercer alguma influência na etiologia do aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com a forma hipertrófica da TH é que esses pacientes freqüentemente apresentam defeito secundário de síntese dos hormônios tireoidianos e, caracteristicamente, possuem aumento da captação tireoidiana de iodeto, organificação deficiente, menor produção de hormônios tireoidianos e aumento dos níveis séricos de TSH que (embora não resultem em maior síntese hormonal nesses pacientes)

podem levar a hiperplasia tireoidiana. (ENDO et al., 1996). Essa situação poderia explicar porque foi obtida uma significativa correlação positiva entre os níveis séricos de TSH e a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc e uma correlação negativa entre os níveis de T₄L e a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com a forma hipertrófica da TH.

Pode-se, portanto, considerar dois mecanismos principais para o aumento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc em pacientes com a forma hipertrófica da TH: infiltrado inflamatório e tecido tireoidiano hiperplásico resultante de defeito de síntese e com maior número de células de Hürthle. Na forma atrófica, a fibrose e a destruição celular predominantes resultam em redução da captação.

Com esses achados, pode-se sugerir o sestamibi-^{99m}Tc como traçador alternativo para a cintilografia da glândula tireoidiana em pacientes com DG. A cintilografia tireoidiana com sestamibi-^{99m}Tc não requer preparo prévio com baixa ingesta de iodo e não é influenciada por drogas como a amiodarona e contrastes iodados radiológicos. Além disto, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc é provavelmente menos influenciada pelo uso de hormônio tireoidiano do que a captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc ou de radioiodo.

Estudos adicionais são necessários para maior conhecimento do comportamento da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc no curso da DG para avaliar se a captação tireoidiana está relacionada à atividade da doença e se pode ou não, prever a remissão da doença.



7 - CONCLUSÕES

- 1) A captação tireoidiana máxima de sestamibi-^{99m}Tc ocorre aproximadamente 5 minutos após a injeção tanto em indivíduos eutireoidianos, como em portadores de DG e TH. Esse parece ser o intervalo de tempo ótimo para a aquisição de imagens da tireóide e o cálculo da captação de sestamibi-^{99m}Tc.
- 2) O valor de referência para a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc aos 5 minutos em indivíduos normais é de 0,13% ±0,10%
- 3) A cintilografia e o cálculo da captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc podem diferenciar pacientes eutireoidianos de pacientes com hipertireoidismo por DG, sem a necessidade de preparo com dieta pobre em iodeto.
- 4) Em pacientes com DG, a captação tireoidiana de sestamibi-^{99m}Tc apresenta moderada correlação positiva com os níveis séricos de T₃ e de T₄L e com a captação tireoidiana de pertecnetato-^{99m}Tc.
- 5) Pacientes com a forma hipertrófica da TH mostram captação tireoidiana aumentada de sestamibi-^{99m}Tc.
- 6) Pacientes com a forma atrófica da TH apresentam captação tireoidiana reduzida de sestamibi-^{99m}Tc.



***8 - REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

AKTOLUN, C.; BAYHAN, H. Tc-99m MIBI uptake in pulmonary sarcoidosis. Preliminary clinical results and comparison with Ga-67. **Clin Nucl Med**, 19: 1063-5, 1994.

ALMEIDA-FILHO, P.; RAVIZZINI, G.C.; ALMEIDA, C.; BORGES-NETO, S. Whole-body Tc-99m sestamibi scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **Clin Nucl Med**, 25: 443-6, 2000.

ALONSO, O.; MUT, F.; LAGO, G.; AZNAREZ, A.; NUNEZ, M.; CANEPA, J. et al. 99Tc(m)-MIBI scanning of the thyroid gland in patients with markedly decreased pertechnetate uptake. **Nucl Med Commun**, 19: 257-61, 1998.

BAGCHI, N.; BROWN, T.R.; PARISH, R.F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. **Arch Intern Med**, 150: 785-787, 1990.

BALAN, K.K.; BALTROP, A.H.; WISHART, G.C. Delayed Tc-99m sestamibi washout in graves' disease. **Clin Nucl Med**, 28: 239-40, 2003.

BARBESINO, G.; CHIOVATO L. The genetics of Hashimoto's disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 29: 357-374, 2000.

BASTENIE, P.A.; ERMANS, A.M. Thyroiditis and thyroid function. International Series of Monographs in Pure and Applied Biology. Modern Trends in Physiological Sciences. 1972: 36, Oxford, Pergamon Press.

BECKER D.; CHARKE, N.D.; DWORKIN, H.; HURLEY, J.R.; McDOUGALL, I.R.; PRICE D,C. et al. Procedure guideline for extended scintigraphy for differentiated thyroid cancer: 1.0. Society of Nuclear Medicine. **J Nucl Med**. 37:1269-71, 1996.

BECKER, W.; WOLF F. Thyroid scintigraphy: Tc-99m-pertechnetate and I-123. **Exp Clin Endocrinol**, 102 (Suppl 3): 1-11, 1994.

BECKER, W.; SCHICHA, H. The thyroid. **Eur J Nucl Med**, 29 (Suppl.2): S 401-3, 2002.

BEIERWALTES, W.H. Endocrine imaging in the management of goiter and thyroid nodules: part I. **J Nucl Med**, 32: 1455-61, 1991.

BELLER, G.A.; SINUSAS, A.J. Experimental studies of the physiologic properties of technetium-99m isonitriles. **Am J Cardiol**, 66: 5E-8E, 1990.

BERG, G.E.; MICHANEK, ^aM.; HOLMBERG, E.C.; FINK, M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. **J Nucl Med**, 37:228-32, 1996.

BOI, F.; LAI, M.L.; DEIAS, C.; PIGA, M.; SERRA, A.; UCCHEDDU, A. et al. The usefulness of 99mTc-SestaMIBI scan in the diagnostic evaluation of thyroid nodules with oncocytic cytology. **Eur J Endocrinol**, 149: 493-8, 2003.

BRIELE, B.; HOTZE, A.; KROPP, J.; BOCKISCH, A.; OVERBECK, B.; GRUNWALD, F. et al. A comparison of ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-MIBI in the follow-up of differentiated thyroid carcinomas. **Nuklearmedizin**, 30: 115-24, 1991.

BRIX, T.H.; KYVIK, K.O.; CHRISTENSEN, K.; HEGEDUS, L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. **J Clin Endocrinol Metab**, 86: 930-4, 2001.

CARNELL, N.E.; VALENTE, W.A. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. **Thyroid**, 8: 1079-82, 1998.

CARVALHO, P.; CHIU, M.; KRONAUGE, J.; KAWAMURA, M.; JONES, A.; HOLMAN, B et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99mTc-MIBI in isolated perfused rat hearts. **J Nucl Med**, 33: 1516-1521, 1992.

CASARA, D.; RUBELLO, D. Diagnostic scintigraphy in postoperative staging and follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **Rays**, 25: 207-19, 2000.

CASTANO, L.; EISENBARTH, G.S. Type-1 diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. **Annu Rev Immunol**, 8: 647-79, 1990.

CASTAGLIOLA, S.; MORGENTHALER, N.G.; HOERMANN, R.; BADENHOOP, K.; STRUCK, J.; FREITAG, D. et al. Second generation assay for thyrotropin receptors antibodies has superior sensitivity for Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 90-97, 1999.

CIVELEK, A.C.; DURSKI, K.; SHAFIQUE, I.; MATSUMARA, K.; SOSTRE, S.; WAGNER JR, H.N.; LADENSON, P.W. Failure of perchlorate to inhibit Tc-99m isonitrile binding by the thyroid during myocardial perfusion studies. **Clin Nucl Med**, 16: 358-61, 1991.

CLARK, S.E.M. Radionuclide imaging in thyroid cancer. **Diagnostic Imaging**, 30:43-52, 1991.

COAKLEY, A.J.; KETTLE, A.G.; WELLS, C.P.; O'DOHERTY, M.J.; COLLINS, R.E. ^{99m}Tc-sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. **Nucl Med Commun**, 10:791-4, 1989.

COLAO, A.; LASTORIA, S. FERONE, D., PIVONELLO, R., MACCHIA, P.E., VASSALO, P. et al. Orbital scintigraphy with [111In-diethylenetriamine pentaacetic acid-D-phe1]-octreotide predicts the clinical response to corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab**, 83: 3790-4, 1998.

COLLINS, J.; GOUGH S. Autoimmunity in thyroid disease. **Eur J Nucl Med**, 29 (Suppl.2): S417-24, 2002.

DADPARVAR, S.; CHEVRES, A.; TULCHINSKY, M.; KRISHNA-BRADNATH, L.; KHAN, A.S.; SLIZOFSKI, W.J. Clinical utility of technetium-99m metoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantification. **Eur J Nucl Med**, 22: 1330-8, 1995.

DAI, G.; LEVY, O.; CARRASCO, N. Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter. **Nature**, 379: 458-60, 1996.

DAVIES, T.F. Autoimmune thyroid disease genes come in many styles and colors. **J Clin Endocrinol Metab**, 83: 3391-93, 1998.

DAYAN, C.M.; DANIELS, G.H. Chronic autoimmune thyroiditis. **N Engl J Med**, 335: 99-107, 1996.

DEGROOT, L. J. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Disponível em <http://www.thyroidmanager.org/Chapter10/10-frame.htm>. Acesso em 18.nov.2005.

DONIACH, D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxoedema viewed as separate entities (editorial). **Eur J Clin Invest**, 11: 245-7, 1981.

EL-DESOUKI, M. TI-201 thyroid imaging in differentiating benign from malignant thyroid nodules. **Clin Nucl Med**, 16: 425-30, 1991.

ENDO, T.; KANESHIGE, M.; NAKAZATO, M.; KOHGAI, T.; SAITO, T.; ONAYA T. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. **Bioch Bioph Res Com** 228:199-202, 1996.

ENG, P.H.; CARDONA, G.R.; FANG, S.L.; PREVITI, M.; ALEX, S.; CARRASCO, N. et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. **Endocrinology**, 140:3404-10, 1999.

ERDIL, T.Y.; ÖNCEL, Ç.; KANMAZ, B.; CANER B, SÖNMEZOĞLU K, ÇİFTÇİ I et al. Comparison of 99mTc-Methoxyisobutyl isonitrile and 201Tl Scintigraphy in Visualization of suppressed thyroid tissue. **J Nucl Med**, 41: 1163-67, 2000.

ERMANN, J.; FATHMAN, C.G.. Autoimmune disease: genes, bugs and failed regulation. **Nat Immunol**, 2: 759-761, 2001.

FÖLDES I. Effects of TSH on thyroidal 99mTc MIBI accumulation [abstract]. **Eur J Nucl Med**, 19: 682, 1992.

FÖLDES, I.; LEVAY, A.; STOTZ G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. **Eur J Nucl Med**, 20: 330-3, 1993.

FUKUCHI, M.; KIDO, A.; HYODO, K.; TACHIBANA, K.; ONOUE, K.; MORITA, T. et al. Uptake of thallium-201 in enlarged thyroid glands. Concise communication. **J Nucl Med**, 20: 827-32, 1979.

