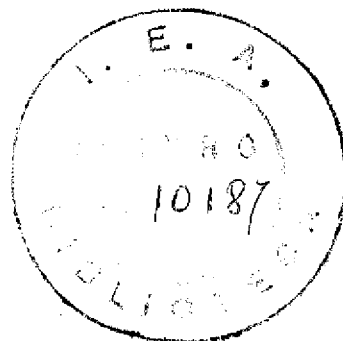


ALBERTO ROSSETTI FERRAZ

NÓDULOS TIREOIDIANOS AUTÔNOMOS
CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA - CONCEITUAÇÃO FISIOPATOLÓGICA
IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS



TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA AO DEPARTAMENTO
DE CLÍNICA CIRÚRGICA (PROF. EURICO DA SILVA
BASTOS) DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO, BRASIL

SÃO PAULO

- 1969 -

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Reitores Prof. Dr. LUIZ ANTONIO DA GAMA E SILVA

FACULDADE DE MEDICINA

Diretores Prof., Dr. JOÃO ALVES MEIRA

Vice-Diretores Prof., Dr. CARLOS DA SILVA LACAZ

Secretários Dr., DANTE NESE

C A D E I R A S

P R O F E S S O R E S

Departamento de Anatomia (Des- critiva e Topográfica) ..o.ooo	ODORICO MACHADO DE SOUSA
Departamento de Histologia e Embriologia ..oooooooooooooooooooo	LUIZ CARLOS UCHÔA JUNQUEIRA
Departamento de Fisiologia .».	CESAR TIMO IARIA (Reg. Cat.)
Departamento de Bioquímica „ .	JOSÉ FERREIRA FERNANDES (Reg. Cat)
Departamento de Microbiologia e Imunologia ooooooooooooooooooooo	CARLOS DA SILVA LACAZ
Cátedra de Parasitologia ooooo	ANTÔNIO DÁCIO FRANCO DO AMARAL
Departamento de Farmacologia „	CHARLES EDWARD CORBETT
Cátedra de Anatomia e Fisiolo- gia Patológica ooooooooooooooooooooo	CONSTANTINO MIGNONE
Departamento de Clínica Médicas I H o o	ANTÔNIO BARROS DE ULHÔA CINTRA LUIZ VENERE DÉCOURT
Departamento de Clínica Cirur- gicas	
1ª Cadeira ooooooooooooooooooooo	EURYCLIDES DE JESUS ZERBINI
2ª Cadeira ooooooooooooooooooooo	EDMUNDO VASCONCELLOS
3ª Cadeira ooooooooooooooooooooo	EURICO DA SILVA BASTOS
Departamento de Dermatologia .	SEBASTIÃO DE ALMEIDA PRADO SAMPAIO

Cátedra de Clínica Otorrinolaringológica	RAPHAEL DA NOVA
Clínica de Doenças Tropicais e XXII ÓCCZLOSIS	JOÃO ALVES MEIRA
Departamento de Psiquiatria „»	FERNANDO DE OLIVEIRA BASTOS
Departamento de Urologia . <«o	JERÓNIMO GERALDO DE CAMPOS FREI.
Departamento de Ortopedia e Traumatologia	RE
Cátedra de Higiene e Medicina Preventiva „.....	FLÁVIO PIRES DE CAMARGO
Cátedra de Medicina Legal, Medicina Social e Deontologia Médica o.....	GUILHERME RODRIGUES DA SILVA
Cátedra de Pediatria i.....o	HILÁRIO VEIGA DE CARVALHO
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia	EDUARDO MARCONDES MACHADO
Departamento de Neurologia „«o	JOSÉ BONIFÁCIO MEDINA
Cátedra de Clínica Oftalmologia Cáo o%.....	ADHERBAL PINHEIRO MACHADO TOLOSA
Cátedra de Radiologia	PAULO BRAGA DE MAGALHÃES
	PAULO DE ALMEIDA TOLEDO

PROFESSORES APOSENTADOS

BENEDITO MONTENEGRO	ERNESTO DE SOUZA CAMPOS
SAMUEL Bo PESSOA	CANTÍDIO DE MOURA CAMPOS
RENATO LOCCHI	JOÃO DE AGUIAR PUPO
FLAMÍNIO FAVERO	ANTÔNIO CARLOS PACHECO E SILVA
F„E„ GODOY MOREIRA	JAYME Ao DE ALBUQUERQUE CAVALCANTI
ALÍPIO CORRÊA NETTO	PEDRO DE ALCÂNTARA MARCONDES MACHADO»

NOTAS A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas»

meus pais

À minha esposa

À minha filha

À memória de meu irmão

AGRADECIMENTOS

Ao **Profo** Eurico da Silva Bastos, mestre exemplar, pelos cinco anos de contínuo apoio, constante interesse e solícito Incentivo sempre demonstrados em relação a nossa formação profissional, consignamos nossa profunda gratidão»

Ao Prof, Anísio Costa Toledo, mestre e amigo, pela dedicação ímpar, segura orientação e marcante personalidade; o presente trabalho é apenas uma especular imagem de seu interesse pela pesquisa, com que nos influenciou desde a vida acadêmica; a ele nosso irrestrito reconhecimento,,

Ao Dr. Julio Kieffer, homenageando a pessoa do Medico profícuo, do Pesquisador infatigável e do amigo dedicado, nossos mais profundos agradecimentos ao incentivo nunca olvidado e â orientação solícita, segura e brilhante com que nos conduziu na elaboração do presente trabalho.

Ao Dr, Jose Carlos da Rosa, pelo interesse despertado para o tema sobre o qual desenvolvemos nossas investigações, pelo constante estímulo e irrestrito apoio fornecido desde os primeiros passos de nossa vida profissional, nosso sincero apreço e gratidão

Ao Dr. Antonio da Silva Coelho Netto nosso agradecimento ao estímulo nunca prescindido e à segura interpretação dada aos resultados deste trabalho.

Aos **Drso** Geraldo Antonio de Medeiros Neto e William Nicolau somos imensamente gratos pelas análises cromatográficas realizadas, bem como pelo concurso nas determinações da iodemia proteica.

Ao Prof, Rómulo Ribeiro Pieroni, nosso reconhecimento pelo incentivo e facilidades propiciadas na execução desta tese.

Ao Dr, Naim Sauaya somos agradecidos pelo tratamento estatístico dado aos resultados obtidos com esta apreciação.

Aos Drs, Oswaldo Gnecco e Anneliese F., Thom agradecemos a realização cuidadosa da maior parte das cintílografias de que nos valem.

Ao Prof» Bussãmara Neme nossa gratidão pelo seu despojamento no passado, propiciador do presente»

Aos companheiros da Disciplina, Drs, Mario Roberto Coriolano e Anoi Castro Cordeiro, nosso apreço pelo interesse e colaboração sempre demonstrados durante o andamento de nossas pesquisas.

Ao Eng, Cíbar Caceres e Srta» Elenice Mazzilli e Helena K, Suzuki, nosso reconhecimento pelas inúmeras apreciações analíticas realizadas com os dados que lhes foram submetidos.

Ao Snr» Alvaro Seixas devemos a perícia da parte **foto grafica** e ao Snr» Ronildo Menezes a preciosa colaboração na feitura de esquemas e gráficos»

Às Snrtas» Thereza Cremonesi e Nílse Alves Corrêa, nos^so muito obrigado pela atenção dispensada aos proutuários de que nos servimos»

Às Snrtas» Elisa Carvalho, Naoko Kadekaru e Gilda Porto, agradecemos a imprescindível colaboração dada quando da necessidade dos exames realizados no Laboratório de Radioisótopos e das dosagens do P„B»I»

À Snrta» Nancy Riskowsky V. e Snra» Iracema Castro, **nos**so testemunho de apreço pela execução da parte datilográfica do presente trabalho»

Nossos agradecimentos ao Prof» Tibor David pela confecção da capa que enfeixa esta publicação»

Aos que, embora involuntariamente foram por nós olvidados, e que contribuíram para a execução desta tese, a assertiva de que este fato nao diminui nossa gratidão»

Aos pacientes, que sem o perceber, prestaram a mais valiosa das contribuições ao presente estudo, nosso profundo rejspeito e reconhecimento»

PROPÓSITO

A fisiologia, patologia e propedêutica tireoidianas progrediram enormemente com o advento das técnicas radioisotópicas, logrando alcançar, no curso de pouco mais de uma década, o desenvolvimento que hoje apresentam»

A cintilografia tireoidiana, ou seja, a visibilização da distribuição topográfica da radioatividade acumulada na glândula tireóide, foi a causa de ulterior progresso da tireoidologia» Mercê dessa técnica, o parênquima tireoidiano normal, hipertrofico ou nodular, teve a possibilidade de se traduzir através de imagens que espelham sua atitude funcional»

Foram especialmente as formações nodulares tireoidianas que chamaram a atenção dos investigadores, agora armados de um método propedêutico que lhes permitia classificá-las de acordo com suas características funcionais.

Apesar dos primeiros trabalhos cintilográficos remontarem ao início da década de 50 (Cassen e col» Goodwin e col» (27) (2) (37) Allen e col» Kuhl e col») foi somente em torno de 1960-62 que, em diferentes centros, surgiram as primeiras referências a um particular achado cintilográfico em pacientes portadores de bócio nodular (Sheline e McCormack Cintra^{^^}. Engbring e col», Oberdísse Rodrigues e col», Savoie[^] Brakier e col», Décourt e col» Pieroni e col» Skillern e col», Vague e col» etc)»

O cintilograma desses doentes limitava-se, geralmente, a uma imagem única, coincidente com a projeção da formação nodular identificada pela palpação» Raramente havia vestígios de outras áreas de tecido funcionante» Quando este existia, era flagrante a diferença da concentração radioativa entre o tecido no-

dular e a do restante da glândula tireóide,, Esses nódulos, unânimeamente chamados de "quentes" pelos isotopologistas (denominação que desde logo foi aceita por clínicos e cirurgiões), quando submetidos a provas de depressão da função tireoidiana, em pouco ou nada mudavam suas características funcionais. Quando, ao contrário, eram submetidos a provas de estimulação funcional pela administração de tireotrofina exógena, acusavam, nos cintilogramas correspondentes, além da área ativa nodular, a imagem do restante de uma glândula tireóide, via de regra de forma e situação normais.

A este peculiar tipo de nódulo, irresponsivo às provas que visam controlar a existência e a conservação dos mecanismos responsáveis pela homeostase tireoidiana, foram atribuídas designações diversas, triunfando e generalizando-se, por fim, a de NÓDULOS TIREOIDIANOS AUTÔNOMOS, em virtude de seu comportamento frente às provas funcionais atrás referidas»

Embora desde 1960 muitos autores se tenham interessado pelo assunto comunicando seus achados, suas casuísticas, alguns especiais aspectos clínicos e laboratoriais, suas interpretações fisiopatológicas e especulações etiopatogênicas, ainda se nota a falta de uma sistematização mais perfeita, de uma melhor e mais clara interpretação dos achados clínicos e laboratoriais, de uma mais completa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos achados clínicos e de um mais aprofundado conhecimento das características metabólicas do tecido nodular»

Com o objetivo de caracterizar, definir, ordenar e interpretar os quadros clínicos dos nódulos tireoidianos autônomos e de contribuir para o melhor conhecimento de sua história natural e de suas opções terapêuticas, planejamos e realizamos o presente estudo que obedeceu à sistematização seguintes

Í N D I C E

I	- MATERIAL E MÉTODOS	1
	1o Material	1
	2, Métodos	2
II	- DEFINIÇÃO DE NÓDULO TIREOIDIANO AUTÔNOMO. EXISTÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA. GRUPOS CLÍNICOS	8
	1. Definição do nódulo	8
	2o Caracterização do NTA. Justificação e extensão do conceito de autonomia	8
	3o Aspectos cintilográficos	9
	4o Aspectos clínicos	14
	5. Resultados das provas laboratoriais e sua análise crítica	23
	6. Considerações epidemiológicas	27
III	- CONCEITUAÇÃO FISIOPATOLÓGICA E HISTORIA NATURAL DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS AUTÔNOMOS	34
	1. Homeostase tireoidiana	34
	2o Fisiopatologia do NTA e sua análise cromatográfi- ca	35
	3,, Historia natural dos NTA	46
IV	- IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO	49
	1. Análise dos métodos terapêuticos usados.Motivação da indicação cirúrgica	49
	2,, Tipo eletivo de operação	50
	3o Exemplos de evolução pos-operatória	52
V	- CONCLUSÕES E INFERÊNCIAS	57
VI	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
VII	- APÊNDICE	70

I - MATERIAL E MÉTODOS1. MATERIAL1.1. PACIENTES SELECIONADOS

Da totalidade dos pacientes que procuraram o Ambulatório da Disciplina de Cirurgia da Cabeça, Pescoço e Glândulas Endócrinas (Prof. Anísio Costa Toledo) da 3ª Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Eurico da Silva Bastos) de abril de 1963 a dezembro de 1968, selecionamos 100 portadores de nódulos tireoidianos autônomos, de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais adiante expostos, analisados e criticados.

Tratando-se de grupo separado com a finalidade de descrever e identificar uma entidade nosológica que julgamos definida, as características de distribuição pela idade e sexo, as possíveis subdivisões clínicas e anatômicas e os demais aspectos que configuram esta moléstia serão apresentados quando da descrição e dos comentários relativos à mesma.

Todos os pacientes foram submetidos à seguinte série de investigações; exame clínico padronizado e cálculo de um índice diagnóstico, determinação da captação de radioiodo pela glândula tireóide, cintilografia da região tireoidiana, determinação da iodoproteinemia plasmática, dosagem da colesterolemia total, determinação do metabolismo basal, provas de depressão e de estímulos da função tireoidiana e exoftalmometria.

Em parte dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, estudaram-se os compostos iodados dos tecidos nodular e paranodular, mediante o emprego de dois traçadores radioativos.

2» MÉTODOS

2»1» CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO CLÍNICO

Objetivando estabelecer bases para uma apreciação uniforme e reunir elementos comparativos de caráter quantitativo, ,, classificaram-se os pacientes, de um lado, segundo um critério puramente clínico e, de outro, através de um índice numérico representativo do próprio diagnóstico» O emprego desse índice despojaria o diagnóstico clínico do aspecto ligado á sensibilidade e experiência do observador, facultando, assim, mesmo aos que tenham menor vivência do problema, uma melhor aproximação diagnóstica»

2o1,1» EXAME CLÍNICO

Uma ficha clínica padronizada, em uso na Disciplina de 1957, reunindo os principais sinais e sintomas clínicos peculiares aos desvios funcionais da glândula tireóide (vide fac-símile no Apêndice), foi por nos preenchida para cada paciente, consignando-se ao final e ainda sob a influência do exame, um parecer diagnóstico»

2o1»2o ÍNDICE DIAGNÓSTICO NUMÉRICO

Tomando-se como base a incidência percentual de cada um dos principais sinais e sintomas constantes da ficha clínica, se lhes atribuiu um valor arbitrário, representado por um número tanto maior quanto menos freqüente sua ocorrência relativa» Assim, freqüências acima de 70% tiveram valor igual a 1, incidências compreendidas entre 69% e 40% tiveram peso 2 e, abaixo deste limite, valor 3. A soma dos pesos correspondentes constituiu o índice diagnóstico, que, na presente série, variou de 2 a 18, de maneira contínua»

Cotejando-se os valores numéricos do índice com o diagnóstico clínico inicial, verifica-se ser possível dividir o total dos examinados em três grupos (19) um com índice máximo de 9, se-

guramente constituído, do ponto de vista clínico, de eutireoidianos (Grupo A); 29) outro com índices compreendidos entre 12 e 18, reunindo indivíduos inequivocamente tireotóxicos (Grupo C) e, 39) um grupo intermediário abrangendo os com índices 10 e 11, de diagnóstico duvidoso, eis que as evidências clínicas não permitem definir com precisão se se trata de eutireoidianos ou de tireotóxicos (Grupo B) (*),

Na Tabela I acham-se reunidos os sinais e sintomas considerados, suas frequências percentuais e o peso arbitrado.

Chamamos a atenção para o fato de que, tanto o diagnóstico clínico, como o índice numérico, baseiam-se única e exclusivamente em critérios clínicos, não tendo recebido o subsídio de qualquer informação laboratorial,

2.2, CAPTAÇÃO DE RADIOIÓDO PELA GLÂNDULA TIREÓIDE DE 2 HORAS E DE 24 HORAS

A técnica empregada foi a padronizada em nosso meio pelo Laboratório de Radioisótopos da Clínica Médica / Instituto de Energia Atômica e que levou aos seguintes resultados para indivíduos normais? de 2 horas 12,9% + 4,8 (**) e de 24 horas 33,8% + 8,9 da dose administrada (Pieroni e col, (59)),

2.3, CINTILOGRAFIA DA REGIÃO TIREOIDIANA

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

(*) Dados oriundos de análise comparativa, objeto de trabalho em publicação-Ferraz e col,

(**) Os algarismos consignados após os sinais correspondem ao desvio-padrão da referida medida.

TABELA I <- Sinais e sintomas considerados, suas frequências percentuais e o peso arbitrado.

