



**CONCEITUAÇÃO FISIOPATOLÓGICA E HISTÓRIA NATURAL DOS  
NÓDULOS TIROIDIANOS AUTÔNOMOS**

*ALBERTO R. FERRAZ, JÚLIO KIEFFER, GERALDO A. MEDEIROS  
NETO, ANÍSIO COSTA TOLEDO, RÔMULO RIBEIRO PIERONI  
e EURICO DA SILVA BASTOS*

**PUBLICAÇÃO IEA N.º 282**  
Dezembro — 1972

**INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA**  
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)  
**CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"**  
SÃO PAULO — BRASIL

**CONCEITUAÇÃO FISIOPATOLÓGICA E HISTÓRIA  
NATURAL DOS NÓDULOS TIROIDIANOS AUTÔNOMOS (\*)**

**Alberto R. Ferraz, Júlio Kieffer, Geraldo A. Medeiros Neto, Anísio Costa Toledo  
Rômulo Ribeiro Pieroni, Eurico da Silva Bastos**

**Departamento de Radiobiologia  
Instituto de Energia Atômica  
São Paulo - Brasil**

**Publicação IEA Nº 282  
Dezembro - 1972**

**Instituto de Energia Atômica**

Superintendente: Rômulo Ribeiro Pieroni

**Conselho Superior**

Eng<sup>o</sup> Roberto N. Jafet — Presidente  
Prof.Dr. Emilio Mattar — Vice-Presidente  
Prof.Dr. José Augusto Martins  
Dr. Affonso Celso Pastore  
Prof.Dr. Milton Campos  
Eng<sup>o</sup> Helcio Modesto da Costa

# Conceituação fisiopatológica e história natural dos nódulos tireoidianos autônomos<sup>1</sup>

Alberto R. Ferraz\*  
 Júlio Kieffer\*\*  
 Geraldo A. Medeiros Neto\*\*\*  
 Anísio Costa Toledo\*\*\*\*  
 Rômulo Ribeiro Pieroni\*\*\*\*\*  
 Eurico da Silva Bastos\*\*\*\*\*  
 São Paulo, SP

## I — INTRODUÇÃO

A cintilografia dos nódulos tireoidianos autônomos (NTA) evidencia a existência de um tecido que é capaz de concentrar seletivamente o radioiodo, sendo, ao mesmo tempo, pouco responsivo aos estímulos que normalmente fazem variar, de maneira substancial e controlada, a capacidade io-

dofixadora (fig. 1). Este tipo de comportamento, perfeitamente caracterizado em todos os nossos casos através de provas cintilográficas, de depressão e estímulo da função tireoidiana, levanta o problema de como interpretar, de um lado as características cintilográficas peculiares ao NTA e, de outro, o automatismo desse tecido. Foi com o objetivo de tentar elucidar esses pontos e de contribuir para o esclarecimento da história natural dos NTA, que planejamos e executamos o presente estudo.

## 2 — MATERIAL E MÉTODOS

### a) Material

Para esse fim, foram selecionados 100 pacientes portadores de NTA, os quais, pela utilização do índice de Ferraz<sup>(6)</sup>, foram criteriosamente selecionados em:

- 1) *Grupo A*: constituído por 34 indivíduos com índices até 9 e considerados eutiroídianos;
- 2) *Grupo B*: com 28 pacientes com índices de 10 e 11, de características clínicas ambíguas, por ser difícil e até mesmo impossível reconhecer neles uma situação funcional definida;
- 3) *Grupo C*: reunindo os restantes 38 pacientes, com índices que variam

de 12 a 20, todos francamente *tirotóxicos*.

### b) Métodos

1) CAPTAÇÃO DE RADIOIODO PELA GLÂNDULA TIRÓIDE DE 2 HORAS E DE 24 HORAS

A técnica empregada foi a padronizada em nosso meio pelo Laboratório de Radioisótopos da 1.ª Clínica Médica/Instituto de Energia Atômica

1 Concept physiopathologique et histoire naturelle des nœuds thyroïdiens autonomes / Physiopathological concept and natural history of autonomous thyroid nodules.

Apres. para publ. em 11/10/71; aprov. em 30/10/71.

\* Prof. Assist. Dr., da Disc. de Cir. da Cabeça e Pesc., do Dep. de Cir. do Hosp. das Clin. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo; Chefe do Setor de Cir. Exper. da Div. de Radiobiol. do Inst. de En. Atôm. da Univ. de S. Paulo e Com. Nac. de En. Nuclear.

\*\* Prof. Assist. Dr., Chefe do Lab. de Radiobiol. do Hosp. das Clin. (Dep. de Clin. Méd.); Chefe de Pesq. da Div. de Radiobiol. do Inst. de En. Atôm. da Univ. de S. Paulo e Com. Nac. de En. Nuclear.

\*\*\* Prof. Assist. Dr. do Dep. de Clin. Méd. (1.ª Cad.; Prof. A. B. de Uchôa Cintra) do Hosp. das Clin. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo.

\*\*\*\* Prof. Doc., Chefe da Disc. de Cir. da Cabeça e Pesc. do Dep. de Cir. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo.

\*\*\*\*\* Prof. Tit., Diretor do Inst. de En. Atôm. da Univ. de S. Paulo e da Com. Nac. de En. Nuclear.

\*\*\*\*\* Prof. Tit., Chefe do Dep. de Cir. da Fac. de Med. da Univ. de S. Paulo.

