

Sabrina M. Coelho
Rossana Corbo
Alexandru Buescu
Denise P. de Carvalho
Mário Vaisman

*Serviços de Endocrinologia e
Medicina Nuclear do Hospital
Universitário Clementino Fraga
Filho e Laboratório de Fisiologia
Endócrina do Instituto de
Biofísica Carlos Chagas Filho da
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, RJ.*

*Recebido em 05/09/02
Revisado em 24/02/03
Aceito em 30/03/03*

RESUMO

Carcinoma tiroideano é a neoplasia endócrina maligna mais frequente. Aproximadamente 90% dos cânceres não-medulares da tireóide são classificados como diferenciados e apresentam em geral bom prognóstico após tratamento adequado. Entretanto, recidiva tumoral ocorre em cerca de 20 a 40% e perda da diferenciação celular em até 30%. O carcinoma desdiferenciado é caracterizado pela perda da função e propriedades tireóide-específicas e as opções terapêuticas são limitadas e pouco eficazes. Em estudos recentes *in vitro*, tem sido mostrado que o ácido retinóico (AR) pode ser útil em induzir rediferenciação da célula tiroideana, como evidenciado pela maior expressão de tireoglobulina, 5' desidase tipo I e co-transportador sódio-iodeto, além do incremento da captação de iodo pela célula tumoral. Além dos estudos experimentais, estudos clínicos demonstram efeito benéfico do AR, com aumento da captação de iodo em 40% e regressão tumoral em 20% dos pacientes com carcinoma não captante de iodo submetidos ao tratamento. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:190-197)

Descritores: Ácido retinóico; Isotretinoína; Carcinoma de tireóide; Desdiferenciação; Rediferenciação

ABSTRACT

Retinoic Acid: A Promising Therapy for the De-differentiated Thyroid Carcinoma?

Thyroid carcinoma is the most common endocrine malignancy. Approximately 90% of non-medullary thyroid malignancies are classified as well-differentiated thyroid carcinomas. Even though this type of tumor is not aggressive and usually curable after therapy, recurrence develops in 20-40% and progression to cellular de-differentiation occurs in up to 30% of patients. Poorly differentiated cancers are characterized by loss of thyroid-specific functions and properties, such as the capacity to concentrate radioiodide. Therapeutic options for de-differentiated thyroid cancer are limited and generally not efficient. Recent studies with retinoic acid (RA) have shown that this drug can induce re-differentiation of the thyrocyte *in vitro*, as suggested by increased expression of thyroglobulin, type I iodothyronine 5'-deiodinase and the sodium/iodide symporter, and by the increment of cellular iodide uptake. Clinical research demonstrated beneficial effects of RA, with 40% of patients with radioiodine non-responsive tumor showing increase of iodide uptake and 20% tumor regression, after RA treatment. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:190-197)

Keywords: Retinoic acid; Isotretinoin; Thyroid carcinoma; De-differentiation; Re-differentiation

FISIOLOGIA TIREOIDEANA

O IODO REPRESENTA UM ELEMENTO essencial na fisiologia tireoideana, sendo um componente crítico da molécula de tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) e regulador da função da tireóide. O iodo modula a sensibilidade da glândula ao hormônio estimulador da tireóide (TSH) e o seu alto conteúdo intratireoideano pode determinar efeito inibitório, independente do nível de TSH. Esta ação auto-regulatória compreende vários aspectos da função tireoideana, incluindo o mecanismo de transporte de iodeto, organificação do iodo e a secreção hormonal (1).

Para a produção hormonal adequada são necessárias quantidades suficientes de iodo na alimentação; em adultos a ingestão diária recomendada é de 150µg. Dieta insuficiente em iodo influencia de forma importante a atividade tireoideana e representa a principal causa de bócio endêmico (2).

No organismo, o iodeto está presente no líquido extracelular (10 a 15µg/l), nas hemácias, no fluido intraluminal do trato gastrointestinal (especialmente saliva e suco gástrico), porém o maior *pool* é encontrado na tireóide (8.000µg).

A primeira etapa da síntese hormonal é representada pela concentração de iodeto pelo tireócito, contra um gradiente eletroquímico (20 a 40 vezes o nível plasmático). Este transporte é realizado pelo co-transportador sódio-iodeto (NIS), localizado na membrana basolateral. Outra fonte de iodo para a síntese hormonal é a desidodação de iodotirosinas liberadas durante hidrólise da tireoglobulina (Tg). O iodeto é, então, transportado transcelularmente para a membrana apical, atingindo o colóide através do transportador cloreto-iodeto, denominado pendrina. Posteriormente, é oxidado pelo H₂O₂ e organificado a resíduos tirosil da Tg, através de reação catalisada pela tireoperoxidase (TPO). Diferente de outros tecidos capazes de concentrar iodo, a tireóide consegue acumular de forma prolongada o iodo, devido à rápida organificação do mesmo a proteínas.