SINTOMAS	FREQUÊNCIA %	PESO ARBITRADO
DISPNEIA	70	+ 1
NERVOSISMO	93	+ 1
EMAGRECIMENTO	60	+ 2
INTOLERÂNCIA AO CALOR	61	+ 2
PALPITAÇÕES	81	+ 1
AUMENTO DA SUDORESE	60	+ 2
ASTENIA	76	+ 1
DIARREIA	12	+ 3
APETITE AUMENTADO	34	+ 3
INSÔNIA	46	* 2
SINAIS		
TREMORES DE MÃO	72	+ 1
FREQUÊNCIA DO PULSO RADIAL SUPERIOR A 90 BAT/MIN,	60	+ 1

2,4,, DETERMINAÇÃO DA IODOPROTEINEMIA PLASMÁTICA (PB¹²⁷I)

As determinações foram realizadas segundo a técnica de
 (5) (49)
 Barker e col, , modificada por Nicolau e colo , Os valo-
 res para os indivíduos normais independentemente de sexo e grupo
 etário, segundo essa técnica, são **6,1+ 1,0 mcg/100 ml** de soro ou
 plasma, (Pieroni e colo (59)).

2o5o DOSAGEM DA COLESTEROLEMIA TOTAL

~ (13)

Utilizou-se uma modificação do método de Caraway »
 As cifras correspondentes aos indivíduos normais foram tomados co-
 mo sendo de **191,3 + 46,7 mg/100 ml** de soro (Nicolau e colo ^ " ^) ,
 2o6. AVALIAÇÃO DO METABOLISMO BASAL (MB)

Empregou-se a técnica de Jones, seu aparelho e os pa-
 drões desse A,^^'-» Consideraram-se como valores peculiares aos
 indivíduos normais os compreendidos entre **+25,8%** e **+2,8%**, confor-
 me estudo realizado em nosso meio por Nicolau e colo o

2o7,, PROVA DE DEPRESSÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA (PD)**2o7o1o DEPRESSÃO A CURTO PRAZO (PD-CP)**

Após prévia determinação das captações de radioiodo pje
 la glândula tireóide e de cintilograma tíreoidiano, administram -
 se durante **10** dias consecutivos triiodotironina (T[^]) ha dose de
100 mcg/dia, distribuídos em **4** tomadas. Na manhã do **119** dia sao **I**
 niciadas novas provas de captação, realizando-se a cintilografia
 segundo as normas habituais já descritas. Os indivíduos normais &
 cusam, depois deste período de administração de T», captação i-
 (78)

igual ou inferior a **20%** da dose administrada (Werner), Nos ca-
 sos nos quais os valores de captação de **24** horas sao excepção -
 nalmente elevados, aceita-se como índice de resposta positiva um
 decréscimo percentual de **60%** do valor basal (exs captação basal
 pré-depressões **80%** da dose i captação apos depressão» **30%** da dose,
 ou seja, menos que **60%** do valor basal (**80% - (80% x 0,6) = 32%**),

Nesses indivíduos;, em virtude dos baixos valores de captação , o cintilograma acusa diminuída resolução da imagem (vide exame típico no Apêndice)» A este tipo de resposta chamamos de prova positiva • A prova negativa seta aquela em que a captação após o 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 duvidas desta fração utiliza-se a prova de depressão a longo prazo

2/7.2» DEPRESSÃO A LONGO PRAZO (PD-LP)

Procede-se de forma idêntica à prova anterior, apenas variando o tempo de administração para 20 dias, ou então para 30 ou mais dias, com dose diária de de 75 mcg,, O critério interpretativo é o mesmo da PD-CP, Mediante essa prova demonstra-se que a função tireoidiana de todo o indivíduo normal é depressivel, ou seja, leva a uma prova positiva (Kieffer ⁽³⁴⁾)»

2°8o PROVA DE ESTÍMULO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Apos prévia captação de 2 e de 24 horas além de cintilograma tireoidiano, 10 UI de tireotrofina hipofisária (TSH) **exB** genina bovina são administradas por via intramuscular pela manhã, durante 3 dias consecutivos,, Em coincidência com a administração da ultima dose de TSH é Iniciado novo ciclo de provas de captação de lodo radioativo de 2 e de 24 horas, seguidas de cintilograma da tireóide (Querido e Stanbury ^^) „ A totalidade dos indivíduos normais ensaiados em nosso meio, segundo Pieroni e col», acusa um 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 contrario a prova denominar-se-ã negativa» O cintilograma do indivíduo normal apresenta nítido aumento da densidade grafica representativa da concentra

ção radioativa local, podendo, por vezes, revelar aumento da área de projeção glandular (vide exemplo típico reproduzido no Apendice),

2.09o EXOFTALMOMETRIA

A exoftalmometria foi realizada utilizando-se o exoftalmometro de Hertel, de leitura direta, que nos fornece o grau de protusão dos globos oculares indicando-nos, simultaneamente, a distância ínter-orbitaria. Os valores foram considerados como normais quando compreendidos entre 14 e 19 mm, (Kunudtzon),

2.10o CROMATOGRAFIA

O exame cromatografico foi realizado administrando-se o isótopo ¹²⁵I do iodo (¹²⁵I) pelo menos 4 semanas antes da data prevista para a cirurgia e o isótopo ¹³¹I do mesmo halogênio (¹³¹I), 24 horas antes da operação. Fragmentos de tecido nodular e paronodular excluídos durante o ato cirúrgico, foram homogeneizados e submetidos a hidrólise parcial, objetivando separar as diferentes frações iodadas da glândula. Os hidrolisados foram fracionados (39) por cromatografia em coluna de "sephadex" (Lissitzky) 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,

II - DEFINIÇÃO DE NÓDULO TIREOIDIANO AUTÔNOMO. EXISTEN
CIA E CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA. GRUPOS CLÍNICOS

1. DEFINIÇÃO DO NÓDULO

NÓDULO TIREOIDIANO AUTÔNOMO (NTA) é toda formação nodular cervical, semiologicamente identificável, que faz corpo com a glândula tireóide e preenche os seguintes requisitos? a) submetida à cintilografia se projeta como uma área de intensa concentração radioativa, significativamente maior do que qualquer outra circunvizinha ("quente"); b) submetida à prova de depressão da função tireoidiana não acusa alterações significativas de seus valores de captação, havendo permanência da imagem cintilografica; e, c) submetida à prova de estímulo com TSH mostra, ao cintilograma, constância ou ligera diminuição da radioatividade registrada ao nível da projeção nodular e, em contraste, significativo aumento da radioatividade acumulada em outras áreas antes hipocaptantes ou até mesmo ausentes, nas imagens cintilográficas anteriores à prova.

2o CARACTERIZAÇÃO DO NTA, JUSTIFICAÇÃO E EXTENSÃO DO CONCEITO DE AUTONOMIA

Como se depreende da definição acima, a característica básica que identifica a autonomia do nódulo tireoideano cintilográficamente "quente", esteia-se em seu particular comportamento frente a duas provas que testam a conservação dos mecanismos de regulação da função tireoideana, mercê da administração de hormônios em doses não fisiológicas. Com efeito, tanto as doses de Tg como, e especialmente, as de TSH, são superiores às correspondentes à produção diária endógena em condições de higidez.

Disso decorre que a extensão do conceito de autonomia deve ser entendida, dentro de limites não necessariamente fisiolo

gieos e apreciada dentro da capacidade discriminativa dos métodos de avaliação empregados, a saber: captação de radioiodo de 2 e 24 horas e aspecto da imagem de projeção da glândula, obtida pela cintilografia,

A magnitude das doses de hormônios empregados nas provas de depressão e de estímulo e a sensibilidade dos métodos de medida são de molde a fazer aceitar o conceito de "autônomo" como relativo, no sentido de um predomínio da atividade funcional de determinada zona glandular sem exclusão, no entanto, de possíveis e eventuais manifestações funcionais em outras, ainda que atenuadas»

Insistimos nesse aspecto, a nosso ver nem sempre adequadamente conceituado na literatura e que se nos afigura de grande importância, como posteriormente analisaremos em Capítulo a parte»

3» ASPECTOS CINTILOGRÁFICOS

Sendo o diagnóstico cintilográfico de um nódulo "quente" o fulcro de toda a formulação diagnóstica do NTA, como bem acentuam Roualle⁽⁶⁶⁾, Attie⁽¹³⁾, Sheline e McCormack^{(69)»(42)}, Engbring e col[»], Oberdisse[»], Savoie[»], Brakier e col[»]^{2^}, Decourt e col[»], Pieroni e col[»], Skillern e col[»]. Vague e col[»] Barbieri e col[»] Beaumont[^]\ Conte e Ziliotto⁽¹⁷⁾ \ Pavoni^(5A), Tovar e col[»]⁽⁷²⁾, Alland⁽¹⁾, Berger[»], Gilbert-Dreyfus^{^25} \ Guistina e col[»]²⁸ \ Lobo e col[»], Miller e Hamburger[»] > Moinar e col[»] \ Kieffer e col[»]⁽³⁵⁾, Papalía e col[»]⁵³ \ Horst e col[»]⁽³²⁾, Miller e Block^{^~*} \ Shahani e col[»], iniciaremos as considerações descritivas dos pacientes portadores desse tipo peculiar de nódulo tireoidiano, pelos aspectos cintilográficos basais e após as provas funcionais já referidas. No decorrer dessas ponderações procuraremos sistematizar os tipos diferentes que po-

dem se nos oferecer a observação, desde que analisemos um grupo populacional suficientemente grande,

Face ao cintilograma basal, três tipos poderão ser discriminados descreve-los-emos por ordem decrescente de incidência,,

A grande maioria dos NTA se apresentam com as características cintilográficas exibidas pela Figura 1 (tipo cintilografico 1), em que se nota uma única área de radioatividade significativamente maior que a da radiação de fundo e que corresponde* à projeção dos limites da formação nodular os quais, lembramos, são delimitados e transferidos para o papel antes de ser registrada a distribuição topográfica da radioatividade. Em nossa casuística **este** tipo de achado cintilográfico incidiu em 83% dos casos o

Um outro aspecto, verificado em 11% dos pacientes estudados, é representado por um exemplo típico reproduzido na Figura 2 (tipo cintilográfico 2),. Como se pode depreender da mesma, ao lado de uma formação nodular exibindo elevada concentração radioativa, vislumbram-se os limites imprecisos de outras áreas em que essa concentração, embora menor que a da área da projeção nodular, é significativamente superior à correspondente ao registro da radiação de fundo, Essas áreas, mal definidas em seus contornos, apenas sugerem a projeção de um tecido tireoidiano com forma e situação normais; freqüentes vezes, a área de projeção desse tecido é de tal magnitude, a caracterizar o fato do nódulo ter-se implantado num bôcio,

O derradeiro tipo, que incidiu em apenas 6% de nossa casuística, é exemplificado pela Figura 3 (tipo cintilográfico 3), Ao lado de uma área de alta concentração radioativa, coincidente com a projeção da formação nodular, desenha-se, com bordos nítidos e contornos perfeitamente delimitados, o complemento da



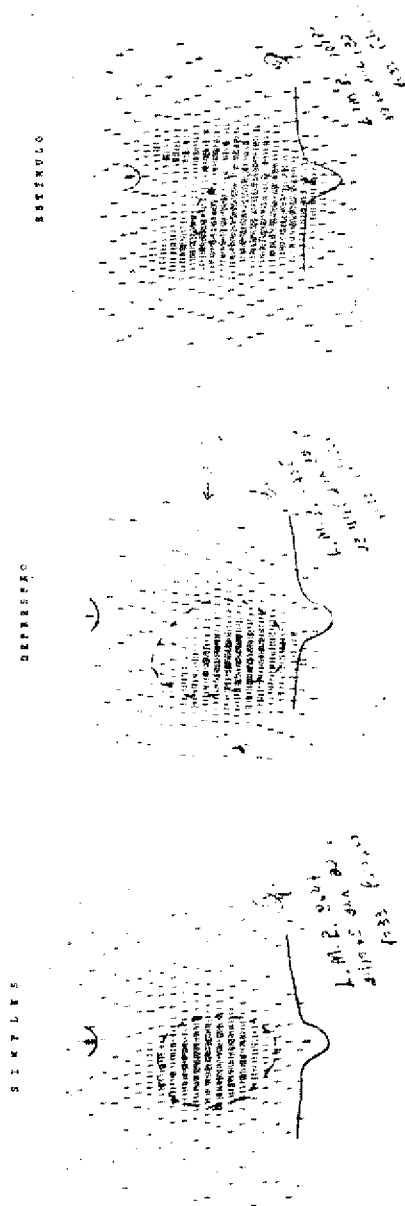


Figura 1: Tipo cintilográfico encontrado em 83% dos casos.

S i « f i • »

BIIISSAO

: > i / • .

I HHSIstBton***

```

* t M>i l - a ' l e ' ' '
l ' * ' t r H U ' ' ' ' ' ' '
3 j ' t ' L M H U ' ' ' ' ' '
, M4imml' MNPH * 11 t 1 1
i i m w w w * ' 1 j > * ' ' ' ' \ / * ' ' '
t i | n | e m o q r * * e W * i j < ' ' ' ' '
4 1 1 1 < W H a s s e r S a f e M a ' i i l ' ' ' '
l i h i j * w g a a i 9 e i f i e * > ' ' * * > ' '
i j 4 e i k H W W r i B W * * * h ' ' 1 1 1 1 1 1 1
i t h \ e l m m m * - n 1 * > 1 ' ' * 1 * 1

```

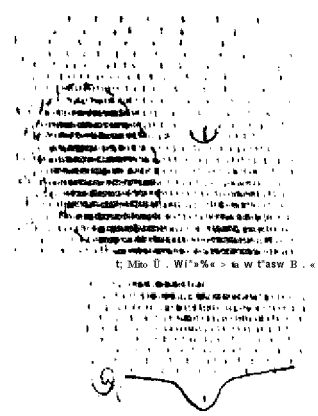
V i

I , n H K h b e r t

```

i j > ! W j i V r ! v j e
t t i i i i i T I M I H M M I I I
1 1 1 1 i i i n u u i i i H 11 m i

```



« . « • » • « » ° « l » t i l * « i * K » e n c e n t r o e » 1 1 X * - c a s o s .

. \

- •iiiiiiiititii;.
•' » * f • M ' i * s . . .

:=liiiiiiiiiaaiir
:!•! íi!i*:!l>H!

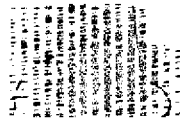
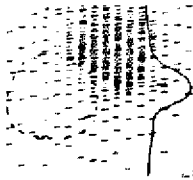
o ra
@ u
o o
* «

o o
o o
o o
o o
o o

o
o
o
o

o
o
o

-)



projeção de uma glândula de forma e situação topográfica normais. Malgrado a nitidez de definição da imagem do tecido não nodular, a diferença entre suas concentrações radioativas e geralmente, altamente significativa

Enquanto que as características da individualidade nodular são indiscutíveis nos dois primeiros tipos, neste terceiro poder-se-ia aventar a hipótese de que a formação identificada como nodular é semiologia desarmada, nada mais fosse do que um lobo tireoidiano com maior massa que seu homólogo contralateral. O aspecto cintilográfico seria, logicamente, idêntico, uma vez que o que se registra no tireograma é a soma das radiações emanadas pela espessura do tecido que se projeta em determinado plano.

A opção entre as duas hipóteses oferecidas pelo terceiro tipo cintilográfico de nódulo, somente pode ser ditada pelos resultados de provas funcionais, em particular com a de depressão da função tireoidiana. A permanência de uma imagem coincidente com a projeção da formação nodular, mesmo após depressões prolongadas, identificara o caráter autônomo do tecido captante; o desaparecimento da imagem, ainda que progressivo durante o tempo de duração da prova de depressão, caracterizara uma hipertrofia lobar unilateral, achado não infrequente dentro da variação da normalidade.

4º ASPECTOS CLÍNICOS

Atribuindo-se a cada um dos 100 pacientes estudados o índice correspondente, calculado segundo os critérios já expostos no Capítulo I, obtiveram-se três grupos, a saber:

Grupo A. - constituído por 34 indivíduos com índices de até 9 e considerados eutireoidianos;

Grupo B. - com 28 pacientes de índices 10 e 11, de características clínicas ambíguas, por ser difícil a até mesmo im

possível reconhecer neles uma situação funcional definida; e

Grupo Co- reunindo os restantes 38 pacientes, com índices iguais ou maiores que 12, todos francamente **tireotóxicos**

Os elementos de identificação, o sexo, a idade, o valor numérico do índice diagnóstico, os resultados individuais dos diversos parâmetros tireoidianos, os das provas funcionais e o tipo cintilográfico de cada indivíduo, para cada um dos Grupos clínicos, acham-se, reunidos, respectivamente, nas Tabelas II, III e IV. Os valores das médias e respectivos desvios-padrão, assim como as significâncias das diferenças das médias de cada parâmetro para cada Grupo, apreciadas pelo teste de "t", com limites de confiança para $\alpha=0,02$, acham-se consignados na Tabela V.