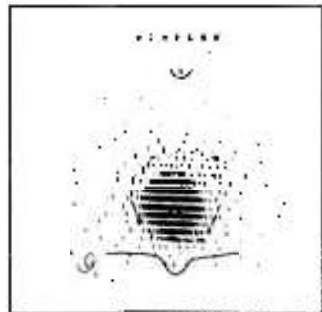


Fig. 1 — Tirograma característico de nódulo tireoidiano autônomo; nota-se intensa captação de iodo radioativo ao nível da projeção nodular.

e que levou aos seguintes resultados para indivíduos normais: de 2 horas  $12.9\% \pm 4.8^2$  e de 24 horas  $33.8\% \pm 8.9$  da dose administrada (Pieroni e cols.<sup>20</sup>).

### 2) CINTILOGRAFIA DA REGIÃO TIROIDIANA

Esta técnica também obedeceu à padronização estabelecida pelo mesmo Laboratório (Pieroni e cols.<sup>20</sup>). Empregou-se sempre a projeção ventral, utilizando-se como pontos de reparo a fúrcula esternal e a borda superior da cartilagem tireóide; consignaram-se sempre os limites da projeção das formações nodulares.

### 3) DETERMINAÇÃO DA IODOPROTEINEMIA PLASMÁTICA (PI<sup>127</sup>)

As determinações foram realizadas segundo a técnica de Barker e cols.<sup>(2)</sup>, modificada por Nicolau e cols.<sup>(18)</sup>. Os valores para os indivíduos normais, independentemente de sexo e grupo etário, segundo essa técnica, são:  $6.1 \pm 1.0\text{mcg}/100\text{ml}$  de soro ou plasma (Pieroni e cols.<sup>20</sup>).

### 4) CROMATOGRAFIA

O exame cromatográfico foi realizado administrando-se o isótopo <sup>125</sup>I do iodo (<sup>125</sup>I) pelo menos 4 semanas antes da data prevista para a cirurgia e o isótopo <sup>131</sup>I do mesmo halogênio (<sup>131</sup>I), 24 horas antes da operação. Fragmentos de tecido nodular e paratodular excisados durante o ato cirúrgico foram homogeneizados e submetidos a hidrólise parcial, objetivando separar as diferentes frações iodadas da glândula. Os hidrolisados foram fracionados por cromatografia em coluna de "sephadex" (Lissitzky e cols.<sup>14</sup>). A radioatividade correspondente aos isótopos de número de massa 125 e 131 de cada fração foi determinada em detector de cintilação de "poço" e expressa em percentagem da radioatividade total por unidade de massa.

### 5) DEPRESSÃO A CURTO PRAZO (PD-CP)

Após prévia determinação das captações de radioiodo pela glândula tireóide e de cintilograma tireoidiano, administram-se durante 10 dias consecutivos triiodotironina ( $T_3$ ) na dose de 100 mcg/dia, distribuídos em 4 toma-

das. Na manhã do 11.º dia são iniciadas novas provas de captação, realizando-se a cintilografia segundo as normas já descritas. Os indivíduos normais acusam, depois deste período de administração de  $T_3$ , captação igual ou inferior a 20% da dose administrada (Werner<sup>25</sup>). Nos casos nos quais os valores de captação de 24 horas são excepcionalmente elevados, aceita-se como índice de resposta positiva um decréscimo percentual de 60% do valor basal (ex.: captação basal pré-depressão: 80% da dose; captação após depressão: 30% da dose, ou seja, menos que 60% do valor basal ( $80\% - (80\% \times 0.6) = 32\%$ )). Nesses indivíduos, em virtude dos baixos valores de captação, o cintilograma acusa diminuída resolução da imagem. A este tipo de resposta chamamos de prova *positiva*. A prova *negativa* será aquela em que a captação após o  $T_3$  for superior a 20% da dose administrada. Esta prova pode dar resultado negativo em cerca de 17% dos casos representados por indivíduos efetivamente depressíveis somente com um período mais longo de administração de hormônio tireoidiano (HT) exógeno. Para dirimir as dúvidas desta fração utiliza-se a prova de depressão a longo prazo.

### DEPRESSÃO A LONGO PRAZO (PD-LP)

Procede-se de forma idêntica à prova anterior, apenas variando o tempo de administração para 20 dias, ou para 30 ou mais dias, com dose diária de  $T_3$  de 75mcg. O critério interpretativo é o mesmo da PD-CP. Mediante essa prova demonstra-se que a função tireoidiana de todo o indivíduo normal é depressível, ou seja, leva a uma prova positiva.

### 6) PROVA DE ESTÍMULO DA FUNÇÃO TIROIDIANA

Após prévia captação de 2 e de 24 horas além do cintilograma tireoidiano, 10 UI de tirotrófina hipofisária (TSH) exógena bovina são administradas por via intramuscular, pela manhã, durante 3 dias consecutivos. Em coincidência com a administração da última dose de TSH é iniciado novo ciclo de provas de captação de iodo radioativo de 2 e de 24 horas, seguidas de cintilograma da tireóide (Queiroz e Stanbury<sup>21</sup>). A totalidade dos indivíduos normais ensaiados em nosso meio, segundo Pieroni e cols.<sup>(20)</sup>, acusa incremento na captação de 24

horas de, no mínimo, 45% do valor basal. Para aumentos dessa ou de maior magnitude, a prova de estímulo será *positiva*; caso contrário a prova denominar-se-á *negativa*. O cintilograma do indivíduo normal apresenta nítido aumento da densidade gráfica representativa da concentração radioativa local, podendo, por vezes, revelar aumento da área de projeção glandular.

### 3 — HOMEOSTASE TIROIDIANA

Antes de entrar na análise do comportamento funcional dos NTA, acreditamos oportuno relembrar, ainda que de maneira sucinta, os principais mecanismos e as etapas básicas da homeostase tireoidiana.