GOUGH, S.C. The immunogenetics of Graves' disease. **Curr Opin Endocrinol Diabet**: 6: 270-6, 1999.

GOUGH, S.C. The genetics of Graves' disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 29: 255-66, 2000.

HARDOFF, R.; BARON, E.; SHEINFELD, M. Early and late lesion-to-non-lesion ratio of thallium-201-chloride uptake in the evaluation of "cold" thyroid nodules. **J Nucl Med**, 32: 1873-76, 1991.

HARJAI, K.J.; LICATA, A.A. Effects of amiodarone on thyroid function. **Ann Intern Med**, 126: 63-73, 1997.

HAYASHI Y, TAMAI H, FUSAKA S. A long-term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. **J Clin Endocrinol Metab**, 61: 1172-80, 1985.

HEHRMANN, R.; KLEIN, D.; MAYER, D.; PLONER O. Hyperthyreoserisiko bei Kontrastmitteluntersuchungen. **Akt Radiol**, 6: 243-8, 1996.

HILDITCH, T.E.; HORTON, P.W.; MC CRUDEN, D.C.; YOUNG, R.E.; ALEXANDER, W.D. Defects in intrathyroidal binding of iodine and the perchlorate discharge test. **Acta Endocrinol**, 100: 237-44, 1982.

HIROMATSU, Y.; ISHIBASHI, M.; NISHIDA, H.; KAWAMURA, S.; KAKU, H.; BABA, K. et al. Technetium-99 m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. **Endocr J**, 50: 239-44, 2003.

HODGSON, K.W.; LAZARUS, J.H.; WHEELER, M.H.; WOODCOCK, J.P.; OWEN, G.M.; MCGREGOR, A.M. et al.: Duplex scan-derived thyroid blood flow in euthyroid and hyperthyroid patients. **World J Surg**.; 12: 470 – 5, 1988.

HSU, C.H.; LIU, F.Y.; YEN, R.F.; KAO, C.H. Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. **Endocr Res**, 29: 9-15, 2003.

HÜFNER, M. Prävention der jodinduzierten Hyperthyreose. **Akt Endokr Stoffw**, 13: 109-112, 1992.

JOBA, W.; SPITZWEG, C.; SCHRIEVER, K.; HEUFELDER, A.E. Analysis of human sodium/iodide symporter, thyroid transcription factor-1, and paired-box-protein-8 gene expression in benign thyroid diseases. **Thyroid**, 9:455-66, 1999.

JONES, S.; HENDEL, R.C. Technetium-99m tetrofosmin: a new myocardial perfusion agent. **J Nucl Med Technol**, 21: 191-5, 1993.

KAO, C.H.; LIN, W.Y.; WANG, S.J.; YEH, S.H. Visualization of suppressed thyroid tissue by Tc-99m MIBI. **Clin Nucl Med**, 16 : 812-4, 1991.

KAO, C.H.; WANG, S.J.; LIAO, S.Q.; LIN, W.Y.; HSU, C.Y. Quick diagnosis of hyperthyroidism with semiquantative 30-minute technetium-99m-methoxy-isobutyl-isonitrile thyroid uptake. **J Nucl Med**, 34: 71-4, 1993.

KEBAPCI, M.; ENTOK, E.; KEBAPCI, N.; ADAPINAR B. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy. **J Endocrinol Invest**, 27: 24-30, 2004.

KHALKHALI, I.; CUTRONE, J.A.; MENA, I.G.; DIGGLES, L.E.; VENEGAS, R.J.; VARGAS, H.I. et al. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. **Radiology**, 196: 421-6, 1995.

KIM, W.B.; CHUNG, H.K.; PARK, Y.J.; PARK, D.J.; TAHARA, K.; KOHN, L.D. et al. The prevalence and clinical significance of blocking thyrotropin receptor antibodies in untreated hyperthyroid Graves' disease. **Thyroid**, 10:579-86, 2000.

KRAIMPS, J.L.; BOUIN-PINEAU, M.H.; MATHONNET, M.; DE CALAN L.; RONCERAY, J.; VISSET, J. et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. **Br J Surg**, 87: 1111-1113, 2000.

KRENNING EP, KWEKKEBOOM DJ, BAKKER WH, BREEMAN WA, KOOIJ PP, OEI HY et al. Somatostatin receptor scintigraphy with In-111-DTPA-Phe and I-123-Tyr-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. **Eur J Nucl Med**, 20: 716-31, 1993.

KRESNIK, E.; GALLOWITSCH, H.J.; MIKOSCH, P.; GOMEZ, I.; LIND P. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. **J Nucl Med**, 38: 62-5, 1997.

KOIZUMI, M.; TAGUCHI, H.; GOTO, M.; NOMURA, T.; WATARI T. Thallium-201 scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules: a retrospective study of 246 cases. **Ann Nucl Med**, 7: 147-52, 1993.

KORBIN, C.D.; KHALKHALI, I.; CUTRONE, J.A.; DIGGLES, L.; MENA, I. Investigation of abnormal appearing thyroid glands on Tc-99m sestamibi breast scintimammography. **Clin Nucl Med**, 20: 583-6, 1995.

KOSUGI, S.; BAN, T.; AKAMIZU, T.; KOHN, L.D. Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema: These determinants have no homologous sequence on gonadotropin receptors. **Molecul Endocrinol**, 6: 168-180, 1992.

KURTZKE, J.F. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. **Neurology**, 30: 61-79, 1980.

LASTORIA, S.; VERGARA, E.; VARELLA, P. Imaging of differentiated thyroid tumors with Tc-99m (V) DMSA [abstract]. **J Nucl Med**, 34: 12P, 1993.

LAZAR, V.; BIDART, J.M.; CAILLOU, B.; MAHE, C.; LACROIX, L.; FILETTI, S. et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:3228-34, 1999.

MAFFIOLI, L.; STEENS, J.; PAUWELS, E.; BOMBARDIERI E. Applications of 99mTc-sestamibi in oncology. **Tumori**, 82: 12-21, 1996.

MAHLSTEDT, J.; SCHMIDT, H.; JOSEPH K. Untersuchungen zur Verlässlichkeit des ^{99m}Tc -Speichertestes als Schätzer der thyroidalen Stimulation. **Fortschr Röntgenstr**, 131: 536-44, 1979.

MAHLSTEDT, J. Statische und dynamische Schilddrüsenszintigraphie. **Nuklearmedizin**, 9: 15-26, 1986.

MAISEY, M.N.; NATARAJAN, T.K.; HURLEY, P.J.; WAGNER, H.N. JR. Validation of a rapid computerized method of measuring ^{99m}Tc pertechnetate uptake for routine assessment of thyroid structure and function. **J Clin Endocrinol Metab**, 36: 317-22; 1973.

MAUREA, S.; LASTORIA, S.; KLAIN, M. Technetium-99m MIBI scan in the initial evaluation and post-surgical follow-up of thyroid cancer [abstract]. **J Nucl Med**, 35: 166P, 1994.

McIVER, B.; MORRIS, J.C. The pathogenesis of Graves' disease . **Endocrinol Metab Clin North Am**, 27: 73-89, 1998.

McKENNA, T.J. Graves' disease. **Lancet**, 357: 1793-6, 2001.

MELLER, J.; CONRAD, M.; MEYER, P.; ALTENVOERDE, G.; GRUNEWALD, R.W.; LEONHARDT, U. et al. Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei Immunthyreopathien. In: Seibel

Mj, Weinheimer B, Ziegler R, eds. Schilddrüse 1999. Berlin: de Gruyter; 2000: 68-81

MELLER, J.; SCHREIVOGEL, I.; BERGMANN, A.; MORGENTHALER, N.; HÜFNER, M.; BECKER W. Klinische Implikationen eines neuen TSH-Rezeptor-Antikörper Assays (DYNObest, TRAKhuman) bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen. **Nuklearmedizin**, 39: 14-18, 2000.

MELLER, J.; BECKER ,W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. **Eur J Nucl Med**, 29 (Suppl.2): S 425-38, 2002.

MELLER, J.; SAHLMANN, C.O.; SCHREIBER, K.; LEHMANN, K.; MEYER, I.; ALTENVOERDE, G. et al. TcTUs zur Differenzierung einer autoimmunen Hyperthyreose: In-vivo Quantifizierung funktionell intakter Natrium-Iodid Symporter. In **Schilddrüse** 2001. Berlin: de Gruyter; 2002.

MOENS, H.; FARID, N.R. Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-Drw3. **N Engl J Med**, 299: 133-4, 1978.

MOKA, D.; VOTH, E.; SCHICHA, H. Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of ¹³¹I-iodine following radioiodine therapy. **Nuklearmedizin**, 36:87-92, 1997.

NAKAHARA, H.; NOGUCHI, S.; MURAKAMI, N.; HOSHI, H.; JINNOUCHI, S.; NAGAMACHI, S. et al. Technetium-99m-Sestamibi Scintigraphy Compared with Thallium-201 in Evaluation of Thyroid Tumors. **J Nucl Med**, 37: 901-4, 1996.

NAKAI, T.; OKUYAMA, C.; KUBOTA, T.; KOBAYASHI, K.; USHIJIMA, Y.; NISHIMURA T. Detection of parathyroid hyperplasia, lymph node metastasis from thyroid cancer, and thyroid adenomatous hyperplasia using Tc-99m MIBI. **Clin Nucl Med**, 28: 984-5, 2003.

NEMEC, J.; NYVLTOVA, O.; BLAZEK, T.; VICEK, P.; RACEK, P.; NOVAK, Z. et al. Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. **Eur J Nucl Med**, 23: 69-71, 1996.

OCHI, H.; SAWA, H.; FUKUDA, T.; INOUE, Y.; NAKAJIMA, H.; MASUDA, Y. et al. Thallium-201 chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules. **Cancer**, 50: 236-40, 1982.

ONSEL, C.; SONMEZOGLU, K.; CAMSARI, G.; ATAY, S.; CETIN, S.; ERDIL, Y.T. et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in pulmonary tuberculosis. **J Nucl Med**, 37: 233-8, 1996.

PEDERSEN, O.M.; AARDAL, N.P.; LARSEN, T.B.; VARHAUG, J.E.; MYKING, O.; VIK-MO, H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, 8: 647-52, 1998.

RAMANATHAN, P.; PATEL, R.B.; SUBRAHMANYAM, N.; NAYAK, U.N.; SACHDEV, S.S.; RAMAMOORTHY, N. Visualization of suppressed thyroid tissue by technetium-99m-tertiary butyl isonitrile: an alternative to post-TSH-stimulation scanning. **J Nucl Med**, 31: 1163- 65, 1990.

RAMANNA, L.; WAXMAN, A.; BRAUNSTEIN, G. Thallium-201 in differentiated thyroid cancer: comparison with radioiodine scintigraphy and serum thyroglobulin determinations. **J Nucl Med**, 32: 441-6, 1991.

RAMOS, C.D.; ZANTUT-WITTMANN, D.E.; TAMBASCIA, M.A.; ASSUMPCÃO, L.; ETCHEBEHERE, E.C.; CAMARGO, E.E. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [^{99m}Tc] pertechnetate. **Clin Endocrinol**, 52: 471-7, 2000.