Como resulta da distribuição da freqüência percentual dos indivíduos em cada Grupo, verifica-se que a população dos NTA apresenta um número praticamente igual de eutireoidianos (34%) e de hipertireoidianos francos (38%), ou seja, reconhecíveis em termos clínicos. Um Grupo intermediário bastante significativo (28%), situa-se entre os dois como que a sugerir, desde já, uma possível seqüência evolutiva entre os dois Grupos extremos. A existência desse grupo intermediário foi também verificada por Decourt e col. (20), Beaumont (8), e Alland (1)

Os portadores de bocio nodular com a característica de nódulo autônomo não apresentam aspectos semiológicos que permitem separá-los dos portadores de outros tipos de bocio nodular. Apenas a assimetria do bocio, sua quase constante unilateralidade, a sua difícil e às vezes até mesmo impossível delimitação do tecido tireoidiano contralateral ao nódulo, sugerem, mas não permitem sempre, a discriminação entre NTA e bocio nodular de outra natureza.

Uma das mais evidentes características clínicas dos doentes portadores de NTA, no que se refere à anamnese, é o tempo geralmente longo que medeia entre a data do aparecimento ou re

TABELA II - Dados relativos aos pacientes do Grupo A (Eutireoidianos)

NOME	SEXO	IDADE (ANOS)	ÍNDICE DIAGN.	MB (+%)	COL (mg/100ml)	PBI (mcg/10Ç)	CAPTAÇÃO ¹³¹ I		PROVAS FUNCIONAIS		CLAS!
							2H (%)	24H (%)	DEPRESSÃO (%)	ESTÍMULO (%)	
MJJ	F	33	5	27	130	4,6	8,5	15,5	17,0	31,5	
GJS	F	47	8	56	204	4,7	14,5	39,0	54,5	66,0	t
MCS	F	25	9	72	149	7,6	33,0	32,5	38,0	59,0	2
MSA	F	45	7	1	246	6,5	8,0	29,0	26,0	72,0	1
ASC	F	42	2	47	195	4,4	33,0	54,0	44,0	98,0	1
FCM	F	29	8	42	138	5,0	15,0	49,0	65,0	54,0	i ;
SRG	F	43	7	51	127	5,6	11,5	31,0	35,0	92,5	2
GPG	F	20	7	28	155	5,4	7,0	20,0	25,0	65,5	1
CB	F	46	9	41	204	4,6	25,5	64,0	82,0	94,0	1
LJG	F	55	6	48	143	4,9	47,5	71,0	46,5	74,0	1
CBT	F	18	5	8	191	4,0	22,0	51,5	28,5	77,0	
ASS	F	38	9	40	224	3,5	16,0	35,0	11,0	82,5	r
ETR	F	46	6	38	195	6,7	25,0	46,0	61,0	78,0	i
AF	M	45	9	27	185	4,6	22,0	60,5	61,0	84,5	1
JDT	F	33	7	14	170	4,4	9,0	44,5	4,0	49,5	3 <
RMJ	F	58	7	18	201	4,1	8,5	33,0	44,0	48,0	1
MCS	F	25	3	29	141	4,0	16,0	42,0	19,0	79,0	5
EGS	F	46	8	17	224	6,4	19,5	50,5	61,5	92,5	T
MBR	F	24	8	16	198	4,9	16,0	40,0	30,5	99,0	2
IWP	F	49	5	37	173	6,8	14,5	44,5	46,0	83,0	2
CBT	F	50	7	35	316	4,0	11,5	23,0	31,5	91,0	2
PB	F	39	7	14	231	4,5	10,0	31,0	30,0	40,0	
MAP	F	56	9	58	231	8,7	17,0	54,0	47,5	98,0	i
MBB	F	31	6	17	283	2,3	11,0	30,5	11,0	68,5	i
MMG	F	52	8	18	253	4,8	23,5	65,5	8,5	86,0	T
AS	F	54	7	26	138	-	8,0	14,0	13,0	86,5	i
MS	F	54	9	72	221	4,4	51,0	87,5	81,0	78,5	
CSL	F	55	8	25	238	8,7	12,0	21,5	49,0	63,5	i.
IPP	F	57	8	32	253	7,2	11,5	37,0	28,5	93,5	X*
CMM	F	34	9	17	272	7,9	9,5	46,0	45,7	89,5	1
LNA	F	37	4	5	228	4,7	13,0	38,5	46,5	81,0	2
SRS	F	49	4	31	170	8,4	20,5	47,0	64,0	64,5	1
LMP	F	48	9	48	185	5,7	20,5	61,5	46,0	66,0	r
SDB	F	52	8	12	204	7,0	8,0	33,0	18,0	40,5	2
-	-	37,76	-	31,38	200,47	5,48	17,61	42,42	38,81	74,30	-
-	-	17,00	-	17,96	46,52	1,87	10,57	16,40	20,33	18,15	i

Media

,, = Desvio-Padrazo

TABELA III - Dados relativos aos pacientes do Grupo B

NOME	SEXO	IDADE (ANOS)	ÍNDICE DIAGN.	MB (<+%)	COL (mg/100ml)	puj 1 CAPTAÇA (mcg/100)	t ¹³¹ I		PROVAS FUNCIONAIS		CLASSIFIC. GRAFI
							2H	24H	DEPRESSÃO [ESTÍMULO t]		
END	F	28	11	43	127		37,5	69,0	56,0	11,5	T
ECM	F	42	10	60	158			43,5	44,0	78,5	i
AMJ	F	47	11	58	182	13,5	43,5	79,0	7*,0	85,5	i
OKA	F	45	10	47	191	8,6	18,0	35,5	13,5	40,0	i
MJS	F	43	10	18	167	5,5	22,0	84,0	14,5	93,0	3
IOC	F	25	11	42	127	5,1	10,5	21,0	17,5	39,0	1
JR	F	43	11	30	173	7,2	6,5	14,0	24,0	31,0	2
CLP	F	30	10	48	155	3,1	-	38,0	20,5	40,5	3
RGD	F	47	10	31	224	5,0	13,0	32,0	26,5	74,0	2
MRJ	F	58	11	38	138	9,0	48,0	70,5	78,0	89,0	1
ZBL	F	17	11	49	121	7,8	43,0	68,0	68,0	65,0	
VRC	F	33	10	50	138	4,6	7,5	30,5	39,5	58,5	1
ARG	F	39	11	41	246	7,1	22,5	53,5	44,5	85,0	1
AAS	F	53	10	44	155	7,4	30,0	64,0	68,0	73,5	1
RO	F	46	10	70	167	11,2	11,5	30,0	57,0	88,0	1
JAP	F	41	10	38	246	5,8	15,0	39,5	25,7	90,5	•1
LOM	F	38	10	43	207	6,7	28,5	62,0	42,2	78,3	2
BS	F	36	10	43	201	4,7		44,2	39,0	81,0	-1
IEM	F	34	10	20	179	4,4	42,0	65,5	50,0	81,5	
MVL	F	58	11	41	179	8,2	53,0	92,0	74,0	84,5	i
AG	M	43	10	28	211	5,6	50,0	79,0	57,0	74,5	3
MCM	M	55	10	75	183	13,9	25,0	45,5	77,5	75,0	1
EBM	F	40	11	45	155	7,2	66,0	64,0	72,5	90,0	1
AF	F	22	10	39	182	14,4	29,5	35,0	33,5	47,0	1
AMP	F	48	10	41	185	8,2	14,5	67,5	61,0	94,0	i
AMA	F	47	10	36	211	8,6	11,0	61,5	21,0	76,5	i
RLS	F	50	11	38	329	8,5	52,0	72,5	73,0	74,0	i
IAC	F	28	11	»	170	8,3	26,0	47,5	58,0	73,0	i
-	-	40,57	-	42,81	182,39	7,68	28,65	53,86	47,46	70,42	-
-	-	+10,55	-	+15,28	+43,63	+2,84	+18,44	+20,23	+21,32	+21,23	-

Media

. = Desvio-Padrao

NOME	SEXO	IDADE (ANOS)	-INDICE DIAGN.	MB (+%)	COL (mg/100mi;	PBI (mcg/10p	CAPTAÇÃO ¹³¹ I		PROVAS FUNCIONAIS		CLA CIN' GRAI
							211 (%)	2411 (%)	1EPRESSÃOJ	ESTÍMULO	
MGO	F	58	18	71	191	14,3	39,5	62,5	67,0	76,5	1
AMR	F	55	15	47	167	7,0	30,0	65,5	40,5	78,0	1
RAT	F	48	13	31	135	11,2	34,0	67,0	68,5	93,0	1
LOS	F	48	14	72	146	13,9	47,5	70,5	64,5	71,0	T
MF	F	42	15	22	235	9,1	17,5	45,5	14,5	81,5	1
VSS	F	28	13	83	167	18,5	74,5	98,0	54,0	76,0	x
CTF	F	51	12	39	201	7,9	30,0	60,0	47,5	81,0	1
NJS	F	21	13	57	141	17,2	27,0	49,5	51,5	68,5	1
EG	F	26	14	28	191	8,8	30,5	52,0	56,0	45,0	i
LMR	F	53	15	70	141	9,0	37,5	72,0	58,0	80,5	1{
IRG	F	30	12	79	182	9,1	35,5	67,0	67,0	68,5	li
ISC	F	43	12	29	173	8,3	35,5	67,0	79,5	76,0]I
GI	F	38	12	45	105	11,5	47,5	63,0	76,0	96,0	U
IPG	F	43	12	48	161	7,7	73,5	80,0	74,0	71,0	li
LP	F	46	14	47	161	10,4	30,5	79,5	70,0	90,0	
HMS	F	30	14	22	188	9,8	37,0	63,0	45,0	57,0	"M
EPS	F	26	12	72	143	9,0	33,0	43,5	71,5	76,5	• li
ASR	F	37	14	74	170	7,6	58,5	75,5	90,0	87,5	- Ii
MJS	F	41	13	45	161	8,4	32,0	77,5	71,0	81,0	!!
TMR	F	67	13	80	182	12,1	48,0	78,0	83,5	87,5	li
MGS	F	47	15	37	176	8,2	48,5	76,0	81,5	74,0	i;
JAS	F	44	12	48	198	9,5	33,5	64,5	61,5	86,5	1;
EAC	F	44	13	23	185	8,4	29,5	56,0	57,5	62,0	rj
JLS	F	33	12	47	158	7,2	70,5	79,5	89,5	95,5	
MJL	F	39	13	16	256	8,0	44,0	73,0	60,0	85,5	i;
MFM	F	57	13	34	185	9,1	45,5	79,0	76,5	90,5	Lj
MBP	F	47	14	20	198	8,2	49,0	70,0	68,5	99,8	. rj
JMS	M	32	18	35	235	10,4	44,5	65,0	64,0	59,0	- Ii
ISR	F	45	12	28	182	13,0	51,0	60,0	65,0	74,0	i
RRR	F	49	13	9	204	11,6	45,0	71,0	60,5	77,0	1!
MAC	F	44	12	65	132	7,8	43,0	70,0	58,5	87,0	±
RR	M	41	15	31	191	9,4	46,0	79,0	57,0	80,0	
SN	M	40	12	63	246	8,4	20,0	44,0	40,5	54,0	i I
MBI	F	42	14	-	149	8,6	50,0	66,5	67,0	82,0	1
AVA	F	53	14	80	130	8,7	37,0	52,0	54,5	79,0	1
PRL	F	27	14	74	149	14,4	38,0	57,0	53,0	58,0	T
CG	F	53	14	30	149	6,5	55,0	80,0	75,5	69,5	"
MDT	F	46	14	-	138	11,0	34,5	75,5	75,5	87,0	1
-	-	42,20	-	47,25	173,73	9,97	41,67	67,22	63,56	77,69	i l ' ~
-	kio.os	-	-	+24,34	+33,52	+2,74	+12,99	+11,76	+14,73	+12,14	Ü -

= Media

P. - Desvio-Padrão

TABELA. V - Médias e aplicação do teste de Student de cada parâmetro para cada Grupo

	IDADE	MB	COL.	PBI	CAPTAÇÃO ¹³¹ I		PROVAS FUNCIONAIS		
					2 H	24 H	DEPRESSÃO	ESTÍMULO	
r X * GRUPO A	37,76	31,38	200,47	5,48	17,61	42,42	38,81	74,30	X * GRUPO A
X GRUPO B	40,57	42,81	182,39	7,68	28,65	53,86	47,46	70,42	X GRUPO B
X GRUPO C	42,20	47,25	173,73	9,97	41,67	67,22	63,56	77,69	X GRUPO C
GRUPO A X GRUPO B	~ ~ - - - - Ps0,9 não sign	Ps0,01 sign	Ps0,1 não sign	Ps0,001 sign	Ps0,005 sign	Ps0,02 sign	Ps0,4 não sign	P< 0,001 sign	GRUPO A X GRUPO A
GRUPO B X GRUPO C	Ps0,9 não sign	Ps0,6 não sign	Ps0,4 não sign	P?0,001 sign	P,0,001 sign	Ps0,001 sign	Ps0,3 nao sign	Ps0,005 sign	GRUPO B X GRUPO B
GRUPO A X GRUPO C	P;0,9 não sig	P?0,005 sign	P;0,005 sign	P< 0,001 sign	P< 0,001 sign	P< 0,001 sign	Pí0,2 nao sign	P< 0,001 sign	GRUPO C X GRUPO C

* X = Média

- teste de Student (t)

conhecimento do nódulo e a do incremento da sintomatologia motivadora da consulta (Décourt e col.,⁽²⁰⁾ Alland⁽¹⁾) „ Realmente, analisando-se os três Grupos sob **este** aspecto, nota-se não haver diferenças dignas de nota» Com efeito os tempos médios para os Grupos A, B e C foram, respectivamente de 6,3, 9,6 e 5,1 anos, com uma media geral de 6,7 anos, o que comprova o longo tempo de evolução característico do NTA»

Do ponto de vista estrito da sintomatologia geral (Tabela VI), o Grupo A não se diferencia, realmente, de qualquer indivíduo normal, exceção feita a uma maior freqüência de instabilidade emocional, geralmente caracterizada pela inespecífica definição de "nervosismo", que incide em alta percentagem dos casos (91%); a um grau discreto de emagrecimento; a certa tendência a distúrbios neuro-vegetativos (sudorese aumentada, intolerância relativa ao calor); e, finalmente, a eretismo cardíaco (47% com freqüência do pulso radial superior a 90 batimentos/minuto)«

Ainda que esses aspectos não permitam definir uma situação de morbidade, poderiam sugerir, pela sua freqüência, uma predisposição que se realizaria, clinicamente, nos Grupos B e C.

Com efeito, o Grupo B apresenta características clínicas que já não permitem confundi-lo com um grupo de indivíduos normais. A freqüência dos sinais e sintomas se eleva e alcança valores particularmente expressivos, principalmente para aqueles que mais importância têm na discriminação da normalidade, o cotejo das freqüências relativas de indivíduos normais e de pacientes do Grupo B é nítido e constantemente evolutivo, no sentido de se tornarem cada vez mais preponderantes neste ultimo Grupo.

Por fim, o Grupo C, francamente patológico em sua expressão sintomatologica ê, por assim dizer, o termo final do crescer da prevalência percentual dos sinais e sintomas desta pf

TABELA VI - Sinais e Sintomas verificados nos diferentes Grupos

SINAIS E SINTOMAS	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	N9	%	N9	%	N9	%
DISPNÉIA DE ESFORÇOS	20	58,8	20	71,4	30	78,9
NERVOSISMO	31	91,1	24	85,7	38	100,0
EMAGRECIMENTO	12	35,2	17	60,7	31	81,5
INTOLERÂNCIA AO CALOR	15	44,1	17	60,7	29	76,3
PALPITAÇÕES	24	70,5	23	82,1	34	89,4
AUMENTO DA SUDORESE	10	29,4	19	67,8	31	81,5
ASTENIA	21	61,7	25	89,6	30	78,9
DIARRÉIA	1	2,9	4	14,2	7	18,4
1 APETITE AUMENTADO	5	14,7	9	32,1	20	50,2
1 INSÔNIA	8	23,5	13	46,4	25	65,7
j TREMORES DE MÃO	19	55,8	17	60,7	36	94,7
j FREQUÊNCIA DO PULSO						
1 RADIAL SUPo A 90 B/M	16	47,0	12	42,8	32	84,2
j EXOFTALMIA	0	0,0	0	0,0	0	0,0

pulação de pacientes,,

Estes aspectos, embora não justifiquem, sugerem com **&I** ta probabilidade, uma seqüência evolutiva dos diferentes Grupos na qual, o precedente, seria o precursor biológico efetivo do que se lhe segue, no sentido de A ser precursor legítimo de B e este de C,, (Cope e **colo** Perlmutter e Slater ^\ Pieroni e col. (59) , Berger (9) }»

Este caráter seqüencial e evolutivo já foi corroborado pela observação de diversos AA (Miller e col., Aliando , Lobo e col.» (40) , Horst e col., (32) , Vague e col. (77))»

O Grupo C, dos portadores de NTA toxico, constitui, evidentemente, o Grupo mais interessante do ponto de vista clínico, por se prestar a uma série de considerações comparativas com o grupo dos hipertireoídianos portadores de bócio difuso toxico (moléstia de Graves - Basedow).

