

RESUMO

Hans Graf

A tireóide normal é uma estrutura homogênea na qual, com muita frequência, observamos a formação de nódulos. Nódulos maiores que 1,0cm costumam ser detectados clinicamente pela palpação. Um exame cuidadoso pode demonstrar a presença de nódulos em, pelo menos, 4% da população. A etiologia da doença nodular de tireóide é multifatorial, compreendendo um espectro que vai do pequeno nódulo achado de forma incidental a um grande bócio multinodular intra-torácico. Os principais aspectos com relação à avaliação diagnóstica estão relacionados à caracterização funcional e morfológica através do TSH sérico e algum tipo de imagem. Para afastar a malignidade, cuja incidência é praticamente a mesma em pacientes com nódulo solitário ou bócio multinodular (BMN), a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o método de escolha. O nódulo único benigno de tireóide, frio ou quente à cintilografia, pode ser tratado com injeção percutânea de etanol ou cirurgia. O tratamento do BMN pode ser cirúrgico ou com radioiodo, se a captação de ^{131}I for adequada. É provável que a introdução do TSH recombinante humano possa influenciar de forma importante o tratamento com ^{131}I do BMN. O nódulo quente pode, ainda, ser tratado com ^{131}I ou cirurgia. O tratamento supressivo com levotiroxina não é indicado no tratamento do nódulo benigno de tireóide. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:93-104)

Descritores: Tireóide; Nódulos; Bócio

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

ABSTRACT

Thyroid Nodular Disease.

The thyroid gland is fairly homogeneous but nodules are frequent. Nodules greater than 1.0cm are usually palpable, but non-palpable nodules, smaller than 1.0cm are far more frequent. Thyroid nodular disease, the etiology of which is multifactorial, encompasses lesions, from the small incidentaloma to large multinodular intrathoracic goiter. The main diagnostic issues are related to the functional and morphological characterization using TSH measurements and image methods. Fine needle aspiration biopsy is the method of choice to rule out malignancy, the incidence of which is similar in single or multinodular goiter (MNG). MNG treatment can be surgical or radioactive iodine (^{131}I) could be indicated if the ^{131}I uptake is adequate. It is likely that the use of recombinant human TSH (rhTSH) will strongly change the application of ^{131}I in MNG treatment. The benign single thyroid nodule, "cold" or "hot" at scintigraphy, can be treated with percutaneous ethanol injection. The "hot" nodule can also be treated by surgery or ^{131}I . (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:93-104)

Keywords: Thyroid; Nodules; Goiter

*Recebido em 14/10/03
Aceito em 30/11/03*

A DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE (DNT) representa um aumento nodular clinicamente evidente da tireóide, caracterizado pelo crescimento excessivo e transformação estrutural e/ou funcional de uma ou várias áreas tireoideanas (1,2). Existem muitas evidências mostrando a imprecisão do exame clínico da tireóide, com uma grande variação na estimativa do tamanho do(s) nódulo(s) e do tamanho da glândula (3,5). No estudo populacional de Whickham (6), a incidência de nódulos solitários foi de 5,3% em mulheres e de 0,8% em homens, e no de Framingham a incidência foi de 4,6% na população geral (6,4% em mulheres e 1,6% em homens) (7). A avaliação clínica do tamanho e morfologia da DNT é substancialmente diferente da avaliação ultrassonográfica. Na última, a prevalência de nódulos maiores que 10mm em diâmetro é de 20 a 30% na população geral (8-10), e ainda maior na população idosa e em áreas pobres em iodo (8,11), achados confirmados em estudos de autópsia (12).

Uma associação familiar tem sido reconhecida na DNT, embora não tenha sido demonstrado um modo de transmissão simples. A influência genética é multifatorial e o fenótipo representa o efeito somatório de todos os fatores genéticos e ambientais (2). Acredita-se que a deficiência de iodo é um importante fator ambiental na DNT (13). O tamanho da tireóide é inversamente proporcional à excreção urinária de iodo (14). Fatores constitucionais são bastante óbvios, exemplificados pela incidência muito maior no sexo feminino, de 5:1 para 10:1 (2). O tabagismo também tem sido considerado um fator de risco (15,16). Em qualquer população, a DNT é o resultado da interação da suscetibilidade genética com os fatores ambientais, como ingestão de iodo e o tabagismo (2).

A história natural do bócio simples é de um aumento progressivo da glândula com o desenvolvimento de múltiplos nódulos, sintomas compressivos locais e/ou queixas cosméticas. Entretanto, a história natural com relação ao crescimento e função é difícil de prever, em função de não existir um parâmetro específico (2). Com relação aos nódulos, um estudo prospectivo em 140 pacientes não tratados, 15 anos após o diagnóstico inicial, mostrou um aumento do nódulo em 13%, manutenção do volume em 34%, diminuição do nódulo em 23% e não palpação do nódulo em 30% (17). Os nódulos que cresceram eram predominantemente sólidos, ao passo que aqueles que desapareceram eram predominantemente císticos (17).

Pacientes com bócio nodular podem apresentar disfunção tireoideana após muito tempo de evolução, mais frequentemente hipertireoidismo, que se instala

de forma insidiosa. O aumento da nodularidade e do tamanho se relaciona de forma inversa com os níveis de TSH (18). A evolução para hipertireoidismo declarado num prazo de 7 a 12 anos é ao redor de 10% (19,20). Esta evolução depende de predisposição genética (21), mutações somáticas (22) e fatores externos, como ingestão de iodo (23). Em nódulos únicos autônomos, a evolução para hipertireoidismo é uma função do tamanho do nódulo, com risco de 20% em nódulos maiores que 3,0cm, ao passo que este risco é de apenas 2,5% em pacientes com nódulos menores que 2,5cm de diâmetro (24).

