

RESUMO

Léa M.Z. Maciel

Adenoma tiroideano tóxico é uma das principais etiologias do hipertireoidismo, ao lado da Doença de Graves e do Bócio Multinodular Tóxico. Apresenta incidência variável nos diferentes países (2 a 33%), ocorrendo principalmente em áreas carentes em iodo. É mais freqüente em mulheres e no grupo etário mais idoso. Estudos recentes apontam para mutação do gene que expressa o receptor do TSH ou da proteína G como causas do aparecimento do adenoma. As características clínicas de um nódulo autônomo tóxico são similares às de outras formas de tireotoxicose, porém, pela maior incidência em um grupo etário mais idoso, há menor exuberância dos sintomas com predomínio das manifestações cardiovasculares. Os pacientes comumente se apresentam pelo nódulo tiroideano, com níveis elevados dos hormônios tiroideanos e supressos de TSH. O diagnóstico é confirmado pela presença de nódulo quente ao mapeamento com ^{131}I , ^{123}I ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Os tratamentos clássicos preconizados, para corrigir a tireotoxicose, são a terapia cirúrgica ou com radioiodo e, mais recentemente, a injeção percutânea com etanol dirigida por ultra-som, uma vez que a resolução espontânea do processo é muito rara. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/4: 277-82)

Unitermos: Adenoma tiroideano tóxico; Nódulo tiroideano autônomo

ABSTRACT

Toxic thyroid adenoma is one of the most important causes of hyperthyroidism. It occurs more frequently in women, older subjects and areas of iodine deficiency but the incidence of the disease is quite variable (2 to 33%). Recent studies suggest that a mutation of the gene expressing TSH receptor or G protein is related to the pathogenesis of the adenoma. Clinical features of toxic thyroid adenoma are similar to those observed in other types of thyrotoxicosis, but usually the symptomatology is mild. Cardiovascular manifestations are frequently reported in these patients, who also have a thyroid nodule, increased levels of thyroid hormones and suppressed TSH. Clinical diagnosis is confirmed by a hot nodule at thyroid scintigraphy using ^{131}I , ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Clinical control of thyrotoxicosis is obtained by surgery or radioiodine therapy and, more recently, by ultrasound guided percutaneous injection of ethanol in the nodule. Spontaneous regression of the disease is rare. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/4: 277-82)

Keywords: Toxic thyroid adenoma; Autonomous thyroid nodule

HENRY S. PLUMMER, EM 1913, foi o primeiro investigador a relatar o hipertireoidismo resultante de bócio nodular como uma forma distinta do hipertireoidismo observado na doença de Graves (1). Porém, ele não diferenciou os dois subgrupos de doença tiroideana nodular com autonomia: o bócio multinodular tóxico e o nódulo solitário autônomo, que hoje são reconhecidos para muitos autores, como entidades clínicas distintas.

*Divisão de Endocrinologia
Departamento de Clínica
Médica Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto - USP*

*Recebido em 25/6/98
Revisado em 24/7/98
Aceito em 28/7/98*

O bócio multinodular tóxico (Doença de Plummer) é uma situação clínica em que geralmente se documenta um grande bócio, incide principalmente no idoso em que tanto o bócio como a função autônoma freqüentemente precedem o hipertireoidismo por muitos anos. Por outro lado, o nódulo autônomo (Doença de Goetsch) caracteriza-se por um adenoma tireoideano único, que pode ocorrer em qualquer idade e funciona independentemente da função hipofisária, uma vez que os hormônios tireoideanos secretados por este nódulo suprimem a secreção do hormônio estimulante da tireóide (TSH) e, por este mecanismo, o tecido extra nodular normal, TSH dependente, é supresso em vários graus (2).

O adenoma tóxico representa uma das três principais causas de hipertireoidismo, ao lado da Doença de Graves e do Bócio Multinodular Tóxico.

A incidência do adenoma tóxico é bem variada nos diferentes países: é relativamente incomum nos Estados Unidos (incidência de 2%) (3,4) em comparação às incidências documentadas no Brasil (2,4 a 6,0%) (5,6), Inglaterra (5,0 a 5,6%) (7,8), Holanda (9,0%) (9) e Suíça (33,0%) (10).