Este aspecto,realçado desde as descrições iniciais do quadro de tóxicose (Flajani , Parry , Graves , Basedow ^\ Plummer Boothby ^^) é, a nosso ver, extremamente importante, especialmente se atentarmos para o fato de que hoje podemos realmente considerar os dois quadros como entidades nosológicas distintas, quer no seu aspecto clínico, quer nas suas implicações fisiopatológicas, quer ainda e, principalmente, em suas características etiopatogenicas»

A freqüência de sinais e sintomas nas duas formas clínicas de hipertireoidismo, por NTA (Grupo C) e por bócio difuso toxico (*), mostra as seguintes diferenças básicas

a) intensidade dos sintomas; em geral mais nítidos e francos na tireotoxicose por m_g de Graves;

b) sintomas ligados a esfera neurovegetativas prepoji derantes por intensidade e freqüência no m_g de Graves;

(*) ~ - - _ - , . - ~ - " - - • - . -- - •
Trabalho em fase final de redação»

c) sintomas oculares; sempre ausentes no NTA, constituindo-se num elemento de diagnóstico clínico diferencial entre os dois grupos (Boothby, Plummer, Engbring e cols, Decourt e **colo** Alland ^)» Com efeito, o exoftalmo como sintoma (Tabela VI) teve incidência zero nos NTA e como sinal teve, na exoftalmometria, valores que se conservaram dentro da variação da normalidade **95%**, não havendo qualquer diferença significativa entre os portadores de NTA e os indivíduos normais.

5o RESULTADOS DAS PROVAS LABORATORIAIS E SUA ANALISE CRÍTICA

Analisando-se os diversos valores dos diferentes parâmetros de função tireoidiana estudados em cada um dos **100** pacientes (Tabelas II, III, IV e V), podemos observar o seguintes

5o1o METABOLISMO BASAL

Contrariamente ao que se poderia esperar de uma prova que exige condições especiais para a sua adequada realização, seu valor diagnóstico para os diferentes Grupos foi satisfatório, uma vez que os mesmos puderam ser por ela diferenciados ao nível fiduciário de $\alpha=0,02$, falhando apenas na separação entre B e C, o que não é crítico para fins práticos» Este aspecto merece registro, pois os "NTA comportam-se, frente a esta prova, de maneira diversa do que se observa com os portadores de bócio difuso tóxico»

5,2, COLESTEROLEMIA TOTAL

Esta prova, que avalia o efeito da concentração hormonal sobre o metabolismo dos lípidos, apresenta, em qualquer circunstância, diminuto valor, somente tornando-se expressiva nas situações extremas (Peters e Man, Werner, „ Assim foi também para o caso dos NTA, onde somente logrou separar o Grupo A do C, já de per se clinicamente distintos»

5,3» IODOPROTEINEMIA PLASMÁTICA

Representando o PB^{127} a concentração de HT disponível perifêricamente, poderíamos dele esperar um elevado poder discriminativo (Minozzi e **colo** '''), uma vez que o indivíduo será eu tireoidiano ou hipertireoidiano na dependência do teor sanguíneo de HT»

Efetivamente, **este** fato se comprovou, sendo o PB^{127} I significativamente diferente entre qualquer das combinações dos Grupos estudados»

Merece especial reparo, no entretanto, o valor das médias de cada Grupo, em particular as dos Grupos A e C» Com efeito, a de A apresenta valor ligeiramente inferior ao de pessoas normais não portadoras de nódulos (5,4 contra 6,1) e a de C acusa média bem mais baixa que a verificada em grupos de tireotóxicos por moléstia de Graves (9,9 contra 14,3) (Pieroni e **colo** ^" ^), „**Estes** achados levantam o problema, já por outros AA ventilado (Brakier e **colo** Alland ^) , da distribuição relativa dos dois HT , T^{\wedge} e Tgo Descreveu-se que o NTA seria constituído por um tecido que produziria uma maior quota de T^{\wedge} do que o tecido normal ou o tecido do bôcio difuso (Brakier e 'col» (12) , Shimaoka (70^ „Sendo a T^{\wedge} hormônio que se liga às proteínas séricas de transporte em proporção menor, justificar-se-iam as diferenças registradas para o lado do iodo orgânico ligado as proteínas (PB I)» Por outro **la** do, uma maior concentração relativa de T^{\wedge} seria responsabilizada pela maior freqüência com que os tireotóxicos por NTA apresentam complicações cardiocirculatórias, quando comparados com os portadores de moléstia de Graves, uma vez que se aceita uma mais enérgica e específica ação da T^{\wedge} sobre as fibras do miocárdio (Pittman e Barker ^ ^) „

Na parte relativa à produção hormonal do tecido nodular, nossos achados cromatográficos (vide Capítulo III) não parecem apoiar essa hipótese, uma vez que as proporções encontradas de Tg- T^{\wedge} estão dentro dos valores normais e são da mesma magnitu

de das verificadas no tecido normal paranodular,,

Malgrado não possamos elucidar a razão dos níveis periféricos significativamente mais baixos nos NTA, fica o registro do fato, que é importante do ponto de vista diagnóstico, porque não raro pacientes clinicamente tireotóxicos, em particular os de grupo etário mais elevado, apresentam valores do $PB^{127}I$ tão baixos a ponto de parecerem paradoxais»

Acreditamos que a aparente discrepância entre valores sanguíneos de HT e aspectos clínicos possa ser interpretada em termos cinéticos, suportados, pelo menos nos normais, pelos dados cromatográficos. Efetivamente, se aceitarmos para os NTA uma taxa de renovação ("turnover") particularmente acelerada, dentro de uma capacidade limite, estará justificada a baixa concentração com um efeito periférico elevado, uma vez que a produção diária de hormônios poderá ser considerável, através de uma constante e rápida renovação das reservas intratireoidianas,,

5040 CAPTAÇÃO DE RADIOIÓDO DE 2 HORAS E DE 24 HORAS

Uma vez que todos os pacientes foram submetidos às provas de captação de radioiodo após cuidadoso estudo anamnóstico de seus antecedentes quanto à ingestão de iodo (alimentar e terapêutico), poderíamos esperar um elevado poder discriminativo **áes_** sas provas, eis que as mesmas são coincidentes com os dados clínicos em **93,7%** dos casos (Kieffer **(34)**).

Corroborando a expectativa, os valores médios de cada Grupo resultaram significativamente diferentes ao nível de **0,02** em qualquer das possíveis combinações para ambas as determinações o

Cumpramos assinalar, no entretanto, que a captação precoce (2 horas após a administração da dose) demonstrou-se mais sensível que a tardia (24 horas após a administração da dose) para

a separação dos Grupos A e B, uma vez que suas diferenças de média foram significativas para níveis fiduciais inferiores a valores de $\alpha=0,005$, em contraposição ao valor de $\alpha=0,02$ para a captação tardia»

Este comportamento particular do NTA não nos causa espécie, uma vez que sendo ele caracterizado metabolicamente por uma taxa de renovação particularmente intensa, seria na fase precoce da incorporação do radioiôdo à glândula que as diferenças entre os Grupos deveriam realmente ser mais significativas»

5,5 PROVA DE DEPRESSÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Os valores observados após a administração de durante 10 dias (PD-CP) não apresentam, em qualquer dos Grupos estudados, diferenças significativas, quando comparados com a captação de iodo radioativo de 24 horas, em condições basais» Desta forma, caracteriza-se a ausência de resposta normal por parte do nódulo e, conseqüentemente, sua autonomia funcional no que tange aos mecanismos de regulação. Mais uma vez, chamamos a atenção para o fato da relatividade desta assertiva, ou seja, de que face à sensibilidade do método empregado, o tecido nodular se comporta como livre de regulação homeostática,

5,6, PROVA DE ESTÍMULO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Em todos os casos, qualquer que seja o Grupo, a captação global da glândula demonstrou-se significativamente mais elevada após a administração de TSH, quando comparada com a captação de radioiôdo de 24 horas realizada em condições basais, determinando os achados cintilográficos que sempre permitiram evidenciar, ao lado do tecido nodular, um parenquima previamente deprimido funcionalmente em graus variáveis,

Analisando-se em conjunto os dados clínicos e laboratoriais dos tres Grupos aqui separados, acreditamos estar autorizados a considerar o NTA como uma entidade nosológica definida,

uma vez que apresenta características clínicas, laboratoriais, e_ volutivas e prováveis moventes etiopatogênicos diferentes dos que se encontram em outras formas de alterações nodulares da glândula tireóide

O NTA é, pois uma entidade mórbida que se identifica pelo aparecimento de uma formação nodular tireoidiana com características metabólicas tais que determinam uma autonomia funcional relativa de seu tecido, Essas características e as de crescimento do nódulo são de tal ordem que podem levar o paciente do estado de eutireoidismo para o da tireotoxicose, através de um estado intermediário de sintomatologia frusta e inexpressiva, mas perfeitamente caracterizado laboratorialmente, conforme se demonstrou na análise dos parâmetros funcionais tireoidianos,

6o CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

6.1. ANÁLISE DA INCIDÊNCIA

No período considerado, registraram-se em nosso Ambulatório cerca de **1 600** casos de doentes portadores de afecções tireoidianas diversas, o que nos fornece uma incidência de **6,2%** de NTA,

No referido período foram observados **312** bócios tóxicos, sendo a ocorrência de NTA com tireotoxicose frusta ou evidente (**66** casos) calculada em **21,1%**, percentagem que se coloca um pouco acima da alguns AA (Roualle Vague e col. e Alland ^) , Em relação aos bócios nodulares, dos quais foram registrados cerca de **950** casos, a incidência de NTA (**100** casos) foi de **10,5%**.

6.1.1. DISTRIBUIÇÃO POR SEXO

Dos **100** pacientes estudados, **94 (94,0%)** eram do sexo feminino, enquanto que **6 (6,0%)** eram do sexo masculino, o que nos fornece a proporção de **16,6** mulheres para **1** homem, Esta prevalen

cia do sexo feminino supera largamente a que é habitualmente encontrada nas tireoidopatias em geral (valores de 5 até 8 para 1). A análise dos nossos casos não nos permite uma sugestão explicativa ou interpretativa deste achado» Não se registrou preponderância de um em relação ao outro sexo, analisando-se isoladamente os Grupos A, B e C.

6.1.2. DISTRIBUIÇÃO POR GRUPO ETÁRIO

Os histogramas relativos à distribuição etária de todos os casos e de cada Grupo em separado, podem ser observados na Figura 4. Como se depreende pela sua atenta observação, não há diferenças significantes entre os gráficos, A maioria dos casos ocorreu entre 30 e 60 anos (80,0%), sendo que mais da metade desse total (41,0%) teve sua incidência compreendida dentro do intervalo de 41 a 50 anos,

A média das idades dos pacientes do Grupo A foi de 37,7 anos; a dos do Grupo B foi de 40,5 anos, enquanto que a dos pertencentes ao Grupo C foi de 42,2 anos.

6.1.3 DISTRIBUIÇÃO QUANTO À COR

No que tange à cor, 89 pacientes (89,0%) eram de raça branca, enquanto que 6 deles (6,0%) eram de cor parda e 5 doentes (5,0%) pertenciam ao grupo dos pretos; inexistiram diferenças apreciáveis, sob esse aspecto, quando os tres Grupos foram analisados isoladamente.

6.2. PLURALIDADE DOS NTA E CONCOMITÂNCIA COM OUTROS TIPOS (CINTILOGRÁFICOS) DE NÓDULOS

Nos nossos casos tivemos a oportunidade de observar 8 casos (8,0%) de NTA com 2 zonas ativas independentes (Figura 5) e 3 casos (3,0%) com 3 zonas ativas numa mesma glândula (Figura 6),

A concomitância de NTA com nódulos hipocaptantes ou

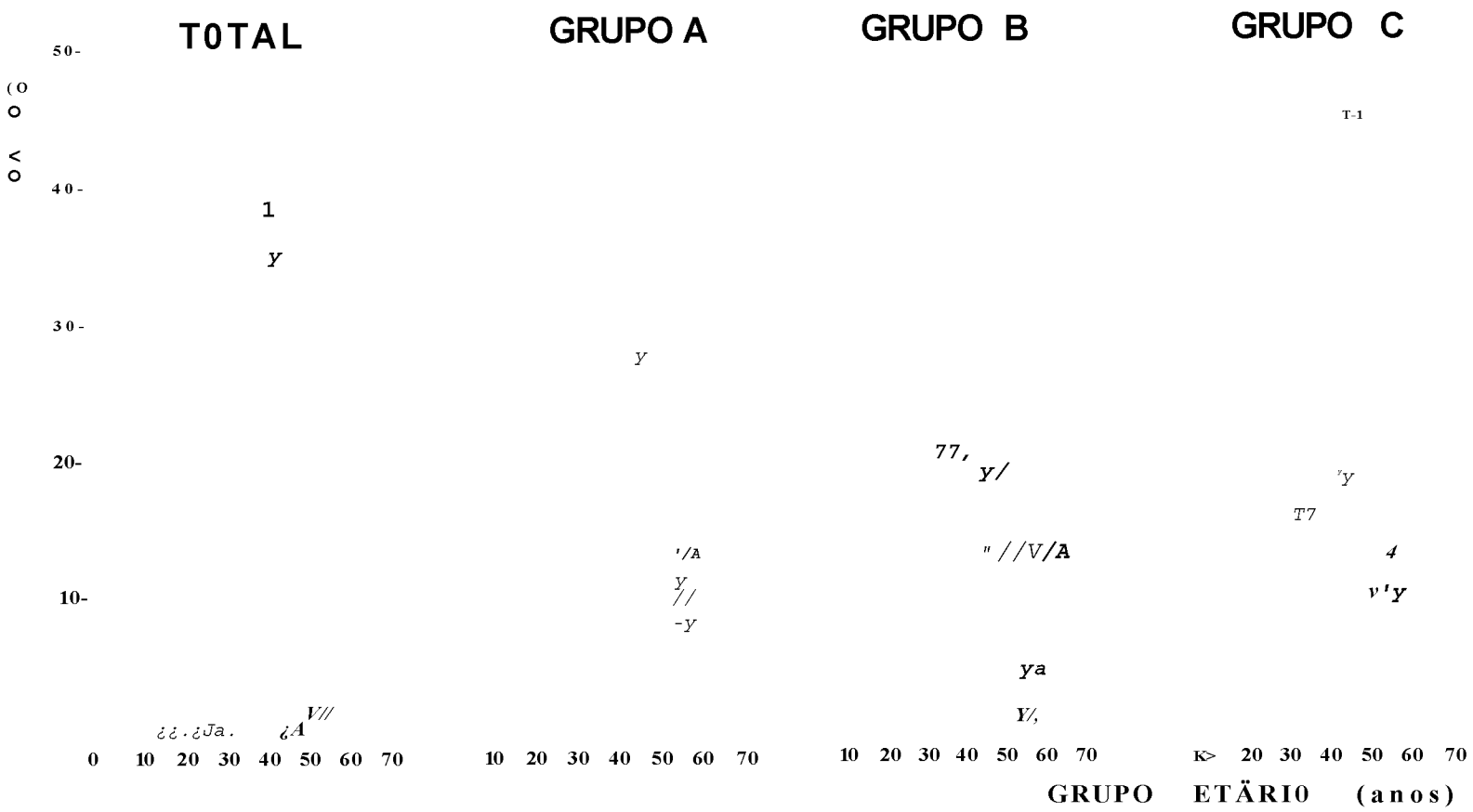


Figura A: Histograma da Distribuição etária dos NTA (total e Grupos)

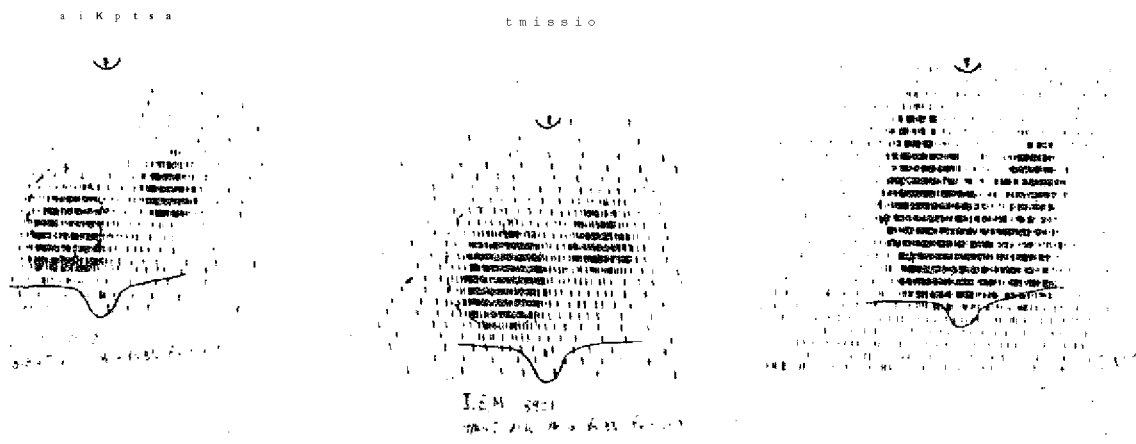


Figura 5: NTA com 2 zonas ativas independentes.