DIAGNÓSTICO

Não existe uma relação muito clara entre tamanho, morfologia e função da tireóide e sintomas referidos. A maioria dos pacientes com DNT é assintomática. Sintomas compressivos são mais frequentes quando existe extensão intratorácica do bócio. Tais bócios se desenvolvem de forma insidiosa, frequentemente em idosos com bócios de longa evolução. Uma manobra semiológica muito útil é a extensão dos braços acima da cabeça, fazendo com que o bócio obstrua o retorno venoso com a compressão das veias jugulares e subclávias, levando à pletora facial e distensão de veias cervicais (Sinal de Pemberton) (25).

A avaliação do paciente com DNT requer uma anamnese cuidadosa e um exame físico com atenção especial ao pescoço. A grande variação inter e intra-observador do tamanho e morfologia da tireóide reforçam este cuidado (3-5). Esta é, provavelmente, uma das razões para o uso cada vez maior de imagem diagnóstica entre os tireoidologistas (26-29). Em geral, o tamanho de bócios pequenos é superestimado e o de bócios grandes é subestimado (3). O paciente desconhece usualmente a presença de nódulos menores que 1,5 a 2,0cm. A percepção pode depender da localização, rapidez de crescimento e da presença de dor ou desconforto.

Um dos aspectos mais importantes da avaliação da DNT é a exclusão de neoplasia. Os principais fatores que sugerem o diagnóstico de carcinoma tireoideano incluem a) alta probabilidade: história familiar de carcinoma medular de tireóide (CMT) ou neoplasia endócrina múltipla (NEM), crescimento tumoral rápido, nódulo muito firme, fixação em estruturas adjacentes, paralisia de cordas vocais, linfadenopatia regional, metastases à distância; e b) moderada probabilidade: idade < 20 ou > 60 anos, sexo masculino, nódulo solitário, história de irradiação da

cabeça ou pescoço, textura firme - possivelmente fixação, nódulo > 4cm em diâmetro e parcialmente cístico, sintomas compressivos como disfagia, disфония, rouquidão, dispnéia ou tosse (2).

Uma história familiar de bócio benigno usualmente sugere um distúrbio benigno. Carcinoma medular familiar, associado ou não a outras neoplasias, deve indicar o *screening* genético. A ocorrência de carcinoma papilífero familiar de tireóide, ocorrendo de forma independente ou na Doença de Cowden, Síndrome de Gardner ou polipose familiar, é importante na avaliação de risco (30). O risco de ter um câncer de tireóide é maior no mais jovem e no mais idoso e, portanto, a investigação diagnóstica deve ser mais agressiva nestes grupos de idade (2). A DNT é 5 a 10 vezes mais comum nas mulheres, enquanto que as taxas de carcinoma são praticamente iguais em homens e mulheres. Em função disto, DNT no homem tem maiores chances de ser um carcinoma. A irradiação de cabeça e pescoço na infância, indicada para um número de condições benignas, está fortemente associada com a ocorrência subsequente de carcinoma (31). A possibilidade de que muitos carcinomas tireoideanos sejam secundários a acidentes de exposição radioativa foi reforçada pelo aumento significativo na incidência de carcinoma papilar de tireóide, observada após o acidente nuclear de Chernobyl nas áreas circunvizinhas (32).

A presença de desconforto no pescoço, mandíbula ou orelha e disfagia, rouquidão ou dispnéia podem ocorrer em pacientes com nódulos tireoideanos benignos, particularmente naqueles com BMN, mas também podem indicar carcinoma de tireóide. É importante lembrar que glândulas que albergam uma neoplasia são, em muitos casos, indistinguíveis daquelas normais. Quando dois fatores altamente suspeitos estão presentes, a probabilidade de malignidade tireoideana alcança 100%. Assim, em casos de forte suspeita diagnóstica, deve se recomendar a tireoidectomia independente da citologia (33).

A introdução da ultrassonografia (US) de tireóide teve uma enorme influência sobre a prática clínica (2). A US de tireóide modifica a conduta clínica em dois terços de pacientes referidos a uma clínica de tireóide (34). Aspectos vantajosos da US incluem a estimativa de tamanho do nódulo ou do bócio, detecção de nódulos não-palpáveis e punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Entretanto, a alta sensibilidade pode, também, levar à detecção de nódulos clinicamente não importantes, à investigação desnecessária e ansiedade para o paciente. Cerca de 80% dos membros da Associação Européia de Tireóide (ETA) e 60% dos membros da Associação Americana de Tireóide (ATA) incluem a

US na rotina da investigação inicial do paciente com DNT (26-29). A US de alta resolução distingue claramente lesões sólidas de císticas. Ela detecta 5 vezes mais nódulos do que a palpação tireoideana e 2 vezes mais quando são considerados apenas nódulos maiores que 2cm (35). Após o uso disseminado da US, ficou claro que nódulos tireoideanos são muito prevalentes, variando de 17% a 67% na população geral (36-38). Em função disto, surgiu o termo "incidentaloma". Embora alguns autores recomendem o seguimento US regular de tais "incidentalomas" (39), o crescimento nodular não distingue nódulos malignos de benignos (40). Valores preditivos de malignidade incluem hipocogenicidade, microcalcificações, margens irregulares e um aumento do fluxo nodular visualizado pelo Doppler (2). A US é incapaz de avaliar a extensão substernal de bócios mergulhantes.

A cintilografia de tireóide é muito útil na avaliação funcional da DNT. Nódulos com níveis altos de captação quase nunca são malignos. Na DNT com hipertireoidismo, a cintilografia é um exame indispensável. Por outro lado, cerca de 80 a 95% dos nódulos são cintilograficamente inativos ou "frios" (41-43), nos quais o risco de malignidade varia de 8 a 25% (44-46). Com as mensurações de volume através das técnicas modernas de imagem, a cintilografia de tireóide não é mais recomendada para tal finalidade (47-49).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) fornecem visualização tridimensional da tireóide (50). A principal indicação da TC e da RM é a avaliação substernal de bócios mergulhantes, principalmente pela possibilidade da avaliação planimétrica do volume glandular, especialmente útil em bócios aumentados de forma irregular.

