

MILENA BRAGA

**TRATAMENTO DE NÓDULOS AUTÔNOMOS E CÍSTICOS DA
TIREÓIDE COM INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná

CURITIBA
1998

MILENA BRAGA

**TRATAMENTO DE NÓDULOS AUTÔNOMOS E CÍSTICOS DA
TIREÓIDE COM INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

Orientadora: Prof^a Dra. Doris Rosenthal
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Co-orientador: Prof. Dr. Hans Graf
Universidade Federal do Paraná

Examinadores: Prof^a Dra. Doris Rosenthal
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Geraldo Medeiros-Neto
Universidade São Paulo

Prof. Antonio Carlos L. Campos
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 25 de Setembro de 1998

Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena
Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu

(Fernando Pessoa, *Mar Português*)

Dedico esta realização aos meus pais,
Marli e João Carlos, com quem aprendi
a importância do trabalho e da busca pelo
conhecimento, e às minhas irmãs, amigas e
companheiras, Larissa e Andresa.

AGRADEÇO...

... especialmente ao meu professor, orientador e amigo, **Dr. Hans Graf**, principal influência na minha formação profissional, por todas as chances que me oferece e pela confiança que deposita em mim e no meu trabalho;

... ao principal responsável pela realização da parte prática deste trabalho, **Dr. Marcus Adriano Trippia**, pelas horas dispensadas, pelo trabalho de pesquisa, pela dedicação e responsabilidade na realização da ultra-sonografia dos pacientes;

... ao amigo **Dr. Eduardo Tomimori**, pelos ensinamentos sobre a técnica de aplicação do etanol e biópsia guiada, pelos artigos de revisão, pela boa vontade sempre e principalmente, por acreditar no meu trabalho;

... à amiga **Rosalinda Camargo**, pelo tempo dispensado com esclarecimentos, pelos ensinamentos e pela eterna paciência;

... à Banca Examinadora da Defesa de Dissertação, **Profs. Drs. Doris Rosenthal, Geraldo Medeiros-Neto e Antonio Carlos L. Campos**, pelas críticas que ajudaram na lapidação final deste trabalho;

... ao Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, particularmente ao **Dr. Lineu César Werneck** pela chance oferecida;

... a todos que gentilmente me encaminharam os pacientes para a realização deste trabalho, **Dr. Luiz de Lacerda Filho, Dra. Rosa Maria Vargas, Dra. Monica Kastrup, Dra. Salma Ali El Chab, Dra. Adriane Rodrigues, Dra. Luciana Pechmann, Dra. Fátima Sandmann Afonso, Dr. Maurício Ramos;**

... aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, **Dra. Vivian, Dra. Flávia, Dra. Gislaíne e Dr. Luiz Carlos Woelner**, pelo trabalho e pelo empréstimo do *freezer* para estocagem do material;

... ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo estudo citopatológico, particularmente à **Dra. Teresa Cristina Cavalcanti** pela discussão de alguns dos casos;

... à farmacêutica **Dra. Claudia Morikawa** que muito no início, enquanto o trabalho ainda era um projeto, se dispôs a ajudar na pesquisa farmacológica e na busca de locais para manipulação das ampolas de etanol;

... ao amigo **Dr. Cesar Luiz Boguszewski** pelas críticas e sugestões valiosas nas vésperas da apresentação da dissertação;

... aos meus pais, **João Carlos e Marli Braga**, pelas horas dispensadas na revisão do trabalho e pelas valiosas sugestões;

... à minha irmã **Dra. Larissa Braga** e ao meu cunhado, **Dr. Hugo Rocha Narciso**, pelos ensinamentos sobre ultra-sonografia;

... à minha irmã **Dra. Andresa Braga**, pelo tempo dispensado na procura de artigos e pela projeção de slides durante a dissertação;

... à **Dra. Solange Santos**, pelas contribuições indiretas na realização do trabalho;

... à Especialidade de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, **Dr. Edgard Niclewicz**, **Dr. Luiz Antonio Hungria de Camargo**, **Dr. Henrique L. Suplicy**, **Dra. Rosângela R. Réa** por oferecerem seus conhecimentos e participarem indiretamente na minha formação profissional;