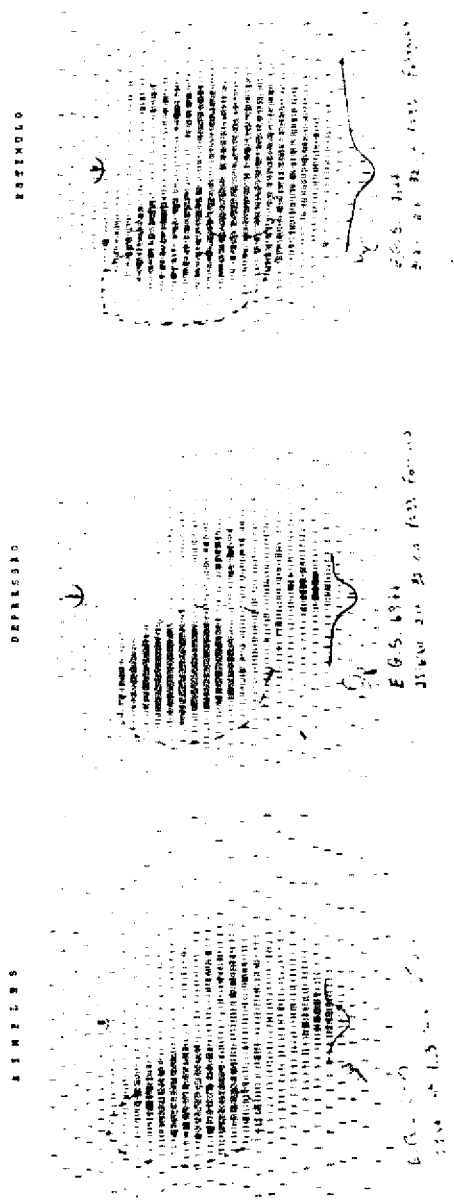


Figura 6: NTA com 3 zonas ativas independentes.

"frios" foi registrada em 7 pacientes (7,0%) (Figura 7), enquanto que em outros 4 casos (4,0%) havia formações semiolôgicamente palpáveis que se traduziram, cintilograficamente, por zonas "mornas" à captação do radioiodo» Também essas combinações nodulares não prevaleceram em qualquer dos três Grupos»

Nos 78 casos restantes (78,0%), o NTA apresentou-se único, fato que se constitui numa sua quase característica (De - court e col» Engbring e col» ^{^ ^ ^}).

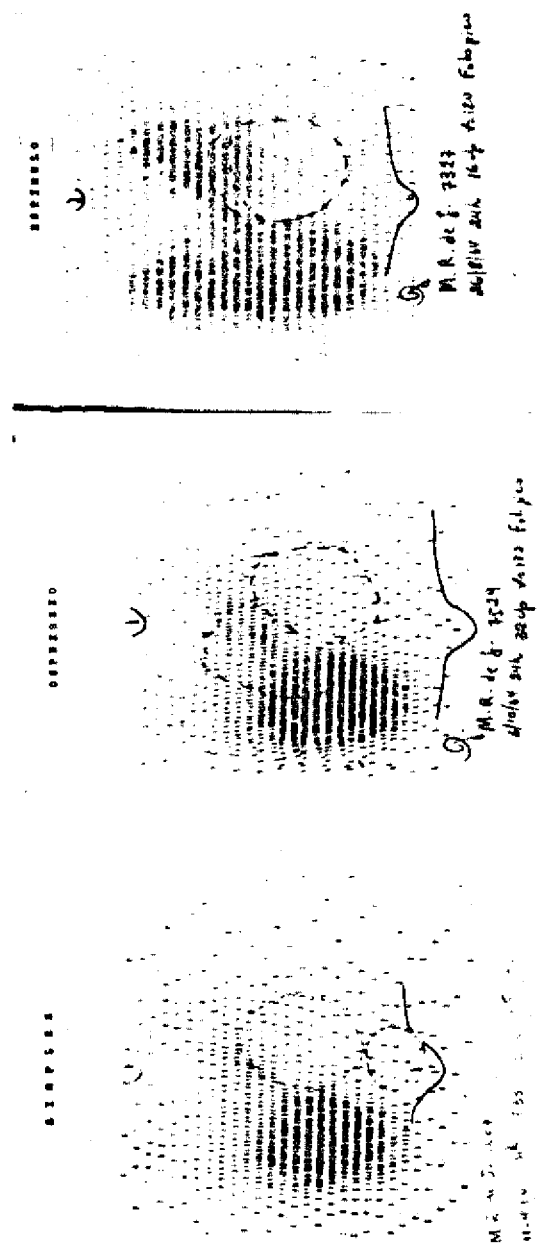


Figura 7: Concomitância de NTA e nóculo "frio".

III - CONCEITUAÇÃO FISIOPATOLÓGICA E HISTÓRIA NATURAL
DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS AUTÔNOMOS

A cintilografia dos 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 iodofixadora. 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,

1. HOMEOSTASE TIREOIDIANA

Antes de entrar na **análise** do comportamento funcional dos NTA, acreditamos oportuno lembrar, 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 I), e um parâmetro de função tireoidiana extremamente estável no homem. Acompanhando-se, no indivíduo normal e em condições basais, o

127
 PB I 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 (Lomonaco e col. ⁽⁴¹⁾). 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 intratireoideas e uma diminuição da velocidade de reação ao longo de todas as etapas da 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 prefabricado. O aumento da concentração sanguínea de hormônio trofico desencadeia, como primeira e mais rápida resposta, a liberação de tironinas das reservas intratireoidianas e, a seguir, um incremento nos ritmos das diversas fases da hormonogênese»

Uma representação esquemática dos mecanismos de regulação da concentração sanguínea dos HT acha-se na Figura 8. Obviamente, esta esquematização é uma simplificação e é válida para as condições basais, se complicando através da intervenção de toda uma série de "relais" periféricos, corticais e sub-corticais, quando houver solicitações outras que não as meramente existentes em condições de pleno relaxamento psico-neuro-muscular»

2o 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 face às provas de depressão. Com efeito, quer a completa autonomia do controle hipofisário, quer uma anormalmente elevada sensibilidade ao TSH, seriam compa

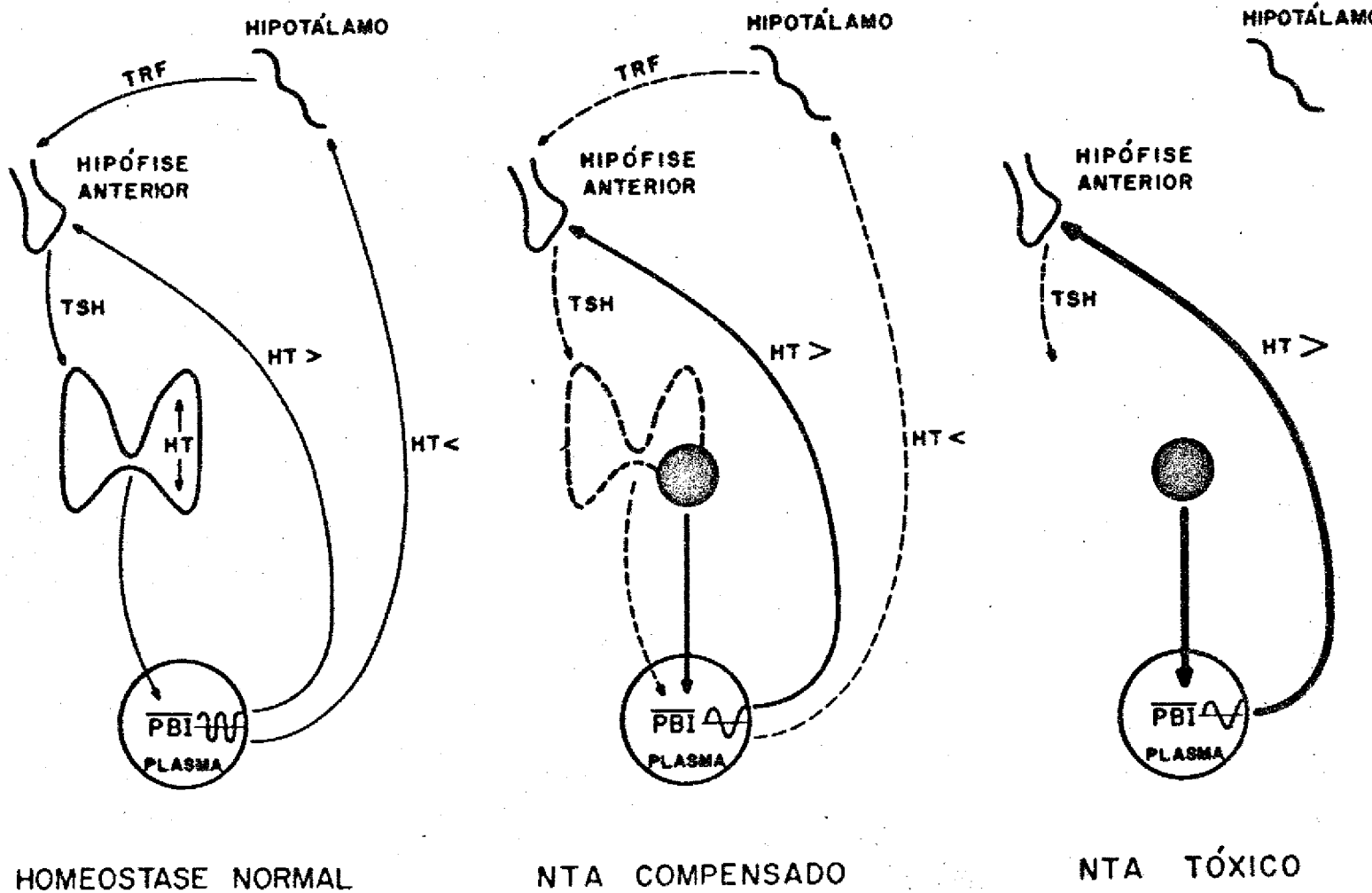


Figura 8: Esquematização simplificada da homeostase tireoidiana no indivíduo normal e no portador de NTA.

tíveis, 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 inibição hipofisária obtida à custa do hormônio produzido única ou preferencialmente pelo nódulo.

Na dependência das concentrações relativas de radioiôdo 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); se a mesma for relativa, densidades gráficas diferentes, proporcionais às respectivas concentrações radioativas, determinarão o aspecto gráfico da imagem (tipos cintilográficos 2 e 3),

As provas de depressão realizadas com doses elevadas de um hormônio de rápida e intensa resposta metabólica como a T^4 , 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 observamos cuidadosamente os resultados verificaremos que existe uma nítida tendência para a baixa dos valores de captação, 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 do Grupo A, a produção de hormônio está limitada a quantidades sub-críticas 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 cinti

logrâficos exibidos pelas Figuras 2 e 3, de prevalência altamente significativa no Grupo A, a atestar a presença de níveis sericos 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 eutireoidianos (*) que foram submetidos à nodulectomia as concentrações dos compostos iodados de ambos os tecidos, mercê de dois traçadores radioativos (^{131}I e ^{125}I). Como foi exposto no Capítulo **10** 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 permite calcular o ritmo de incorporação do iodo aos aminoácidos iodados e, simultaneamente, o ritmo de secreção, ou seja, o próprio ritmo de renovação do hormônio intratireoidiano.

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 consumo periférico

(*) Este tipo de investigação somente poderia ser levado a efeito em eutireoidianos, pois estes podem ser conduzidos à sala operatoria sem qualquer preparo medicamentoso prévio. Nos tireotóxicos, drogas antitireoidianas e iodetos indispensáveis para o adequado preparo pre-operatório, introduzem alterações metabólicas de tal ordem, que falseiam os resultados.

rico, o tecido paranodular tem tendencia a rete-Ios, liberando-os com velocidade muito mais lenta >

Os valores numéricos das diferentes frações iodadas dos tecidos nodular e paranodular acham-se reunidos nas Tabelas VII e VIII, que evidenciam o ritmo médio de liberação e incorporação hormonal de ambos os tecidos, apreciado através das concentrações de T^{\wedge} e T^{\wedge} marcadas pelos dois isótopos do iodo, Uma representação esquemática da variação das concentrações médias de Tg e T^{\wedge} em função de tempo acha-se representada na Figura 9o

Os resultados consignados na Tabela IX são a evidencia eloqüente do que foi acima exposto.- Com efeito, o tecido nodular produz, em 24 horas, cerca de tres vezes mais T^{\wedge} e T^{\wedge} 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 tironinas, na iodatização de monoiodotirosina (MIT) e de diiodotirosina (DIT)» Análogo é, também, o comportamento, no que tange à formação de proteínas iodadas que se mantém, em ambos os casos, dentro dos limites aceitos como normais» Horst e col» , usando o método de radiocromatografia da urina e do soro de compostos iodados em indivíduos normais, portadores de moléstia de Graves e de NTA, concluem não haver diferenças qualitativas entre eles» Estes achados contrapõem-se ao que fora sugerido por Kahn e col» e Baschiere e col» ^\ que invocaram, como defeito metabólico do tecido nodular, a formação de uma proteína iodada anômala» Contraria, outrossim, a idéia de Gargill e Lesses ⁽²⁴⁾ , que afirmam que o NTA tem baixa capacidade de ⁽²¹⁾ secretar HT, bem como a hipótese de De Gennes , que admite seja a secreção do NTA qualitativamente diferente da do tecido normal, no sentido de ser mais f renadsc do TSH que hipermeta

TABELA VII - Resultados da cromatografia de compostos iodados em hidrolisados de tecidos tireoidianos provenientes de nódulos compensados; Resultados expressos em % do iodo radioativo total aplicado a coluna de sephadex (^{131}I - ^{125}I).

% Io Rad	MIT		DIT		$\text{T}_3 - \text{T}_4$		IODETO		IODOPROTEÍNA	
	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I
AMB	38,4	8,3	36,8	76,5	20,4	10,6	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		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	3,9	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
DoP. (*)	±13,96	±17,79	+12,20	+17,01	+4,11	+2,80	+7,56	+10,42	±1,89	+1,76

* D.P. = Desvío-Padrão

TABELA VIU- Resultados da cromatografia de compostos iodados em hidrolizados de tecido tireoi-
diano proveniente de áreas normais (paranodular). Resultados expressos em % do iodo
radioativo total aplicado a coluna de sephadex (^{131}I e ^{125}I).

Z I.Ra ^d PACIENTE	MIT		DIT		T ₃ + T ₄		IODETO		IODOIOTOTÉINA	
	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I	^{131}I	^{125}I
AME	42,2	45,3	40,7	44,9	4,0	2,0	13,1		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 IX = Médias e aplicação do teste de Student referente às diversas frações.

	MIT		DIT		T ₃ + T ₄		IODETO		IODOPROTEÍNA	
	131 _I	125 _I	131 _I	125 _I	131 _I	125 _I	131 _I	125 _I	131 _I	125 _I
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 PARANODULAR	não signif	não signif	signif. P:0,15	não signif	signif. P:0,005	signif P: 25	não signif i	não signif	signif P: 0,23	não signif

* Media

** Teste de Student (t)

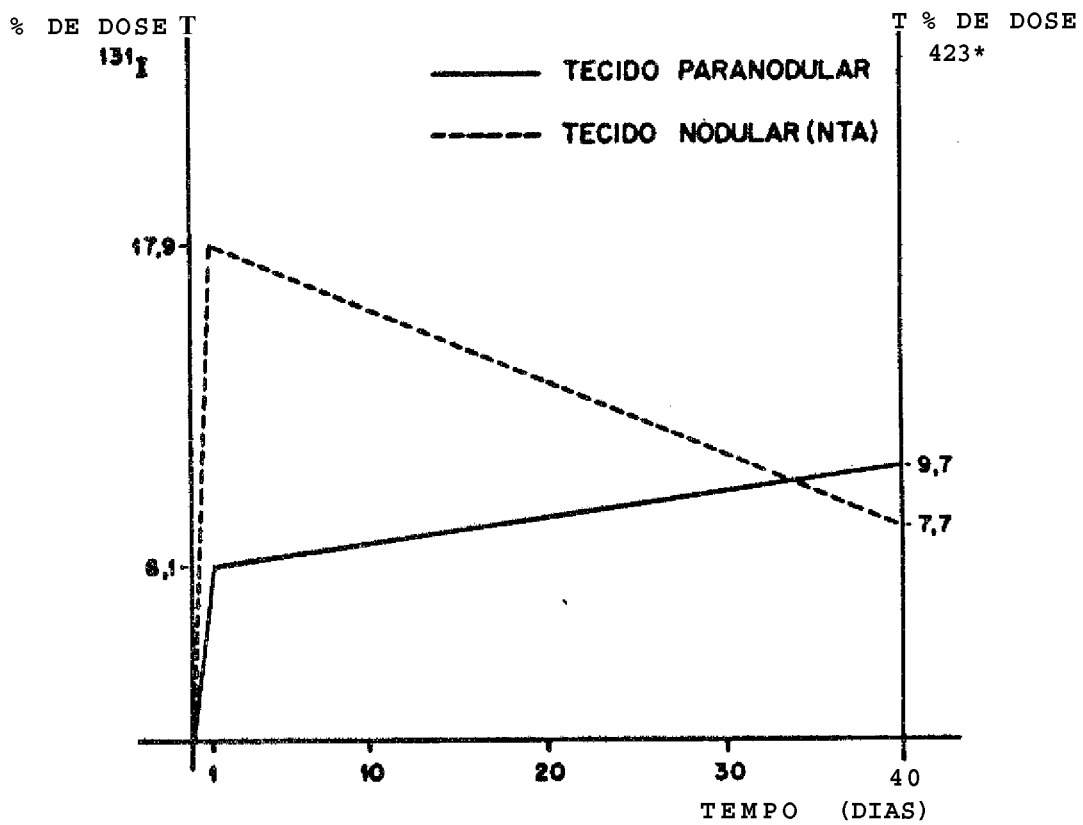


Figura 9: Representação gráfica da variação das concentrações médias de ^{131}I e nos tecidos nodular e paranodular, em função de tempo»

bolisante»

A análise dos dados cromatográficos de homogêneos de tecidos nodular e paranodular sugere ainda que, dentro das diferentes etapas da biossíntese 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 alteraram, num esquema patológico que envolve necessariamente alterações da concentração sanguínea de TSH ou, como já se disse, uma independência específica do tecido nodular 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 correspondente 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, face às doses farmacológicas de TSH da prova, o tecido nodular tem seu ritmo de renovação acelerado e, em contraposição ao tecido paranodular, esgota mais rapidamente do que em condições basais, suas reservas intratireoidianas 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, por nós imaginadas, não foram levadas adiante, apesar das dificuldades metodológicas inerentes as mesmas, por nos termos convencido 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 (38) e (52) e (73)

, Odell e cols, Uttinger e cols, que parecem permitir a medida de quantidades ainda que sub-normais de TSH sérico, o que facultará, para o futuro, uma melhor revisão do assunto.