Os métodos de imagem descritos acima têm pouco valor na diferenciação entre lesões benignas e malignas, mas novas técnicas são promissoras, como o *scan* de deoxi-fluoro-glicose (FDG-PET), que parece ser capaz de diferenciar lesões benignas de malignas (51,52). Um estudo recente mostrou que quase 50% de nódulos tireoideanos detectados incidentalmente pelo FDG-PET são neoplásicos (53). Embora esta técnica pareça promissora no diagnóstico da malignidade tireoideana, o preço do exame torna-o inacessível à maioria dos pacientes no nosso país.

A taxa do fluxo de ar inspirado pode estar comprometida se a luz da traquéia estiver muito reduzida. A avaliação da área de luz traqueal pode ser feita por Raio-X simples, TC ou RM, embora a primeira tenha pouca sensibilidade (54). Compressão traqueal assintomática pode ser prevalente e, em bócios muito grandes, deve ser considerada um estudo do fluxo de volume (55).

A PAAF é o exame que fornece informações mais diretas e específicas na DNT, tanto em nódulo único como em bócio multinodular. Como método diagnóstico, é virtualmente ausente de complicações, barato e tem excelente reprodutibilidade. O uso da PAAF reduziu o número de tireoidectomias em torno de 50%, ao mesmo tempo em que aumentou as cirurgias tireoideanas com diagnóstico de câncer de tireóide (56). Material suficiente para citologia é obtido em cerca de 80% dos procedimentos (57), podendo ser maior dependendo da experiência do puncionador e do citopatologista, número de aspirações, características do nódulo, critérios diagnósticos utilizados (58,59). A acurácia diagnóstica da PAAF depende de como se classificam as lesões suspeitas. Se são consideradas negativas, a sensibilidade diminui e a especificidade aumenta; se são consideradas positivas, aumenta a especificidade, mas a sensibilidade do método é mais baixa. A incidência de falsos-negativos diminui com a experiência clínica e é estimada em torno de 1% (60). A PAAF usualmente não necessita ser repetida, se ela foi diagnóstica e bem realizada.

A diferenciação citopatológica de uma lesão folicular benigna de uma maligna é praticamente impossível (2). Em torno de 20 a 25% das lesões suspeitas confirmam ser malignas (61). A identificação de um marcador que permita diferenciar lesões benignas e malignas da tireóide é uma aspiração antiga, em especial para adenoma *versus* carcinoma folicular e hiperplasia papilar *versus* carcinoma papilífero. Muitos candidatos têm sido propostos na literatura, mas nenhum deles até agora demonstrou, até este momento, precisão absoluta (62). Dentre os vários candidatos a "marcador de malignidade" em lesões foliculares, destaca-se a imunodeteção de galectina-3. Esta lectina de 31kDa tem como ligantes a beta-galactosidase e o antígeno carcinoembrionário, mostrando-se importante na adesão celular, na interação epitélio-matriz extra-celular, bem como no crescimento e transformação celulares, controle da apoptose e no desenvolvimento de metástases (63). Diversos estudos recentes (64-66) demonstram positividade citoplasmática e nuclear em elevada fração dos casos de carcinoma papilífero, folicular e de células de Hürthle, atingindo, respectivamente, 82,0, 78,5 e 59% (66). Estudo multicêntrico prospectivo coordenado por Bartolazzi e cols. (67) examinou 1009 amostras teciduais de lesões de tireóide e 226 produtos de punção aspirativa de agulha fina. Aqueles autores revelaram que a sensibilidade de tal imuno-marcação na distinção entre nódulos "benignos" e neoplasias tireoideanas malignas alcançou 98%, enquanto sua especificidade foi 99%.

A PAAF guiada por US apresenta uma série de vantagens, porque fornece planos de secção axial, longitudinal e oblíquo, e localização da agulha em tempo real. A agulha é inserida diretamente no plano de visualização do transdutor, sendo o procedimento rápido e sob visualização permanente. A possibilidade de amostras inadequadas é muito diminuída com um aspirado muito mais adequado (68). Em um estudo retrospectivo comparando a PAAF guiada por US com a PAAF convencional, em 4697 de 4986 pacientes, a sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica foram significativamente melhoradas pela US (97,1% vs. 91,8%; 70,9% vs. 68,8% e 75,9% vs. 72,6%, respectivamente) (101).

O risco de malignidade em lesões complexas sólido-císticas é variável. Demonstramos que é possível melhorar os resultados citopatológicos nestas lesões com a PAAF guiada por US, aspirando material da parte sólida do cisto e da parede do cisto, além da análise citológica do conteúdo líquido do cisto após centrifugação (69). A análise bioquímica, incluindo dosagem de tireoglobulina, não auxilia na diferenciação entre uma lesão maligna e uma benigna.

O risco de malignidade em nódulos tireoideanos no bócio multinodular (BMN) é praticamente o mesmo de lesões uninodulares (70). O nódulo único na palpação, freqüentemente, é reclassificado como o nódulo dominante dentro de um bócio multinodular à US (2). A possibilidade de malignidade deve ser sempre considerada em pacientes com BMN, e a PAAF guiada por US aumentou muito a eficácia diagnóstica deste procedimento diagnóstico (71).

Embora se considere que nódulos menores que 10mm detectados incidentalmente não necessitem uma PAAF (10,39), Papini demonstrou, recentemente, a presença de malignidade em 9% de lesões não palpáveis, de 8 a 15mm, em nódulos únicos, e 6% em lesões não palpáveis de BMN (72), sendo o risco similar em lesões maiores ou menores que 10mm. O que ainda não sabemos é se existe alguma relevância clínica destas lesões incidentais, muitas vezes um microcarcinoma incidental.