... a todos os pacientes que se dispuseram a experimentar esta nova forma terapêutica e concordaram em retornar nos períodos de reavaliação;

... ao Ministério da Educação e Cultura, divisão Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade de receber a bolsa de estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ADENOMAS TÓXICOS DA TIREÓIDE

2.1.1. Generalidades

2.1.2. Incidência

2.1.3. Fisiologia

2.1.4. Aspectos morfológicos

2.1.5. Fisiopatologia

2.1.6. Estudos de imagem (ultra-som e cintilografia)

2.1.7. Incidência de lesões malignas, estadiamento clínico e cintilográfico

2.1.8. Quadro clínico

2.1.9. Tratamento

2.1.9.1. Antitireoideanos

2.1.9.2. Cirurgia

2.1.9.3. Iodo Radioativo

2.2. NÓDULOS CÍSTICOS

2.2.1. Generalidades

2.2.2. Incidência de lesões malignas

2.2.3. Diagnóstico

2.2.4. Quadro Clínico

2.2.5. Tratamento

2.3. ETANOL E NÓDULOS DA TIREÓIDE

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. AMOSTRA

3.2. ANÁLISE CITOPATOLÓGICA

3.3. ULTRA-SONOGRAFIA

3.4. EXAMES LABORATORIAIS

3.4.1. Nódulos autônomos

3.4.2. Nódulos císticos

3.5. TERMO DE CONSENTIMENTO E APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA

3.6. TÉCNICA

3.6.1. Etanol

3.6.2. Escleroterapia para os nódulos autônomos – técnica

3.6.3. Escleroterapia para os nódulos císticos - técnica

3.7. TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

4. RESULTADOS

4.1. SINTOMAS IMEDIATOS E TARDIOS

4.2. NÓDULOS AUTÔNOMOS

4.2.1. Aspecto do nódulo à ultra-sonografia

4.2.2. Citopatologia

4.2.3. Número de sessões e volume de etanol

4.2.4. Modificações no volume dos nódulos

4.2.5. Níveis de T3 total e T4 total

4.2.6. Níveis de TSH

4.2.7. Mapeamento cervical antes e após escleroterapia

4.3. NÓDULOS CÍSTICOS

4.3.1. Número de sessões, volume de etanol e aspecto do líquido aspirado

4.3.2. Modificação no volume dos nódulos

4.3.3. Citopatologia

4.3.4. Níveis de T3 total, T4 total e TSH

4.3.5. Mapeamento cervical antes e após a escleroterapia

5. DISCUSSÃO

6. CONCLUSÕES

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LISTA DE TABELAS

1. SINTOMAS IMEDIATOS E TARDIOS PÓS-ESCLEROTERAPIA COM ETANOL EM NÓDULOS AUTÔNOMOS E CÍSTICOS.
2. NÚMERO DE SESSÕES DE ESCLEROTERAPIA PARA OS NÓDULOS AUTÔNOMOS E VOLUME TOTAL DE ETANOL INJETADO COMPARATIVAMENTE AO VOLUME BASAL DO NÓDULO.
3. NÓDULOS AUTÔNOMOS: REDUÇÃO VOLUMÉTRICA 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
4. NÓDULOS AUTÔNOMOS: VALORES DE T3 (em ng/dl) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS TRATAMENTO.
5. NÓDULOS AUTÔNOMOS: VALORES DE T4 TOTAL (em $\mu\text{g/dl}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
6. NÓDULOS AUTÔNOMOS: VALORES DE TSH (em $\mu\text{UI/ml}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS TRATAMENTO.
7. NÓDULOS AUTÔNOMOS: MAPEAMENTO CERVICAL COM ^{131}I NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
8. NÓDULOS CÍSTICOS: ASPECTO DA LESÃO E DO LÍQUIDO ASPIRADO.
9. NÓDULOS CÍSTICOS: NÚMERO DE SESSÕES, VOLUME TOTAL DE ETANOL INJETADO EM COMPARAÇÃO AO VOLUME INICIAL DO NÓDULO E VOLUME FINAL.
10. NÓDULOS CÍSTICOS: VALORES DE T3 TOTAL (em ng/dl) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO.