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

O Grupo C, constituído por portadores de NTA com franco quadro clínico de hipertireoidismo, mostra, realmente, uma constância muito mais estável dos valores de captação pré e p^oe 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-lo novamente no Grupo C, justamente naquele que pelos seus valores médios de PBI (10,0 mcg/100 ml de soro) deveria sugerir um bloqueio de TSH mais intenso»

Dando-se valor a esse fato 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, numa diferente e exalta da sensibilidade do tecido nodular a concentrações ainda que diminutas de hormônio trófico»

Esta conceituação levaria a formular o seguinte esquema para a interpretação do comportamento tireoidiano na vigência de um NTA, e que não diferiria fundamentalmente em qualquer dos Grupos clínicos descritos, variando apenas em seu aspecto quantitativo»

3» HISTÓRIA NATURAL DOS NTA

A diferenciação no seio do tecido tireoidiano normal de um tecido adenomatoso, com características de sensibilidade muito elevada ao estímulo trófico do TSH (Greer e Astwood , Gilbert-Dreyfus , Greene), levaria este tecido a um progressivo e incoercível desenvolvimento somático e funcional, que de um lado caracterizaria o progressivo aumento de massa do nódulo

(32)

lo (Horst e col») 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 tireoidiano normal remanescente, que iria, pouco a pouco, se apagando nos cintilogramas (Tipos **cintilográficos** 1, 2 e 3), na dependência da diminuição do

hormônio trofico dentro de um esquema de homeostase conservada „ Remanesceria, no entanto, uma quota de hormônio trofico suficiente para manter o ritmo de funcionamento do NTA e um resto de funcao no tecido normal (Alland ^\ Berger ^) , tal como se demonstrou através do estudo cromatográfico (Grupo A). A medida que o desenvolvimento da massa do tecido nodular progride, sua producao hormonal também aumenta, até que, ultrapassados os limites suportados pelos tecidos periféricos, se iniciam os sinais de um excesso de concentração hormonal, de primeiro frustos (Grupo B^a seguir francos (Grupo C)„

Este critério interpretativo nos daria conta também, da própria evolução clínica, da própria historia natural dos NTA e nos explicaria os achados dos Grupos clínicos e sua transiçao evolutiva, do A para o B, do B para o C, "Este tipo de evolução, embora possível e verificada (Miller e col, , Alland ^\ Lobo e col¹ (40), Horst e col. (32), Vague e col. (76)*, não é ,
* Í67Y
entretanto, obrigatoriamente necessária (Savoie), dependendo, provavelmente, da índole 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 10,

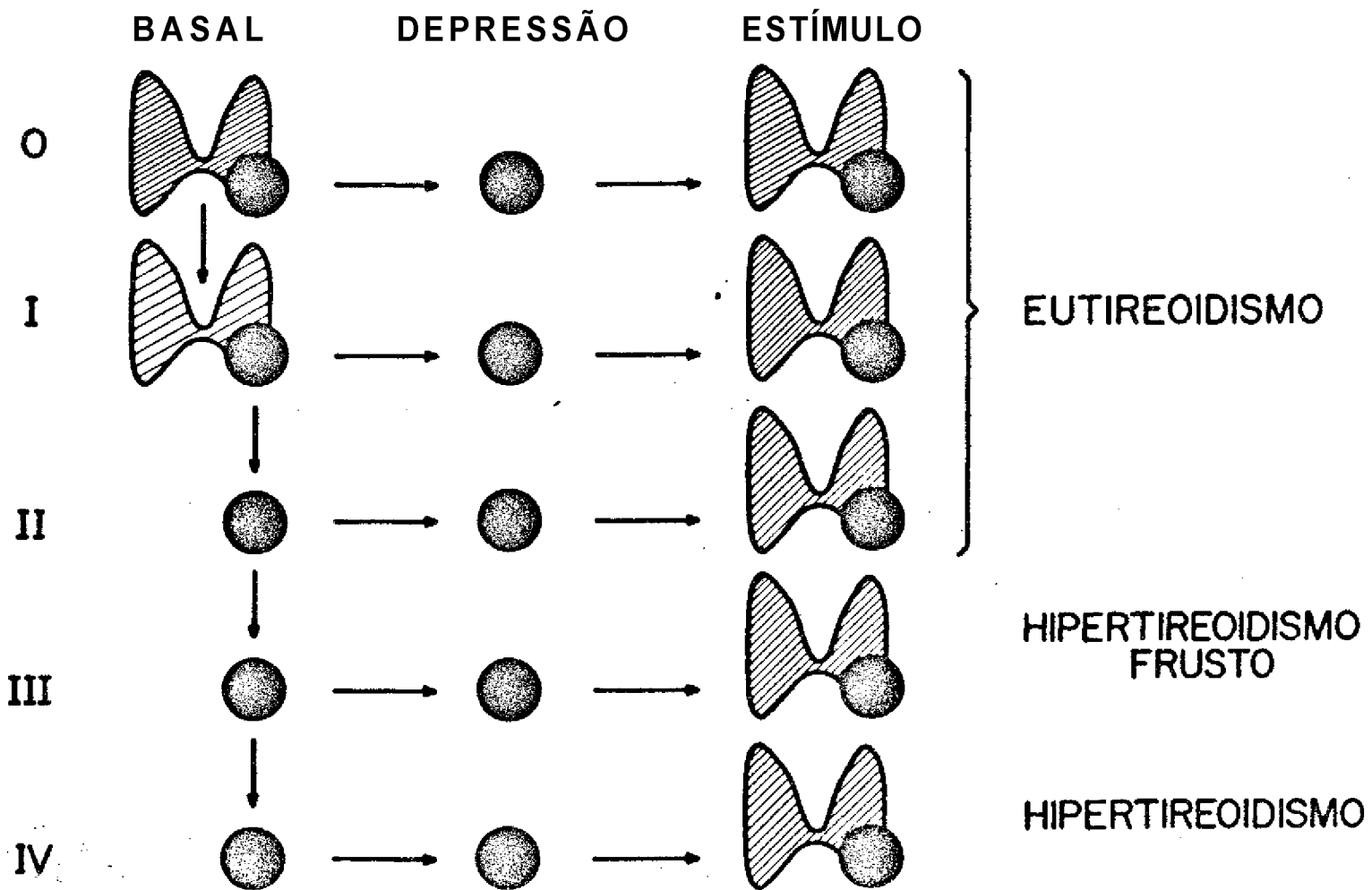


Figura 10: Esquemática dos tipos cintilográficos, clínicos e possíveis transformações evolutivas dos NTA,

IV - IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO

1o ANALISE DOS MÉTODOS TERAPÊUTICOS USADOS. MOTIVAÇÃO DA INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Aceitas as premissas expostas, de que o NTA, que se inicia por uma formação nodular acompanhada de eutireoidismo e que pode evoluir, em fração apreciável dos casos, para formas frustas ou francas de tireotoxicose, deve-se considerar como justificada e até mesmo necessária uma atitude agressiva, que vise prevenir as possíveis e futuras conseqüências dessa tumoração benigna, quer as decorrentes do desenvolvimento de sua massa, quer as conseqüentes ao incremento de sua função.

Acreditamos, assim, ser óbvia a orientação de proceder-se à exeresse do tecido nodular, restando apenas decidir qual dos possíveis recursos práticos seja o mais adequado, isto é, se a remoção cirúrgica deva ter preferencia em relação à actínica, uma vez que a tentativa de freiar o desenvolvimento anatómico e o incremento funcional através de recursos ligados à conservação de mecanismos homeostáticos se demonstrou improcedente; (depressão a longo prazo).

Atendendo-se ao grupo etário mais atingido (30 a 60 anos), e ao fato de que na enorme maioria os NTA são representados por verdadeiros adenomas perfeitamente identificados por capsula bem delimitada macroscopicamente, a solução cirúrgica se apresenta como a mais simples, mais definitiva, mais rápida em resultados e de riscos muito restritos, apresentando-se assim como a forma de solução pratica de eleição.

..

^ 131

A destruição do tecido nodular por radiações (I) , embora isenta de riscos imediatos, implica em doses de radioatividade já dentro da faixa que deve ser encarada com algum cuida

do pelo eventuais danos a outras estruturas da economia particularmente radiosensíveis (gônadas e medula óssea), além de apresentar uma certa faixa de incerteza, quanto a completa destruição do nódulo com uma única dose. Além disso, os resultados são sempre mais tardios, uma vez que o máximo de efeito somente é observado a partir de 1,5-2 meses de administração da dose terapêutica de radioiodo» Esta forma de tratamento somente será reservada **aqueles** pacientes que por motivos próprios recusam submeter-se a tratamento cirúrgico, ou, que pela concomitância de complicações sistêmicas outras, constituam-se em risco cirúrgico ponderável (cardiotireotoxicose, moléstias metabólicas concomitantes, moléstias consuntivas, pulmonares, etc).

2o TIPO ELETIVO DE OPERAÇÃO

A cirurgia consiste apenas na nodulectomia, removendo exatamente a causa primária do quadro, pela simples exêrese do NTA, do que resulta ser um tratamento etiológico. Quanto ao risco cirúrgico, em pacientes não portadores de outros quadros graves, ele é insignificante, pois sendo apenas indicada a ressecção do nódulo, geralmente não se configuram como possíveis as principais complicações da tireoidectomia, quais sejam lesão de nervo laríngeo inferior (recorrente), lesão das paratireoides, formação de hematomas compressivos, etc. A nodulectomia é perfeitamente exequível em todos os casos de NTA, pois os mesmos são dotados, sem exceção como já foi exposto, de uma cápsula macroscópicamente bem nítida, o que permite um excelente plano de clivagem entre o tecido tumoral e o resto do parênquima tireoideano,

O NTA é facilmente identificado e delimitado no decorrer do ato operatório, pela sua coloração quase sempre vermelho-vinhosa, em contraste com a coloração esbranquiçada caracte-

«

(18[^]

rística do tecido normal em repouso (Cope e col.,)» Os efeitos da cirurgia são imediatos, uma vez que se realiza um tratamento causal»

O tratamento cirúrgico, também defendido por outros AA (Naveiro, Roualle, Perlmutter e Slater[^] \ Savoie^{^^}, Decourt e col.⁽²⁰⁾, Skillern e **colo**⁽⁷¹⁾, Alland⁽¹⁾, Bertolotti, Zecchin e Dalla Pria, Ziliotto e **colo**[^] Hales e **colo**, Miller e Block, parece-nos realmente o mais razoável para o NTA, mormente se aceitarmos seu caráter evolutivo, tanto do ponto de vista funcional (Grupo A para B, B para C), como anatômico (compressão das estruturas do pescoço).

2.1o PREPARO PRg-OPERATÓRIO

A necessidade do preparo pré-operatório restringe-se aos pacientes dos Grupos B e C, o mesmo não ocorrendo nos dos Grupo A, que poderão ser encaminhados à cirurgia sem necessidade de medidas complementares objetivando o controle da função tireoidiana»

Naquelas faz-se mister o controle da sintomatologia e o esgotamento das reservas hormonais intratireoídianas, o que é conseguido através do emprego de bloqueadores da biossíntese hormonal (derivados da tiouréia e das carbamidas). Na grande maioria dos casos, é desnecessário recorrer-se à simultânea administração de bloqueadores adrenérgicos, em virtude dos portadores de NTA tóxicos apresentarem geralmente, escassa sintomatologia ligada a este setor (exacerbação simpática). Este preparo visa a segura realização da nodulectomia, sem o risco do aparecimento de uma crise tireotóxica.

O tempo médio necessário para criar condições de operabilidade é sensivelmente mais curto nos tireotóxicos por NTA do que nos portadores de bócio difuso, o que acreditamos estar ligado a uma menor reserva hormonal intratireoidiana e, provavelmente a a um menor "pool" tireoxina extra-tireoidiana»

Estando o paciente em estado de eutireoidismo, é recomendável a administração de iodo (solução de Lugol, iodeto de

potássio», etc»); especialmente em casos de nódulos grandes, por cerca de 10 a 15 dias, com o objetivo de diminuir o sangramento intra-operatório. Como é clássico admitir-se, o iodo, mercê sua ação em linhas gerais oposta à do TSH, faz com que, reduzindo-se a hiperplasia, haja uma redução do calibre vascular, o que facilita sobremaneira o ato cirúrgico. Tal prescrição não é, porém, indispensável, ao contrário do que ocorre nos portadores da moléstia de Graveso

3o EXEMPLOS DE EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIA "

Para melhor avaliação dos resultados do tipo de tratamento e da operação de eleição que preconizamos, exemplificaremos o acima exposto apresentando os tireogramas de 4 doentes que foram submetidos a nodulectomia»

À reativação funcional da porção do parênquima morfofuncionalmente inibido, que ocorre 30 a 40 dias após o ato cirúrgico, pode ser observada nas Figuras 11, 12, 13 e 14, onde pode-se notar a chamada "inversão de imagem" pos-operatória, que se caracteriza pelo reaparecimento do lobo contralateral ao que se situava o NTA (Savoie • . ^ 6 7 \ Ziliotto e colo * 8 1 \ Miller e Block (45)) o

Essa "inversão" representa uma evidencia experimental da validade dos raciocínios fisiopatológicos apresentados quando da interpretação do comportamento funcional dos nódulos . autônomos.

Restabelecida a função do tecido paranodular, o paciente passa a apresentar parâmetros tireoidianos inteiramente normais, inclusive resposta positiva às provas de depressãoo

Durante todo o tempo de observação de portadores de NTA submetidos à exereses do nódulo (tempo máximo de 6 anos), não nos foi dado observar qualquer caso de recidiva, fato este que não exclui a possibilidade de que a mesma possa vir a se apresentar,

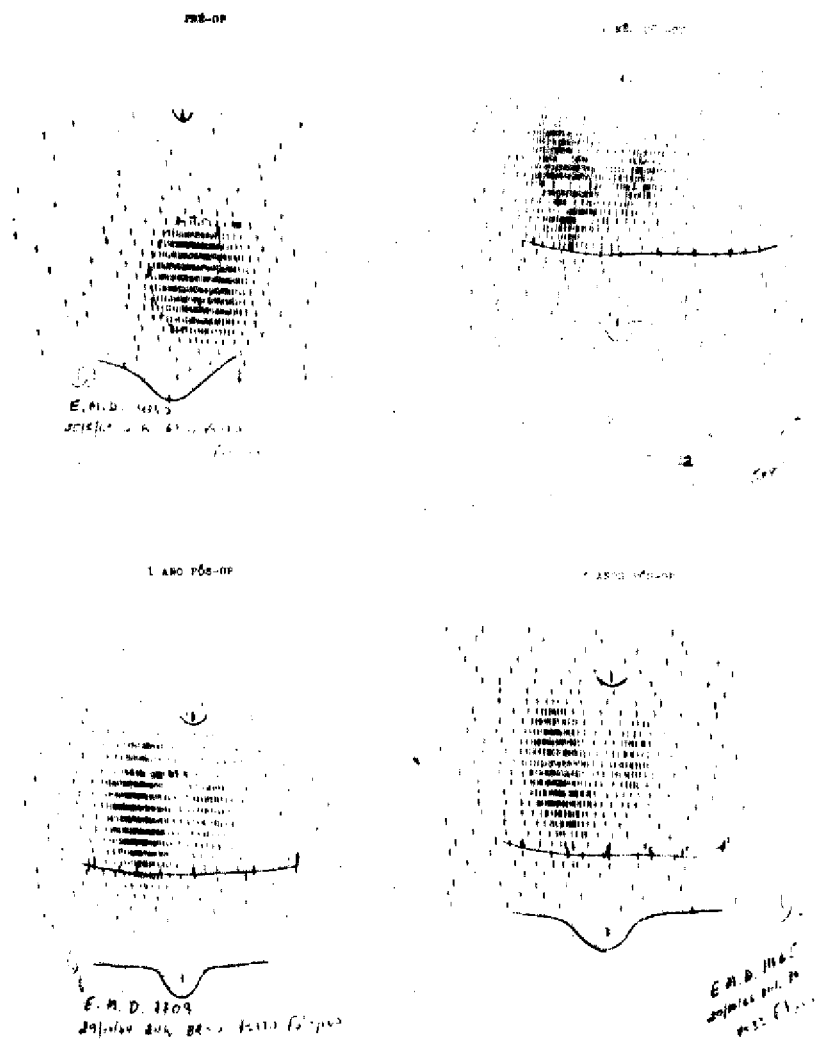


Figura 11: Exemplo de Avaliação cintilográfica pós-operatória (3 anos) podendo-se notar a característica "inversão" de Imagem.