RAMOS, C.D.; ZANTUT-WITTMANN, D.E.; ETCHEBEHERE, E.C.; TAMBASCIA, M.A.; SILVA, C.A.; CAMARGO, E.E. Thyroid uptake and scintigraphy using ^{99m}Tc pertechnetate: standardization in normal individuals. **Sao Paulo Med J**, 120: 45-8, 2002.

RAMTOOLA, S.; MAISEY, M.N.; CLARKE, S.E.; FOGELMAN, I. The thyroid scan in Hashimoto's thyroiditis: the great mimic. **Nucl Med Commun**: 9: 639-45, 1988.

REES, S.B.; MCLACHLAN, S.M.; FURMANIAK, J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. **Endocr Rev**, 9:106, 1988.

ROYAUX, I.E.; WALL, S.M.; KARNISKI, L.P.; EVERETT, L.A.; SUZUKI, K.; KNEPPER, M.A. et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. **Proc Natl Acad Sci USA**, 98: 4221-26, 2001.

SAITO, T.; ENDO, T.; KAWAGUCHI, A.; IKEDA, M.; NAKAZATO, M.; KOGAI, T. et al: Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue. **J Clin Endocrinol Metab**, 82: 3331-6, 1997.

SAVI, A.; GERUNDINI, P.; SOLI, P.; MAFFIOLI, L.; COMPIERCHO, A.; COLOMBO, F. et al. Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans. **Eur J Nucl Med**, 15: 597-600, 1989.

SCHERBAUM, W.A.; PASCHKE, R. Significance of thyroid antibodies for diagnosis and follow-up of thyroid disease. **Internist (Berl)**, 36: 303-9, 1995.

SHIMMINS, J.; ALEXANDER, W.D.; MCLARTY, D.G.; ROBERTSON, J.W.K.; SLOANE, D. ^{99m}Tc -pertechnetate for measuring thyroid suppressability. **J Nucl Med**, 12: 51-54, 1971.

SÖDERLUND, V.; LARSSON, S.A.; BAUER, H.C.; BROSO, O.; LARSSON, O.; JACOBSSON, H. Use of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the evaluation of the response of osteosarcoma to chemotherapy. **Eur J Nucl Med**, 24: 511-5, 1997.

SPITZWEG, C.; JOBA, W.; EISENMENGER, W.; HEUFELDER, A.E. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. **J Clin Endocrinol Metab**, 83: 1746-1751, 1998.

SPITZWEG, C.; JOBA, W.; MORRIS, J.C.; HEUFELDER, A.E. Regulation of sodium iodide symporter gene expression in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid*, 9: 821-30, 1999.

SRIPRAPAPORN, J.; TOOPMONGKOL, C.; SATAYABAN B, CHANTAMOON N. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. **Ann Acad Med Singapore**, 31: 195-8, 2002.

STENSZKY, V.; KOZMA, L.; BALAZS, C.; ROCHLITZ, S.; BEAR, J.C.; FARID, N.R. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. **J Clin Endocrinol Metab**, 61: 735-740, 1985.

SZYBINSKI, Z.; HUSZNO, B.; GOLKOWSKI, F.; ATNEISHA, A. Technetium 99m -methoxyisobutylisonitrile in early diagnosis of thyroid cancer. **Endokrynol Pol**, 44: 427-33, 1993.

TAILLEFER, R.; BOUCHER, Y.; POTVIN, C.; LAMBERT, R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). **J Nucl Med**, 33: 1801-7, 1992.

TENENBAUM, F.; LUMBROSO, J.; SCHLUMBERGER, M.; CAILLOU, B.; FRAGU P.; PARMENTIER, C. Radiolabeled somatostatin analog scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med**, 36: 807-10, 1995.

THOMSEN, M.; RYDER, L.P.; BECH, K.; BIDDAL, H.; FELDT-RASMUSSEN, U.; MOLHOLM, J. et al. HLA-D in Hashimoto's thyroiditis. **Tis Antig**, 1983; 21: 173-5, 1983.

VANDERPUMP, P.J.; TUNBRIDGE, W.M.G. The epidemiology of auto-immune thyroid disease. In: Volpe P. **Autoimmune endocrinopathies**. Totowa, N.J.: Humana Press, 1999

VATTIMO, A.; BERTELLI, P.; BURRONI, L. Effective visualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline ^{99m}Tc-methoxy isobutyl isonitrile in comparison with ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. **J Nucl Biol Med**, 36: 315-8, 1992.

VITTI, P.; LAMPIS, M.; PIGA, M.; LOVISELLI, A.; BROGIONI, S.; RAGO, T. et al. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. **J Clin Ultrasound**, 22: 375-9, 1994.

VOLPÉ, R. Autoimmune Thyroiditis. In INGBAR, S.H.; BRAVERMAN, L.E. **The Thyroid – A fundamental and clinical text**; Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1986, 1274.

VOORMAN, G.S.; PAITI, G.H.; SCHULZ, E.; CHONKICH, G.D.; KIRK, G.A. The pitfalls of technetium Tc-99m/thallium-201 parathyroid scanning. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 114:993-5, 1988.

WANSTRAT, A.; WAKELAND, E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. **Nat Immunol**, 2: 802-9, 2001.

WEETMAN, A.P. Graves' disease. **N Engl J Med**, 343: 1236-48, 2000.

WEETMAN, A.P. Determinants of autoimmune thyroid disease. **Nat Immunol** 2: 769-70, 2001.

WEISSEL, M.; HOFER, M.; ZASMETA, R.H.; MAYR, W.R. HLA-DR and Hashimoto's thyroiditis. **Tis Antig**, 6: 256-7, 1980.

WHITACRE, C.C. Sex differences in autoimmune disease. **Nat Immunol**, 2: 777-80, 2001.

WILLIAMS, K.A.; HILL, K.A.; SHERIDAN, C.M. Non-cardiac findings on dual-isotope myocardial perfusion SPECT. **J Nucl Cardiol**, 10: 395-402, 2003.

WILSON, N.M.; GAUNT, J.; NUNAN, T.O.; COAKLEY, A.J.; COLLINS, R.E.C.; YOUNG, A.E. Role of thallium-201/technetium-99mTc subtraction scanning in persistent or recurrent hypercalcemia following parathyroidectomy. **Br J Surg**, 77: 794-5, 1990.

WOLFF, J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. **Physiol Ver**, 44: 45-89, 1964.

YEN, T.C.; LIN, H.D.; LEE, C.H.; CHANG, S.L.; YEH, S.H. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. **Eur J Nucl Med**, 21: 980-3, 1994.

YU, N.; GUAN, C.; LIU, Y.; YANG X. Clinical value of 99mTc-MIBI imaging, 131I whole body scan and HTG determination for the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after 131I therapy. **Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao**, 30: 437-9, 1999.

ZANTUT-WITTMANN, D.E.; PERSOLI, L.; TAMBASCIA, M.A.; FISCHER, E.; FRANCO MALDONADO, D.; COSTA, A.M. et al. HLA-DRB1*04 and HLA-DQB1*03 association with the Atrophic but not with the Goitrous Form of Chronic Autoimmune Thyroiditis in a Brazilian Population. **Horm Metab Res**, 36: 492-500, 2004.



9 - ANEXOS

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

☒ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 18/02/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 571/2002

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO DA CAPTAÇÃO TIREOIDEANA DE SESTAMIBI-^{99m}Tm EM INDIVÍDUOS EUTIREOIDEANOS E EM PORTADORES DE DOENÇA TIREOIDEANA AUTO-IMUNE”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Allan de Oliveira Santos
INSTITUIÇÃO: Serviço de Medicina Nuclear do HC/Unicamp
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/12/2002

II – OBJETIVOS

Avaliação da captação tireoideana de sestamibi-99mtc em indivíduos eutireoideanos e em portadores de doença tireoideana auto-imune.

III - SUMÁRIO

Serão estudados 03 grupos de indivíduos: a) indivíduos eutireoideanos, b) pacientes com hipertireoidismo auto-imune e c) pacientes com hipotireoidismo. Os pacientes serão submetidos à cintilografia de tireóide com sestamibi-99MTC mais punção venosa adicional e uma pequena exposição adicional à radiação.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto é unicêntrico e bem estruturado. Os riscos com o tratamento são mínimos. O termo de consentimento é adequado.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

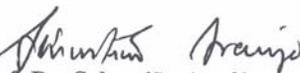
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de fevereiro de 2003.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

TERMOS DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA VOLUNTÁRIOS EUTIREOIDIANOS.

HC _____ NOME: _____

Declaro que hoje fui entrevistado pelo Dr. _____ que solicitou que eu participasse do projeto de pesquisa “Avaliação da Captação Tireoidiana de Sestamibi-^{99m}Tc em Indivíduos Eutireoidianos e em Portadores de Doença Tireoidiana Auto-imune”.

O médico da Medicina Nuclear esclareceu que:

- 1- Compareci ao Serviço de Medicina Nuclear por que o meu médico solicitou que eu realizasse o exame “cintilografia de perfusão miocárdica” para ver como o sangue está chegando ao coração. As imagens do coração são feitas após a injeção venosa de uma medicação que emite uma pequena radiação parecida com a de uma radiografia da coluna lombar.
- 2- Além das imagens convencionais da cintilografia de perfusão miocárdica irei realizar outras imagens que podem permitir avaliar o funcionamento da minha tireóide e serão coletas amostras de sangue para dosar os hormônios da tireóide no mesmo momento da injeção da medicação.
- 3- A realização das imagens adicionais não afetará minha saúde, nem aumentará a exposição à radiação, nem prejudicará a realização do exame solicitado pelo meu médico.
- 4- Não sou obrigado a participar deste projeto.
- 5- Depois de aceitar participar, eu posso mudar de idéia e sair do projeto.
- 6- Se eu me recusar a participar do projeto, o meu exame e tratamento médicos não serão prejudicados.
- 7- Em caso de dúvidas, posso procurar o Dr. Allan Santos, médico responsável pelo projeto, no Serviço de Medicina Nuclear do HC da UNICAMP, telefone: 19-3788-7801 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (19-3788-8936).
- 8- Esse formulário foi lido em voz alta para mim, e a minha assinatura abaixo significa que concordei em participar.

Campinas, de de

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES COM
HIPERTIREOIDISMO POR DOENÇA DE GRAVES.**

HC _____ NOME: _____

Declaro que hoje fui entrevistado pelo Dr. _____
que solicitou que eu participasse do projeto de pesquisa “Avaliação da Captação Tireoidiana de Sestamibi-^{99m}Tc em Indivíduos Eutireoidianos e em Portadores de Doença Tireoidiana Auto-imune”.