11. NÓDULOS CÍSTICOS: VALORES DE T4 TOTAL (em $\mu\text{g/dl}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO
12. NÓDULOS CÍSTICOS: VALORES DE TSH ($\mu\text{UI/ml}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1. NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA REDUÇÃO VOLUMÉTRICA NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
2. NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T3 TOTAL (em ng/dl) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
3. NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T4 TOTAL (em µg/dl) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
4. NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TSH (em µUI/ml) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
5. NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA REDUÇÃO VOLUMÉTRICA COMPARATIVAMENTE AOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
6. NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T3 TOTAL (em ng/dl) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.
7. NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T4 TOTAL (em µg/dl) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.

8. NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TSH (em $\mu\text{UI/ml}$) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AMPc – monofosfato cíclico de adenosina
- ^{131}I – iodo radioativo 131
- dl – decilitro
- G – Gauge
- mCi – milicuries
- μg – micrograma
- ml – mililitro
- mm- milímetro
- μUI – micro-unidade internacional
- ng – nanogramas
- no. – número
- P.A. – para análise
- T3 – triiodotironina
- T4 – tetraiodotironina ou tiroxina
- TRH – hormônio liberador do hormônio tireoestimulante
- DP – desvio padrão

RESUMO

Submetemos 13 pacientes (nove pacientes com nódulos císticos e quatro com nódulos autônomos de tireóide) a tratamento com aplicação percutânea de etanol a 99%, guiada por ultra-sonografia, e acompanhamos estes pacientes pelo período de 6 meses. Não observamos a ocorrência de complicações maiores durante ou após o tratamento, porém em todos os casos houve queixa de dor e/ou desconforto após a aplicação do etanol. Obtivemos redução volumétrica importante tanto para os nódulos autônomos (média 67,9%) quanto para os nódulos císticos (86,9%). Não houve diferença significativa entre os valores séricos basais de T3 total, T4 total e TSH em comparação a 6 meses após o tratamento para os pacientes com nódulos císticos. Houve redução dos valores séricos de T3 total e T4 total e elevação dos níveis de TSH para os pacientes com nódulos autônomos, demonstrando a efetividade do tratamento. A persistência do TSH suprimido em uma das pacientes com nódulo autônomo que recebeu um volume de etanol inferior ao volume total do nódulo sugere que os melhores resultados são obtidos quando se utiliza um volume semelhante ao volume total do nódulo. Concluímos que a escleroterapia com etanol para nódulos autônomos e císticos da tireóide é uma excelente forma de tratamento, com poucos riscos e resultados efetivos em período de seguimento de seis meses.

ABSTRACT

Thirteen patients (nine with cystic and four with autonomous thyroid nodules) were submitted to ultrasound guided percutaneous ethanol injection with 99% ethanol and followed for six months. Major complications did not occur during the treatment period or after, but all patients complained of pain and/or discomfort after ethanol injection. Volume shrinkage was remarkable in both groups: 67.9% for autonomous lesions and 86.9% for cystic nodules. There were no differences between total T3 and T4 before and after treatment for cystic nodules. Reduction in serum total T3 and T4 values and increase in serum TSH were observed in the autonomous lesion group, showing the effectiveness of the treatment. The sustained suppression of TSH in one of the patients with autonomous lesion who received less ethanol than the calculated nodule volume, suggests that the best results occur when using an ethanol volume equal to the nodule volume. We conclude that ethanol sclerotherapy for autonomous and cystic thyroid nodules is a low risk, effective treatment in a follow-up period of six months.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A injeção percutânea de substâncias esclerosantes surgiu, inicialmente, como uma alternativa à intervenção cirúrgica para os nódulos autônomos da tireóide e, posteriormente, para os nódulos císticos. A tentativa de realizar um tratamento menos agressivo estimulou a pesquisa de alternativas cada vez mais efetivas para este fim e vários agentes esclerosantes foram utilizados com resultados os mais variados.