A concentração plasmática de HT, apreciada praticamente pelo iodo orgânico ligado às proteínas séricas (PB<sup>127</sup>), é um parâmetro de função tireoidiana extremamente estável no homem. Acompanhando-se, no indivíduo normal e em condições basais, o PB<sup>127</sup> em dias seguidos, verifica-se que o mesmo varia dentro de limites muito estreitos, quase da mesma ordem de grandeza que a da flutuação metodológica da técnica de dosagem utilizada (Lomônaco e cols.<sup>16</sup>).

Esta constância da concentração hormonal é mantida através de uma série de mecanismos, dos quais a própria concentração hormonal é o fator desencadeante.

Assim, sempre que a taxa de PBI tende a subir, receptores hipofisários sensíveis a esse incremento de concentração respondem pelo decréscimo da liberação de TSH, o que induz uma diminuição do ritmo de liberação hormonal das reservas intratireoidianas e uma diminuição da velocidade de reação ao longo de todas as etapas de biossíntese dos HT.

Sempre que a concentração hormonal sanguínea tende a baixar, receptores sensíveis a esse decréscimo, situados em áreas não bem localizadas do hipotálamo, ordenam, provavelmente através de um neuro-hormônio (TRF — *thyrotropin-releasing factor*), a pronta liberação de TSH pré-fabricado. O aumento da concentração sanguínea de hormônio trófico desencadeia, como primeira e mais rápida resposta, a liberação de tireoninas das reservas intratireoidianas e, a seguir, um incremento nos ritmos das diversas fases da hormonogênese.

2. Os algoritmos consignados após os sinais correspondem ao desvio-padrão da referida análise.

Uma representação esquemática dos mecanismos de regulação da concentração sanguínea dos HT acha-se na figura 2. Obviamente, esta esquematização é uma simplificação e é válida para as condições basais, complicando-se através da intervenção de toda uma série de "relais" periféricos, corticais e subcorticais, quando houver solicitações outras que não as meramente existentes em condições de pleno relaxamento psiconeuromuscular.

#### 4 — FISIOPATOLOGIA DO NTA E SUA ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

Se postularmos que o tecido do NTA se desenvolve e diferencia com capacidade funcional tal a poder prescindir do estímulo trófico hipofisário, que é indispensável para a célula tireoidiana normal, ou que apresenta uma tal sensibilidade ao TSH a ponto de responder com pleno rendimento funcional mesmo frente a diminutas concentrações desse hormônio, poderemos, numa primeira aproximação, interpretar os achados cintilográficos peculiares ao NTA e o comportamento deste em face das provas de depressão. Com efeito, quer a completa autonomia do controle hipofisário, quer uma anormalmente elevada sensibilidade ao TSH, seriam compatíveis, dentro de uma homeostase normal, com a produção hormonal por parte do NTA e com a necessária redução da hormonogênese por parte do tecido tireoidiano normal; este entraria em recesso funcional, absoluto ou relativo, dependendo do grau de inibi-

ção hipofisária obtida à custa do hormônio produzido única ou preferencialmente pelo nódulo.

Na dependência das concentrações relativas de radioiodo no tecido nodular e no normal, a imagem cintilográfica traduzirá antes a presença daquele do que deste. Se a prevalência for franca, tão-somente a imagem nodular será registrada (tipo cintilográfico 1) (fig. 3); se a mesma for relativa, densidades gráficas diferentes, proporcionais às respectivas concentrações radioativas, determinarão o

aspecto gráfico da imagem (tipos cintilográficos 2 e 3) (figs. 4 e 5).

As provas de depressão realizadas com doses elevadas de um hormônio de rápida e intensa resposta metabólica como a  $T_3$  mostram-se negativas no Grupo A; negativas, no entanto, ao limite extremo característico da resposta do tecido tireoidiano normal que, por certo, exige valores finitos e não desprezíveis de TSH. Porém, se observarmos cuidadosamente os resultados, verificaremos que existe nítida tendência para a baixa dos valores de capta-

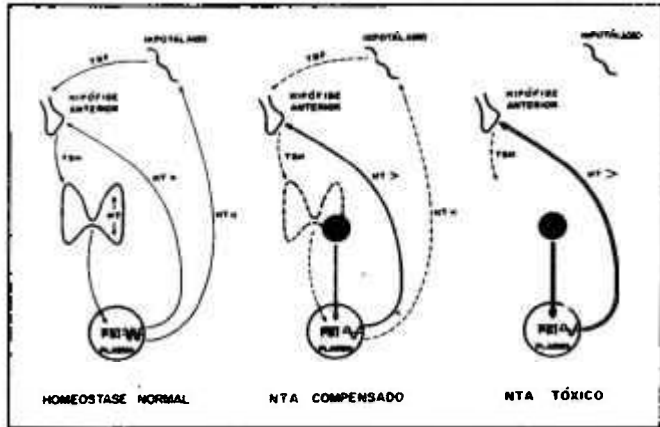


Fig. 2 — Esquematização simplificada da homeostase tireoidiana no indivíduo normal e no portador de NTA.



Fig. 3 — Conjunto de tirogramas característico do tipo cintilográfico 1: nota-se nítida prevalência da concentração radioativa da área da projeção nodular. (Maposimples).