Estudo prospectivo multicêntrico conduzido em 6 países europeus mostrou que 9,0% dos pacientes com tireotoxicose apresentavam nódulos autônomos; na Inglaterra a taxa era maior (10,0%) em áreas deficientes em iodo quando comparadas a áreas ricas em iodo (3,0%) (11).

PATOLOGIA

O termo "adenoma" definido pela Organização Mundial de Saúde consiste de um "tumor bem encapsulado mostrando diferenciação das células foliculares" (12). Tais tumores são geralmente solitários e apresentam uma cápsula fibrosa bem definida.

O termo "nódulo adenomatoso" tem sido usado para descrever lesões que são circunscritas mas não encapsuladas.

Estudos histoquímicos realizados em camundongos revelam que adenomas tireoideanos verdadeiros são monoclonais e nódulos adenomatosos são policlonais (13).

PATOGÊNESE

Recentemente, mutações com ganho de função do gene que expressa o receptor de TSH (TSHR) foram identificadas nos adenomas tóxicos (14-20). Apesar de haver controvérsias sobre a freqüência destas mutações nesta condição, Parma e col. (14,16) demonstraram que a maioria dos 11 pacientes estudados apresentavam a mutação com ativação do receptor, porém estudos subsequentes demonstraram uma freqüência menor, variando de 3% (18) a 20% (19,21).

A expressão deste receptor mutante "in vitro"

resulta em ativação constitutiva da cascata de AMPc, assim como uma resposta exacerbada ao TSH. Pela ativação na geração de AMPc, as células com o receptor mutante têm vantagem em crescimento e função. Quando existir suficiente tecido autônomo, a secreção de TSH é inibida e a função restante da glândula, que é TSH dependente, irá diminuir.

Um outro tipo de mutação poderá ser responsável pelos adenomas autônomos. São as mutações do gene que expressa a sub-unidade α (Gs α) da proteína G. Mutações afetando esta proteína, resultarão em ativações constitutiva da cascata AMPc produzindo um fenótipo semelhante ao da mutação que afeta o gene do TSHR (22,23).

HISTÓRIA NATURAL

A maioria dos nódulos autônomos não são tóxicos e sua evolução para a toxicidade, caso venha a ocorrer, é gradual (2). Apesar da presença do nódulo autônomo estar associada à tireotoxicose, muitos pacientes com nódulos suficientemente hiperativos, que levam a supressão completa do TSH e, em consequência, supressão do tecido extranodular, são clinicamente eutireoideanos. Se parte ou a totalidade destes pacientes se tornarem hipertireoideanos é objeto de considerável especulação, uma vez que a grande maioria dos pacientes com nódulos autônomos eram tratados cirurgicamente ou como radioiodo, de tal forma que poucas informações sobre um seguimento a longo prazo destes pacientes é disponível.

Em um estudo de 349 pacientes com nódulos autônomos (24), sendo 287 não tóxicos e 62 tóxicos, as lesões tóxicas foram documentadas em 56,5% dos pacientes acima de 60 anos e somente em 12,5% dos pacientes mais jovens. A relação entre os sexos feminino/masculino foi de 14,9:1 para os pacientes com lesões não tóxicas e somente 5,9:1 para os de lesões tóxicas. A proporção de lesões tóxicas em pacientes com menos de 20 anos (13,8%), não foi significativamente diferente dos pacientes entre 20-60 anos (12,7%). Tireotoxicose por T₃ foi observada em 46,0% dos pacientes com hipertireoidismo. Todos, com exceção de 4 pacientes com nódulos tóxicos, apresentavam nódulos maiores que 3,0 cm de diâmetro e os nódulos maiores eram mais comuns nos pacientes com mais de 40 anos. Dos 159 pacientes com nódulos autônomos não tóxicos, 14 se tornaram tóxicos em período de 1 a 6 anos. Com base nestes dados, os autores concluíram que um paciente em cada cinco com nódulo autônomo maior que 3cm irá desenvolver a toxicidade.