A idéia de utilizar o etanol no tratamento de tumores sólidos e císticos em humanos foi inspirada em trabalhos experimentais em cães, nos quais se demonstrou a efetividade em produzir ablação renal e poupar o restante dos órgãos. Em seguida, passou-se a utilizar o mesmo tipo de álcool para humanos, inicialmente para tratamento de lesões renais, e posteriormente, para tratamento de diversas outras patologias. Atualmente, a injeção percutânea de etanol é amplamente utilizada, com resultados excelentes e poucas complicações.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia do tratamento de nódulos autônomos e císticos da tireóide com injeção percutânea de etanol, assim como observar possíveis complicações decorrentes desta forma de tratamento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ADENOMAS TOXICOS DA TIREÓIDE

2.1.1 Generalidades

Os adenomas tóxicos da glândula tireóide são lesões nodulares com produção autônoma de hormônios tireoideanos (T3 e T4) nas quais não se observa o controle habitual pelo hormônio tireoestimulante (TSH).

A descrição de dois tipos distintos de patologias levando ao hipertireoidismo foi feita pela primeira vez por Henry PLUMMER em 1913, baseada em observações clínicas e histopatológicas. PLUMMER descreveu as diferenças principais entre o hipertireoidismo causado por “bócio não-hiperplásico” (posteriormente identificado como bócios multinodular e uninodular tóxicos) e aquele causado por “bócio hiperplásico” (bócio difuso tóxico ou Doença de Graves). As principais diferenças clínicas observadas foram a ausência de manifestações oculares e a precedência, em muitos anos, do aparecimento do bócio em relação ao aparecimento das manifestações clínicas, no primeiro. Coube a GOETSCH em 1918 a observação de que os bócios multinodulares tóxicos e os adenomas tóxicos eram entidades patológicas diferentes (GOETSCH, 1918, apud HAMBURGER, 1987).

2.1.2 Incidência

A incidência de hipertireoidismo por nódulos autônomos é bastante variável sendo maior nas regiões de deficiência crônica de iodo. Nos Estados Unidos, a frequência de nódulos autônomos encontrados em pacientes referidos a um serviço de tireóide varia de 0,9 a 1% (HAMBURGER, 1980). No Brasil, a incidência varia de 2,4% a 6,2% (LOBO, ROSENTHAL e FRIDAMAN 1965; FERRAZ, MEDEIROS-NETO, TOLEDO e KIEFFER 1972).

2.1.3 Fisiologia

O mecanismo normal de produção hormonal na tireóide envolve um controle hipotalâmico-hipofisário. O peptídeo TRH é produzido inicialmente nos núcleos supra-ópticos e para-ventriculares e armazenado na eminência mediana do hipotálamo. Ao ser liberado na circulação porta-hipofisária exerce um efeito estimulatório sobre a síntese e liberação do TSH na hipófise anterior, ligando-se ao seu receptor específico na superfície das células foliculares, onde através da ativação de proteínas G específicas (Gs e Gq), desencadeia o início da via da adenil-ciclase e a via da fosfolipase-C, levando à proliferação e à diferenciação das células foliculares (SCANLON e TOFT, 1996; LARSEN e INGBAR, 1992).

Em um sistema clássico de *feed-back* negativo, os hormônios tireoideanos inibem a síntese de TSH diretamente a nível hipofisário e indiretamente a nível hipotalâmico através da inibição na produção do TRH (WONDISFORD e MAGNER, 1996; LARSEN e INGBAR, 1992).

2.1.4 Aspectos morfológicos

Os adenomas tóxicos da tireóide são lesões friáveis, de aspecto macio, que apresentam focos freqüentes de hemorragia ou fibrose central com calcificações. São circundadas por uma cápsula fibrosa completa, havendo distinção clara entre a arquitetura dentro e fora da cápsula. O tecido normal adjacente ao nódulo se encontra, na maioria dos casos, comprimido e o restante da glândula apresenta aspecto normal ou atrófico (ROBBINS, 1986; HAY e MORRIS, 1996).

À análise citológica mostra numerosas células foliculares dispostas em micro ou macrofoliculos em uma matriz acelular ou em alguns casos, hialina, com pouco ou nenhum colóide (ORELL, 1997).