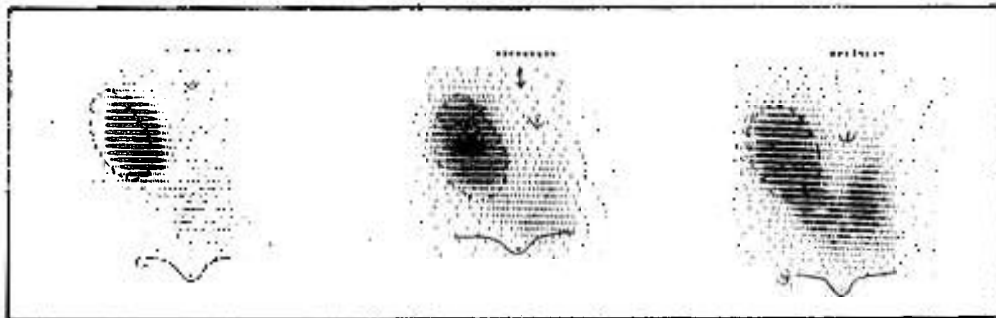


Fig. 4 — Conjunto de tiragramas característico do tipo cintilográfico 2: ao mapeamento simples, além da intensa concentração radioativa nodular, vislumbra-se ainda discreta atividade funcional no restante do parênquima.

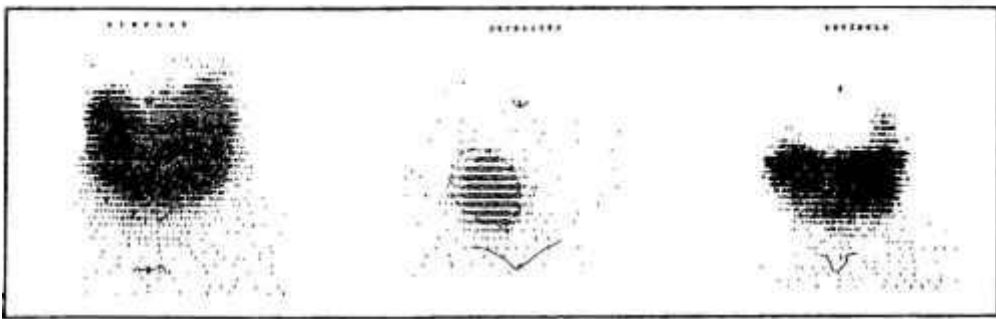


Fig. 5 — Conjunto de tiragramas característico do tipo cintilográfico 3: ao mapeamento simples, o nódulo evidencia-se normocaptante, sendo o diagnóstico cintilográfico estabelecido somente pelo teste de depressão. (2.º mapa).

ção, que, embora não alcance os níveis registrados nos normais, não deixa de ser perceptível. Este comportamento é sugestivo, a nosso ver, de que no NTA a produção de hormônio está limitada a quantidades subcríticas permitindo ainda uma disponibilidade de estímulo para o tecido normal, o qual também contribuiria com uma quota de produção hormonal, de magnitude variável, mas sempre existente e cuja parada, nas depressões longas, seria responsável pela baixa não significativa, mas perceptível, da captação.

Como elementos de evidência indireta de quanto acabamos de dizer, podemos citar a própria incidência dos tipos cintilográficos exibidos pelas fi-

guras 4 e 5, de prevalência altamente significativa no Grupo A, a atestar a presença de níveis séricos de TSH compatíveis com a evidência cintilográfica do tecido normal.

Neste grupo, portanto, a produção hormonal do NTA, embora responsável pela maior quota do hormônio circulante, não seria sua única fonte, fato este que nos leva a reiterar quanto já dissemos com referência ao conceito relativo de autonomia.

Para melhor documentarmos este aspecto e para colher elementos de evidência relativos à capacidade de produzir tirozininas dos tecidos normal (paranodular) e nodular, bem como de suas respectivas atitudes dinâmicas, estudamos em 6 pacientes eutiroida-

nos<sup>1</sup> que foram submetidos à nodulectomia, as concentrações, dos compostos iodados de ambos os tecidos, mercê de dois traçadores radioativos (<sup>125</sup>I e <sup>131</sup>I).

Aceita a premissa de que ambos os isótopos são idênticos do ponto de vista biológico, as concentrações relativas de cada um deles em função de tempo nos permitem calcular o ritmo de incorporação do iodo aos aminoácidos iodados e, simultaneamente, o

1. Este tipo de investigação somente poderia ser levado a efeito em eutiroidianos, pois estes podem ser conduzidos à sala operatória sem qualquer preparo medicamentoso prévio. Nos hipertóxicos, o uso de drogas antitiroideas e iodetos indispensáveis para o planejamento pré-operatório introduz alterações metabólicas de ordem suficiente para falsear os resultados.

rítmo de acreção, ou seja, o próprio ritmo de renovação do hormônio intratiroidiano.

Os resultados obtidos nos 6 pacientes, inteiramente concordes em seu comportamento geral, mostraram que tanto o tecido nodular como o normal (paranodular) incorporam iodo, formando iodotirosinas e iodotironinas, apenas o fazendo com eficiência sensivelmente diferente; outrossim, enquanto o tecido nodular libera com ritmo rápido seus hormônios para o campo periférico, o tecido paranodular tem tendência a retê-los, liberando-os com velocidade muito mais lenta.

Os valores numéricos das diferentes frações iodadas dos tecidos nodular e paranodular acham-se reunidos nas tabelas I e II, que evidenciam o ritmo médio de liberação e incorporação hormonal de ambos os tecidos, apreciado através das concentrações de  $T_3$  e  $T_4$  marcados pelos dois isótopos do iodo. Uma representação esquemática da variação das concentrações médias de  $T_3$  e  $T_4$  em função de tempo acha-se representada na figura 6.