Vários estudos, utilizando diferentes modelos experimentais, têm demonstrado a importância do TSH e ativação da via AMPcíclico (AMPc) como o principal regulador da captação de iodeto pelo tireócito. Muitos outros fatores, incluindo insulina, IGF-1 (fator de crescimento insulina semelhante -1), EGF (fator de crescimento epidérmico), TGFβ (fator de crescimento transformador b), TNFα (fator de necrose tumoral α), interleucinas, e o próprio iodeto, também podem influenciar a habilidade de concentrar iodo (3-7).

A recente clonagem do gene codificador do NIS (8,9) e da sua região promotora (10) tem permi-

tido estudar melhor sua regulação. Em cultura de tireócitos humanos, o TSH aumenta a expressão do NIS, tanto em nível de mRNA, quanto protéico (3). Mais recentemente foi demonstrado que o TSH estimula não somente a transcrição do NIS como também regula em nível pós-transcricional a função deste transportador, através de fosforilação. Na ausência de TSH, o NIS é redistribuído da membrana basal para estruturas intra-celulares (11). A administração de iodo, mesmo em doses pequenas, pode inibir a expressão dos mRNA da TPO e do NIS em glândulas de cachorro, porém sem alteração significativa do mRNA de Tg ou do receptor de TSH (12). Além do iodeto, foi visto que a Tg também suprime a expressão do NIS induzida pelo TSH, representando um mecanismo de auto-regulação para contrabalançar a estimulação da função folicular pelo TSH (13).

Estudos de imuno-histoquímica mostram que apenas uma minoria das células foliculares (aproximadamente 30%) expressa quantidades detectáveis de NIS. Em contrapartida, na doença de Graves e no adenoma tóxico a expressão deste transportador é mais intensa e presente na maioria das células (14).

O mRNA do NIS também está presente em outros tecidos capazes de concentrar iodo, incluindo glândula salivar (células ductais), estômago (células parietais), timo e mama. Baixo nível de expressão é detectado em próstata, ovário, adrenal, pulmão e coração.

IMPORTÂNCIA DO NIS NO CARCINOMA DIFERENCIADO TIREOIDEANO (CDT)

A habilidade de concentrar iodo pelo tecido tireoideano é crucial à aplicação de radioiodo no diagnóstico e tratamento de doenças benignas e malignas da tireóide. No caso do carcinoma diferenciado, a captação do radiotraçador é utilizada para avaliar recorrência tumoral, através da pesquisa de corpo inteiro (PCI), e para terapia ablativa com a administração de dose elevada de ¹³¹I.

Apesar dos carcinomas papilífero e folicular reterem a maioria das propriedades do tireócito normal, uma variedade de defeitos bioquímicos já foram demonstrados. Nestas neoplasias malignas, a expressão do NIS encontra-se geralmente diminuída (15-17), assim como a expressão e atividade das enzimas TPO (14) e da 5' desidase tipo 1 (18). A expressão da Tg geralmente permanece em tecidos neoplásicos diferenciados (15), entretanto, diminuição de expressão já foi demonstrada em amostras de carcinoma papilífero (19). Como consequência, menor capacidade de con-

centrar e organizar o iodo e de síntese hormonal é encontrada nos tecidos carcinomatosos.

Park e cols. (20) compararam a expressão do mRNA do NIS no carcinoma papilífero primário e no linfonodo metastático de 7 pacientes. Apesar da ausência de expressão em 1 tumor primário, o mRNA foi detectado na metástase ganglionar. O inverso também foi observado, não havendo, necessariamente, uma correlação entre o nível de expressão do NIS no tecido primário e no metastático. Portanto, o estudo da expressão deste transportador no tumor primário talvez não seja útil como preditor de resposta do tecido metastático ao tratamento com ^{131}I . Em estudo de imunohistoquímica, entretanto, a expressão do NIS correlacionou-se com a captação de iodo, com valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 46,2% (21).

A presença deste transportador no tecido tumoral não deve ser o único fator considerado para avaliar a eficácia do tratamento radioativo. Além da expressão das outras proteínas relacionadas à organização, o NIS além de expresso deve estar posicionado na membrana basal. Dohan e cols (22), através de imunohistoquímica, encontraram aumento da expressão do NIS em várias amostras carcinomatosas. Entretanto, o transportador estava localizado não só na membrana basal, mas principalmente no compartimento intracelular.