2.1.5 Fisiopatologia

Em alguns estudos realizados com nódulos autônomos, observou-se a ocorrência de mutações somáticas em locais variáveis do receptor do TSH presente na superfície das células foliculares, desencadeando mecanismos de estimulação permanente da cascata do AMPc, levando a um efeito de crescimento das células, com a formação de uma região nodular e estimulação mantida da produção hormonal (VAN SANDE, PARMA, TONACCHERA, SWILLENS, DUMONT e VASSART, 1995; PORCELLINI, CIULLO, LAVIOLA, AMABILE, FENZI e AVVEDIMENTO, 1994; PASCHKE, TONACCHERA, VAN SANDE, PARMA e VASSART, 1994; HAY e MORRIS, 1996).

A produção hormonal autônoma, mesmo que em proporções reduzidas leva ao mecanismo de *feed-back* negativo, com supressão da produção de TSH, com conseqüente redução na estimulação do tecido normal adjacente ao nódulo, que apresenta redução na sua função à medida que aumenta a produção de T3 e T4 pelo nódulo.

2.1.6 Estudos de imagem (ultra-som e cintilografia)

A avaliação ultra-sonográfica dos nódulos autônomos permite a visualização de uma região nodular bem definida, circundada por uma cápsula fibrosa representada por um halo hipocóico ao redor do nódulo. Frequentemente visualizam-se algumas regiões císticas no interior dos nódulos, correspondentes às regiões de hemorragia descritas anteriormente, conforme demonstrado por HAMBURGER (1975) em uma avaliação de 33 pacientes com nódulos autônomos tóxicos, onde 16 (48%) apresentavam regiões de formação cística.

GOETSCH descreveu os nódulos autônomos como regiões de elevada proliferação celular, friáveis e com tendência a hemorragia por apresentarem tecido conectivo deficiente, empobrecendo a vascularização no seu interior, tornando os vasos centrais de rompimento fácil. Muitas vezes, o nódulo autônomo comporta uma região de degeneração cística central, circundada por tecido funcionante (GOETSCH, 1918; apud HAMBURGER, 1987). À avaliação cintilográfica, esta região central hipocaptante circundada por tecido funcionante lembra o aspecto de “olho-de-coruja” (*owl's eye*). A hemorragia é descrita como ocorrendo no processo de crescimento do nódulo e, em alguns casos, reduz o risco de desenvolvimento de hipertireoidismo na região de autonomia, por levar à degeneração do nódulo (HAMBURGER e TAYLOR, 1979; BLUM e NOCERO, 1972; BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU, 1979).

Ao mapeamento cervical com iodo radioativo, a região nodular aparece captando em maior quantidade o material se comparada ao tecido normal ao redor; ou então, como sendo a única região na glândula que capta o iodo, definindo assim, o nódulo “quente”. Quando estimulado com TSH, o restante do parênquima mostra uma captação normal, se comparado ao nódulo. Por ser uma região de produção independente de controle hipofisário, o adenoma tóxico da tireóide não apresentam mudança no aspecto cintilográfico quando se utiliza T3 por tempo prolongado.

2.1.7 Incidência de lesões malignas, estadiamento clínico e cintilográfico

RIEGER, PIMPL, MONEY, RETTENBACHER e GALVAN (1989) avaliaram 1108 pacientes submetidos à tireoidectomia parcial por nódulos autônomos e observaram a ocorrência de neoplasia maligna em apenas 3 casos (0,27%, sendo dois casos, carcinoma folicular e o terceiro, carcinoma papilífero). Entre 35 pacientes com nódulos autônomos submetidos a lobectomia unilateral, apenas um apresentava foco de carcinoma papilífero (BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU, 1979). HAMBURGER (1975) avaliou vinte e nove nódulos autônomos submetidos à ressecção cirúrgica e observou um foco de carcinoma papilífero no interior de uma lesão benigna em um único paciente. Em outros dois pacientes, submetidos previamente à radioterapia de face ou cervical, observou carcinoma papilífero multifocal em regiões que não correspondiam à região de autonomia nodular. A presença de um foco de carcinoma papilífero em um nódulo quente deve ser considerada apenas como um acaso. A maioria dos nódulos autônomos são atualmente considerados como lesões benignas ocasionados por uma mutação no receptor do TSH ou da subunidade alfa da proteína G.