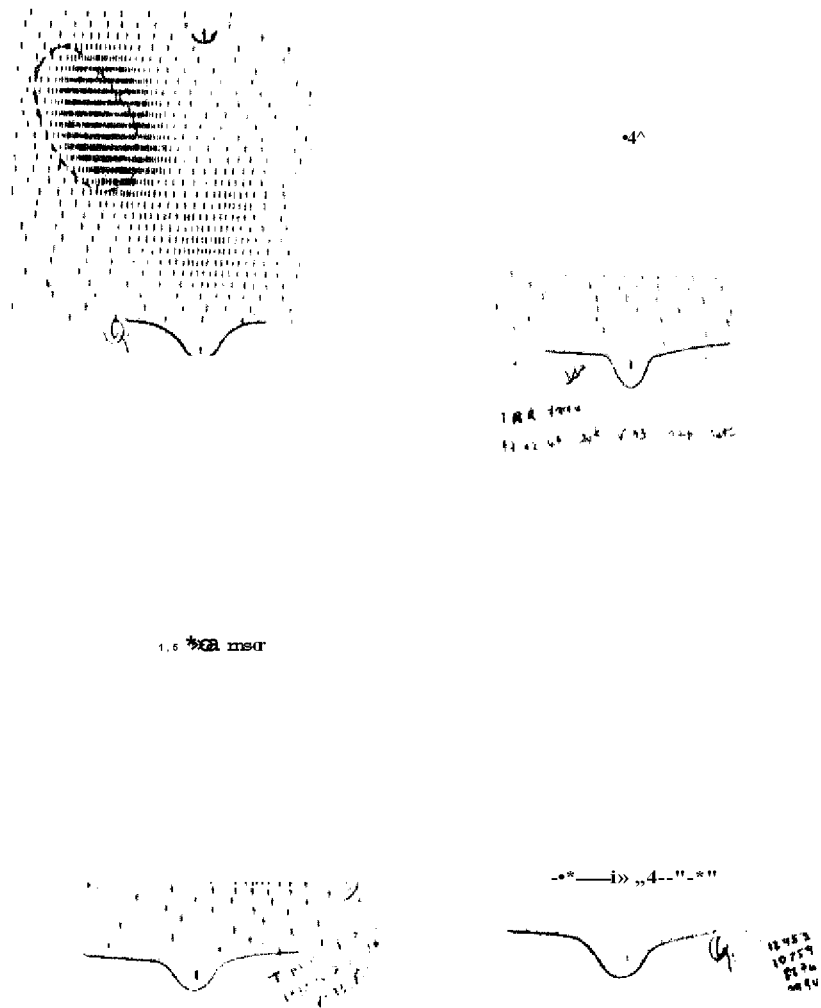


Figura 12s Exemplo de avaliação cintilográfica pós-operatória (3 anos) podendo-se notar a característica "inversão" de imagem.

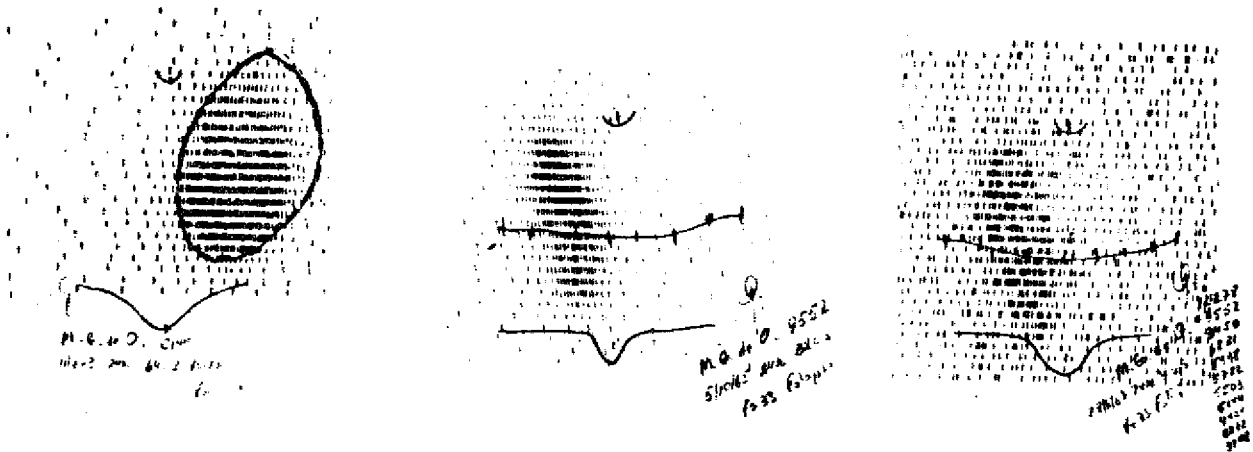


Figura 13: Exemplo de avaliação cintilográfica pós-operatória (4 anos) podendo-se notar a característica "inversão" de imagem.

c KISS PÓS-OP

5,5 UDS PÍS-O7

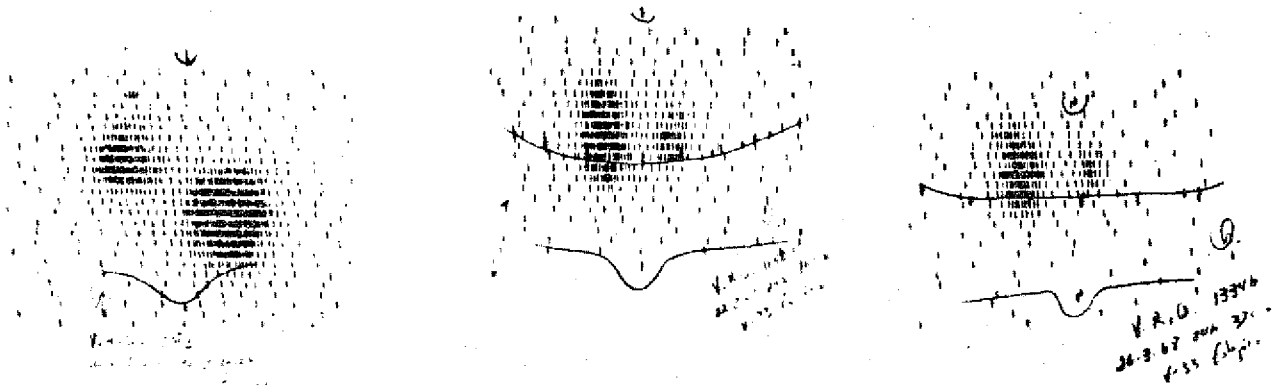


Figura 14: Exemplo de avaliação cintilográfica **pss**-operatoria (5,5 anos) podendo - se notar a característica "inversão" de imagem.

V - CONCLUSÕES E INFERÊNCIAS

A análise do material aqui reunido, apreciada a luz dos elementos de ordem clínica e laboratorial enumerados e criticados nos Capítulos próprios, sugere-nos as conclusões e inferências seguintes:

1) Cintilograficamente é lícito separar um tipo de formação nodular tireoidiana que, pelas suas características de imagem e pelo seu posterior comportamento funcional, apreciado através de provas especiais, constitui uma entidade específica e definida.

As características de identificação desta formação nodular esteiam-se em três aspectos característicos, a saber:

a) aspecto cintilográfico: projeção da formação nodular representada por zona da concentração radioativa significativamente maior que a de qualquer outra área de projeção tireoidiana, constituindo-se, em 83% dos casos, na única imagem registrada,

b) aspecto funcionais quando submetido a provas de **de**pressão e de estímulo da função tireoidiana, o nódulo comporta-se como um tecido irresponsivo aos estímulos emanados de mecanismos reguladores de sua homeostase. Com efeito, suas características de fixação do iodo não se alteram significativamente, nem na vigência da administração de HT exógeno, às quais responde **câ**ticamente o tecido normal, nem na de TSH exógeno, ainda que em doses farmacológicas. **Este** apenas logra demonstrar, pela imagem cintilográfica, a estimulação e o funcionamento do tecido tireoiano não nodular, antes deprimido e com atividade funcional inexpressiva.

c) aspecto clínico; esta forma particular de nódulo acompanha-se de um quadro sintomatológico que pode ser caracteri

zado em nível clínico e laboratorial, em dois Grupos bem definidos? um, incidindo em 34% dos casos e identificável por um quadro de eutireoidismo; outro, representado por 38% dos casos, que se acompanha de tireotoxicose» Um terceiro Grupo, especificamente identificável em termos de parâmetros laboratoriais, e com prevalência de 28%, situa-se entre os dois Grupos extremos»

2) Na dependência das características cintilográficas e funcionais, pode-se definir o NTA como sendo toda formação nodular cervical semiologicamente identificável, que faz corpo com a glândula tireóide e preenche os seguintes requisitos.

a) submetida à cintilografia se projeta como uma área de intensa concentração radioativa, significativamente maior do que qualquer outra circunvizinha ("quente");

b) submetida à prova de depressão da função tireoideia não acusa alterações significativas de seus valores de captação, havendo permanência da imagem cintilográfica; e

c) submetida à prova de estímulo com TSH mostra ao cintilograma, constância ou ligeira diminuição da radioatividade registrada ao nível da projeção nodular e, em contraste, significativo aumento da radioatividade acumulada em outras áreas antes hipocaptantes ou até mesmo ausentes, nas imagens cintilográficas anteriores à prova,

3) A análise da frequência percentual dos sinais e sintomas verificados nos pacientes portadores de NTA facultou-nos a possibilidade de atribuir **pesos** variáveis a cada um **deles**, daí decorrendo a formulação de um índice diagnóstico numérico, representado pela soma dos **pesos** arbitrados para cada sinal e sintoma. O índice, com campo de variação contínuo, em nossos casos, de 2 a 18, permitiu distribuir os doentes em três Grupos A, B e C, com os valores numéricos compreendidos, respectivamente, de 2 a 9, 10 e 11 e 12 a 18; clinicamente, o Grupo A correspondeu aos eutireoi

dianos, o Grupo B aos não classificáveis em termos estritamente clínicos e o Grupo C aos hipertireoidianos» Para aplicação clínica, o índice diagnóstico numérico pode variar de 0 (mínimo) a 20 (máximo), sendo os seguintes, seus elementos constituintes e respectivos pesos: dispnéia aos esforços = +1; emagrecimento = +2; nervosismo = +1; intolerância ao calor = +2; palpitações = +1; aumento da sudorese = +2; astenia = +1; diarreia = +3 ; apetite aumentado = +3; insônia = +2; tremores de mão » +1 e frequência do pulso radial superior a 90 bat/min = +1,, 0 indivíduo portador de NTA será considerado hipertireoidiano, se o índice fôr igual ou maior que 12; eutireoidiano, caso o mesmo se situe aquém ou ao nível de 9 e será duvidoso, se o índice resultar igual a 10 ou 11,,

4) A análise da distribuição dos valores numéricos dos diferentes parâmetros laboratoriais confirma o caráter discriminativo do índice diagnóstico numérico, pois este caracterizou laboratorialmente os três Grupos acima identificados »

Com o intuito de uma mais crítica separação, as diversas provas laboratoriais puderam ser classificadas, segundo seu poder discriminativo, de acordo com o seguinte esquema hierárquicos

a) captação de ^{131}I de 2 horas; b) PB ^{127}I ; c) capta. ~ ^{131}I de 24 horas; d) metabolismo basal; e) colesterolemia total»

5) Cotejando-se as características clínicas e laboratoriais dos pacientes do Grupo A com as dos indivíduos normais, verifica-se que aquelas não diferem destas, a não ser pelas características seguintes que, embora não significativas ao nível de alfa -0,02 são, em seu conjunto, sugestivas de uma diferença de comportamento entre os dois Grupos» Realmente, podemos verificar nervosismo em 91,1% dos casos, palpitações em 70,5% deles, astenia em 61,7% dos pacientes, tremores de mão em 55,8% dos mes-

mos e frequência radial superior a 90 bat/min em 47% dos doentes.

6) Comparando-se o Grupo C com o grupo dos hipertireoidianos por moléstia de Graves (bócio difuso tóxico), sobressaem as diferenças seguintes, de valor para o diagnóstico diferenciais

a) os sintomas em geral são mais nítidos e francos na tireotoxicose causada por nu de Graves;

b) os sintomas ligados à esfera neurovegetativa também preponderam por intensidade e frequência na m, de Graves;

c) os sintomas oculares são sempre ausentes no NTA.

7) A análise dos dados epidemiológicos da população dos NTA como um todo e de seus Grupos, evidencia que é elevada a preponderância da moléstia no sexo feminino (16,6:1), sendo que 41% dos casos ocorreram entre 41 e 50 anos e 80% dos mesmos tiveram incidência compreendida entre 30 e 60 anos.

8) A análise conjunta dos Grupos clínicos, de suas provas laboratoriais, a incidência etária e a observação em função do tempo, sugerem um nexu evolutivo entre os três Grupos clínicos apresentados, no sentido de uma possível e contínua evolução de um para outro, de tal maneira a ser o mais precoce (Grupo A) o precursor biológico do intermediário (Grupo B) e este do derradeiro (Grupo C).

9) O conjunto dos dados de observação clínica e evolutiva, cintilográfica, laboratorial e a análise das provas de controle de manutenção dos mecanismos responsáveis pela homeostase tireoídiana, permitem postular a seguinte interpretação fisiopatológica para os NTAs quer por uma completa autonomia do controle hipofisário, quer por uma anormalmente elevada sensibilidade ao hormônio trófico, haverá uma contínua e incontrolada produção hormonal por parte do NTA, levando a uma necessária redução da produção por parte do tecido tireoídiano paranodular, que-: entraria em

recesso funcional absoluto ou relativo, dependendo do grau de inibição hipofisária obtida a custa do hormônio produzido única ou preferencialmente pelo nódulo»

10) A epidemiologia, as características clínicas de evolução e as laboratoriais permitem concluir pela existência de uma entidade nosológica definida, que se estende anatômica e funcionalmente na presença de um tecido tireoidiano anômalo, com características próprias e tendências evolutivas bem definidas»

11) A aceitação das premissas clínicas, laboratoriais e, principalmente, das de caráter evolutivo, autorizam a adoção de uma definitiva e específica conduta terapêutica que objetiva, essencialmente?

a) a prevenção da ulterior evolução da tumoração com suas consequências físicas de comprometimento pela compressão das estruturas vizinhas;

b) a possível evolução funcional para a tireotoxicose»

12) A solução mais racional para o preenchimento dessas duas finalidades é a exérese cirúrgica do tecido nodular (nodulectomia), que se recomenda pela facilidade de sua execução técnica, pela pronta evolução e pelo diminuto risco em relação à actinoterapia, reservando-se esta a pacientes portadores de mau risco cirúrgico»

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - ALLAND, A» - Contribution à l'étude des nodules thyroïdiens sécrétants- autonomes. Thèse Médecine, Marseille, 1965,
- 2 - ALLEN, H.C»; KELLY, F.J. & GREENE, J.,A. - Observations on the nodular-thyroid gland with the Gammagraph J. Clin. Endocrinol. & Metab. 12s 1356, 1952,
- 3 - ATTIE, J.N,, - The use of radioactive iodine in the evaluation of the thyroid nodules» Surgery 47s 611, 1960»
- 4 - BARBIERI, L.L.; VANCINI, B,, | PUDDU, P,,; MANARESI, A. & CIVIERO, G» - Diagnosi differenziale dei noduli tiroidei "caldi" com le prove del TSH e della triiodotironinao Folia Endocrinolo 17s 277, 1964»
- 5 - BARKER, S.B.s. HUMPHREY, M.I. & SOLEY, M.H. - The clinical determination of protein-bound iodine, Jo Clin» Invest. 30§ 55, 1951o
- 6 - BASCHIERE, I.,; PAVONI, P. & SEMPREBENE, Lo - La scintiligrafia associata alia stimolazione tireotropinica nella diagnosi differenziale fraadenoma funzionante e malformazioni tiroidee. Minerva Nucl» 7s 169, 1963»
- 7 - VON BASEDOW, C.A. - Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle» Wchnserhr fodogeso Heilk, 6s 197, 1840 in Werner, S.C. - The thyroids A fundamental and clinical text - Harper & Row Publishers, 2 ed., p.7 , New York, 1962.
- 8 - BEAUMONT, J,,J,, - Les nodules thyroïdiens sécrétants autonomes (63 cas) Thèse Médecine, Marseille, 1964.
- 9 - BERGER, M. - L'adénome thyroïdien toxique. Intérêt de l'exploration a l'iode radioactif. Lyon Med 213s 5, 1965.
- 10 - BERTOLOTI, A. - Hyperfunctioning adenoma of the thyroid gland» Diagnostic use of radioiodine and anatomoclinical observationSo Tumori 52s 75, 1966,,