O médico da Medicina Nuclear esclareceu que:

- 1- Compareci ao Serviço de Medicina Nuclear por que o meu médico solicitou que eu realizasse o exame “cintilografia de tireóide com pertecnetato-^{99m}Tc” para ver como a minha tireóide está funcionando.
- 2- Além das imagens convencionais da cintilografia de tireóide com pertecnetato-^{99m}Tc irei realizar outras imagens em outro dia que também podem permitir avaliar o funcionamento da minha tireóide. Estas imagens adicionais serão feitas após a injeção na veia de uma outra medicação que emite uma pequena radiação parecida com a do exame solicitado pelo médico e com a de uma radiografia da coluna lombar.
- 3- Serão também coletadas amostras de sangue para dosar os hormônios da tireóide no mesmo momento da injeção da medicação.
- 4- A realização das imagens adicionais resultará num pequeno aumento da exposição à radiação que não afetará minha saúde.
- 5- Não sou obrigado a participar deste projeto.
- 6- Depois de aceitar participar, eu posso mudar de idéia e sair do projeto.
- 7- Se eu me recusar a participar do projeto, o meu exame e tratamento médicos não serão prejudicados.
- 8- Em caso de dúvidas, posso procurar o Dr. Allan Santos, médico responsável pelo projeto, no Serviço de Medicina Nuclear do HC da UNICAMP, telefone: 19-3788-7801 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (19-3788-8936).
- 9- Esse formulário foi lido em voz alta para mim, e a minha assinatura abaixo significa que concordei em participar.

Campinas, de de

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES COM
TIREOIDITE DE HASHIMOTO.**

HC _____ NOME : _____

Declaro que hoje fui entrevistado pelo Dr. _____
que solicitou que eu participasse do projeto de pesquisa “Avaliação da Captação Tireoidiana de Sestamibi-^{99m}Tc em Indivíduos Eutireoidianos e em Portadores de Doença Tireoidiana Auto-imune”.

O médico da Medicina Nuclear esclareceu que:

- 1- Fui convidado para participar deste projeto de pesquisa e para isto irei realizar imagens que podem permitir avaliar o funcionamento da minha tireóide. Estas imagens serão feitas após a injeção na veia de uma medicação que emite uma pequena radiação parecida com a de uma radiografia da coluna lombar.
- 2- Serão também coletadas amostras de sangue para dosar os hormônios da tireóide no mesmo momento da injeção da medicação.
- 3- Estas imagens resultarão em uma pequena exposição à radiação que não afetará minha saúde.
- 4- Não sou obrigado a participar deste projeto.
- 5- Depois de aceitar participar, eu posso mudar de idéia e sair do projeto.
- 6- Se eu me recusar a participar do projeto, o meu exame e tratamento médicos não serão prejudicados.
- 7- Em caso de dúvidas, posso procurar o Dr. Allan Santos, médico responsável pelo projeto, no Serviço de Medicina Nuclear do HC da UNICAMP, telefone: 19-3788-7801 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (19-3788-8936).
- 8- Esse formulário foi lido em voz alta para mim, e a minha assinatura abaixo significa que concordei em participar.

Campinas, de _____ de _____

^{99m}Tc-sestamibi thyroid uptake in euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease

Allan O. Santos^{1, 3}, D.E. Zantut-Wittmann², R.O. Nogueira¹, E.C.S.C. Etchebehere¹, M.C.L. Lima¹, M.A. Tambascia², E.E. Camargo¹, C.D. Ramos¹

¹ Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, School of Medical Sciences, Campinas State University, Campinas, Brazil

² Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, Campinas State University, Campinas, Brazil

³ Avenida Independencia, 699, CEP: 13416-225, Piracicaba, São Paulo, Brazil

Received: 19 September 2004 / Accepted: 8 November 2004 / Published online: 10 February 2005

© Springer-Verlag 2005

Abstract. Purpose: We investigated the biokinetics of ^{99m}Tc-sestamibi in the thyroid of euthyroid volunteers (EVs) and in patients with autoimmune thyroid diseases and determined the best time interval between ^{99m}Tc-sestamibi injection and calculation of uptake.

Methods: Forty EVs, 30 patients with Graves' disease (GD), 15 patients with atrophic Hashimoto's thyroiditis (AHT) and 15 patients with hypertrophic Hashimoto's thyroiditis (HHT) underwent ^{99m}Tc-sestamibi thyroid scintigraphy. Dynamic images were acquired for 20 min, and static images were obtained 20 min, 60 min and 120 min post injection. Five-, 20-, 60- and 120-min uptake, time to maximal uptake (T_{max}) and $T_{1/2}$ of tracer clearance were calculated. Thyroid hormones and antibodies were measured. ^{99m}Tc-pertechnetate uptake was investigated in GD patients. **Results:** T_{max} was approximately 5 min in all four groups. The mean $T_{1/2}$ value for EVs was similar to the GD value and lower than the HHT and AHT values. The mean (\pm SD) 5-min uptake was 0.13% (\pm 0.05%) for EVs. The 5-min uptake in GD was higher than that in EVs ($P < 0.001$) and correlated with free thyroxine ($r = 0.54$) and with ^{99m}Tc-pertechnetate uptake ($r = 0.68$). Uptake in HHT was higher than that in AHT ($P = 0.0003$) and EVs ($P = 0.002$). Uptake in AHT was lower than uptake in EVs ($P = 0.0001$).

Conclusion: Five minutes is the optimal time interval between ^{99m}Tc-sestamibi injection and calculation of thyroid uptake. Five-minute uptake differentiates euthyroid individuals from GD patients. There is a high correlation between ^{99m}Tc-sestamibi and ^{99m}Tc-pertechnetate uptake in GD. The reduced ^{99m}Tc-sestamibi uptake in AHT patients is probably due to glandular destruction and fibrosis. Inflammatory infiltrate and high mitochondrial density in thyrocytes possibly explain the increased uptake in GD and HHT.

Keywords: ^{99m}Tc-sestamibi – Thyroid – Scintigraphy – Graves' disease – Hashimoto's thyroiditis

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2005) 32:702–707

DOI 10.1007/s00259-004-1728-1

Introduction

Nuclear medicine procedures have been used in the diagnosis and therapy of benign and malignant thyroid diseases since the 1950s [1]. Thyroid gland function and structure can be evaluated by scintigraphy using different radiotracers [2]. As iodide plays a major role in the physiology of the thyroid gland, radioactive iodide or iodide analogues such as ^{99m}Tc-pertechnetate are the most frequently used radiotracers for thyroid functional evaluation [3].

The thyroid uptake of these tracers may be influenced by iodide dietary supply or even by other sources of iodine intake such as iodine-containing drugs (e.g. amiodarone) and X-ray contrast agents. Additionally, thyroid hormone replacement may suppress TSH and, consequently, reduce thyroid uptake of radioiodides and ^{99m}Tc-pertechnetate. Furthermore, anti-thyroid drugs can interfere in the thyroid uptake of radioiodide [4]. Therefore, the intake of iodide-rich sources, thyroid hormones and anti-thyroid drugs should be discontinued for different periods of time before therapy with iodide or thyroid scintigraphy with radioiodide or ^{99m}Tc-pertechnetate [5].

^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc-sestamibi) is a lipophilic monovalent cation, used mainly as a myocardial perfusion imaging radiotracer. Its biodistribution is characterised by rapid blood washout and early uptake by the target organs [6] but its uptake mechanism is not fully understood. The most accepted theory proposes passive diffusion of the tracer through plasmatic and mitochondrial membranes [7].

Allan O. Santos (✉)
Avenida Independencia, 699, CEP: 13416-225, Piracicaba,
São Paulo, Brazil
e-mail: allan@mn-d.com
Tel.: +55-19-37887 Fax: +55-19-34342991

^{99m}Tc -sestamibi is accumulated by normal thyroid tissue and also by thyroid cancer metastases. Different authors have already reported that ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is not dependent on TSH stimulation and occurs even in suppressed thyroid tissue [8, 9]. On the other hand, Földes [10] proposed that TSH and TRH administration increase sharply ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in mice.

Civelek et al. [11] showed that previous administration of perchlorate does not decrease ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. This suggests that ^{99m}Tc -sestamibi uptake is not mediated by the same mechanisms as iodide uptake and, thus, that it would be possible to perform ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy without previous patient preparation (10–15 days of a low-iodide diet).

Limited information is available on thyroid uptake of ^{99m}Tc -sestamibi in patients with autoimmune thyroid disease in the literature. Kao et al. [12] showed that ^{99m}Tc -sestamibi uptake was increased in patients with Graves' disease (GD), compared with a group of ten normal volunteers. Fukuchi et al. [13] studied patients with goitre of diverse aetiologies, including GD and Hashimoto's thyroiditis, and observed higher ^{201}Tl uptake in individuals with goitre than in those without goitre. Conversely, Kresnik et al. [14] did not find increased ^{99m}Tc -tetrofosmin uptake or retention in one patient with Hashimoto's thyroiditis.

There are no consistent data in the literature on the biokinetics of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in normal individuals. The normal values of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and the best time interval between ^{99m}Tc -sestamibi injection and uptake calculation have not been defined. In the present study, we investigated the biokinetics of thyroid ^{99m}Tc -sestamibi uptake in normal volunteers and in patients with autoimmune thyroid disease (GD and Hashimoto's thyroiditis).

Materials and methods

This study was submitted and approved by the Ethics Committee of our institution and all patients and volunteers signed informed consent.

Volunteers

Forty euthyroid volunteers (EV) (16 males and 24 females; age range 25–85 years, mean 49.2 years) were recruited among patients submitted to myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -sestamibi. Volunteers with goitre, a history of thyropathy or of any laboratory abnormalities that could be related to thyroid diseases, use of thyroid hormones or anti-thyroid drugs, or use of systemic corticosteroids or amiodarone during the last 6 months were excluded.

Patients

The patient groups consisted of 30 patients (9 males, 21 females; age range 16–76 years, mean 40.2 years) with a previous diagnosis of autoimmune hyperthyroidism (GD) and 30 patients with primary

hypothyroidism, 15 of them (all females; age range 23–65 years, mean 43.2 years) with the atrophic form (non-goitrous) of Hashimoto's thyroiditis and 15 (14 females and 1 male; age range 23–73 years, mean 49.5 years) with the hypertrophic form (goitrous) of Hashimoto's thyroiditis.

After acquisition of the clinical history and performance of physical examination including thyroid palpation, all individuals were submitted to serum measurements of TSH, free thyroxine (FT_4), triiodothyronine (T_3) and anti-thyroid antibodies. The autoimmune aetiology was characterised by elevated levels of anti-thyroperoxidase and/or anti-thyroglobulin antibodies. Cases were classified into the atrophic or hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis based on thyroid palpation by two experienced physicians. Patients with a palpable goitre and patients with an impalpable gland were included in the hypertrophic and the atrophic group, respectively. In 12 patients (eight with goitrous and four with atrophic thyroid), thyroid ultrasonography was available; this revealed a diffuse, heterogeneous glandular pattern in the goitrous group and confirmed the reduced dimensions of the gland in the atrophic group.

^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy and uptake

All volunteers and patients were submitted to ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy and uptake calculation, without low iodide diet preparation. Eighteen patients with autoimmune hyperthyroidism were referred to the tests after withdrawal of anti-thyroid drugs for at least 15 days prior to scintigraphy. The remaining 12 patients were studied under treatment. Twelve patients with atrophic and 14 patients with hypertrophic Hashimoto's thyroiditis (HHT) were submitted to ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy under hormone replacement therapy. The other four patients with Hashimoto's thyroiditis were studied immediately after diagnosis, before the introduction of treatment.