Além dessas alterações descritas tanto no carcinoma papilífero quanto no folicular, o carcinoma diferenciado pode progredir com perda da diferenciação celular em até 30% dos casos de carcinoma metastático (23), caracterizada pela ausência ou expressão pouco significativa das proteínas específicas da tireóide, responsáveis pela captação de iodeto e sua incorporação a proteínas. As opções terapêuticas para o carcinoma desdiferenciado, como a radioterapia externa e quimioterapia, são geralmente pouco eficazes e utilizadas como tratamento paliativo. Em estudos recentes, o ácido retinóico (AR) tem mostrado ser útil como terapia rediferenciadora (24-26).

ÁCIDO RETINÓICO E SEUS EFEITOS *IN VITRO*

O AR é um metabólito ativo da vitamina A, que regula a taxa de crescimento e diferenciação de vários tipos celulares. Devido à possibilidade das configurações *cis-trans* da cadeia lateral, existem vários isômeros do AR: *all-trans*-AR (tretinoína), *13-cis*-AR (isotretinoína) e *9-cis*-AR (27).

A ação do AR é obtida através da ligação com

receptores específicos, que fazem parte da superfamília de receptores nucleares. Existem 2 tipos: o receptor de ácido retinóico (RAR) e o receptor de retinóide X (RXR). Cada família apresenta os subtipos α , β e γ . RAR e RXR atuam como fatores de transcrição ligante-dependentes, modulando a expressão dos genes responsivos ao AR. *All-trans*-AR liga-se ao RAR e *9-cis*-AR ao RAR e RXR. A isotretinoína não interage com nenhum dos receptores, entretanto, *in vivo* isomeriza espontaneamente a *all-trans* e *9-cis* e, portanto, atua indiretamente tanto RAR, quanto RXR.

Devido à habilidade em controlar a diferenciação e proliferação celular, tem-se um considerável interesse em estudar o efeito do AR sobre a carcinogênese. A ação anti-neoplásica da vitamina A foi verificada pela primeira vez na década de 60 em ratos com carcinoma pulmonar experimental. Desde então, inúmeros estudos em cultura de células ou modelo animal vêm confirmando este efeito (28-30). Além disso, uma variedade de ensaios clínicos têm avaliado a atividade do AR em doenças hematológicas malignas (31) e também em tumores sólidos epiteliais (32-35).

A alteração da atividade do receptor nuclear sabidamente está associada com neoplasias. Na leucemia promielocítica encontra-se transcrição anormal do receptor $\text{RAR}\gamma$ por translocação cromossômica t (15:17) (36). Tem sido também demonstrado que o aumento da expressão do mRNA de $\text{RAR}\gamma$ suprime o fenótipo maligno e altera a diferenciação de células de neuroblastoma humano (37). Recentemente, redução da expressão de mRNA de $\text{RAR}\beta$ tem sido observada em vários tumores malignos, incluindo carcinoma de pulmão (38), de mama (39) e de cérvix (40). No estudo realizado por Xu e cols. (41), 5 tipos de receptores para o AR foram encontrados em pele ($\text{RAR}\alpha$, $\text{RAR}\gamma$, $\text{RXR}\alpha$, $\text{RXR}\beta$ e $\text{RXR}\gamma$). O nível de expressão diminuiu progressivamente da lesão pré-maligna (ceratose actínica) ao carcinoma escamoso, em relação às amostras de tecido normal. Rochaix e col. (42) estudaram por imuno-histoquímica a expressão de RAR em tecido tireoideano. Foi vista diminuição de $\text{RAR}\beta$ em todas as 16 amostras de carcinoma papilífero em relação ao tecido normal. Já em carcinoma folicular, a expressão de RAR variou, estando diminuída em uma amostra e aumentada em outra. Foi observada diminuição significativa da expressão de mRNA de $\text{RXR}\beta$ na linhagem anaplásica C643 e em amostras de carcinoma tireoideano, tanto papilífero quanto folicular (43). Estes achados são interessantes, pois sugerem que os receptores para AR podem ser afetados ou mesmo envolvidos na carcinogênese tireoideana.

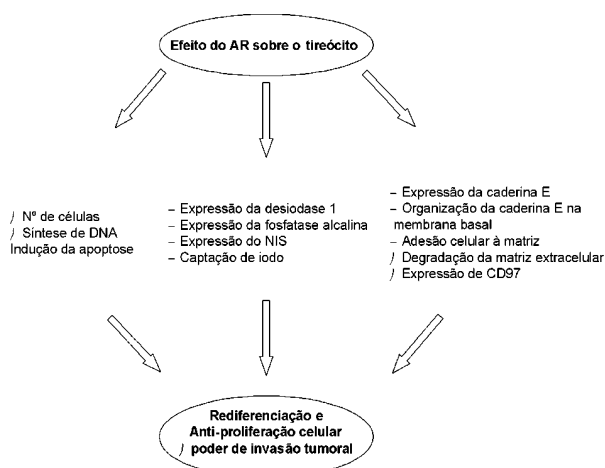


Figura 1. Resumo dos principais efeitos *in vitro* do ácido retinóico sobre a célula tireoideana.