Com relação à investigação laboratorial, a dosagem de TSH é o teste mais importante na avaliação funcional da DNT. A dosagem de anticorpos anti-tireoperoxidase (ATPO) pode ser importante, porque não raramente a tireoidite autoimune crônica pode se apresentar como um nódulo tireoideano (73). A dosagem de calcitonina, marcador tumoral do carcinoma medular de tireóide (CMT), na avaliação inicial da DNT é, ainda, controversa. A dosagem de calcitonina estimulada pela pentagastrina foi muito utilizada

no passado para testar familiares com suspeita de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2, mas este teste foi substituído pelo teste genético para mutação do RET proto-oncogene (74).

TRATAMENTO

Em pacientes com nódulos únicos, sólidos e benignos de tireóide, não recomendamos o uso do tratamento supressivo com hormônio tireoideano, embora esta ainda seja uma prática efetuada por alguns endocrinologistas. No nosso estudo controlado com tiroxina *versus* placebo, não encontramos uma diminuição efetiva do tamanho do nódulo (75). Eventualmente, um pequeno subgrupo de pacientes com nódulos menores possa ser beneficiado do tratamento supressivo, embora se observe novo crescimento após a suspensão do tratamento (76,77). Numa meta-análise de 6 estudos controlados e randomizados em cerca de 346 pacientes, foi demonstrado que apenas 22% dos pacientes tratados com T₄ tiveram uma redução em torno de 50%, comparado com 10% do grupo controle (78). Além dos resultados pobres, o tratamento supressivo resulta em hipertireoidismo subclínico, com risco aumentado de anormalidades cardíacas, entre as quais fibrilação atrial e diminuição da massa óssea (79).

Quais seriam, então, as outras opções terapêuticas da lesão nodular benigna? Uma possibilidade terapêutica é a simples observação clínica, uma vez que, freqüentemente, estas lesões permanecem inalteradas ou até desaparecem espontaneamente (17). Nesta estratégia, é muito útil a avaliação US no seguimento destes nódulos.

Nódulos com citologia benigna também podem ser encaminhados para cirurgia. Isto pode ocorrer pela presença de sintomas compressivos ou por motivos estéticos, presença de achados clínicos sugestivos de malignidade, apesar da PAAF benigna, e por opção do paciente. Cerca de 23% dos tireoidologistas europeus acabam recomendando a cirurgia para um nódulo benigno. A taxa de recidiva do nódulo após 10 a 20 anos da cirurgia é em torno de 10% (80). O tratamento supressivo com tiroxina no pós-operatório para evitar a recidiva não é recomendado (2,81,82). A lobectomia minimamente invasiva por video-endoscopia está sendo utilizada em alguns centros e tende a influenciar a prática do cirurgião (83,84,85).

A escleroterapia com etanol em nódulos sólidos benignos leva a uma redução do volume do nódulo em torno de 50% com a injeção de uma única dose de etanol (86,87). Injeções repetidas resultam numa re-

dução volumétrica de 80% (88,89). O álcool absoluto (70-100%) causa ablação tissular permanente por necrose coagulativa e trombose local de vasos pequenos (2). A quantidade total de álcool injetada é variável e, num estudo de 5 anos, foi de 1,3ml/ml do nódulo, não excedendo 20% do volume nodular em cada sessão. A limitação do volume de álcool injetado em até 20% do volume nodular pode diminuir as complicações por aumento súbito da pressão intranodular e escape extranodular do álcool. Algumas limitações do método incluem a dor, mesmo com anestesia local, e a eventual recidiva do nódulo, necessitando novas injeções de etanol. Recentemente, o grupo de Hegedus introduziu a fotocoagulação por *laser* guiada por US (90). Em 16 pacientes com nódulos sólidos benignos, hipocaptantes submetidos a fotocoagulação, o volume médio do nódulo diminuiu de 5,4 a 10ml (46%) após 6 meses, com significativa diminuição dos sintomas compressivos sem alteração significativa no grupo controle (90).

O aspecto mais importante na abordagem de nódulos císticos ou complexos, sólido-císticos, é, inicialmente, afastar a possibilidade de uma malignidade. Nestes casos, é imprescindível a PAAF guiada por US da parte sólida ou da parede do nódulo (91). O tratamento de nódulos benignos císticos ou predominantemente císticos com escleroterapia é um método bem estabelecido. Na nossa experiência, a redução do volume de nódulos císticos com escleroterapia é em torno de 70% (92), que é semelhante à experiência mundial, que mostra redução superior a 50% em 60 a 96% dos pacientes com nódulos císticos submetidos à escleroterapia (93-98). O único trabalho controlado, em nódulos císticos, comparando a escleroterapia com placebo (instilação com solução salina), demonstrou a grande eficácia desta forma de tratamento (99). Como esperado, o tratamento com tiroxina para evitar a recidiva do nódulo cístico não é eficaz (100).

Incidentalomas não-palpáveis, mas medindo 1,5cm ou mais, devem ser submetidos à PAAF guiada por US. Nestes nódulos, a incidência de neoplasia é a mesma de nódulos palpáveis (101,102). Entretanto, apenas 1 de 15 neoplasias malignas ocultas (96%) progride a um estágio clínico, enquanto a grande maioria (93%) permanece oculta (103).

O nódulo tireoideano autônomo (NTA), com eutireoidismo clínico, pode-se apresentar como um nódulo quente na cintilografia e vários graus de supressão extranodular. A grande maioria destes pacientes apresentam níveis supressos de TSH. O tratamento pode estar indicado pelo tamanho do nódulo, com compressão de estruturas adjacentes ou

queixas cosméticas. Além disto, o tratamento pode prevenir a evolução para hipertireoidismo, particularmente nos pacientes idosos com doença cardíaca (104). A história natural do NTA é variável, podendo a função tireoideana permanecer inalterada (80%), evoluir para hipertireoidismo (15%) ou mesmo envolver para perda de autonomia por degeneração hemorrágica (5%). No NTA com TSH suprimido é de se supor que o esqueleto e o sistema cardiovascular também estão sujeitos ao hipertireoidismo subclínico, o que reforça a idéia de tratamento do NTA.