Patients and volunteers were injected intravenously in an upper limb with 370 MBq (10 mCi) of ^{99m}Tc -sestamibi. Images were acquired using a scintillation camera equipped with a low-energy, high-resolution, parallel-hole collimator, on a 128×128 matrix and zoom 2. Dynamic images were obtained as sequential 10-s images for 20 min immediately after tracer injection, in order to evaluate ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake biokinetics and to determine $T_{1/2}$ and time of maximal uptake (T_{max}). After acquisition, regions of interest (ROIs) were drawn over the thyroid gland and a time-activity curve was obtained. $T_{1/2}$ and T_{max} were obtained using this curve. Static images of the syringes before and after radiopharmaceutical injection for 2 s and of the anterior neck for 100,000 counts at 20 min, 60 min and 120 min after the injection of ^{99m}Tc -sestamibi were obtained for uptake calculation. The collimator was positioned exactly 8 cm from the syringes and the skin overlying the thyroid.

An image with 100,000 counts 5 min after injection was extracted from the dynamic images. Thyroid uptake after 5, 20, 60 and 120 min was obtained by the method previously described by Maisy et al. [15] and simplified by Ramos et al. [16]. The number of thyroid counts was determined by an ROI drawn over the thyroid gland borders. Another ROI was drawn just below the thyroid gland for background subtraction. The counts in the syringe before and after radiotracer injection were obtained directly from the images. All counts were corrected for the acquisition time and for decay. Thyroid uptake was calculated according to the following equation:

$$\text{TU} = \frac{T - \text{BG}}{B - A}$$

where TU = thyroid uptake, T = thyroid counts, BG = background, B = counts in the syringe before radiotracer injection and A = counts in the syringe after radiotracer injection.

Thyroid uptake at 5, 20, 60 and 120 min post injection, $T_{1/2}$ of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid clearance and T_{max} were compared between the groups.

Five-, 20-, 60- and 120-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake was visually compared with ^{99m}Tc -sestamibi uptake in the salivary glands in all patients.

^{99m}Tc -pertechnetate thyroid scintigraphy and uptake

Twenty-six of the 30 patients with GD were submitted to thyroid scintigraphy and uptake study with ^{99m}Tc -pertechnetate 2 weeks after the introduction of a low-iodide diet. Static images of the syringes before and after injection and of the anterior neck at 20 min after tracer injection were acquired, and the thyroid uptake was calculated using the same method as described above [15, 16].

The 20-min ^{99m}Tc -pertechnetate thyroid uptake was compared with 5-, 20-, 60- and 120-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake using Spearman's correlation coefficient. ^{99m}Tc -pertechnetate and ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake values were also correlated with TSH, FT_4 , T_3 and anti-thyroid antibody levels.

Statistical analysis

Descriptive analysis of age, uptake values, T_{max} , $T_{1/2}$, TSH, FT_4 , T_3 and anti-thyroid antibody levels in all groups was performed to obtain mean, standard deviation and the 95% coincidence interval.

The Mann-Whitney test was used to compare the ^{99m}Tc -sestamibi uptake values between a pair of groups; P value was considered significant at <0.05 . The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of the thyroid ^{99m}Tc -sestamibi uptake values in the four groups.

Spearman's correlation coefficient was used to determine whether there was a linear association between ^{99m}Tc -sestamibi uptake, T_{max} , $T_{1/2}$, serum levels of TSH, FT_4 , T_3 and anti-thyroid antibodies in the four groups and between ^{99m}Tc -sestamibi uptake and 20-min ^{99m}Tc -pertechnetate uptake. The parameters were considered to be associated when r was >0.50 and when P was <0.05 .

Results

The mean, standard deviation and median of 5-, 20-, 60- and 120-min- ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake are listed in Table 1.

Five-, 20-, 60- and 120-min uptake values of EVs were all significantly different from those in GD patients ($P=0.0001$ for all measurements). There were also signifi-

cant differences between the 5-, 20-, 60- and 120-min uptake values of EVs and those in patients with atrophic Hashimoto's thyroiditis (AHT) ($P=0.002$, 0.0001 , 0.0005 and 0.003 , respectively), and between EVs and HHT ($P=0.002$, 0.0032 , 0.0009 and 0.0004 , respectively). Furthermore, there was a significant statistical difference in the 5-, 20-, 60- and 120-min uptake when comparing HHT and AHT patients ($P=0.0003$, 0.0002 , 0.0002 and 0.0001 , respectively).

In all EVs and in all patients with either autoimmune hyperthyroidism or hypothyroidism, the highest uptake was obtained at approximately 5 min post injection and all subsequent uptake values showed continuous clearance of the radiotracer.

The visual analysis demonstrated different image patterns of ^{99m}Tc -sestamibi uptake in the four groups: compared with salivary gland uptake, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake at 5 min was similar or slightly lower in EVs, markedly lower in patients with AHT and higher in patients with GD and HHT (Fig. 1). Although these patterns of ^{99m}Tc -sestamibi uptake persisted in the later images obtained at 20, 60 and 120 min, the differences between EVs and AHT and between GD and HHT became less evident.

The mean T_{max} and the standard deviation and median were, respectively, 5.83 min, 4.19 min and 4.50 min for EVs; 4.72 min, 2.57 min and 4.00 min for patients with GD; 6.10 min, 4.75 min and 4.20 min for patients with AHT; and 4.57 min, 2.19 min and 4.20 min for patients with HHT. The Mann-Whitney test showed no significant statistical difference in T_{max} between the groups.

The ^{99m}Tc -sestamibi uptake obtained in EVs at 5, 20, 60 and 120 min post injection followed a normal distribution ($P>0.15$), suggesting a reference value of $0.13\% \pm 0.10\%$ (mean ± 2 standard deviations) for 5-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in euthyroid individuals.

The median $T_{1/2}$ of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid clearance and the mean and standard deviation were, respectively, 37.3 min, 53.62 min and 63.6 min for the EVs and 49.1 min, 53.97 min and 26.63 min for patients with GD. There was no statistical difference between these groups ($P=0.0941$). Patients with Hashimoto's thyroiditis (atrophic and hypertrophic forms), however, showed a significantly longer $T_{1/2}$ ($P=0.0222$ and $P=0.0251$). The median $T_{1/2}$ of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid clearance and the mean and standard deviation were, respectively, 76.4 min, 184.7 min and 356.7 min

Table 1. ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in normal volunteers and patients

	EVs (n=40)			GD (n=30)			Atrophic HT (n=15)			Hypertrophic HT (n=15)		
	Mean	SD	Med	Mean	SD	Med	Mean	SD	Med	Mean	SD	Med
5-min uptake (%)	0.13	0.05	0.11	1.01	0.63	0.80	0.08	0.05	0.08	0.37	0.40	0.26
20-min uptake (%)	0.10	0.03	0.10	0.83	0.57	0.61	0.05	0.03	0.06	0.29	0.31	0.24
60-min uptake (%)	0.06	0.02	0.05	0.57	0.46	0.42	0.03	0.02	0.04	0.19	0.21	0.15
120-min uptake (%)	0.03	0.02	0.02	0.38	0.35	0.28	0.02	0.01	0.01	0.12	0.14	0.07

EVs euthyroid volunteers, SD standard deviation, Med median, GD Graves' disease, HT Hashimoto's thyroiditis

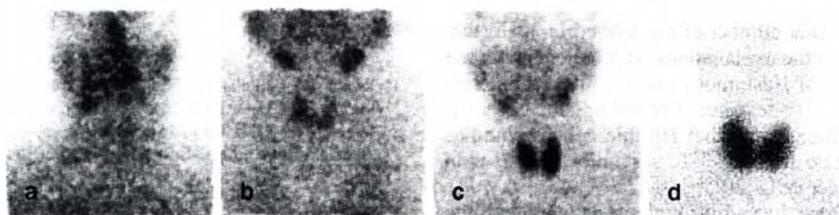


Fig. 1. Representative anterior view images of the cervical region obtained 5 min after the injection of ^{99m}Tc -sestamibi in a patient with the atrophic form of Hashimoto's thyroiditis (a), a euthyroid volunteer (b), a patient with the hypertrophic form of Hashimoto's

thyroiditis (c) and a patient with GD (d). Note that from a to d there is a progressive increase in thyroid uptake compared with salivary gland uptake and a progressive reduction in the background activity

for patients with AHT and 71.3 min, 133.6 min and 157.6 min for patients with HHT.

In the group of patients with GD, 5-min ^{99m}Tc -sestamibi uptake presented a strong correlation with T_3 and FT_4 serum levels and with ^{99m}Tc -pertechnetate uptake ($r=0.58$, 0.54 and 0.68 , respectively). There was no significant correlation between ^{99m}Tc -sestamibi uptake and TSH or anti-thyroid antibody levels. T_{\max} and $T_{1/2}$ did not correlate with any of these parameters.

There was a strong correlation of 5-min ^{99m}Tc -sestamibi uptake with TSH and FT_4 levels in the group of patients with HHT ($r=0.66$ and -0.57 , respectively), which was not found in the AHT patients ($r=0.02$ and -0.32 , respectively).

Discussion

Only a small number of articles in the literature have addressed the biokinetics of thyroid uptake of ^{99m}Tc -sestamibi and even fewer papers have documented ^{99m}Tc -sestamibi uptake behaviour in GD and Hashimoto's thyroiditis. In the present study we evaluated the biokinetics of thyroid ^{99m}Tc -sestamibi uptake in EVs as well as in patients with active GD and Hashimoto's thyroiditis.

Kao et al. [12] used the 30-min uptake value when comparing ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in hyperthyroid patients and normal volunteers (EVs). Other authors have suggested image acquisition at 10–40 min after ^{99m}Tc -sestamibi injection for visualisation of suppressed thyroid tissue [8, 9]. However, these authors did not analyse earlier image acquisition and did not propose reference values for ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. In the present study, we have demonstrated that the ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is maximal at about 5 min after injection in normal controls as well as in patients with GD and Hashimoto's thyroiditis. We could also identify different visual patterns of ^{99m}Tc -sestamibi distribution at 5 min in the four groups studied (Fig. 1). Thus, the best time interval between injection and imaging is 5 min for ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and scintigraphy. Also, in the 40 EVs studied, ^{99m}Tc -sestamibi uptake followed a normal distribution, permitting the proposal of a reference range of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid up-

take 5 min after injection: $0.13\% \pm 0.10\%$ of the injected dose.

Analysing ^{99m}Tc -sestamibi thyroid kinetics, we have observed that after 5 min there is progressive clearance of the radiotracer from the gland in all groups studied. In normal volunteers and in patients with GD, the mean $T_{1/2}$ was about 50 min, while among patients with Hashimoto's thyroiditis the $T_{1/2}$ was longer. Similarly, Fukuchi et al. [13] reported slower thyroid clearance of ^{201}Tl in a small number of patients with Hashimoto's thyroiditis compared to patients with other thyropathies.