- 11 - BOOTHBY, W»H, - Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism (thyrotoxic adenoma), History of the recognition of this disease, as a clinical entity-a study of the symptomatology with basal metabolic rates, *Endocrinology* 5s 1, 1921,
- 12 - BRAKIER, T.; DUMONT, M,; LEGRAND, J, & MERCHIE, G,, - Toxic thyroid adenoma, *Ann, Endocr, (Paris)* 23s 621, 1962,
- 13 - CARAWAY, W.T, & FANGER, H, - *Am, J, Clin, Pathol,* 25s 326 , 1955,
- 14 - CARDOSO, Á, - Comunicação Pessoal,
- 15 - CASSEN, **Bo**; CURTIS, L,; REED, **Co** & LIBRY, R,, - Instrumentation of I used in medical studies» *Nucleonics* 9s 46, 1951,
- 16 - CINTRA, **AoBoU**, - Sumula crítica sobre as aplicações do radio iodo ã clínica das afecções da tireóide. Em *Coloquio sobre a Tireóide*, p. 419, Instituto de Biofísica da Universidade do Brasil, Rio de Janeiro, 1961,
- 17 - CONTE, N. & ZILIOOTTO, D. - La diagnosi dell'adenoma tossico mediante scintigrafia con radioiodo» *Acta Isotópica* 4s 197, 1964,
- 18 - COPE, O,; RAWSON, R,W,, & McARTHUR, J,W,, - The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid, *Surg, Gynaecol, Obst.* 84s 415, 1947,
- 19 - DÉCOURT, J,; DE GENNES, J,L, & JUNGERS, **Po** - Les difficultés diagnostiques de l'adénome toxique thyroïdien illustrées par une observation exemplaire» *Rev» Franc, Endocri. Clin,*s 2 s 381, 1961,
- 20 - DÉCOURT, J,,; SAVOIE, J.C; DE GENNES, J,L,, & JUNGERS, P, - L'adénome thyroïdien toxique, a la lumière des explorations par l'iode radioactif. Étude de 24 observations. *Sem. Hop. Paris,* 36s 3323, 1962.
- 21 - DE GENNES - Les adénomes thyroïdiens toxiques» *Revue du Praticien* 13s 2379, 1963,
- 22 - ENGBRING, N,H,; LENNON, E.J, & ENGSTROM, W. - The diagnosis and treatment of toxic nodular goiter. *Postgrad Med.* 29s57, 1961,

- 23 - FLAJANI, G. - Osservazione LXVIIIs Sopra un tumor freddo nell' anterior parte del cotto detto broncocele, in Collezione d' Osservazioni e Riflessioni di Chirurgia, G. Flajani, vol. 3, S. Michèle A. Ripa Presso Lino Contedini, Rome, 1802, p„ 270 in Means, J.H.; De Groot, L.J. & Stanbury, J.B. - The thyroid and its diseases, Me Graw-Hill Book Company, Inc., 3ed., p. 205, New York, Toronto, London, 1963.
- 24 - GARGILL, S„L. & LESSES, M„F„ - Toxic nodular goiter. In diseases of thyroid gland, p. 964, 1955»
- 25 - GILBERT-DREYFUS - Les adénomes toxiques de la thyroïde. Rev. Roumaine Endocr. 2s 245, 1965.
- 26 - GIUSTINA, G.; VALENTINI, F.; LODESERTO, A.; CANTALAMESSA, L.; BEVACQUA, V. & VALLINO, F„ - Utilita e limiti délia prova di inibizioni funzionale tiroidea con triiodotironina nella diaj» nosi dell'ipertiroidismo» Folia Endocr. (Roma) 18s 7, 1965.
- 27 - GODWIN, W.E.; BAUER, F.K.; BARRETT, T.F» & CASSEN, B. - A
131
method using I for the determination of abnormal throid morphology, Am. J, Roentgenol. 68s 963, 1952.
- 28 - GRAVES, R.J. - Clinical lectures, London Med. & Surg. J.(Part II), 7s 516, 1835 in Werner, S.C. - The thyroids A Fundamental and Clinical text- Harper & Row Publishers, 2 ed., p. 7, New York, 1962.
- 29 - GREENE, R. - On single "hot" nodules of the thyroid gland. J. Endocr. 33s 537, 1965.
- 30 - GREER, M.Â. & ASTWOOD, E.B. - Treatment of single goiter with thyroid J. Clin. Endocr. 13s 1312, 1953.
- 31 - HALES, I.I COWIE, G» | MYHILL, J. & REEVE, T. - Autonomous functioning nodules and thyrotoxicosis. Med. J. Aust. Is 198, 1967.
- 32 - HORST, W.j ROSLER, H.; SCHNEIDER, C. & LABHART, A. - 306 cases of toxic adenomas clinical aspects, findings in radio-iodine diagnostics, radiochromatography and histology, results of 1-131 and surgical treatment. Journ.Nucl. Med. 8s 515,1967.

- 33 - KAHN, A. & COGAN, S.R. & BERGER, S. - L'iodoprotéine circulante chez deux malades présentant des nodules thyroïdiens autonomes. *JoClin. Endocr.* 22s 17, 1962»
- 34 - KIEFFER, J. - Comunicação pessoal.
- 35 - KIEFFER, J.; GNECCO, O.; COELHO, A.S.; THOM, A.F.; ZANCANER, W. & PIERONI, R. - Características tireoidianas cintilográficas em 10 000 tireogramas. Primer Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear p. 29, Lima, Peru, oct. 1966.
- 36 - KNUDTZON, K. - On exophthalmometry's result of 724 measurements with Hertel's exophthalmometer on normal adult individuals. *Acta Psychiato et Neurol.*, 24s 523, 1949.
- 37 - KUHL, D.E.; CHAMBERLAIN, R.H.; HALE, J. & GORSON, R.O. - A high-contrast photographic recorder for scintillation counter scanning. *Radiology* 66s 730, 1956,
- 38 - LEMARCHAND-BÉRÂUD, T.; FELBER, J.P. & VANNOTTI, A. - Développement d'une méthode radioimmunologique pour la détermination de la thyrostimuline, *Schwela, Med, Wschr.* 95s 772, 1965,
- 39 - LISSITZKY, S.; BISMUTH, J. & ROLLAND, M. - Separation des composés iodés du sérum et de la thyroïde par filtration sur gel de dextrane (sephadex). *Clin. Chim, Acta*, 7s 183, 1962,
- 40 - LOBO, L.; ROSENTHAL, D. & FRIEDMAN, J. - Evolution of autonomous thyroid nodules. The fifth international thyroid conference (Rome) 1965. *Current Topics in thyroid research*, Acad. Press Inc, New York London, p. 892. 1965,
- 41 - LOMONACO, D.; OLIVEIRA, H.L.; KIEFFER, J. & PIERONI, R. - Abnormal regulation of thyroid function in patients with chronic Chaga's disease. *Acta Endocrinol*, 53s 162, 1966,
- 42 - McCORMACK, K. & SHELINE, G.E. - Long term studies of solitary autonomous thyroid nodules, *J, Nucí, Med*, 8s 701, 1967.
- 43 - MILLER, J.M.; HORN, R.C. & BLOCK, M.A. - The evolution of toxic nodular goiter. *Arch. Intern. Med*, 113s 72-88, 1964.

- 44 - MILLER, J.M, & HAMBURGER, J., L - The thyroid scintigrams the hot nodule Radiology 84s 66, 1965,
- 45 - MILLER, J.M. & BLOCK, M.A, - The autonomous functioning thyroid nodule (therapeutic considerations). Arch, Surg, 96s 386-K.i, 1968,
- 46 - MINOZZI, M.; FAGGIANO, M»; COLIGIANNI, A. & ORIO, F., - Applicazione dell'analisi delle funzioni discriminanti alia diagnostica funzionale tiroidea fra soggetti affetti da gozzo normofunzionante (208 casi) ed ipertiroidi (178 casi) Folia Endocr, (Roma), 17s 348, 1964,
- 47 - MOLNAR, G.D.; WILBER, R.D.; LEE, R.E.; WOOLNER, L.E, & KEATING, F.R., - On the hyperfunctioning solitary thyroid nodule. Mayo Clin. Proc. 40s 665, 1965.
- 48 - NAVEIRO, R. - Algunas consiceraeiones sobre el adenoma toxico de Plummer, Sem, Med. 40s 524, 1945.
- 49 - NICOLAU, W.; LUTHOLD, W.W. & CINTRA, A.,B,U, - Iodemia proteica. Estudo do método de Barker, Modificações introduzidas e resultados. Rev, Paul. Med, 56s 471, 1960,
- 50 - NICOLAU, W.; ASSIS, L.M, ; RAVAGLIA, C. j LUTHOLD, W,s COELHO NETO, A,A,; BLOISE, W.,; PIERONI, R.R, & CINTRA, A,B,U, - Estudo da Iodemia proteica em disfunções tireoidianas e suas correlações com outros parâmetros laboratoriais „ Trabalho em fase de publicação,
- 51 - OBERDISSE, K., - Die hyperthyreose, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, 66_ Congresso Wiesbaden J.,F, Bergman, München 1961,
- 52 - ODELL, W.Do j WILBER, J,F, & PAUL, W.E. - Radioimmunoassay of human thyrotropin in serum. Metabolism 14s 465, 1965,
- 53 - PAPALIA, D.,; CASALE, P., & MOTTA, L., - Problem! diagnostici in tema di tireopatie nodulari iperfunzionanti, Folia Endocr. (Roma) 19s 66, 1966.
- 54 - PAVONI, P. - La diagnosi scintigrafia delle iperplasie nodulare della tiroide, II Policlinico 71s 1341, 1964.

- 55 - PARRY, C.H. - Collections from the unpublished papers of the late Caleb Hilliel Parry, vol., 2, p. Ill, London, 1825 in Werner, S.C. - The Thyroids A fundamental and clinical text - Harper & Row Publishers, 2 ed., p. 7, New York, 1962,,
- 56 - PERLMUTTER, M. & SLATER, S.L., - Therapeutic implications of the avidity of solitary nodules for I-131, J. Clin., Endocr. Metab. 15s 835, 1955.
- 57 - PERLMUTTER, M. & SLATER, S.L. - Use of thyroid hormone to differentia between hyperthyroidism and euthyroidism, J.A, M.A. 158; 718, 1958,,
- 58 - PETERS, **J o P.** & MAN, E.B. - The significance of serum cholesterol in thyroiddisease. J. Clin, Invest. 29s 1, 1950.
- 59 - PIERONI, R.R.; KIEFFER, J.; COELHO, A.; WAJCHENBERG, B.L.; NICOLAU, W.; LUTHOLD, W.W.; BLOISE, W.,; GNECCO, O.,; MACHADO, M.M.; TOLEDO, A.C.; DA ROSA, 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.
- 60 - PITTMAN, C.S. & BARKER, S.B. - Calorigenic effects of some thyroxine analogues on intact animals and on excised tissues J. Clin. Invest. 41s 696, 1962.
- 61 - PLUMMER, H.S. - The clinical and pathological relationship of simple and exophtalmic goiter. Am. J. Med. Soc. 146s 790 1913.
- 62 - PLUMMER, H.S. - The function of the throid normal abnormal, Tr. A. Am., Physicians 31s 128, 1916.
- 63 - PLUMMER, H.S. - The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue. Tr. A. Am. Physicians 43s 159, 1928,
- 64 - QUERIDO, A. & STANBURY, J.B. - Types of hypothyroidism differentiated by response to TSH, J. Clin. Endocrinol. 101 1192, 1950.
- 65 - RODRIGUES, J.; **LCbO**, L.C.G.; FIGUEIREDO, J.C. & BANDEIRA, R. 0 tireograma no estudo dos bocios nodulares. Em Coloquio sf

- bre a Tireóide, p. 285, Instituto de Biofísica da Universidade do Brasil, Rio de Janeiro, 1961«
- 66 - ROUALLE, H.L.M. - The solitary thyroid nodule and thyrotoxicosis **Brito J. Surgo** 36s 312, 1949,
- 67 - SAVOIE, **João** - Étude clinique et biologique de quarante-trois cas d'adénome toxique thyroïdien« Rev. Fran. Études Clin. Biol. 6; 263, 1961.
- 68 - SHAHANI, S.N.; GANATRA, R.D.; SHARMA, S.M.; RAMANATH, P. ; BAGWE, B.A.; DESAI, K.B. & ANTIA, F.P. - Thyroid scanning in diagnosis of toxic nodular goiter. Arch. Surg. 96s 798, 1968.
- 69 - SHELINE, G.E. & McCORMACK, K. - Solitary hyperfunctioning thyroid nodules, J. Clin. Endocr. 20s 1401, 1960.
- 70 - SHIMAOKA, K. - Toxic adenoma of the thyroid with triiodothyronine as the principal circulating thyroid hormone. Acta Endocrinol. 43s 285, 1963.
- 71 - SKILLERN, P.G.; McCULLACH, E.P. & CLAMERN, M. - Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism caused by a hyperfunctioning thyroid adenoma. Arch. Int. Med. 110s 888, 1962.
- 72 - TOVAR, E.; MURPHY, Q.B. & MAISTERRENA, J.A. - Nodulo tireoideo con función autónoma. Diagnóstico y terapéutica clínica Rev. Invest. Clin. 16s 313, 1964.
- 73 - UTINGER, R.D. - Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin J. Clin. Invest, 44s 1277, 1965.
- 74 - VAGUE, J.; SIMONIN, R.; CODACCIONI, J.L.; BERNARD, P.; MILLER, G.; NICOLINO, J. & HARTER, M. - Problèmes diagnostiques et de traitement posés **par** les nodules thyroïdiens chauds. Ann. Endocrinol. 23s 732, 1962.
- 75 - VAGUE, J.; SIMONIN, R.; BERNARD, P.; CODACCIONI, J.L.; MILLER, G.; HARTER, M.; & BOYER, J. - Adénomes toxiques thyroïdiens. Experiences personnelle. Marseille Med. 100; 62, 1963.
- 76 - 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.

- 77 - VAGUE, J.; SIMONIN, R.; ALLANT), A.; LIEUTAUD, R. ; MILLER, G. & HARTER, M. - Le nodule thyroïdien sécrétant autonome at* stade isofixant non inhibiteur. Stade initial de', l'adénome toxique de Plummer (trois observations anatomo-cliniques). Ann Endocrinol. (Paris) 28s344, 1967.
- 78 - WERNER, S.C. - A new and simple test for hyperthyroidism
131
employing L-triiodothyronine and the 24 hour I uptake method, Bull. N.Y. Acad. Med. 31s 137, 1955.
- 79 - WERNER, S.C. - Serum cholesterol and total serum lipids. The Thyroid p. 155, Hoeber Medical Book, 2ed«, 1962.
- 80 - ZECCHIN, R. & PRIA, Dalla M. - L'adenoma tossico tiroideo Min. Med. 57s 4242, 1966.
- 81 - ZILIOOTTO, D.; CONTE, N. & CANDELLARI, C. - L'adenoma tossico della tiroide. Folia End. 19s76, 1966.

VII - a p B n d i c e

OBS RVAi,;> do OOu<Tt,- dt. IIREÓDa

Departamento de Cirurgia do H-jspital da* ClínicaB
da Fr.ouidi.de do Kulicina da Uni-onil da do São Paulo

DATA da 1* COMSIIAt

DIAG.,60TIC0

Provisorioi_____

Definitlvei_____

ID-HT IF.CACXO

Horaol _____ Rogl _____ Pront.

Idcikai _____ Sexo- _____ Cori _____ Preoodoacla atuei_____

Procedência r-not&t

AMA-ti-Sj

Historial_____

Sintom&a du oomoroiaãoi diafonia_____diarnéir.* disflagla

tosco _____

Sintoua» du hip~rtiruoidianoi n.rvosismo _____ frenor-a _____ ur.-agro-

oin^nto _____ iüsôni: _____ crtlor pela oorpa _____ palpita

çívjB _____ ffidor.au _____ fraquotg _____ dlcxróia

d13s-norr'ir'z _____ aumento do ar^otltg

Sintonia» do hipof.r itir oidlsnoi c*.nbri» _____ fornlp;~m..nto_____

_____ f r ,qu 2 _____

IBT-RR 001.1 ÍK10 - A,T»____>_ifi_S

v/JU, F.31C0 G ^ > -

_t.do , -or..l _____ Tipo constitucional _____ :ucoaua

_____ P.A _____ z _____ ^ _____ Tra _____

* .H. _____

I - Ficha Cj_ín.lcju^drfm1 Tfldw-

r ~ ~_i