O uso do ^{131}I é simples, custo-efetivo e seguro. Observamos uma taxa de cura de 75%, com redução do volume tireoideano de 40% após uma dose única de ^{131}I (104). Estes dados são similares aos observados em NTA tóxicos (105,106). Os efeitos colaterais são poucos e o hipotireoidismo ocorre em cerca de 10% após 5 anos, sem relação com alguma programação prévia.

Cirurgia e ^{131}I são igualmente efetivos no NTA tóxico, e a escolha entre os dois métodos depende do quadro clínico, da preferência do médico e do paciente, da disponibilidade do método, sendo que ambos podem levar ao hipotireoidismo. A cirurgia, hemitireoidectomia, usualmente não apresenta grandes complicações. Nos últimos 12 anos, a alcoolização para os NTA tóxicos tem sido cada vez mais empregada em praticamente todo o continente europeu, bem como no Brasil. Infelizmente, esta forma de tratamento relativamente simples ainda não se tornou uma prática corrente nos USA, embora seja fácil, guiada por US e ambulatorial. Marcadores da eficácia do tratamento são a normalização da função tireoideana, cintilografia tireoideana e redução de volume na US. No nosso estudo com alcoolização de nódulos autônomos, observamos uma redução de cerca de 50% dos nódulos autônomos, com normalização nos níveis de T_3 , T_4 e TSH (92). Na maior série de 429 pacientes de 5 centros italianos acompanhados por 12 meses, foi observada cura completa em 83% dos nódulos pré-tóxicos com uma redução concomitante de 50% do volume modular (107). Os fatores mais importantes para prever uma resposta clínica relevante do método incluem o volume do nódulo, valores do hormônios tireoideanos e do TSH e a experiência do operador. A IPE parece ser menos efetiva em nódulos maiores que 15ml. A limitação, novamente, é a necessidade de repetição das escleroterapias para obter a cura completa, com uma média de 4 sessões (variação de 2 a 12). Os efeitos colaterais da alcoolização são de dor irradiada (90%), febre (8%), disфонia transitória (5%), hematoma cervical (4%) e trombose da veia jugular ipsilateral (1 paciente). Desenvolvimento de

auto-anticorpos ou hipotireoidismo é raro (107). Recentemente, em estudo realizado em Roma (108), descreveu-se o uso da fotocoagulação percutânea intersticial a *laser* (ILP) guiada por US em dois pacientes com grandes nódulos autônomos funcionantes, antes da tireoidectomia. Observou-se uma significativa necrose intersticial coagulativa em áreas bem definidas provocada pelo *laser*. Este novo método pode alterar de forma definitiva o tratamento não cirúrgico do nódulo benigno.

Em nódulos malignos à PAAF, a indicação é de tireoidectomia total, bem como na maioria dos nódulos com citologia suspeita. Para Hegedus e cols., alguns achados clínicos com alta suspeita de malignidade também poderiam ser uma indicação para a cirurgia (2). O diagnóstico imunocitoquímico de lesões foliculares com galectina podem orientar na indicação e na extensão da cirurgia. A positividade para galectina é indicativa de tireoidectomia total pela alta especificidade do marcador para neoplasia maligna (67). Uma galectina negativa numa lesão folicular pode orientar o cirurgião a uma tireoidectomia parcial, com complementação cirúrgica posterior, caso o exame da peça cirúrgica mostre câncer. Em lesões foliculares, com baixa suspeita clínica, pode-se manter o paciente em observação.

Para o BMN, veremos que também existem algumas novas possibilidades terapêuticas. Embora em pacientes com aparente bócio difuso, não nodular, provenientes de regiões com deficiência endêmica de iodo, o uso do iodo orgânico possa ser mencionado, a resposta é bastante imprevisível em função da provável nodularidade do bócio e risco de desenvolver autonomia. Em função disto, a suplementação com iodo foi abandonada na Europa e nos EUA.

Em bócios difusos, supostamente sem autonomia, para alguns autores a supressão do TSH com T_4 poderia estabilizar o bócio ou até fazê-lo regredir. Na nossa prática com bócio difuso não auto-imune, não recomendamos o uso supressivo de T_4 . Além da recidiva do bócio após a suspensão do T_4 , a necessidade de supressão do TSH, os conhecidos efeitos colaterais sistêmicos e a grande chance de que se está na realidade tratando uma DNT com prováveis áreas de autonomia contra-indicam esta modalidade de tratamento. Da mesma forma que com nódulos únicos, o hipertireoidismo subclínico exógeno no paciente com BMN afeta o esqueleto e o sistema cardiovascular, mas agora com um risco muito maior por estarmos tratando pacientes numa faixa mais idosa, o que faz com que recomendemos a todos os tireoidologistas brasileiros o abandono definitivo desta modalidade de tratamento.

O tratamento cirúrgico tem sido proposto como o tratamento de primeira escolha por muitos grupos para o BMN. A cirurgia de tireóide tem se tornado mais seletiva e indicada em bólios volumosos, mas frequentemente cria desafios para o cirurgião. Ela é efetiva e promove alívio rápido dos sintomas compressivos, e uma vantagem adicional é a possibilidade da análise histopatológica do tecido. O risco de complicações cirúrgicas depende da experiência do cirurgião e da extensão da cirurgia, sendo que ao redor de 1,5% das cirurgias de BMN apresentam complicações definitivas. Paralisia de cordas vocais por lesão do nervo laríngeo recorrente ocorre em 2% dos casos, podendo ser transitória, enquanto hipocalcemia por lesão de paratireóides ocorre de forma temporária em 0,5% e definitiva em 0,6% dos casos (109). A remoção cirúrgica de bólios grandes pode ser seguida de complicações respiratórias graves em até 30% dos casos (110). Além disto, bólios grandes podem exibir extensão substernal, encontrada de 5 a 17% dos pacientes (109,111). É descrito o achado de carcinoma em bólios subesternais, mas estes relatos são influenciados fortemente pelo viés da seleção (2). Outro problema com relação à cirurgia é a possibilidade de recidiva do BMN, que pode ocorrer a longo prazo. Em um seguimento de 9 anos pós tratamento cirúrgico para BMN, a recidiva foi de 17,7% avaliada por US (112) e de 40 a 45% em 30 anos de seguimento em um outro estudo (113). O ^{131}I parece ser uma ótima alternativa nestes casos de recidiva. A recidiva do bólio pode ser evitada completamente se a cirurgia feita for uma tireoidectomia total. Nossa conduta, que também é o procedimento padrão para BMN em muitos centros, é a indicação de tireoidectomia total com baixa taxa de complicações num serviço especializado de cabeça e pescoço (114-117).