It has already been demonstrated that 30-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake may be useful for the rapid diagnosis of hyperthyroidism [12]. We have verified that as early as 5 min after injection, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is significantly higher in patients with hyperthyroidism than in EVs. This difference in ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake remains significant at 20, 60 and 120 min after injection. Also, 5-min ^{99m}Tc -sestamibi uptake showed a significant positive correlation with T_3 and FT_4 and with ^{99m}Tc -pertechnetate uptake in patients with hyperthyroidism.

The most probable explanations for increased ^{99m}Tc -sestamibi uptake are based on the histopathological findings of GD: increased number of mitochondria and the inflammatory infiltrate. Inflammation generally results in higher blood flow and delivery of increased amounts of tracer to the thyroid gland [17].

We found that ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake at 5, 20, 60 and 120 min in EVs is significantly lower than in HHT patients and significantly higher than in patients with AHT. This fact has not been clearly addressed before in the literature.

The essential histological feature of Hashimoto's thyroiditis is the lymphocytic infiltration in both forms of the disease. However, in the atrophic form, fibrosis is present and can be extreme [18]; this could explain the low ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in these patients.

In the goitrous form, the parenchymal cells may appear large and, as seen in electron microscopy, are characterised by an increased number of mitochondria, which are also increased in size [19]. These cells are known as Hürthle or Askanazy cells and are a predominant feature of Hashimoto's

18. Volpé R. Autoimmune thyroiditis. In: Ingbar SH, Braverman LE eds. The thyroid—a fundamental and clinical text. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1986. p 1274.
19. Bastenie PA, Ermans AM. Thyroiditis and thyroid function. International series of monographs in pure and applied biology. Modern trends in physiological sciences. Oxford: Pergamon Press; 1972. p 36.
20. Yen TC, Lin HD, Lee CH, Chang SL, Yeh SH. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. Eur J Nucl Med 1994;21: 980–3.

thyroiditis. The higher number of mitochondria in Hürthle cells may be one of the explanations why patients with the hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis exhibit significantly higher ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. In fact, it has also been demonstrated that Hürthle cell carcinomas usually demonstrate higher ^{99m}Tc -sestamibi uptake than other thyroid cancer cells [20].

The inflammatory thyroid infiltrate in patients with the goitrous form of Hashimoto's thyroiditis is also possibly implicated in the increased ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. Hiromatsu et al. [17] reported that in patients with subacute thyroiditis, the ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake was increased and the radiotracer clearance was slower than in normal controls, suggesting that inflammation by itself can result in increased ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. We also found increased ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and slower tracer clearance in patients with the hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis.

Another factor that may have a role in the aetiology of the increased uptake in patients with HHT is that these patients frequently have a synthesis defect and the increased TSH levels may result in thyroid hypertrophy. This could explain why we obtained a significant positive correlation between TSH levels and ^{99m}Tc -sestamibi uptake and a negative correlation between FT_4 levels and ^{99m}Tc -sestamibi uptake in patients with goitre.

Our findings suggest that ^{99m}Tc -sestamibi could be used as an alternative radiopharmaceutical for thyroid gland scintigraphy in patients with GD. ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy does not require preparation with low iodide intake and is not influenced by drugs such as amiodarone and X-ray contrast agents. Also, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is probably less influenced by thyroid hormone intake than is ^{99m}Tc -pertechnetate or radioactive iodide uptake.

Further studies are necessary to achieve a better understanding of the behaviour of ^{99m}Tc -sestamibi uptake in the course of GD, to evaluate whether thyroid uptake is related to GD activity and to ascertain whether or not it can predict disease remission.

Conclusion

^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and scintigraphy can differentiate euthyroid patients from patients with hyperthyroidism due to GD. In these patients, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake exhibits a strong positive correlation with T_3 and FT_4 levels and with ^{99m}Tc -pertechnetate thyroid uptake without the need for low iodide diet preparation. Patients with the hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis show increased ^{99m}Tc -sestamibi uptake whereas patients with the atrophic form show decreased uptake.

The maximal uptake occurs at about 5 min after injection in euthyroid individuals and in patients with GD or Hashimoto's thyroiditis, and this seems to be the optimal time for ^{99m}Tc -sestamibi thyroid imaging.

References

1. Becker W, Schicha H. The thyroid. *Eur J Nucl Med* 2002;29 (Suppl 2):S401-3. DOI 10.1007/s00259-002-0906-2.
2. Beierwaltes WH. Endocrine imaging in the management of goiter and thyroid nodules: part I. *J Nucl Med* 1991;32: 1455-61.
3. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med* 2002;29(Suppl 2):S425-8. DOI 10.1007/s00259-002-0811-8.
4. Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(Suppl 2):S486-91.
5. European Association of Nuclear Medicine procedure guideline for therapy with iodine-131. <http://www.eanm.org>
6. Savi A, Gerundini P, Zoli P, Maffioli L, Compierchio A, Colombo F, et al. Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:597-600.
7. Carvalho P, Chiu M, Kronauge J, Kawamura M, Jones A, Holman B, et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33:1516-21.
8. Erdil TY, Öncel Ç, Kanmaz B, Caner B, Sönmezoglu K, Çiftçi I, et al. Comparison of ^{99m}Tc -methoxyisobutyl isonitrile and ^{201}Tl scintigraphy in visualization of suppressed thyroid tissue. *J Nucl Med* 2000;41:1163-7.
9. Vattimo A, Bertelli P, Burroni L. Effective visualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile in comparison with Tc-99m pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. *J Nucl Biol Med* 1992;36:315-8.
10. Földes I. Effects of TSH on thyroidal 99mTc-MIBI accumulation [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1992;19:682.
11. Civelek AC, Durski K, Shafique I, Matsumara K, Sostre S, Wagner HJ Jr, et al. Failure of Perchlorate to inhibit Tc-99m isonitrile binding by the thyroid during myocardial perfusion studies. *Clin Nucl Med* 1991;16:358-61.
12. Kao CH, Wang SJ, Liao SQ, Lin WY, Hsu CY. Quick diagnosis of hyperthyroidism with semiquantative 30-minute technetium-99m-methoxy-isobutyl-isonitrile thyroid uptake. *J Nucl Med* 1993;34:71-4.
13. Fukuchi M, Kido A, Hyodo K, Tachibana K, Onoue K, Morita T, et al. Uptake of thallium-201 in enlarged thyroid glands. Concise communication. *J Nucl Med* 1979;20:827-32.
14. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I, Lind P. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *J Nucl Med* 1997;38(1):62-5.
15. Maisey MN, Natarajan TK, Hurley PJ, Wagner HN Jr. Validation of a rapid computerized method of measuring ^{99m}Tc pertechnetate uptake for routine assessment of thyroid structure and function. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36: 317-22.
16. Ramos CD, Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, Assumpção L, Etchebehere EC, Camargo EE. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [^{99m}Tc] pertechnetate. *Clin Endocrinol* 2000;52:471-7.
17. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H, Kawamura S, Kaku H, Baba K, et al. Technetium-99m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. *Endocr J* 2003;50(3):239-44.

^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease

Allan O. Santos^{1, 3}, D.E. Zantut-Wittmann², R.O. Nogueira¹, E.C.S.C. Etchebehere¹, M.C.L. Lima¹, M.A. Tambascia², E.E. Camargo¹, C.D. Ramos¹

¹ Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, School of Medical Sciences, Campinas State University, Campinas, Brazil

² Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, Campinas State University, Campinas, Brazil

³ Avenida Independencia, 699, CEP: 13416-225, Piracicaba, São Paulo, Brazil

Received: 19 September 2004 / Accepted: 8 November 2004 / Published online: 10 February 2005

© Springer-Verlag 2005

Abstract. Purpose: We investigated the biokinetics of ^{99m}Tc -sestamibi in the thyroid of euthyroid volunteers (EVs) and in patients with autoimmune thyroid diseases and determined the best time interval between ^{99m}Tc -sestamibi injection and calculation of uptake.

Methods: Forty EVs, 30 patients with Graves' disease (GD), 15 patients with atrophic Hashimoto's thyroiditis (AHT) and 15 patients with hypertrophic Hashimoto's thyroiditis (HHT) underwent ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy. Dynamic images were acquired for 20 min, and static images were obtained 20 min, 60 min and 120 min post injection. Five-, 20-, 60- and 120-min uptake, time to maximal uptake (T_{\max}) and $T_{1/2}$ of tracer clearance were calculated. Thyroid hormones and antibodies were measured. ^{99m}Tc -pertechnetate uptake was investigated in GD patients.

Results: T_{\max} was approximately 5 min in all four groups. The mean $T_{1/2}$ value for EVs was similar to the GD value and lower than the HHT and AHT values. The mean (\pm SD) 5-min uptake was 0.13% (\pm 0.05%) for EVs. The 5-min uptake in GD was higher than that in EVs ($P<0.001$) and correlated with free thyroxine ($r=0.54$) and with ^{99m}Tc -pertechnetate uptake ($r=0.68$). Uptake in HHT was higher than that in AHT ($P=0.0003$) and EVs ($P=0.002$). Uptake in AHT was lower than uptake in EVs ($P=0.0001$).

Conclusion: Five minutes is the optimal time interval between ^{99m}Tc -sestamibi injection and calculation of thyroid uptake. Five-minute uptake differentiates euthyroid individuals from GD patients. There is a high correlation between ^{99m}Tc -sestamibi and ^{99m}Tc -pertechnetate uptake in GD. The reduced ^{99m}Tc -sestamibi uptake in AHT patients is probably due to glandular destruction and fibrosis. Inflammatory infiltrate and high mitochondrial density in thyrocytes possibly explain the increased uptake in GD and HHT.

Keywords: ^{99m}Tc -sestamibi – Thyroid – Scintigraphy – Graves' disease – Hashimoto's thyroiditis

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2005) 32:702–707

DOI 10.1007/s00259-004-1728-1

Introduction

Nuclear medicine procedures have been used in the diagnosis and therapy of benign and malignant thyroid diseases since the 1950s [1]. Thyroid gland function and structure can be evaluated by scintigraphy using different radiotracers [2]. As iodide plays a major role in the physiology of the thyroid gland, radioactive iodide or iodide analogues such as ^{99m}Tc -pertechnetate are the most frequently used radiotracers for thyroid functional evaluation [3].

The thyroid uptake of these tracers may be influenced by iodide dietary supply or even by other sources of iodine intake such as iodine-containing drugs (e.g. amiodarone) and X-ray contrast agents. Additionally, thyroid hormone replacement may suppress TSH and, consequently, reduce thyroid uptake of radioiodides and ^{99m}Tc -pertechnetate. Furthermore, anti-thyroid drugs can interfere in the thyroid uptake of radioiodide [4]. Therefore, the intake of iodide-rich sources, thyroid hormones and anti-thyroid drugs should be discontinued for different periods of time before therapy with iodide or thyroid scintigraphy with radioiodide or ^{99m}Tc -pertechnetate [5].

^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc -sestamibi) is a lipophilic monovalent cation, used mainly as a myocardial perfusion imaging radiotracer. Its biodistribution is characterised by rapid blood washout and early uptake by the target organs [6] but its uptake mechanism is not fully understood. The most accepted theory proposes passive diffusion of the tracer through plasmatic and mitochondrial membranes [7].