A evolução de um nódulo tóxico para eutireoidismo devido a degenerações císticas ou necróticas relacionadas a alterações vasculares é um fenômeno bem conhecido (2) e tem sido estimado ocorrer em apenas 2% dos pacientes (24).

DIAGNÓSTICO

As características clínicas de um paciente com nódulo autônomo tóxico são similares às descritas em outras formas de tireotoxicose. Em decorrência da maior incidência na população mais idosa, a apresentação clínica da tireotoxicose é freqüentemente mais leve, chamando a atenção as manifestações cardiovasculares, como a fibrilação atrial de alta freqüência ou a insuficiência cardíaca de difícil controle.

Comumente, os pacientes procuram atendimento médico devido à observação de um nódulo tireoideano. Os níveis de T_3 , T_4 total ou T_4 livre estarão elevados e o TSH sensível, supresso, se o paciente apresentar tireotoxicose.

Com a disponibilidade dos métodos mais sensíveis de dosagem de TSH, a presença de um valor de TSH supresso, com níveis normais de T_3 e T_4 , pode ser a primeira indicação de que se trata de um nódulo autônomo (tireotoxicose sub-clínica). O diagnóstico é confirmado pelo mapeamento com radioisótopo com

^{131}I , ^{123}I ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (pertecnato de tecnécio). O nódulo concentra o iodo ou o tecnécio em maior extensão que o tecido paranodular atrófico e, portanto, tem aspecto “quente” ao mapeamento (fig.1). O lobo contralateral pode deixar de captar iodo completamente e nesta situação o diagnóstico diferencial com hemiagenesia deverá ser feito. O lobo contralateral poderá ser demonstrado pelo mapeamento após a administração do TSH bovino (ausente do mercado nacional, atualmente), de TSH recombinante (fig.1) ou pelo ultra-som.

Os níveis de captação de ^{131}I e ^{123}I , na maioria dos pacientes, encontram-se dentro dos limites da normalidade.

No passado, a autonomia do nódulo era muitas vezes demonstrada com o teste de supressão com T_3 , isto é, a determinação dos valores de captação de iodo radioativo antes e após a administração de T_3 , na dose de 75 mg (25mg, 3 vezes ao dia) durante 7 a 10 dias (fig.2). É importante assinalar que este teste, pode representar um risco, principalmente para o paciente

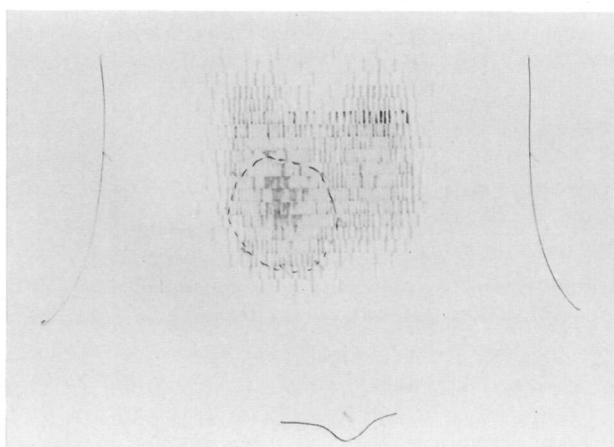
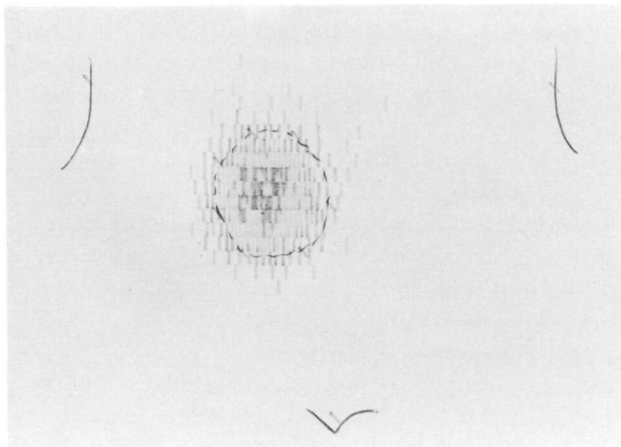


Figura 1. Mapeamento tireoideano com ^{131}I em paciente com nódulo autônomo tóxico (à esquerda) e após estímulo com TSH bovino (à direita).