Os diversos análogos de AR têm se mostrado eficazes no tratamento e quimioprofilaxia de algumas neoplasias, incluindo leucemia promielocítica, com remissão em 90% dos casos (31) e carcinoma escamoso de pele (32), devido ao seu efeito anti-proliferativo e rediferenciador. Estudos em culturas de células tireoideanas indicam que o AR também pode ser eficiente no carcinoma de tireóide (figura 1).

Os primeiros estudos evidenciando efeito da vitamina A na função tireoideana foram descritos já na década de 40. Simkins (44) demonstrou diminuição dos sintomas de hipertireoidismo em 2 pacientes com bócio difuso tóxico tratados com altas doses de vitamina A (300.000 a 400.000UI/dia). Além disso, observou-se que ratos com deficiência de vitamina A apresentam aumento das concentrações séricas de T₃ e T₄ e do índice de tiroxina livre (45). Trabalhos mais recentes mostram que, além do efeito sobre o tireócito, o AR (bexaroteno, ligante específico do RXR) interfere também com o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Estudos experimentais e clínicos mostram diminuição do nível sérico de TSH, redução da resposta do TSH ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e consequente hipotireoidismo central (46,47).

Van Herle e cols. (48) avaliaram o efeito da isotretinoína (13-*cis*-AR) sobre o crescimento e a diferenciação de células foliculares oriundas de carcinoma folicular metastático (linhagem UCLA RO 82 W-1). Foi observada redução significativa e dose dependente do número de células e da síntese de DNA (captação de timidina ³H), evidenciando ação anti-proliferativa após 14 dias de exposição ao AR. Além disso, experimentos de ligação de TSH nestas células mostraram aumento da afinidade do receptor com o

uso do AR, sem, no entanto, haver aumento do número de receptores. Resultado anti-proliferativo semelhante também foi encontrado em cultura de células obtidas a partir de amostra de tecido tireoideano humano normal e adenomatoso expostas ao all-*trans*-AR (49). Em estudo realizado com cultura de tireócitos de porco foi verificada indução de apoptose pelo AR (50).

A atividade da enzima 5' desidase tipo 1 (D1) encontra-se bastante diminuída no carcinoma folicular e indetectável no carcinoma anaplásico (18). Schreck e cols. (51) demonstraram que o tratamento com 3 derivados do AR (13-*cis*, 9-*cis* e all-*trans*-AR) estimula a atividade D1 em 5 a 10 vezes em cultura de células de carcinoma tireoideano diferenciado (FTC 133 e FTC 238), mas não em anaplásico (HTh 74 e C 643). Este aumento da atividade foi decorrente da maior expressão desta enzima induzida pelo AR. Neste mesmo estudo, foi observado aumento da fosfatase alcalina, um outro marcador de diferenciação celular. Schmutzler e cols. (52) também identificaram aumento da atividade D1 nas linhagens HTC-TSHr, 7715 e ori3 de 20, 8 e 3 vezes, respectivamente após cultura em meio contendo all-*trans* AR.

Na linhagem celular de carcinoma papilífero pouco diferenciado (KTC-1), o AR (all-*trans*) determinou, após 24h de exposição, aumento da expressão de mRNA de Tg, porém estimulou também o crescimento celular (53).

Lazar e cols. (15) estudaram, através de RT-PCR quantitativo, o nível de mRNA de NIS em 43 amostras de neoplasias tireoideanas obtidas durante cirurgia. Foi detectada diminuição de 100 vezes, em média, na expressão de NIS, porém em 3 amostras a expressão foi normal. Em cultura de célula FTC-133 e FTC-238, o tratamento com 1µM de all-*trans* AR determinou aumento significativo da expressão do mRNA de NIS, porém nas células anaplásicas HTh74 e C643 não houve variação significativa. Em células FRTL-5 não-transformadas o AR levou à diminuição de NIS (54). O estudo de captação de ¹³¹I em células UCLA RO, tratadas ou não com AR a 10µM, demonstrou aumento de 4 vezes da captação nas células expostas ao AR, quando comparadas ao controle (48). Mais recentemente foi visto que o promotor do gene do NIS responde ao AR (55).

Efeito benéfico do AR também já foi demonstrado sobre a matriz extracelular. Em vários tumores malignos, incluindo carcinoma tireoideano, diminuição da expressão da caderina E (proteína transmembrana importante na ligação inter-celular) e das integrinas (molécula transmembrana relacionada à

Tabela 1. Efeitos colaterais da terapia com AR.

Dados coletados dos estudos: Melnik, 1987 (60); Simon, 1998 (62); Schmutzler, 2000 (63); Simon, 2002 (64).