O nódulo autônomo da tireóide pode se apresentar em um de três estágios (FERRARI, RESCHINI e PARACCHI, 1996):

1. “nódulo compensado”: nódulo com captação igual (morno) ou maior (quente) que o restante do parênquima, com captação mantida ou reduzida pela região não-nodular, com níveis séricos de T3 livre, T4 livre e TSH normais;
2. “nódulo não-tóxico ou pré-tóxico”: um nódulo hipercaptante, com TSH indetectável, porém com níveis séricos de T3 livre e T4 livre ainda dentro da faixa de normalidade;
3. “nódulo tóxico”: hipercaptante, que inibe a secreção hipofisária de TSH e a captação de ^{131}I pelo restante do parênquima, TSH em níveis indetectáveis, níveis séricos de T3 livre e T4 livre elevados. Os nódulos tóxicos geralmente apresentam 2,5 cm ou mais no maior diâmetro (HAMBURGER, 1975).

A classificação radioisotópica (ROSENTHAL, 1975) seleciona os bóciós nodulares em:

Tipo 1 - nódulos que se evidenciam como hipercaptantes apenas após teste de supressão com T3; em condições basais seriam classificados como “mornos”;

Tipo 2 - nódulos que captam mais que o restante do parênquima; este, ainda mantém nível funcional significativo;

Tipo 3 - a captação do iodo radioativo quase totalmente restrita ao nódulo; o restante do parênquima glandular capta apenas o suficiente para ainda ser identificável no tireograma;

Tipo 4 - captação restrita ao nódulo, supressão completa da captação do parênquima extranodular.

2.1.8 Quadro clínico

O paciente com nódulo autônomo tóxico normalmente apresenta um quadro clínico com poucas manifestações sistêmicas, freqüentemente restritas a sinais cardiovasculares, com tempo prolongado desde o aparecimento do nódulo até o desenvolvimento de sintomas. Alguns dos seguintes sinais/sintomas são verificados (BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU, 1979):

1. nódulo;
2. complicações cardiovasculares (do tipo taquiarritmias);
3. irritabilidade, ansiedade;
4. perda de peso.

Apesar de alguns estudos sugerirem a produção preferencial de T3 por nódulos autônomos, esta parece não ocorrer sempre, conforme mostrado por HAMBURGER, em 1975, em sua análise de 164 pacientes.

2.1.9 Tratamento

Existe, ainda hoje, bastante discussão quanto ao tratamento dos nódulos autônomos compensados, não existindo clareza quanto à indicação cirúrgica para os mesmos. A evolução para um estado de

hipertireoidismo franco não é regra e ocorre em apenas uma pequena porcentagem destes nódulos. GIUFFRIDA e GHARIB (1995) preconizam tratamento conservador em pacientes jovens com nódulos de até 2,5 cm no maior diâmetro, sugerindo apenas acompanhamento. Existe concordância absoluta quanto à indicação terapêutica para os nódulos, independentes do tamanho, que evoluem para hipertireoidismo clínico. HAMBURGER (1975) sugere ^{131}I em dose ablativa para pacientes com idade superior a 40 anos e ressecção cirúrgica para pacientes com idade inferior.

O tratamento do nódulo autônomo é indicado em duas situações: 1) hiperfunção, levando ao hipertireoidismo, e 2) crescimento excessivo, causando compressão de estruturas anatômicas importantes ou desconforto estético (FERRARI, RESCHINI e PARACCHI, 1996; HAMBURGER, 1975). Até há uma década, as opções de tratamento para os nódulos autônomos de tireóide eram três: antitireoideanos, cirurgia e iodo radioativo.