O uso do ^{131}I em BMN se tornou uma prática comum nos últimos 20 anos, principalmente nos bólios nodulares compressivos (28,29). Os resultados do ^{131}I em BMN tóxico ou atóxico são muito evidentes, embora apenas um trabalho tenha incluído um grupo controle adequado (118). O cálculo da dose de iodo utilizada no tratamento do BMN, em geral, é feito a partir da captação de iodo, sendo ao redor de 100 a 150mCi por grama de tecido tireoideano corrigido para 100% de captação de 24 horas. Portanto, quanto maior o volume da glândula e mais baixa a captação de iodo, maior a dose a ser utilizada. Utilizando US, Hegedus e cols. demonstraram há 15 anos uma redução média no volume tireoideano de 43 a 73ml um ano após uso do ^{131}I em BMNA (119), resultado que foi confirmado em estudos subseqüentes, com

uma diminuição do tamanho do bólio de 40 a 60% após 1 a 2 anos de tratamento (120-122). Infelizmente, a US não é o método ideal para medida volumétrica de bólios grandes, que frequentemente são mergulhantes, impedindo o uso da US. Nestes casos, a medida adequada deve ser obtida com TC ou RM. Usando métodos adequados, foi demonstrado que a real redução volumétrica em BMN foi de 30 a 40, com variável variação individual (123-125). O tempo de seguimento após o uso de ^{131}I em BMN ainda é curto, mas foi demonstrado que em torno de 8% dos pacientes apresentam recidiva 3 a 5 anos após o tratamento (121). A redução do bólio é inversamente proporcional ao tamanho inicial do bólio (123).

A variação nos resultados individuais do BMN com ^{131}I é o resultado da captação irregular do ^{131}I nesta situação, ao contrário do que vemos na Doença de Graves, onde a captação é difusa e homogênea. E qual a melhor estratégia para transformar uma captação baixa e irregular de ^{131}I numa captação alta e regular? Os primeiros estudos de Huysmans com o uso do TSH recombinante humano (rhTSH, *Thyrogen*[®]) demonstraram que doses baixas de rhTSH são capazes de dobrar os níveis de captação, ao mesmo tempo que tornando a captação mais homogênea (126,127). Em função disto, o uso do rhTSH pode ser muito eficaz em regiões onde a ingestão de iodo é mais elevada, o que leva a baixas captações de ^{131}I nos BMN. O receio de um aumento precoce do volume do bólio após o uso do ^{131}I pelo efeito da radiação e possível compressão traqueal é infundado. De maneira geral, não existe aumento tireoideano agudo, tanto em BMN moderados ou grandes (123,128). Se, entretanto, o BMN causa severa compressão traqueal, pode-se empregar corticosteróide para evitar um eventual aumento do bólio (128). Numa pequena percentagem de casos, pode-se observar uma tireoidite induzida pelo ^{131}I (129). Na nossa experiência, utilizando duas doses de 0,1mg em dias consecutivos de rhTSH, observamos uma elevação importante dos níveis dos hormônios tireoideanos, em praticamente todos os pacientes, com manifestação clínica em alguns e boa resposta com o uso de -bloqueadores (130). Tem sido descrito o aparecimento de anticorpos estimuladores e o desenvolvimento de Doença de Graves em cerca de 5% dos pacientes, ocasionalmente associado com oftalmopatia (129,131,132). Não encontramos esta complicação em nossos pacientes (130).

Assim como no tratamento Doença de Graves, não consideramos o desenvolvimento de hipotireoidismo após uso do ^{131}I como uma complicação do tratamento do BMN com ^{131}I , mas, sim, um evento espe-

rado e que confirma o resultado positivo do tratamento. Esta incidência varia de 20 a 60% no prazo de 5 a 8 anos, sendo mais freqüente em BMN menores e na presença de ATPO (120,121).

O uso do rhTSH em bócio multinodular tem sido indicado com mais freqüência recentemente. Diversos grupos, incluindo o nosso, têm confirmado o benefício do uso prévio do rhTSH no tratamento actínico do BMN. Em todos estes trabalhos, pode-se verificar uma diminuição eficaz no volume do bócio após 6 a 12 meses do tratamento com rhTSH + ¹³¹I (130-135).

Outra preocupação no uso de doses elevadas de ¹³¹I que não são completamente ablativas é a possibilidade do desenvolvimento de câncer de tireóide. A incidência de câncer em BMN tratados ou não com ¹³¹I é a mesma (136,137). Num estudo que incluiu mais de 5000 pacientes tratados com ¹³¹I para DNT com tireotoxicose, não se observou risco aumentado de câncer de tireóide num seguimento de 27 anos (138). Utilizando doses elevadas de ¹³¹I, Huysmans e cols. calcularam que o risco do paciente desenvolver câncer era de 1,6%, sendo 0,5% quando administrado em pacientes com mais de 65 anos (139).