Ressecamento de pele e mucosas	50 a 60%
Sangramento nasal	2 a 10%
Náusea	0 a 6,7%
Prurido	0 a 5,3%
Tosse	0 a 5%
Queda de cabelo	0 a 4%
Elevação de triglicédeos (> 50%)	0 a 38,9%
Elevação de enzimas hepáticas	0 a 5%
Alteração do hemograma	0 a 4%

interação com a matriz) têm sido associados ao potencial metastático e a pior prognóstico (56). Além disso, maior expressão da glicoproteína CD97 parece estar relacionada com carcinomas mais agressivos. Foi observado que o AR é capaz de aumentar a expressão da caderina E e a organização desta proteína ao longo da membrana celular, reduzir a taxa de degradação da matriz e diminuir a expressão de CD97 (57-59).

ÁCIDO RETINÓICO NO CDT

Antes dos estudos da isotretinoína no câncer tireoideano, esta medicação já vem sendo utilizada no tratamento da acne e, portanto, os efeitos colaterais já são bem conhecidos (60). Os mais comuns são alteração de pele e mucosas, como ressecamento e prurido, e hipertrigliceridemia. A elevação sérica dos triglicédeos parece ser decorrente do aumento da expressão hepática da apolipoproteína C-III, em nível transcricional, induzido pela interação do AR com RXR (61). O efeito mais preocupante é a hepatotoxicidade, que, entretan-

to, é infreqüente e reversível após interrupção da medicação. Outros possíveis para-efeitos são: anorexia, cefaléia, pseudotumor cerebral, queda de cabelo, hemorragia, anemia e tosse (tabela 1).

No primeiro estudo clínico com AR (25), foram avaliados 11 pacientes com CDT sem capacidade de concentrar radioiodo e inoperáveis por extensa invasão local e/ou metástase à distância. Nesses pacientes a isotretinoína (1,5mg/kg/dia) foi administrada por 5 semanas. Em 1 paciente a medicação foi suspensa por elevação marcante de transaminases e em 4 houve resposta satisfatória, com aumento da captação de iodo. Posteriormente, Grünwald e cols. (26) estudaram 12 pacientes com os mesmos critérios acima e administraram isotretinoína por 2 a 10 meses, na dose de 1,0 a 1,5mg/kg/dia. Em alguns pacientes a dose foi diminuída devido a efeitos colaterais (aumento significativo de transaminases ou triglicédeos) e a dose mantida variou de 0,65 a 1,74mg/kg/dia. Cinco pacientes apresentaram aumento da captação de radioiodo, porém em 3 o aumento foi apenas discreto. Neste estudo a resposta ao AR não se correlacionou com tipo histológico, dose ou duração da terapia com AR, tamanho tumoral ou captação de fluorodeoxiglicose; entretanto foi encontrada elevação mais significativa da Tg sérica no grupo que respondeu ao AR ($p < 0,05$).

Nos 20 pacientes avaliados por Simon e cols. (62), aumento da captação de radioiodo foi vista em 50% dos pacientes tratados com AR, diminuição da Tg em 37% e redução ou não progressão da massa tumoral em 40%. Resposta satisfatória foi encontrada em 40%, sendo considerado respondedor aquele com pelo menos 2 dos seguintes critérios: diminuição da Tg,

Tabela 2. Resumo dos estudos clínicos do AR no câncer de tireóide.

	Simon, 1996 (25)	Grünwald, 1998 (26)	Simon, 1998 (62)	Simon, 2002(64)
Nº pacientes	11	12	20	50
Tipo histológico	4P, 5F, 2M	6P, 4F, 2M	7P, 12F, 1M	25P, 30F, 5M
Idade média	60 anos (49-73 anos)	66 anos (52-84 anos)	60,6 anos (24-76 anos)	58 anos (47-74 anos)
↑ captação ¹³¹ I	40% (4/10) 1P+3F	42% (5/12) 2P+2F+1M	50% (8/16) 5F+3P	42% (21/50)
↓ Tg sérica*	50% (5/10)	0%*	32% (6/20)	24% (12/50)
Tamanho tumoral ↓ / estabilização	-	-	40% (4/15)	65% (28/37)
Resposta satisfatória	40% ¹	42% ¹	35% (7/20) ²	20% (10/50) ²

P: carcinoma papilífero; F: carcinoma folicular; M: carcinoma misto (folicular e papilífero); *: Tg sérica avaliada somente em hipotireoidismo; 1: considerado apenas captação de iodeto; 2: considerado presença de 2 ou mais achados favoráveis.

aumento da captação de iodo, diminuição da captação de fluorodeoxiglicose ou redução do tamanho tumoral. Posteriormente, Schmutzler e Köhrle (63), em estudo multicêntrico envolvendo 75 pacientes, encontraram resultado bastante semelhante (tabela 2).