Os resultados consignados na tabela III são a evidência eloquente do que foi acima exposto. Com efeito, o tecido nodular produz, em 24 horas, cerca de três vezes mais  $T_3$  e  $T_4$  do que o tecido paranodular, hormônios esses que são liberados prontamente para a periferia pelo tecido nodular, enquanto que o tecido paranodular incrementa suas reservas em ritmo extremamente lento. Nossas investigações nesse sentido evidenciam ainda que ambos os tecidos são igualmente eficientes, em termos de percentagem de iodo distribuído aos precursores das tiroxinas, na iodatização de monoiodotirosina (MIT) e de diiodotirosina (DIT). Análogo é, também, o comportamento, no que tange à formação de proteínas iodadas que se mantêm, em ambos os casos, dentro dos limites aceitos como normais. Horst e cols.<sup>(11)</sup> usando o método de radio-cromatografia da urina e do soro de compostos iodados em indivíduos normais, portadores de moléstias de Graves e de NTA, concluem não haver diferenças qualitativas entre eles. Estes achados contrapõem-se ao que fora sugerido por Kahn e cols.<sup>(12)</sup> e Baschieri e cols.<sup>(9)</sup>, que invocaram, como defeito metabólico do tecido nodular, a formação de uma proteína iodada

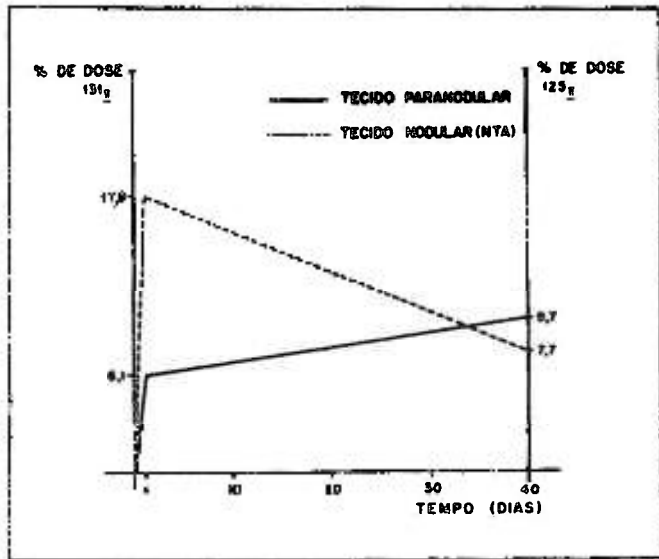


Fig. 6 — Representação gráfica da variação das concentrações médias de  $T_3$  e  $T_4$  nos tecidos nodular e paranodular, em função de tempo.

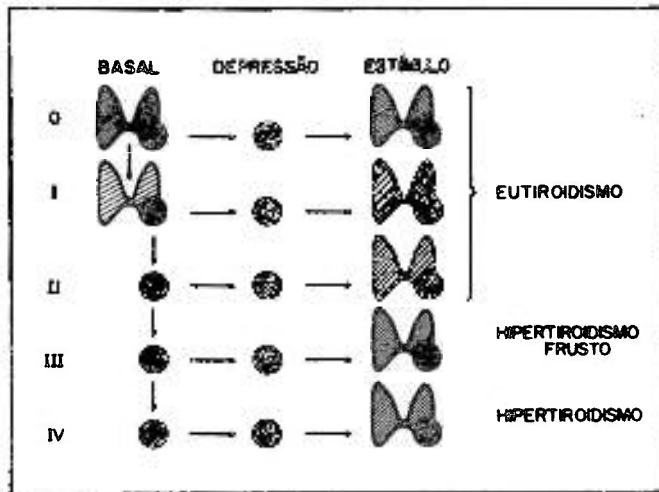


Fig. 7 — Esquematização dos tipos cintilográficos clínicos e possíveis transformações evolutivas dos NTA.



anômala. Contrária, outrossim, a idéia de Gargill e Lesses<sup>(7)</sup>, que afirmam que o NTA tem baixa capacidade de secretar HT, bem como a hipótese de De Gennes<sup>(8)</sup>, que admite seja a secreção do NTA qualitativamente diferente da do tecido normal, no sentido de ser mais frenador do TSH que hipermetabolizante.

A análise dos dados cromatográficos de homogeneizados de tecidos nodular e paranodular sugere ainda que,

dentro das diferentes etapas da biosíntese hormonal, sejam as fases responsáveis pelo acoplamento das tirosinas para formar tironinas e a fase de excreção, as que seriam mais criticamente dependentes do TSH, uma vez que são as que de maneira mais evidente se alteram, num esquema patológico que envolve necessariamente alterações da concentração sanguínea do TSH ou, como já se disse, uma independência específica do tecido no-

dular frente a este hormônio. De qualquer forma, mesmo nesta segunda alternativa, estaria esta sensibilidade mais alterada ao nível de determinados setores.