2.1.9.1 Antitireoideanos

As drogas antitireoideanas controlam de maneira eficaz a produção hormonal por agirem nas etapas de síntese do T3 e do T4. Desde a sua introdução no tratamento do hipertireoidismo na década de 40, os antitireoideanos são a modalidade terapêutica principal para o controle de um estado tóxico. Frequentemente são utilizados no início do tratamento de nódulos autônomos tóxicos, na tentativa de controlar o estado de produção hormonal elevada.

As drogas antitireoideanas são compostos conhecidos como tionamidas, podendo pertencer a duas classes: tiouracis (propiltiouracil) ou imidazólicos (carbimazol e metimazol).

O mecanismo de ação dos antitireoideanos se dá através de efeitos intra-tireoideanos e extra-tireoideanos. As ações intra-tireoideanas envolvem a inibição de várias etapas na síntese hormonal: oxidação e organificação do iodo, acoplamento da iodotirosina, possíveis efeitos sobre a estrutura da molécula da tireoglobulina e imunossupressão. A ação extratireoideana principal se dá através da inibição da conversão do T4 a T3, efeito este observado apenas com o propiltiouracil (COOPER, 1996).

As complicações que envolvem o uso destes medicamentos, embora raras, podem ser de relativa morbidade como rash cutâneo, artralgias, síndrome lúpus-like, entre outras. Das complicações graves possíveis, a mais temida é a agranulocitose, que pode acometer o paciente agudamente e que apresenta elevada mortalidade. Embora efetivos no controle, os antitireoideanos não levam à cura do processo. São apenas paliativos e usados na maior parte dos casos apenas no início do tratamento a fim de que seja obtido um controle da função tireoideana, para que o paciente possa ser submetido a um tratamento definitivo (COOPER, 1996).

2.1.10.2 Cirurgia

A cirurgia foi a primeira forma terapêutica utilizada no tratamento dos nódulos autônomos e é realizada habitualmente após restabelecimento de um estado eutireoideo através do uso de drogas antitireoideanas para minimizar os riscos cirúrgicos e tireotoxicose pós-operatória (FERRARI, RESCHINI e PARACCHI, 1996).

A terapêutica cirúrgica garante a extirpação completa da lesão, assim como a cura mais rápida do hipertireoidismo quando comparada ao iodo radioativo. Outras vantagens da ressecção cirúrgica são: menor incidência de hipotireoidismo, menor chance de recorrência do hipertireoidismo e a possibilidade de obtenção de material para análise histológica, trazendo assim a certeza da benignidade da lesão (EYRE-BROOK e TALBOT, 1982; O'BRIEN, GHARIB e SUMAN, 1992). As complicações decorrentes da cirurgia são pouco comuns quando realizada por cirurgiões com experiência em cirurgia da tireóide (BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU, 1979) e compreendem: crise tireotóxica, hemorragia, lesão de nervo laringeo recorrente e hipoparatiroidismo. BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU (1979) observaram mortalidade nula em 35 tireoidectomias parciais para ressecção de nódulos tóxicos. As opções cirúrgicas para o tratamento de nódulos autônomos e císticos incluem procedimentos localizados: lobectomia ou tireoidectomia parcial (no caso de glândulas multinodulares), extirpando assim a lesão, levando à cura (EYRE-BROOK e TALBOT, 1982; O'BRIEN, GHARIB e SUMAN, 1992; FERRARI, RESCHINI e PARACCHI, 1996; BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU, 1979).

Mesmo limitando-se o procedimento à extirpação do nódulo ou do lobo, o risco de hipotireoidismo ainda existe. O'BRIEN, GHARIB e SUMAN (1992) relataram a ocorrência de 2 casos de hipotireoidismo em uma amostra de 9 pacientes submetidos a tireoidectomia sub-total e lobectomia por nódulos autônomos, ocorrendo 3 e 6 meses após a cirurgia. EYRE-BROOK e TALBOT (1982) observaram 6,6% de incidência de hipotireoidismo em uma amostra de 71 pacientes submetidos a lobectomia unilateral em um período de seguimento de 6 anos. Em 35 pacientes com adenomas tóxicos submetidos a cirurgia em um estudo publicado por BRANSOM, TALBOT, HENRY e ELEMENOGLOU (1979), 5 tornaram-se hipotireoideos em um período de seguimento que variou de meio ano a 15 anos. Destes, 1 apresentava durante a cirurgia o lobo contralateral atrófico e 1 havia sido submetido previamente a tratamento com iodo radioativo. Mais recentemente, PELIZZO (1993) descreveu a incidência de 27,4% de hipotireoidismo em uma amostra de 226 pacientes submetidos à tireoidectomia subtotal por nódulos autônomos (apud FERRARI, RESCHINI e PARACCHI, 1996).