A variação do nível de Tg após o tratamento com AR pode ser interpretada de 2 formas: o aumento da Tg pode representar (a) crescimento tumoral e conseqüente não resposta ao AR, ou (b) rediferenciação celular induzida pelo AR e conseqüente resposta satisfatória. Apesar de Grünwald e cols. (26) terem observado maior aumento da Tg sérica naqueles pacientes considerados respondedores, nos estudos mais recentes, com período de acompanhamento maior, a variação desta proteína parece correlacionar-se melhor com a progressão/regressão tumoral.

Mais recentemente (64), foi analisado o efeito do AR em 50 pacientes tratados com isotretinoína (1,5mg/kg/dia por 5 semanas) e realizado acompanhamento por período prolongado (6 a 30 meses). A captação de iodo aumentou em 21 (42%), manteve-se inalterada em 29 (58%) e diminuiu em 1 paciente. A Tg sérica elevou-se em 30 (60%), permaneceu inalterada em 8 (18%) e reduziu em 12 (24%). O tamanho da massa tumoral pôde ser avaliado em 37 destes pacientes. Foi observada regressão em 6 (12%), aumento em 9 (18%) e estabilização em 22 (44%). De forma interessante, o aumento da captação de iodo não necessariamente se correlacionou com o tamanho tumoral. Em alguns pacientes, apesar de não ser observado incremento da captação de iodo, o acompanhamento a longo prazo demonstrou redução tumoral. Este achado é compatível com os estudos *in vitro* que demonstram efeito antiproliferativo do AR, por ação direta sobre o ciclo celular ou via ação pró-apoptótica (48,50). Além disso, em alguns casos observou-se progressão tumoral, apesar do aumento da captação de iodo determinado pelo AR. Este resultado talvez possa ser explicado pela captação de radioiodo em quantidade não suficiente para induzir redução tumoral ou ainda pela própria agressividade do carcinoma.

CONCLUSÕES

A eficácia do AR não parece ser superior à das demais modalidades terapêuticas (radio- e quimioterapia) para carcinoma tireoideano agressivo. Entretanto, levando-se em consideração os resultados encorajadores obtidos nos estudos clínicos e a baixa taxa de compli-

cações, o AR deve ser considerado como uma opção terapêutica para o carcinoma desdiferenciado.

É importante salientar que a captação de iodo após o tratamento não deve ser o único fator para análise da eficácia do tratamento, uma vez que a variação do tamanho tumoral não está necessariamente relacionada à captação.

Estudos são necessários, no entanto, para definir os possíveis fatores preditores de boa resposta, como, por exemplo, o grau de expressão de RAR e RXR pelo tumor, e o impacto a longo prazo do AR sobre morbi- e mortalidade do carcinoma tireoideano.

REFERÊNCIAS

1. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:443-57.
2. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th edition. New York: Saunders Co., 1998.p.389-516.
3. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta* 1993;1154:65-82.
4. Spitzweg C, Morris J. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol* 2002;57:559-74.
5. Kawaguchi A, Ikeda M, Endo T, Kogai T, Miyazaki A, Onaya T. Transforming growth factor- β 1 suppresses thyrotropin-induced Na/I symporter messenger RNA and protein levels in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid* 1997;7:789-94.
6. Ajjan RA, Watson PF, Findlay C, Metcalfe RA, Crisp M, Ludgate M, et al. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. *J Endocrinol* 1998;158:351-8.
7. Spitzweg C, Joba W, Morris JC, Heufelder AE. Regulation of sodium-iodide symporter gene expression in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid* 1999;9:821-30.
8. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
9. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K-Y, Xing S, Mazzaferri EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45.
10. Ryu KY, Tong Q, Jhiang SM. Promoter characterization of the human Na⁺/I⁻ of the symporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3247-51.
11. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter (NIS) by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001;276:21458-63.

12. Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, Gervy C, Maenhaut C, Dumont JE, et al. Moderate doses of iodide *in vivo* inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na/I symporter mRNAs in dog thyroid. **Mol Cell Endocrinol** 1997;131:195-203.
13. Suzuki K, Mori A, Saito J, Moriyama E, Ullianich L, Kohn LD. Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of the sodium/iodide symporter gene. **Endocrinol** 1999;140:5422-30.
14. Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, et al. Immunohistochemical detection of the Na/I symporter in human thyroid tissues. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4102-6.
15. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahé 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** 1999;84:3228-34.
16. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Schlumberger M, Filetti S. Sodium-iodide symporter gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinomas. **Eur J Endocrinol** 2000;143:623-7.
17. Tanaka K, Otsuki T, Sonoo H, Yamamoto Y, Udagawa K, Kunisue H, et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR carcinomas. **Eur J Endocrinol** 2000;142:340-6.
18. Kohrle J, Oertel M, Hoang-Vu C, et al. Type I 5'-deiodinase: a marker for differentiated thyroid carcinoma? **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1993;101:60-72.
19. Ringel MD, Anderson J, Souza SL, Burch HB, Tambascia M, Shriver, et al. Expression of sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. **Mod Pathol** 2001;14:289-96.
20. Park HJ, Kim JY, Park KY, Gong G, Hong SJ, Ahn I-M. Expressions of human sodium iodide symporter mRNA in primary and metastatic papillary thyroid carcinomas. **Thyroid** 2000;10:211-7.
21. Min J-J, Chung J-K, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. **Eur J Nucl Med** 2001;28:639-45.
22. Dohan O, Baloch Z, Banrvi Z, Livolsi V, Carrasco N. Predominant intracellular overexpression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2697-700.
23. Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, et al. Surgical reintervention for differentiated thyroid carcinoma. **Br J Surg** 1994;80:1131-4.
24. Coelho SM, Figueiredo MDL, Corbo R, Carvalho DP, Vaisman M. Effect of retinoic acid on metastatic follicular carcinoma. **The Endocrinologist** 2003 (in press).
25. Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Röher HD. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1996;104 (Suppl 4):13-5.
26. Grünwald F, Pakos H, Menzel C, Otte R, Palmedo H, Pfeifer U, et al. Redifferentiation therapy with retinoic acid in follicular thyroid cancer. **J Nucl Med** 1998;39:1555-8.
27. Marcus R, Coulston AM. Fat-soluble vitamins: vitamins A, K and E. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. **Goodman and Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics**. 10th edition. New York: Mc Graw Hill, 2000.p.1773-92.
28. Lam PK, To EWH, Chan ESY, Liew CT, Lung IWH, King WK. *In vitro* inhibition of head and neck cancer-cell growth by human recombinant interferon a and 13-*cis* retinoic acid. **Br J Biomed Sci** 2001;58:226-9.
29. Semeniuk CE, Wolczynski S, Dzieciol J, Dabrowska M, Anchim T, Tomaszewska I. 13-*cis* retinoic acid and all-*trans* retinoic acid in the regulation of the proliferation and survival of human breast cancer cell line MCF-7. **Cell Mol Biol Lett** 2001;6:925-39.
30. Güzey M, Demirpençe E, Criss W, DeLuca HF. Effects of retinoic acid (all-*trans* and 9-*cis*) on tumor progression in small-cell lung carcinoma. **Biochem Biophys Res Commun** 1998;242:369-75.
31. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, et al. All-*trans* retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. **Blood** 1990;76:1704.
32. Lippmann SM, Meyskens FL. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. **Ann Intern Med** 1987;107:499.
33. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid and cisplatin in advanced squamous skin cancer. **J Clin Oncol** 2002;20:364-70.
34. Enzinger PC, Ilson DH, Saltz LB, Martin LK, Kelsen DP. Phase II clinical trial of 13-*cis*-retinoic acid and interferon alpha-2a in patients with advanced esophageal carcinoma. **Cancer** 1999;85:1213-7.
35. Kalemkerian GP, Jiroutek M, Ettinger DS, Dorighi JA, Johnson DH, Mabry M. A phase II study of all-*trans* retinoic acid plus cisplatin and etoposide in patients with extensive stage small cell lung carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. **Cancer** 1998;83:1102-8.
36. De The H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. **Cell** 1992;76:333.
37. Marshall GM, Cheung B, Stacey KP, Camacho ML, Simpson AM, Kwanet E, et al. Increased retinoic acid receptor gamma expression suppresses the malignant phenotype and alters the differentiation potential of human neuroblastoma cells. **Oncogene** 1995;11:485-91.
38. Gebert JF, Moghal N, Frangioni JV, Sugarbaker DJ, Neel BG. High frequency of retinoic acid receptor b abnormalities in human lung cancer. **Oncogene** 1991;6:1859-68.
39. Swisshelm K, Ryan K, Lee X, Tsou HC, Peacock M, Sager R. Downregulation of retinoic acid receptor beta in mammary carcinoma cell lines and its upregulation in senescing normal mammary epithelial cells. **Cell Growth Differ** 1994;5:133.
40. Geisen C, Denk O, Grenun B, Baust C, Karger A, Bollag W, et al. High-level of the retinoic acid receptor beta gene in normal cells of the uterine cervix is regulated by the retinoic acid receptor a and is abnormally down-regulated in cervical carcinoma cells. **Cancer Res** 1997;57:1460-7.