REFERÊNCIAS

- Hegedüs L, Gerber H. Multinodular goiter. In: de Groot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders. 2000;1517-28.
- Hegedüs L, Bonnena SJ, Bennedbaek FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-32.
- Jarløv AE, Nygaard B, Hegedüs L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid* 1998;8:393-8.
- Jarløv AE, Hegedüs L, Gjørup T, Hansen JM. Observer variation in the clinical assessment of the thyroid gland. *J Intern Med* 1991;229:159-61.
- Jarløv EA, Hegedüs L, Gjørup T, Hansen MJ. Inadequacy of the WHO classification of the thyroid gland. *Thyroidology* 1992;4:107-10.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. Significance of solitary nontoxic thyroid nodules. Preliminary report. *N Engl J Med* 1954;251:970.
- Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181:683-7.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-80.
- Medeiros-Neto G. Iodine deficiency disorders. In: de Groot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders. 2000.p.1529-39.
- Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990;37:249-63.
- Bertelsen JB, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994;4:327-31.
- Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:661-6.
- Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992;16:583-87.
- Gemsenjager E, Staub JJ, Girard J, Heitz P. Pre-clinical hyperthyroidism in multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:810-6.
- Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J* 1990;66:186-90.
- Wiener JD, de Vries AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin Nucl Med* 1979;4:181-90.
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3071-5.
- Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3336-45.
- Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of non-malignant thyroid disease. *Thyroid* 2001;11:457-69.
- Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-93.
- Wallace C, Siminoski K. The Pemberton sign. *Ann Intern Med* 1996;125:568-9.
- Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:357-63.
- Bennedbaek FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2493-8.

28. Bonnema SJ, Bencedbæk FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: an European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:5-12.
29. Bonnema SJ, Bencedbæk FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-7.
30. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997;7:107-13.
31. Refetoff S, Harrison J, Karanfilski BT, Kaplan EL, de Groot LJ, Bekerman C. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1975;292:171-5.
32. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001;358:1965-6.
33. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay CH, Hermans J, van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.
34. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.
35. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation *vs.* high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998;17:487-96.
36. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-40.
37. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995;5:273-6.
38. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in middle-aged women with no previous thyroid disease. *Radiology* 1989;173:507-10.
39. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72.
40. Asanuma K, Kobayashi S, Shingu K, Hama Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001;167:102-5.
41. Kumar A, Ahuja MM, Chattopadhyay TK, Padhy AK, Gupta AK, Kapila K, et al. Fine needle aspiration cytology, sonography and radionuclide scanning in solitary thyroid nodule. *J Assoc Physicians India* 1992;40:302-6.
42. Loy TJ, Sundram FX. Diagnostic management of solitary thyroid nodules. *Ann Acad Med Singapore* 1989;6:658-64.
43. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981;3:297-322.
44. Christensen SB, Bondeson L, Ericsson UB, Lindholm K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients. *Acta Chir Scand* 1984;150:433-9.
45. Cox MR, Marshall SG, Spence RA. Solitary thyroid nodule: a prospective evaluation of nuclear scanning and ultrasonography. *Br J Surg* 1991;78:90-3.
46. Oommen R, Walter NM, Tulasi NR. Scintigraphic diagnosis of thyroid cancer. Correlation of thyroid scintigraphy and histopathology. *Acta Radiol* 1994;35:222-5.
47. Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. Ultrasonographic *vs.* scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for 131I therapy. *Nucl Med Commun* 1998;19:341-6.
48. Huysmans DA, de Haas MM, van den Broek WJ, Hermus AR, Barentsz JO, Corstens FH, et al. Magnetic resonance imaging for volume estimation of large multinodular goitres: a comparison with scintigraphy. *Br J Radiol* 1994;67:519-23.
49. de Klerk JM, Van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med* 1994;38:372-6.
50. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:401-14.
51. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993;114:728-34.
52. Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET *vs.* thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1998;39:453-9.
53. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130:941-6.
54. Melissant CF, Smith SJ, Perlberger R, Verschakelen J, Lammers JW, Demedts M. Lung function, CT-scan and x-ray in upper airway obstruction due to thyroid goitre. *Eur Respir J* 1994;7:1782-7.
55. Gittoes NJ, Miller MR, Daykin J, Sheppard MC, Franklyn JA. Upper airways obstruction in 153 consecutive patients presenting with thyroid enlargement. *Br Med J* 1996;312:484.
56. Korun N, Asci C, Yilmazlar T, Duman H, Zorluoglu A, Tuncel E, et al. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery. *Int Surg* 1997;82:417-9.
57. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:663-710.
58. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994;97:152-7.

59. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional *vs* sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
60. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:335-9.
61. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984;101:25-8.
62. Alves VAF, Mello ES. Aplicações da imuno-histoquímica em patologias da tireóide. In: *Glândulas tireóide e paratireóide - Abordagem clínico-cirúrgica*. São Paulo: Atheneu (no prelo).
63. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:285-93.
64. Xu XC, Ni-naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumours: potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 1995;147:815-22.
65. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, et al. Galectin-3 is a pre-surgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:3015-20.
66. Nascimento MCP, Bisi H, Alves VAF, et al. Differential reactivity for galectin-3 in Hürthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol* 2001;12:275-9.
67. Bartolazzi I, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357:1644-50.
68. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of non-palpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:24-8.
69. Braga M, Cavalcanti TC, Collaço LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4089-91.
70. Pelizzo MR, Bernante P, Toniato A, Fassina A. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter. *Tumori* 1997;83:653-5.
71. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000;10:235-41.
72. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Tacogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
73. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-60.
74. Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res* 1997;47:168-78.
75. Boguszewski CL, Pedrazzani M, Graf H. Assessment of levothyroxine suppressive therapy in patients with solitary thyroid nodules: a double-blind, placebo-controlled clinical trial *Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42:151-4.
76. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881-5.
77. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-94.
78. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
79. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
80. Wadström C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? *Aust NZ J Surg* 1999;69:34-6.
81. Krouse RS, McCarty T, Weiss LM, Wagman LD. Postoperative suppressive therapy for thyroid adenomas. *Am Surg* 2000;66:751-5.
82. Hegedüs L, Nygaard B, Hansen JM. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of non-toxic goiter justified? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:756-60.
83. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Rubino F, Boscherini M, Perilli W. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999;177:342-3.
84. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000;24:891-7.
85. Gagner M, Inabnet III WB. Endoscopic thyroidectomy for solitary thyroid nodules. *Thyroid* 2001;11:161-3.
86. Bennedbæk FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy *vs* suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:830-5.
87. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999;9:225-33.
88. Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Cavina E, Miccoli P, et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience. *Thyroid* 1997;7:699-704.
89. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3905-7.
90. Døssing H, Bennedbæk FN, Karstrup S, Hegedüs L. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation - initial experience. *Radiology* 2002;225:53-7.