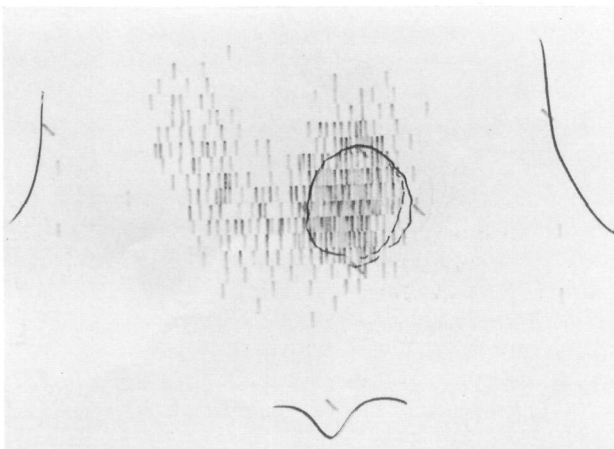
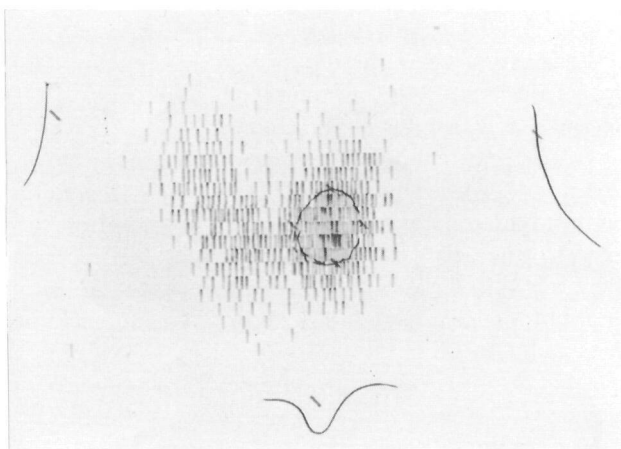


Figura 2. Mapeamento tireoideano com ^{131}I em pacientes com nódulo autônomo não-tóxico, antes (à esquerda) e após supressão com Cynomel (à direita). Captações de 2 e 24 horas basais (7,3 e 15,2%) e após supressão: (5,1 e 14,8%), respectivamente.

idoso, sendo dispensável em um paciente com nódulo quente ao mapeamento, que apresenta o TSH supresso.

A punção biópsia aspirativa (PBA) realizada em nódulos autônomos pode levar a resultados suspeitos de malignidade (neoplasia folicular) pela hiperplasia marcante e atípicas (25), porém frequentemente o diagnóstico citológico não difere de nódulos hipofuncionantes.

Existem vários relatos de casos indicativos de ocorrência de malignidade em nódulos quentes, porém a revisão cuidadosa da literatura, adotando-se critérios rígidos para verificar a presença de hiperfunção nesses nódulos, permitiu verificar que uma minoria de 18 deles poderia ser classificada como câncer funcionante (26,27). Desta forma, diante da raridade de tal associação, parece não haver uma justificativa para a realização de PBA em todos estes nódulos. A PBA deverá sim, ser realizada em áreas hipofuncionantes dentro de um nódulo quente. Entretanto, na maioria das vezes, um nódulo frio dentro de um adenoma não poderá ser detectado pois sua identificação estará relacionada com a espessura do tecido que o envolve (28).

TRATAMENTO

Nem todos os pacientes devem ser tratados. Seguimento clínico prolongado pode ser a melhor opção, particularmente em pacientes com nódulos compensados, ou seja, nódulos mornos ou quentes à cintilografia realizada com iodo radioativo e que apresentam níveis normais de TSH e dos hormônios tireoideanos (T_3 , FT_4). Se a observação clínica for a escolha para os pacientes com bócio não tóxicos, a avaliação hormonal e o acompanhamento com ultra-som deverão ser repetidos em intervalos anuais, ou em menor tempo, dependendo da sintomatologia.