O estudo dos resultados do teste de estímulo com TSH, embora evidencie de maneira inequívoca a capacidade de resposta do tecido normal antes deprimido (que passa a se traduzir cintilograficamente por áreas nitidamente captantes, com a correspon-

**Tabela I**

Resultados da cromatografia de compostos iodados em hidrolisados de tecidos tireoidianos provenientes de nódulo compensados: resultados expressos em % do lado radioativo total aplicado à coluna de sephadex <sup>(125)</sup> e <sup>(131)</sup>

% I. Rad	MIT		DIT		T <sub>2</sub> + T <sub>3</sub>		Iodeto		Iodoproteína	
	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I
AMB	38,4	8,3	36,8	76,5	20,4	10,8	3,8	2,3	0,6	0,1
SN	37,2	23,8	21,2	26,1	11,0	6,2	21,4	28,2	3,5	4,7
LSM	38,4	44,7	43,1	44,1	18,3	11,2	0,2	0,4	0,1	0,1
SG	15,1	39,7	54,8	43/4	19,0	8,3	6,0	8,1	0,1	1,0
MLC	51,8	59,0	26,9	35,3	16,0	3,7	5,2	1,7	0,9	0,3
MDT	18,0	43,0	43,5	44,0	23,0	6,4	12,0	5,6	4,5	1,0
X	33,15	36,41	37,71	44,90	17,95	7,76	8,10	7,71	1,61	1,20
D.P.*	± 13,96	± 17,79	± 12,20	± 17,01	± 4,11	± 2,80	± 7,56	± 10,42	± 1,89	± 1,76

\* D.P. = desvio-padrão

**Tabela II**

Resultados da cromatografia de compostos iodados em hidrolisados de tecido tireoidiano proveniente de áreas normais (paranodular). Resultados expressos em % do lado radioativo total aplicado à coluna de sephadex <sup>(125)</sup> e <sup>(131)</sup>

% I. Rad	MIT		DIT		T <sub>2</sub> + T <sub>3</sub>		Iodeto		Iodoproteína	
	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I	<sup>131</sup> I	<sup>125</sup> I
AMB	42,2	45,3	40,7	44,9	4,0	2,0	13,1	6,4	0,1	0,1
SN	33,7	32,3	40,8	35,6	9,8	20,7	13,7	8,1	0,6	2,2
LSM	40,8	43,0	47,0	45,0	4,0	7,0	6,1	3,7	2,1	0,2
SG	26,1	26,6	47,9	48,2	8,3	10,9	10,7	10,6	0,8	0,5
MLC	18,7	19,0	78,5	73,4	1,1	5,0	1,8	2,5	1,1	1,9
MDT	48,0	25,4	36,0	47,2	9,3	12,4	5,7	12,8	0,9	2,6
X	34,91	31,93	48,48	49,05	6,08	9,67	8,51	7,35	0,93	1,25
D.P.*	± 10,96	± 10,38	± 15,35	± 12,74	± 3,5	± 6,6	± 4,7	± 3,9	± 0,66	± 1,10

\* D.P. = desvio-padrão

Tabela III

Médias e aplicação do teste de Student referente às diversas frações

	MIT		DIT		T <sub>1</sub> + T <sub>2</sub>		Iodeto		Iodoproteína	
	125I	131I	125I	131I	125I	131I	125I	131I	125I	131I
Nodular*	33,15	36,41	37,71	44,90	17,95	7,76	8,10	7,71	1,61	1,20
Paranodular	34,91	31,93	48,48	49,05	6,08	9,67	8,51	7,35	0,93	1,25
Nodular**										
X	não	não								
Paranodular	signif.	signif.	signif. P:0,15	não signif.	signif. P:0,005	signif. P:0,025	não signif.	não signif.	signif. P:02,5	não signif.

\* Média

\*\* Teste de Student (t)

dente contraprova do incremento total da captação), acusa, no entanto, aspectos que merecem alguns comentários e que, provavelmente, constituem mais uma prova indireta da não completa independência do tecido nodular, pelo menos a doses farmacológicas de TSH.

Queremos nos referir ao achado, não infrequente, do apagamento relativo da concentração radioativa correspondente à área da projeção nodular, no cintilograma pós-TSH.

Somente nos é possível interpretar tal achado se aceitarmos que, em face das doses farmacológicas de TSH da prova, o tecido nodular tem seu ritmo de renovação acelerado e, em contraoposição ao tecido paranodular, esgota, mais rapidamente do que em condições basais, suas reservas intratiroideas de hormônio marcado, o que determina o apagamento relativo de sua imagem.

Os dados cintilográficos, laboratoriais e experimentais, até aqui analisados não permitem melhor definir as causas primeiras do comportamento do tecido nodular, no sentido de esclarecer se o desvio metabólico do nódulo está ligado a uma maior sensibilidade a níveis normais ou quase normais iniciais de TSH ou se a uma real independência funcional em relação a este hormônio.

Dosagens de TSH nos auxiliaram; porém não foram levadas adiante, pelas dificuldades metodológicas ineren-

tes às mesmas e por termos conhecido de que as técnicas até então descritas eram incompetentes para revelar alterações para menos do TSH circulante, uma vez que, em pessoas normais, é pequena a fração de indivíduos que apresentam níveis sanguíneos mensuráveis com as técnicas convencionais. Atualmente, estão em desenvolvimento técnicas de dosagem de TSH por radioimunoensaio (Lemarchand e cols.<sup>13</sup>, Odell e cols.<sup>19</sup>, Uttinger<sup>23</sup>), que parecem permitir a medida de quantidades ainda que subnormais de TSH sérico, o que facultará, para o futuro, uma melhor revisão do assunto.

Os estudos dos Grupos B e C pouco esclarecem quanto à intimidade dos mecanismos responsáveis pela autonomia do NTA; com efeito, o Grupo B, intermediário entre os NTA acompanhados de eutiroidismo clínico e os que exibem um quadro de tirotoxicose, quando analisado à luz dos resultados das provas de depressão, comporta-se, fundamentalmente, como o Grupo A. Exibem, pois, uma pequena diferença entre a captação pré e pós-administração do HT, sem que, no entanto, essa diferença seja significativamente menor que no Grupo A, como se poderia esperar.