91. Lo GP, Ting W. Method for biopsy of the wall of a thyroid cyst. *Am J Surg* 1983;146:383-4.
92. Braga-Basaria M, Trippia MA, Stolf AR, Mesa C Jr, Graf H. Treatment of autonomous and cystic thyroid nodules with intranodular ethanol injection. *Rev Assoc Med Bras* 2002;48:335-40.
93. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:719-24.
94. Yasuda K, Ozaki O, Sugino K, Yamashita T, Toshima K, Ito K, et al. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. *World J Surg* 1992;16:958-61.
95. Antonelli A, Campatelli A, Di Vito A, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, et al. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. *Clin Investig* 1994;72:971-4.
96. Cho YS, Lee HK, Ahn IM, Lim SM, Kim DH, Choi CG, et al. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. *Am J Roentgenol* 2000;174:213-6.
97. Monzani F, Lippi F, Goletti O, Del Guerra P, Caraccio N, Lippolis PV, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:800-2.
98. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, D'Aloiso L, Nirchio V, Bisceglia M, et al. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid* 1996;6:403-8.
99. Bennedbaeck FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol - a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* (in press).
100. McCowen KD, Reed JW, Fariss BL. The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. *Am J Med* 1980;68:853-5.
101. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional vs. sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:15-21.
102. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989-95.
103. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
104. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;135:383-90.
105. Hegedüs L, Veiergang D, Karstrup S, Hansen JM. Compensated ¹³¹I-therapy of solitary autonomous thyroid nodules: effect on thyroid size and early hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:226-32.
106. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:197-202.
107. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F, et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3261-4.
108. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation - a feasibility study. *Radiology* 2000;217:673-7.
109. Al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Gra-versen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg* 1997;163:13-20.
110. Abdel Rahim AA, Ahmed ME, Hassan MA. Respiratory complications after thyroidectomy and the need for tracheostomy in patients with a large goitre. *Br J Surg* 1999;86:88-90.
111. Maruotti RA, Zannini P, Viani MP, Voci C, Pezzuoli G. Surgical treatment of substernal goiters. *Int Surg* 1991;76:12-7.
112. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Van Trotsenburg P, Smits NJ, Van Der Gaag D, et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol* 1989;31:193-9.
113. Røjdmark J, Järhult. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg* 161:725-7.
114. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1987;206:782-6.
115. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg* 2001;25:307-10.
116. Pappalardo G, Guadalajara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998;164:501-6.
117. Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, Sarojah A. Total thyroidectomy: the procedure of choice for multinodular goitre. *Eur J Surg* 2001;167:403-5.
118. Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:998-1005.
119. Hegedüs L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *Br Med J* 1988;297:661-2.
120. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Søre-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *Br Med J* 1993;307:828-32.
121. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of long-term outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:783-9.
122. Wesche MF, Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. Reduction in goiter size by ¹³¹I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. *Eur J Endocrinol* 1995;132:86-7.
123. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3636-41.

- 124.de Klerk JM, Van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med* 1997;38:372-6.
- 125.Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 1994;121:757-62.
- 126.Huysmans DA, Nieuwlaat W, Erdtsieck J, Schellekens AP, Bus JW, Bravenboer B, et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3592-6.
- 127.Nieuwlaat WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5330-6.
- 128.Nygaard B, Faber J, Hegedüs L. Acute changes in thyroid volume and function following 131I therapy of multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:715-8.
- 129.Nygaard B, Knudsen JH, Hegedüs L, Veje A, Hansen JE. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of ¹³¹I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2926-30.
- 130.Mesa Jr COM. Uso do TSH recombinante humano no tratamento do bócio multinodular com iodo 131. Tese de Mestrado em Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, setembro 2003.
- 131.Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA, Tjabbes T, Oostdijk W, Ross HA, et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. *Thyroid* 1997;7:535-9.
- 132.Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, Weetman AP, Hegedüs L. Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by ¹³¹I treatment of nontoxic goiter. *J Endocrinol Invest* 1999;22:481-5.
- 133.Silva MNC, Rubió IGS, Romão R, Gebrin EMMS, Buchpiguel C, Tomimori E, et al. Administration of a single dose of recombinant human thyrotrophin enhances the efficacy of radioiodine treatment of large compressive multinodular goiters. *Clin Endocrinol* 2003;in press.
- 134.Nieuwlaat WA, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CG, Ross HA, Corstens FH, et al. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3121-9.
- 135.Duick DS, Baskin HJ. Utility of recombinant human thyrotropin for augmentation of radioiodine uptake and treatment of nontoxic and toxic multinodular goiters. *Endocr Pract* 2003;9:204-9.
- 136.Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998;280:347-55.
- 137.Hall P, Berg G, Bjelkengren G, Boice Jr JD, Ericsson UB, Hallquist A, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992;50:886-90.
- 138.Angusti T, Codegone A, Pellerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000;41:1006-9.
- 139.Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, et al. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med* 1996;37:2072-9.

Endereço para correspondência:

Hans Graf
SEMPR - Serviço de Endocrinologia e Metabologia
Universidade Federal do Paraná
Rua Pe. Camargo 262
80000-000 Curitiba, PR
Fax: (41) 335-9394
e.mail: hansgraf@bsi.com.br