O tratamento do nódulo autônomo visa à correção da tireotoxicose, quando presente, ao alívio da compressão de estruturas vizinhas. Ele pode ainda ser decidido por razões puramente estéticas, apesar de se documentar uma correlação estreita entre o tamanho do nódulo e a sua hiperfunção.

O tratamento poderá ser dirigido para prevenir a ocorrência de tireotoxicose, particularmente em pacientes com doença cardíaca ou em idosos, muitas vezes expostos a cargas maiores de iodo pelo uso de contrastes radiológicos, antissépticos tópicos e amiodarona, que sabidamente podem levar ao desencadeamento da hiperfunção tireoideana (24).

Dois modalidades de tratamento, cirúrgico ou com iodo radioativo, estão disponíveis há décadas e, mais recentemente, a partir de 1990 (29-32), foi introduzida a injeção intranodular de etanol guiada por ultra-som.

A tireotoxicose pode ser facilmente controlada com drogas antitireoideanas, que, entretanto, não induzirão, cura ou remissão (33).

CIRURGIA

A cirurgia foi a primeira opção terapêutica bastante efetiva para os nódulos autônomos. Ela é mais simples do que a realizada para o tratamento da tireotoxicose por doença de Graves ou por bócio multinodular tóxico porque envolve uma lobectomia ou nodulectomia. Usualmente é realizada após a compensação clínica do hipertireoidismo com drogas antitireoideanas para minimizar o risco cirúrgico.

Recorrência da tireotoxicose, após retirada cirúrgica do adenoma, não tem sido relatada (33). Hipotireoidismo pós cirúrgico é infrequente, mas algumas séries apontam frequência de 8% a 27,4% (32).

Além dos riscos anestesiológicos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico, sua maior desvantagem é o custo deste tipo de tratamento. Por outro lado, a cirurgia tem como grandes vantagens a retirada do nódulo e a compensação rápida do hipertireoidismo.

RADIOIODO

A terapêutica com iodo radioativo (^{131}I) é utilizada há várias décadas e é tão efetiva quanto o tratamento cirúrgico. As grandes vantagens deste método são o baixo custo do tratamento e a facilidade de realização e, praticamente, a ausência de riscos.

A principal desvantagem do tratamento com iodo radioativo é que ele requer muitos meses para compensação do hipertireoidismo, além disso requer doses elevadas do isótopo, apresenta taxas de hipotireoidismo em média de 11,7% (0 a 58%) e recorrência da doença em 10,2% (0 a 41,4%) dos casos (32). As diferentes taxas de hipotireoidismo encontradas foram principalmente atribuídas ao tempo de seguimento e às diferentes doses administradas.

Estudo realizado por Holm e col. (34) envolvendo 2.123 pacientes com bócio tóxico, uni ou multinodulares, indica persistência/recorrência do hipertireoidismo em 18% dos pacientes e ocorrência do hipotireoidismo em 3% dos pacientes no 1º ano, 31% em 8 anos e 64% em 24 anos, calculando-se uma taxa anual de 2,7%.

Um outro fator que tem sido apontado como indicativo de maior risco para o desenvolvimento do hipotireoidismo é a associação de doença tireoideana autoimune com nódulos autônomos (35).

Além do hipotireoidismo, outros efeitos cola-

terais do tratamento com radioiodo podem ocorrer, mas são incomuns. Eles incluem a tireoidite actínica, com exacerbação temporária do hipertireoidismo, náuseas, vômitos e anorexia. Outro risco potencial é a carcinogênese induzida pela radiação na tireóide em outros órgãos como o estômago, bexiga, gônadas (36,37).

O padrão cintilográfico da glândula após terapia com ¹³¹I poderá resultar em normalização da cintilografia com aparecimento do tecido intraglandular e a mudança de padrão do nódulo (de quente para frio) em 52% dos casos. Poderá haver permanência do nódulo quente ou morno com ressurgimento da captação pelo tecido extranodular em 21,8% ou, ainda, o padrão cintilográfico poderá permanecer inalterado, com a captação restrita ao nódulo, em 26,2% dos pacientes. Portanto a cura poderá ocorrer mesmo com a persistência da autonomia pelo nódulo, possivelmente pela redução da massa do mesmo (38).