O Grupo C, constituído por portadores de NTA com franco quadro clínico de hipertiroidismo, mostra, realmente, uma constância muito mais estável dos valores de captação pré e

pós-HT. Seríamos, assim, levados a imaginar que, nesses, a inibição da liberação de TSH seria mais completa. No entanto, se analisarmos os cintilogramas desse grupo após administração de TSH, verificaremos que analogamente ao que se observa nos Grupos A e B, a imagem do nódulo autônomo apaga-se com a mesma frequência no decorrer da prova de estímulo. Aceito o raciocínio exposto para interpretar os achados cintilográficos do Grupo A, somos levados a invocá-los novamente no Grupo C, justamente naquele que pelos seus valores médios de PBI (10,0mcg/100ml de soro) deveria sugerir um bloqueio de TSH mais intenso.

Dando-se valor a esse e correlacionando-o com os dados que já foram analisados no decorrer da apreciação do comportamento do Grupo A, seríamos levados a crer, até melhor comprovação experimental, que a diferença básica entre os tecidos normal e nodular reside provavelmente em uma diferente e exaltada sensibilidade do tecido nodular a concentrações ainda que diminutas de hormônio trófico.

Esta conceituação levaria a formular um esquema para a interpretação do comportamento tiroídiano na vigência de um NTA, e que não diferiria fundamentalmente em qualquer dos grupos clínicos descritos, variando apenas em seu aspecto quantitativo.

A diferenciação no seio do tecido tireoideano normal de um tecido adenomatoso, com características de sensibilidade muito elevada ao estímulo trófico do TSH (Greer e Astwood<sup>10</sup>, Gilbert Dreyfus<sup>8</sup>, Greene<sup>9</sup>), levaria este tecido a um progressivo e incoerível desenvolvimento somático e funcional, que de um lado caracterizaria o progressivo aumento de massa do nódulo (Horst e col.<sup>11</sup>) e de outro o constante incremento na sua produção hormonal, que, para este tipo de tecido, representaria sempre uma resposta total e máxima. A este progressivo — ainda que lento — incremento da produção hormonal corresponderia uma progressiva depressão funcional do tecido tireoideano normal remanescente, que iria, pouco a pouco, se apagando nos cintilogramas (tipos cintilográficos 1 (fig. 3), 2 (fig. 4) e 3 (fig. 5), na dependência da diminuição do hormônio trófico dentro de um esquema de homeostase conservada. Remanesceria, no entanto, uma quota de hormônio trófico suficiente para manter o ritmo de funcionamento do NTA e um resto de função no tecido normal (Alland<sup>1</sup>, Berger<sup>4</sup>), tal como se demonstrou através do estudo cromatográfico (Grupo A). A medida que o desenvolvimento da massa do tecido nodular progride, sua produção hormonal também aumenta, até que, ultrapassados os limites suportados pelos tecidos periféricos, se apresentam os sinais de um excesso de concentração hormonal, inicialmente frustos (Grupo B), a seguir francos (Grupo C).

Este critério interpretativo nos daria conta também da própria evolução clínica, da própria história natural dos NTA e nos explicaria os achados dos grupos clínicos e sua transição evolutiva, do A para o B, do B para o C. Este tipo de evolução, embora possível e verificada (Miller e col.<sup>17</sup>, Alland<sup>1</sup>, Lôbo e col.<sup>15</sup>, Horst e col.<sup>11</sup>, Vague e col.<sup>24</sup>), não é, entretanto, obrigatoriamente necessária (Savoie<sup>22</sup>), dependendo, provavelmente, da indole do tecido nodular, ligado, quiçá, a características genéticas.

Uma esquematização dos tipos cintilográficos, clínicos e de suas possíveis transformações evolutivas, acha-se representada na figura 7.