41. Xu XC, Wong WYL, Goldberg L, Baer SC, Wolf JE, Ramsdell WM, et al. Progressive decreases in nuclear retinoid receptors during skin squamous carcinogenesis. **Cancer Res** 2001;61:4306-10.
42. Rochaix P, Onteniente SM, Egly CR, Caratero C, Voigt JJ, Jozan S. Reduced expression of retinoic acid beta protein (RARβ) in human papillary thyroid carcinoma: immunohistochemical and Western blot study. **Histopathology** 1998;33:337-43.
43. Schmutzler C, Brtko J, Winzer R, Jakobs TC, Meissner-Weigl J, Dimon D, et al. Functional retinoid acid and thyroid hormone receptors in human thyroid-carcinoma cell lines and tissues. **Int J Cancer** 1998;76:368-76.
44. Simkins S. Use of massive doses of vitamin A in the treatment of hyperthyroidism – a preliminary reports. **J Clin Endocrinol Metab** 1947;7:574-85.
45. Morley JE, Damassa DA, Gordon J, Pekary E, Hershman JM. Thyroid function and vitamin A deficiency. **Life Sci** 1978;22:1901-6.
46. Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, Chiu AC, Whaley K, Nowlakha P, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. **N Engl J Med** 1999;340:1075-9.
47. Liu S, Ogilvie KM, Klausung K, Lawson MA, Jolley D, Li D, et al. Mechanism of selective retinoid X receptor agonist-induced hypothyroidism in the rat. **Endocrinol** 2002;143:2880-5.
48. Van Herle AJ, Agatep ML, Padua DN, Totanes TL, Canlapan DV, Herle HML, et al. Effects of 13-*cis*-retinoic acid on growth and differentiation of human follicular carcinoma cells (UCLA RO 82 W-1) *in vitro*. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:755-63.
49. Senno L, Rossi R, Gandini D, Piva R, Franceschetti P, Uberti EC. Retinoic acid-induced decrease of DNA synthesis and peroxidase mRNA levels in human thyroid cells expressing retinoic acid receptor alpha. **Life Sci** 1993;53:1039-48.
50. Frohlich E, Brossart P, Wahl R. Effects of retinoids on porcine thyrocytes under different culture conditions. **Histochem J** 2001;33:295-304.
51. Schreck R, Schnieders F, Schmutzler C, Köhrle J. Retinoids stimulate type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in human follicular thyroid carcinoma cell lines. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:791-8.
52. Schmutzler C, Brtko J, Bienert K, Köhrle J. Effects of retinoids and role of retinoic acid receptors in human thyroid carcinomas and cell lines derived therefrom. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1996;104 (suppl 4):16-9.
53. Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T, Moriya T, Kunisue H, Uno M, et al. All-*trans*-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a new human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2889-95.
54. Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J, Köhrle J. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of function symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. **Biochem Biophys Res Commun** 1997;240:832-8.
55. Schmutzler C, Schmitt TL, Glaser F, Loos U, Köhrle J. The promoter of the human sodium/iodide-symporter gene responds to retinoic acid. **Mol Cell Endocrinol** 2002;189:145-5.
56. Serini G, Trusolino L, Saggiorato E, Cremona O, De Rossi M, Angeli A, et al. Changes in integrin and E-cadherin expression in neoplastic versus normal thyroid tissue. **J Nat Cancer Inst** 1996;88:442-9.
57. Hoang-Vu C, Schmutzler C, Schwartz I, Bull K, Aust G, Köhrle J, et al. Effects of retinoic acid on protein expression of CD97 and E-cadherin in the human thyroid cell line FTC-133. **J Endocrinol Invest** 1998;21 (suppl):14.
58. Havekes B, Schröder van der Elst JP, Van der Pluijm G, Goslings BM, Morreau J, Romijn JA, et al. Beneficial effects of retinoic acid on extracellular matrix degradation and attachment behaviour in follicular thyroid carcinoma cell lines. **J Endocrinol** 2000;167:229-38.
59. Hoang-Vu C, Bull K, Schwartz I, Krause G, Schmutzler C, Aust G, et al. Regulation of CD97 protein in thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1104-9.
60. Melnik B, Bros U, Plewig G. Characterization of apoprotein metabolism and atherogenic lipoproteins during oral isotretinoin treatment. **Dermatologica** 1987;175:158-8.
61. Vu-Dac N, Gervois P, Torra IP, Fruchart J-C, Kosykh V, Kooistra T, et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. **J Clin Invest** 1998;102:625-32.
62. Simon D, Koehle J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic options for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** 1998;22:569-74.
63. Schmutzler C, Köhrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy cancer. **Thyroid** 2000;10:393-406.
64. Simon D, Körber C, Reiners C, Krausch M, Segering J, Groth P, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. **Eur J Nucl Med** 2002;29:775-82.

Endereço para correspondência:

Sabrina Mendes Coelho
Rua Potiguara 325, apt 104
22750-290 Rio de Janeiro, RJ
e.mail: sabrinamcoelho@bol.com.br