INJEÇÃO DE ETANOL

Injeção percutânea de etanol dirigida por ultra-som tem sido proposta como terapêutica alternativa no tratamento de nódulo tireoideano autônomo. O procedimento é simples e consiste na injeção de etanol estéril, a 95%, através de agulha de fina, sem anestesia. O volume injetado habitualmente é calculado levando-se em consideração o tamanho do nódulo e é fracionado em várias sessões.

Revisão recente compilando os dados da literatura de 439 pacientes tratados mostra cura (com completa normalização dos hormônios tireoideanos e do padrão cintilográfico) em 89,6% dos pacientes (39). Não houve recorrência no período observado de 3 meses a 5 anos, mas em alguns estudos o período de observação foi curto variando entre 3 meses e 1 ano.

Hipotireoidismo ocorreu em apenas 1 paciente que apresentava títulos de anticorpo anti-peroxidase antes do tratamento. Os efeitos colaterais relatados foram poucos e usualmente leves: dissonia transitória em 3,9% dos pacientes, febre em 5%, hematoma em 1,8% e piora da tireotoxicose em 1,1% dos pacientes. Além disto houve redução marcante do volume do nódulo que variou de 58,5% (39) a 90,0% (41).

Apesar do sucesso terapêutico ter sido relatado principalmente com nódulos menores que 40 ml de volume, publicação recente mostra que o tratamento é também efetivo em nódulos maiores (42).

Estudos a longo prazo serão necessários para comprovar a real eficácia desta terapêutica.

AGRADECIMENTOS

À Maria Luiza Barato de Souza pelo auxílio na digitação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Plummer HS. The clinical and pathological relationship of hyperplastic and nonhyperplastic goiter. *JAMA* 1913;61:650.
2. Hamburger JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's disease. *Endocr Rev* 1987;8:439-47.
3. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-93.
4. Silverstein GE, Burke G, Cogan R. The natural history of autonomous hyperfunctioning thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1967;67:539-47.
5. Lobo LCG, Rosenthal D, Fridman J. Evolution of autonomous thyroid nodules. In: Cassano C and Andreoli M, editors. Current topics in thyroid research. Proceedings of the International Thyroid Conference. Rome. Academic Press, New York, 1965:892-9.
6. Ferraz A, Medeiros-Neto GA, Toledo AC, Kieffer J. Autonomous thyroid nodules I. A clinical classification and the use of a diagnostic index. *J Nucl Med* 1972;13:733-7.
7. Bransom CJ, Talbot CH, Henry L, Elemenoglou J. Solitary toxic adenoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1979;66:592-5.
8. Wayne EJ, Koutras DA, Alexander WD. Clinical aspects of iodine metabolism. Philadelphia:FA Davis, 1964:190-2.
9. Wiener JD and deVries AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin Nucl Med* 1979;4:181-90.
10. Horst W, Rosler H, Schneider C, Labhart A. 306 cases of adenoma. Clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology; results of ¹³¹I and surgical treatment. *J Nucl Med* 1967;8:515-28.
11. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A. The different types of hyperthyroidism in Europe: results of a prospective study of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 1988;11:193-200.
12. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors. 2nd ed. Berlin:Springer-Verlag, 1988:5.
13. Thomas GA, Williams D, Williams ED. The clonal origin of thyroid nodules and adenomas. *Am J Pathol* 1989; 134:141-7.
14. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J et al. Somatic mutations in thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993;365:649-51.
15. Paschke R, Tonachera M, Van Sande J, Parma J, Vassart G. Identification and functional characterization of two new mutations causing constitutive activation of the TSH receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1785-9.

16. Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont JE, Vassart G. Somatic mutations cause constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'- monophosphate and inositol phosphate-Ca²⁺ cascades. **Mol Endocrinol** 1995;9:725-33.
17. Porcellini A, Ciullo I, Laviola L, Amabile A, Ffenzi G, Avvedimento VE. Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identifications by fine needle aspiration biopsy. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:657-61.
18. Takeshita A, Nagauama Y, Yokoyama N, Ishikawa N, Ito K, Yamashita T et al. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. **J Clin Endocrinol** 1995;80:2607-11.
19. Porcellini A, Tassi V, Ciullo I. Studies on the prevalence of TSH receptor mutations in a large series of constitutive hyperfunctioning adenomas. **Thyroid** 1995;5(Suppl 1):S-8.
20. Russo D, Arturi F, Suarez HG, Schlumberger M, Du Villard JA, Crocetti U et al. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1548-51.
21. Kopp P, Wikes B, Gu WX, Jameson JL. Absence of mutations in the TSH receptor and the G_sα subunit in nodules and adenomas of multinodular goiters and identification of a new activating mutation in a solitary toxic adenoma. **Thyroid** 1997;6(suppl 1):S-9.
22. Russo D, Arturi F, Wicker R, Chazenbalk GD, Schlumberger M, Du Villard JA et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. **J Clin Endocrinol** 1995;80:1347-51.
23. Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grunewald K, Feichtinger H et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. **Science** 1990;249:655-9.
24. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. **Acta Endocrinol** 1993;128:51-5.
25. Walfish PG, Strawbridge HT, Rosen IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. **Surgery** 1985;98:1179-88.
26. De Rosa G, Testa A, Maurizi M, Satta MA, Aimoni C, Artuso A et al. Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. **Eur J Nucl Med** 1990;17:179-84.
27. Michigishi T, Mizukami Y, Shuke N, Satake R, Noguchi M, Aburamo T et al. An autonomously functioning thyroid carcinoma associated with euthyroid Graves' disease. **J Nucl Med** 1992;22:2024-6.
28. Hoving J, Piers DA, Vermey A, Oosterhuis JW. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. **Eur J Nucl Med** 1981;6:131-2.
29. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P et al. Treatment of autonomous thyroid nodule with percutaneous ethanol injection: preliminary results. **Radiology** 1990;175:827-9.
30. Paracchi A, Ferrari C, Livraghi R, Reschini E, Macchi RM, Bergonzi et al. Percutaneous intranodular ethanol: a new treatment for autonomous thyroid adenoma. **J Endocrinol Invest** 1992;15:353-62.
31. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Reschini E, Macchi RM, Bonifacino A. Treatment of autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: a 4-year experience. **Radiology** 1994;190:529-33.
32. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. **Eur J Endocrinol** 1996;135:383-90.
33. Hay ID, Morris JC. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:567-72.
34. Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. **J Nucl Med** 1982;23:103-7.
35. Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ciccarelli C, Grasso L, Lippi F et al. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid "hot" nodule. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986;113:500-7.
36. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengreen G et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. **J Natl Cancer Inst** 1991;83:1072-7.
37. Hall P, Berg G, Bjelkengreen G, Boice JD, Ericsson UB, Hallquist A et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. **Int J Cancer** 1992;50:886-90.
38. Nygaard B, Jarlov AE, Hegedus L, Schaadt B, Kraistensen LO, Hansen JH. Long-term follow-up of thyroid scintigraphies after 131I therapy of solitary autonomous thyroid nodules. **Thyroid** 1994;4:167-71.
39. 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. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3261-4.
40. Di Lelio A, Rivolta M, Casati M, Capra M. Treatment of autonomous thyroid nodule: value of percutaneous ethanol injection. **Am J Roentgenol** 1995;164:207-13.
41. Monzani F, Goletti O, Caraccio N, Del Guerra P, Ferdeghini M, Pucci E et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenomas: hormonal and clinical evaluation. **Clin Endocrinol** 1992;36:491-7.
42. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Guerra PD, Cavina E, Miccoli P. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. **Clin Endocrinol** 1997;46:9-15.

Endereço para correspondência:

Léa M.Z. Maciel
Av. Bandeirantes 3900 - Campus Universitário
14048-900 - Ribeirão Preto, SP.
Fax: (016) 633-1144.