Allan O. Santos (✉)
Avenida Independencia, 699, CEP: 13416-225, Piracicaba,
São Paulo, Brazil
e-mail: allan@mn-d.com
Tel.: +55-19-3788~ Fax: +55-19-34342991

^{99m}Tc -sestamibi is accumulated by normal thyroid tissue and also by thyroid cancer metastases. Different authors have already reported that ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is not dependent on TSH stimulation and occurs even in suppressed thyroid tissue [8, 9]. On the other hand, Földes [10] proposed that TSH and TRH administration increase sharply ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in mice.

Civelek et al. [11] showed that previous administration of perchlorate does not decrease ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. This suggests that ^{99m}Tc -sestamibi uptake is not mediated by the same mechanisms as iodide uptake and, thus, that it would be possible to perform ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy without previous patient preparation (10–15 days of a low-iodide diet).

Limited information is available on thyroid uptake of ^{99m}Tc -sestamibi in patients with autoimmune thyroid disease in the literature. Kao et al. [12] showed that ^{99m}Tc -sestamibi uptake was increased in patients with Graves' disease (GD), compared with a group of ten normal volunteers. Fukuchi et al. [13] studied patients with goitre of diverse aetiologies, including GD and Hashimoto's thyroiditis, and observed higher ^{201}Tl uptake in individuals with goitre than in those without goitre. Conversely, Kresnik et al. [14] did not find increased ^{99m}Tc -tetrofosmin uptake or retention in one patient with Hashimoto's thyroiditis.

There are no consistent data in the literature on the biokinetics of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in normal individuals. The normal values of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and the best time interval between ^{99m}Tc -sestamibi injection and uptake calculation have not been defined. In the present study, we investigated the biokinetics of thyroid ^{99m}Tc -sestamibi uptake in normal volunteers and in patients with autoimmune thyroid disease (GD and Hashimoto's thyroiditis).

Materials and methods

This study was submitted and approved by the Ethics Committee of our institution and all patients and volunteers signed informed consent.

Volunteers

Forty euthyroid volunteers (EV) (16 males and 24 females; age range 25–85 years, mean 49.2 years) were recruited among patients submitted to myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -sestamibi. Volunteers with goitre, a history of thyropathy or of any laboratory abnormalities that could be related to thyroid diseases, use of thyroid hormones or anti-thyroid drugs, or use of systemic corticosteroids or amiodarone during the last 6 months were excluded.

Patients

The patient groups consisted of 30 patients (9 males, 21 females; age range 16–76 years, mean 40.2 years) with a previous diagnosis of autoimmune hyperthyroidism (GD) and 30 patients with primary

hypothyroidism, 15 of them (all females; age range 23–65 years, mean 43.2 years) with the atrophic form (non-goitrous) of Hashimoto's thyroiditis and 15 (14 females and 1 male; age range 23–73 years, mean 49.5 years) with the hypertrophic form (goitrous) of Hashimoto's thyroiditis.

After acquisition of the clinical history and performance of physical examination including thyroid palpation, all individuals were submitted to serum measurements of TSH, free thyroxine (FT_4), triiodothyronine (T_3) and anti-thyroid antibodies. The autoimmune aetiology was characterised by elevated levels of anti-thyroperoxidase and/or anti-thyroglobulin antibodies. Cases were classified into the atrophic or hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis based on thyroid palpation by two experienced physicians. Patients with a palpable goitre and patients with an impalpable gland were included in the hypertrophic and the atrophic group, respectively. In 12 patients (eight with goitrous and four with atrophic thyroid), thyroid ultrasonography was available; this revealed a diffuse, heterogeneous glandular pattern in the goitrous group and confirmed the reduced dimensions of the gland in the atrophic group.

^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy and uptake

All volunteers and patients were submitted to ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy and uptake calculation, without low iodide diet preparation. Eighteen patients with autoimmune hyperthyroidism were referred to the tests after withdrawal of anti-thyroid drugs for at least 15 days prior to scintigraphy. The remaining 12 patients were studied under treatment. Twelve patients with atrophic and 14 patients with hypertrophic Hashimoto's thyroiditis (HHT) were submitted to ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy under hormone replacement therapy. The other four patients with Hashimoto's thyroiditis were studied immediately after diagnosis, before the introduction of treatment.

Patients and volunteers were injected intravenously in an upper limb with 370 MBq (10 mCi) of ^{99m}Tc -sestamibi. Images were acquired using a scintillation camera equipped with a low-energy, high-resolution, parallel-hole collimator, on a 128×128 matrix and zoom 2. Dynamic images were obtained as sequential 10-s images for 20 min immediately after tracer injection, in order to evaluate ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake biokinetics and to determine $T_{1/2}$ and time of maximal uptake (T_{max}). After acquisition, regions of interest (ROIs) were drawn over the thyroid gland and a time-activity curve was obtained. $T_{1/2}$ and T_{max} were obtained using this curve. Static images of the syringes before and after radiopharmaceutical injection for 2 s and of the anterior neck for 100,000 counts at 20 min, 60 min and 120 min after the injection of ^{99m}Tc -sestamibi were obtained for uptake calculation. The collimator was positioned exactly 8 cm from the syringes and the skin overlying the thyroid.

An image with 100,000 counts 5 min after injection was extracted from the dynamic images. Thyroid uptake after 5, 20, 60 and 120 min was obtained by the method previously described by Maisey et al. [15] and simplified by Ramos et al. [16]. The number of thyroid counts was determined by an ROI drawn over the thyroid gland borders. Another ROI was drawn just below the thyroid gland for background subtraction. The counts in the syringe before and after radiotracer injection were obtained directly from the images. All counts were corrected for the acquisition time and for decay. Thyroid uptake was calculated according to the following equation:

$$\text{TU} = \frac{T - \text{BG}}{B - A}$$

where TU = thyroid uptake, T = thyroid counts, BG = background, B = counts in the syringe before radiotracer injection and A = counts in the syringe after radiotracer injection.

Thyroid uptake at 5, 20, 60 and 120 min post injection, $T_{1/2}$ of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid clearance and T_{max} were compared between the groups.

Five-, 20-, 60- and 120-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake was visually compared with ^{99m}Tc -sestamibi uptake in the salivary glands in all patients.

^{99m}Tc -pertechnetate thyroid scintigraphy and uptake

Twenty-six of the 30 patients with GD were submitted to thyroid scintigraphy and uptake study with ^{99m}Tc -pertechnetate 2 weeks after the introduction of a low-iodide diet. Static images of the syringes before and after injection and of the anterior neck at 20 min after tracer injection were acquired, and the thyroid uptake was calculated using the same method as described above [15, 16].

The 20-min ^{99m}Tc -pertechnetate thyroid uptake was compared with 5-, 20-, 60- and 120-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake using Spearman's correlation coefficient. ^{99m}Tc -pertechnetate and ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake values were also correlated with TSH, FT_4 , T_3 and anti-thyroid antibody levels.

Statistical analysis

Descriptive analysis of age, uptake values, T_{max} , $T_{1/2}$, TSH, FT_4 , T_3 and anti-thyroid antibody levels in all groups was performed to obtain mean, standard deviation and the 95% coincidence interval.

The Mann-Whitney test was used to compare the ^{99m}Tc -sestamibi uptake values between a pair of groups; P value was considered significant at <0.05 . The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of the thyroid ^{99m}Tc -sestamibi uptake values in the four groups.

Spearman's correlation coefficient was used to determine whether there was a linear association between ^{99m}Tc -sestamibi uptake, T_{max} , $T_{1/2}$, serum levels of TSH, FT_4 , T_3 and anti-thyroid antibodies in the four groups and between ^{99m}Tc -sestamibi uptake and 20-min ^{99m}Tc -pertechnetate uptake. The parameters were considered to be associated when r was >0.50 and when P was <0.05 .

Results

The mean, standard deviation and median of 5-, 20-, 60- and 120-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake are listed in Table 1.

Five-, 20-, 60- and 120-min uptake values of EVs were all significantly different from those in GD patients ($P=0.0001$ for all measurements). There were also significant

differences between the 5-, 20-, 60- and 120-min uptake values of EVs and those in patients with atrophic Hashimoto's thyroiditis (AHT) ($P=0.002$, 0.0001 , 0.0005 and 0.003 , respectively), and between EVs and HHT ($P=0.002$, 0.0032 , 0.0009 and 0.0004 , respectively). Furthermore, there was a significant statistical difference in the 5-, 20-, 60- and 120-min uptake when comparing HHT and AHT patients ($P=0.0003$, 0.0002 , 0.0002 and 0.0001 , respectively).

In all EVs and in all patients with either autoimmune hyperthyroidism or hypothyroidism, the highest uptake was obtained at approximately 5 min post injection and all subsequent uptake values showed continuous clearance of the radiotracer.

The visual analysis demonstrated different image patterns of ^{99m}Tc -sestamibi uptake in the four groups: compared with salivary gland uptake, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake at 5 min was similar or slightly lower in EVs, markedly lower in patients with AHT and higher in patients with GD and HHT (Fig. 1). Although these patterns of ^{99m}Tc -sestamibi uptake persisted in the later images obtained at 20, 60 and 120 min, the differences between EVs and AHT and between GD and HHT became less evident.

The mean T_{max} and the standard deviation and median were, respectively, 5.83 min, 4.19 min and 4.50 min for EVs; 4.72 min, 2.57 min and 4.00 min for patients with GD; 6.10 min, 4.75 min and 4.20 min for patients with AHT; and 4.57 min, 2.19 min and 4.20 min for patients with HHT. The Mann-Whitney test showed no significant statistical difference in T_{max} between the groups.

The ^{99m}Tc -sestamibi uptake obtained in EVs at 5, 20, 60 and 120 min post injection followed a normal distribution ($P>0.15$), suggesting a reference value of $0.13\% \pm 0.10\%$ (mean ± 2 standard deviations) for 5-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in euthyroid individuals.