## REFERÊNCIAS

- Alland, A.: *Contribution à l'étude des nodules thyroïdiens sécrétant autonomes*, Thèse Médecine, Marseille, 1965.
- Barker, S.B., Humphrey, M.I. & Soley M.H.: The clinical determination of protein-bound iodine, *J. Clin. Invest.* 30: 55, 1951.
- Baschiere, I., Pavoni, P. & Semprebene, L.: La scintigrafia associata alla stimolazione tireotropinica nella diagnosi differenziale fra adenoma funzionante a malformazione tiroidee, *Minerva Nucl.* 7: 169, 1963.
- Berger, M.: L'adénome thyroïdien toxique. Intérêt de l'exploration à l'iodé radioactif, *Lyon Méd.* 213: 5, 1965.
- De Gennes: Les adénomes thyroïdiens toxiques, *Revue du Praticien* 13: 2.379, 1963.
- Ferraz, A.R.: Índice diagnóstico numérico para a caracterização funcional de pacientes portadores de nódulos tireoideanos autônomos, *Rev. Ass. Méd. Brasil.* 17: 39, 1971.
- Gargill, S.L. & Lesse, M.F.: *Toxic nodular goiter*. In diseases of thyroid gland, p. 964, 1955.
- Gilbert-Dreyfus: Les adénomes toxiques de la thyroïde, *Rev. Roumaine Endocr.* 2: 245, 1965.
- Greene, R.: On single "hot" nodules of the thyroid gland, *J. Endocr.* 33: 537, 1965.
- Greer, M.A. & Astwood, E.B.: Treatment of single goiter with thyroid, *J. Clin. Endocr.* 13: 1.312, 1953.
- Horst, W., Rosler, H., Schneider, C. & Labhart, A.: 308 cases of toxic adenoma: clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology, results of I-131 and surgical treatment, *Journ. Nucl. Med.* 8: 515, 1967.
- Kahn, A., Cogan, S.R. & Berger, S.: L'iodoprotéine circulante chez deux malades présentant des nodules thyroïdiens autonomes, *J. Clin. Endocr.* 22: 17, 1962.
- Lemarchand-Béraud, T., Felber, J.P. & Vannotti, A.: Développement d'une méthode radioimmunologique pour la détermination de la thyrostimuline, *Schweiz. Med. Wschr.* 95: 772, 1965.
- Lissitzky, S., Bismuth, J. & Rolland, M.: Séparation des composés iodés du sérum et de la thyroïde par filtration sur gel de dextrane (sephadex), *Clin. Chim. Acta.* 7: 183, 1962.
- Lôbo, L.C., Rosenthal, D. & Friedman, J.: *Evolution of autonomous thyroid nodules*. The fifth international thyroid conference (Rome) 1965. Current Topics in thyroid research.
- Lomônaco, D.A., Oliveira, H.L., Kieffer, J. & Pieroni, R.R.: Abnormal regulation of thyroid function in patients with chronic Chagas's disease, *Acta Endocrinol.* 53: 162, 1966.
- Miller, J. M., Horn, R.C. & Block, M.A.: The evolution of toxic nodular goiter, *Arch. Intern. Med.* 113: 72, 1964.
- Nicolau, W., Luthold, W.W. & Cintra, A.B.U.: Iodemia protética. Estudo do método de Barker. Modificações introduzidas e resultados, *Rev. Paul. Med.* 56: 471, 1960.
- Odell, W.D., Wilber, J.F. & Paul, W.E.: Radioimmunoassay of human thyrotropin in serum, *Metabolism* 14: 465, 1965.
- Pieroni, R.R., Kieffer, J., Coelho, A., Waichenberg, B.L., Nicolau, W., Luthold, W.W., Bloise, W., Gnecco, O., Machado, M.M., Toledo, A.C., Rosta, J.C., Cintra, A.B.U. & Barberio, J.C.: *Uses of radioisotope in animal biology and the medical: proceedings of a conference held in Mexico City*, Academic Press, New York, p. 259, 1962.
- Querido, A. & Stanbury, J.B.: Types of hypothyroidism differentiated by response to TSH, *J. Clin. Endocrinol.* 10: 1.192, 1950.
- Savoie, J.C.: Étude clinique et biologique de quarante-trois cas d'adénome toxique thyroïdien, *Rev. Franc. Études Clin. Biol.* 6: 263, 1961.
- Utinger, R.D.: Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin, *J. Clin. Invest.* 44: 1.277, 1965.
- Vague, J., Simonin, R., Miller, G. & Alland, A.: *Diagnosis and evolution of autonomous secreting thyroid nodules*. The Fifth International Thyroid Conference (Rome), 1965. Current Topics in thyroid research Acad. Press. Inc. New York-London, p. 883, 1965.
- Werner, S.C.: A new and simple test for hyperthyroidism employing L-triiodothyronine and the 24 hour I 131 uptake method, *Bull. N.Y. Acad. Med.* 31: 137, 1955.

## RESUMO

Os AA, estudando durante sete anos consecutivos um amplo grupo (100 pacientes) portadores de nódulos tireoidianos autônomos, apresentam a classificação clínica desses doentes, bem como os métodos empregados para a sua escoreta caracterização; fazem, outrossim, uma ampla revisão da literatura acerca da homeostase tireoidiana e, mercê de cuidadosos estudos cromatográficos realizados com  $^{131}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , tecem considerações fisiopatológicas acerca dessa peculiar forma mórbida, concluindo pela diferença apenas quantitativa do ritmo de produção hormonal por parte dos tecidos nodular e paranodular; aventam, outrossim, a probabilidade de que o tecido do NTA seja extremamente sensível ao estímulo trófico hipofisário. Finalmente, apresentam a esquematização da história natural de tais nódulos, agora perfeitamente estabelecida e corroborada pelos AA em nosso meio, abrangendo os setores de estadiamento clínico e cintilográfico.

## SUMMARY

The AA through a seven-year follow-up study of one hundred patients with autonomous thyroid nodules, present their clinical classification, as well as the utilized methods for their proper characterization; a careful review of thyroidal homeostasis is presented and by detailed chromatographic studies performed with  $^{131}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$ , physiopathological considerations are considered about this singular pathology, concluding that only a quantitative difference of hormonal production rhythm exists between nodular and paranodular tissues; on the other hand, the possibility of extreme sensibility of the autonomous nodular tissue to a hypophysial stimulus is also suggested. Finally, a diagram of the natural history of such nodules is presented, which is now perfectly established and documented by the AA including the aspects of clinical as well as scintigraphic phases.

## RÉSUMÉ

Les AA, en étudiant par sept années consecutives un group de 100 malades avec dès nodules thyroïdiens sécrétants autonomes, presentent la classification clinique de ces malades, et la methodologie employé par sa juste caracterization; en ayant fait une revue de la litterature concernant la homeostase thyroïdienne et, basés en recherches chromatographiques avec  $^{131}\text{I}$  et  $^{125}\text{I}$ , ils font des considérations physiopathologiques pour les nodules thyroïdiens sécrétants autonomes; ils arrivent à la conclusion qui les tissus nodulaire et paranodulaire son differentes seulement pour l'aspect quantitatif de sa sécretion et se son fixés à la probabilité que ces nodules son particulièrement sensibles au stimule trophique hypophysaire. En concludant, presentent une squematization de l'histoire naturelle de ces particulieres types de nodules, aujourd'hui bien caracterizée et documentée en notre moyen, avec tous les aspects cliniques et cintilographiques.