The median $T_{1/2}$ of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid clearance and the mean and standard deviation were, respectively, 37.3 min, 53.62 min and 63.6 min for the EVs and 49.1 min, 53.97 min and 26.63 min for patients with GD. There was no statistical difference between these groups ($P=0.0941$). Patients with Hashimoto's thyroiditis (atrophic and hypertrophic forms), however, showed a significantly longer $T_{1/2}$ ($P=0.0222$ and $P=0.0251$). The median $T_{1/2}$ of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid clearance and the mean and standard deviation were, respectively, 76.4 min, 184.7 min and 356.7 min

Table 1. ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in normal volunteers and patients

	EVs (n=40)			GD (n=30)			Atrophic HT (n=15)			Hypertrophic HT (n=15)		
	Mean	SD	Med	Mean	SD	Med	Mean	SD	Med	Mean	SD	Med
5-min uptake (%)	0.13	0.05	0.11	1.01	0.63	0.80	0.08	0.05	0.08	0.37	0.40	0.26
20-min uptake (%)	0.10	0.03	0.10	0.83	0.57	0.61	0.05	0.03	0.06	0.29	0.31	0.24
60-min uptake (%)	0.06	0.02	0.05	0.57	0.46	0.42	0.03	0.02	0.04	0.19	0.21	0.15
120-min uptake (%)	0.03	0.02	0.02	0.38	0.35	0.28	0.02	0.01	0.01	0.12	0.14	0.07

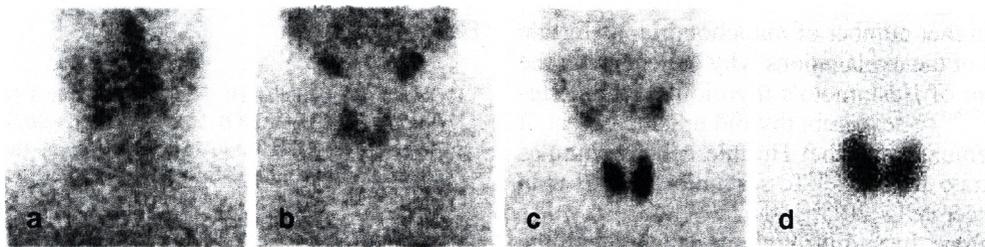


Fig. 1. Representative anterior view images of the cervical region obtained 5 min after the injection of ^{99m}Tc -sestamibi in a patient with the atrophic form of Hashimoto's thyroiditis (a), a euthyroid volunteer (b), a patient with the hypertrophic form of Hashimoto's

thyroiditis (c) and a patient with GD (d). Note that from a to d there is a progressive increase in thyroid uptake compared with salivary gland uptake and a progressive reduction in the background activity

for patients with AHT and 71.3 min, 133.6 min and 157.6 min for patients with HHT.

In the group of patients with GD, 5-min ^{99m}Tc -sestamibi uptake presented a strong correlation with T_3 and FT_4 serum levels and with ^{99m}Tc -pertechnetate uptake ($r=0.58$, 0.54 and 0.68 , respectively). There was no significant correlation between ^{99m}Tc -sestamibi uptake and TSH or anti-thyroid antibody levels. T_{max} and $T_{1/2}$ did not correlate with any of these parameters.

There was a strong correlation of 5-min ^{99m}Tc -sestamibi uptake with TSH and FT_4 levels in the group of patients with HHT ($r=0.66$ and -0.57 , respectively), which was not found in the AHT patients ($r=0.02$ and -0.32 , respectively).

Discussion

Only a small number of articles in the literature have addressed the biokinetics of thyroid uptake of ^{99m}Tc -sestamibi and even fewer papers have documented ^{99m}Tc -sestamibi uptake behaviour in GD and Hashimoto's thyroiditis. In the present study we evaluated the biokinetics of thyroid ^{99m}Tc -sestamibi uptake in EVs as well as in patients with active GD and Hashimoto's thyroiditis.

Kao et al. [12] used the 30-min uptake value when comparing ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in hyperthyroid patients and normal volunteers (EVs). Other authors have suggested image acquisition at 10–40 min after ^{99m}Tc -sestamibi injection for visualisation of suppressed thyroid tissue [8, 9]. However, these authors did not analyse earlier image acquisition and did not propose reference values for ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. In the present study, we have demonstrated that the ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is maximal at about 5 min after injection in normal controls as well as in patients with GD and Hashimoto's thyroiditis. We could also identify different visual patterns of ^{99m}Tc -sestamibi distribution at 5 min in the four groups studied (Fig. 1). Thus, the best time interval between injection and imaging is 5 min for ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and scintigraphy. Also, in the 40 EVs studied, ^{99m}Tc -sestamibi uptake followed a normal distribution, permitting the proposal of a reference range of ^{99m}Tc -sestamibi thyroid up-

take 5 min after injection: $0.13\% \pm 0.10\%$ of the injected dose.

Analysing ^{99m}Tc -sestamibi thyroid kinetics, we have observed that after 5 min there is progressive clearance of the radiotracer from the gland in all groups studied. In normal volunteers and in patients with GD, the mean $T_{1/2}$ was about 50 min, while among patients with Hashimoto's thyroiditis the $T_{1/2}$ was longer. Similarly, Fukuchi et al. [13] reported slower thyroid clearance of ^{201}Tl in a small number of patients with Hashimoto's thyroiditis compared to patients with other thyropathies.

It has already been demonstrated that 30-min ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake may be useful for the rapid diagnosis of hyperthyroidism [12]. We have verified that as early as 5 min after injection, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is significantly higher in patients with hyperthyroidism than in EVs. This difference in ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake remains significant at 20, 60 and 120 min after injection. Also, 5-min ^{99m}Tc -sestamibi uptake showed a significant positive correlation with T_3 and FT_4 and with ^{99m}Tc -pertechnetate uptake in patients with hyperthyroidism.

The most probable explanations for increased ^{99m}Tc -sestamibi uptake are based on the histopathological findings of GD: increased number of mitochondria and the inflammatory infiltrate. Inflammation generally results in higher blood flow and delivery of increased amounts of tracer to the thyroid gland [17].

We found that ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake at 5, 20, 60 and 120 min in EVs is significantly lower than in HHT patients and significantly higher than in patients with AHT. This fact has not been clearly addressed before in the literature.

The essential histological feature of Hashimoto's thyroiditis is the lymphocytic infiltration in both forms of the disease. However, in the atrophic form, fibrosis is present and can be extreme [18]; this could explain the low ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake in these patients.

In the goitrous form, the parenchymal cells may appear large and, as seen in electron microscopy, are characterised by an increased number of mitochondria, which are also increased in size [19]. These cells are known as Hürthle or Askanazy cells and are a predominant feature of Hashimoto's

18. Volpé R. Autoimmune thyroiditis. In: Ingbar SH, Braverman LE eds. *The thyroid—a fundamental and clinical text*. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1986. p 1274.
19. Bastenie PA, Ermans AM. Thyroiditis and thyroid function. *International series of monographs in pure and applied biology. Modern trends in physiological sciences*. Oxford: Pergamon Press; 1972. p 36.
20. Yen TC, Lin HD, Lee CH, Chang SL, Yeh SH. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med* 1994;21: 980–3.

thyroiditis. The higher number of mitochondria in Hürthle cells may be one of the explanations why patients with the hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis exhibit significantly higher ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. In fact, it has also been demonstrated that Hürthle cell carcinomas usually demonstrate higher ^{99m}Tc -sestamibi uptake than other thyroid cancer cells [20].

The inflammatory thyroid infiltrate in patients with the goitrous form of Hashimoto's thyroiditis is also possibly implicated in the increased ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. Hiromatsu et al. [17] reported that in patients with subacute thyroiditis, the ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake was increased and the radiotracer clearance was slower than in normal controls, suggesting that inflammation by itself can result in increased ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake. We also found increased ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and slower tracer clearance in patients with the hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis.

Another factor that may have a role in the aetiology of the increased uptake in patients with HHT is that these patients frequently have a synthesis defect and the increased TSH levels may result in thyroid hypertrophy. This could explain why we obtained a significant positive correlation between TSH levels and ^{99m}Tc -sestamibi uptake and a negative correlation between FT_4 levels and ^{99m}Tc -sestamibi uptake in patients with goitre.

Our findings suggest that ^{99m}Tc -sestamibi could be used as an alternative radiopharmaceutical for thyroid gland scintigraphy in patients with GD. ^{99m}Tc -sestamibi thyroid scintigraphy does not require preparation with low iodide intake and is not influenced by drugs such as amiodarone and X-ray contrast agents. Also, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake is probably less influenced by thyroid hormone intake than is ^{99m}Tc -pertechnetate or radioactive iodide uptake.

Further studies are necessary to achieve a better understanding of the behaviour of ^{99m}Tc -sestamibi uptake in the course of GD, to evaluate whether thyroid uptake is related to GD activity and to ascertain whether or not it can predict disease remission.

Conclusion

^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake and scintigraphy can differentiate euthyroid patients from patients with hyperthyroidism due to GD. In these patients, ^{99m}Tc -sestamibi thyroid uptake exhibits a strong positive correlation with T_3 and FT_4 levels and with ^{99m}Tc -pertechnetate thyroid uptake without the need for low iodide diet preparation. Patients with the hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis show increased ^{99m}Tc -sestamibi uptake whereas patients with the atrophic form show decreased uptake.

The maximal uptake occurs at about 5 min after injection in euthyroid individuals and in patients with GD or Hashimoto's thyroiditis, and this seems to be the optimal time for ^{99m}Tc -sestamibi thyroid imaging.

References

1. Becker W, Schicha H. The thyroid. *Eur J Nucl Med* 2002;29 (Suppl 2):S401–3. DOI 10.1007/s00259-002-0906-2.
2. Beierwaltes WH. Endocrine imaging in the management of goiter and thyroid nodules: part I. *J Nucl Med* 1991;32: 1455–61.
3. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med* 2002;29(Suppl 2):S425–8. DOI 10.1007/s00259-002-0811-8.
4. Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(Suppl 2):S486–91.
5. European Association of Nuclear Medicine procedure guideline for therapy with iodine-131. <http://www.eanm.org>
6. Savi A, Gerundini P, Zoli P, Maffioli L, Compierchio A, Colombo F, et al. Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:597–600.
7. Carvalho P, Chiu M, Kronauge J, Kawamura M, Jones A, Holman B, et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33:1516–21.
8. Erdil TY, Öncel Ç, Kanmaz B, Caner B, Sönmezoglu K, Çiftçi I, et al. Comparison of ^{99m}Tc -methoxyisobutyl isonitrile and ^{201}Tl scintigraphy in visualization of suppressed thyroid tissue. *J Nucl Med* 2000;41:1163–7.
9. Vattimo A, Bertelli P, Burrioni L. Effective visualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile in comparison with Tc-99m pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. *J Nucl Biol Med* 1992;36:315–8.
10. Földes I. Effects of TSH on thyroidal ^{99m}Tc -MIBI accumulation [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1992;19:682.
11. Civelek AC, Durski K, Shafique I, Matsumara K, Sostre S, Wagner HJ Jr, et al. Failure of Perchlorate to inhibit Tc-99m isonitrile binding by the thyroid during myocardial perfusion studies. *Clin Nucl Med* 1991;16:358–61.
12. Kao CH, Wang SJ, Liao SQ, Lin WY, Hsu CY. Quick diagnosis of hyperthyroidism with semiquantitative 30-minute technetium-99m-methoxy-isobutyl-isonitrile thyroid uptake. *J Nucl Med* 1993;34:71–4.
13. Fukuchi M, Kido A, Hyodo K, Tachibana K, Onoue K, Morita T, et al. Uptake of thallium-201 in enlarged thyroid glands. Concise communication. *J Nucl Med* 1979;20:827–32.
14. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I, Lind P. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *J Nucl Med* 1997;38(1):62–5.
15. Maisey MN, Natarajan TK, Hurley PJ, Wagner HN Jr. Validation of a rapid computerized method of measuring ^{99m}Tc pertechnetate uptake for routine assessment of thyroid structure and function. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36: 317–22.
16. Ramos CD, Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, Assumpção L, Etchebere EC, Camargo EE. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [^{99m}Tc] pertechnetate. *Clin Endocrinol* 2000;52:471–7.
17. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H, Kawamura S, Kaku H, Baba K, et al. Technetium-99m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. *Endocr J* 2003;50(3):239–44.