2.1.10.3 Iodo Radioativo

O iodo radioativo foi introduzido a partir da década de 40 para utilização no diagnóstico e na terapêutica de patologias hiperfuncionantes da tireóide e neoplasias tireoideanas malignas. Após a sua administração por via oral, o ^{131}I (isótopo utilizado para tratamento) é rapidamente absorvido e metabolizado pelas células foliculares, apresentando meia-vida aproximada de 8 dias.

O ^{131}I emite radiações beta e gama, porém age levando à lesão celular somente através da radiação beta que, possuindo um alcance de 1 a 2,2 mm, excede o diâmetro da célula folicular (cujo maior diâmetro varia entre 0,01 a 0,9 mm, sendo em média 0,2 mm), podendo causar lesão também de células vizinhas levando ao risco de hipotireoidismo (COOPER, 1996; MAXON e SAENGER, 1996).

EYRE-BROOK e TALBOT (1982) descreveram uma elevada incidência (72,9%) de hipotireoidismo ocorrendo um ano após a dose terapêutica, com a utilização de uma quantidade reduzida de ^{131}I (1,2 a 15 mCi). GOLDSTEIN e HART (1983) relataram a incidência de hipotireoidismo em 36% dos casos a curto prazo (média 30 meses de acompanhamento), porém, com elevação da incidência para 50% quando avaliados por um período mais prolongado (15 anos).

Alguns fatores podem elevar a chance de ocorrência do hipotireoidismo quando se considera o tratamento dos nódulos autônomos com o iodo radioativo. O parênquima ao redor de um nódulo autônomo pode se apresentar atrofiado e com redução da função. Por vezes, o tecido tireoideano normal ao redor do nódulo, apesar de pouco estimulado pelo TSH, pode apresentar algum grau de captação do iodo radioativo, sofrendo assim a sua ação. Este fato é sugerido por HEGEDÜS, HANSEN, KNUDSEN e HANSEN (1988) que acompanharam, através de ultra-sonografia, pacientes com bócio multinodular atóxico submetidos a terapia actínica e observou que havia uma redução considerável do volume tanto do tecido nodular quanto do extranodular, mesmo quando o mapeamento prévio não demonstrava nenhuma captação de iodo pelo tecido extranodular.

SKILLERN, MCCULLAGH e CLAMEN (1962) não observaram ocorrência de hipotireoidismo em 21 pacientes com nódulos autônomos tóxicos que receberam doses elevadas (em média 42,2 mCi) de ^{131}I em um curto período de seguimento (6 meses). ROSS, RIDGWAY e DANIELS (1984) realizaram avaliação de 45 pacientes submetidos a tratamento actínico com dose reduzida de ^{131}I (em média 10,3 mCi), relatando baixa incidência de recidiva (6,6%) e também reduzida incidência de hipotireoidismo (6,6%) quando acompanhados por um período de 1 a 7 anos. A análise do TSH, sabidamente mais sensível, restringiu-se somente a 60% da amostra de pacientes, perdendo-se assim a análise do risco para pouco menos da metade da amostra. Um período de acompanhamento mais longo, como realizado por GOLDSTEIN e HART (1983), e uma análise cuidadosa com avaliação de TSH para todos os pacientes, teria sido capaz de definir com mais clareza a

viabilidade do tratamento com dose reduzida de iodo radioativo, como tendo alta taxa de cura e poucas complicações.

Após o tratamento com iodo radioativo, ocorre redução do volume nodular, conforme demonstrado por GOLDSTEIN e HART (1983) e ROSS, RIDGWAY e DANIELS (1984) com avaliação palpatória e HEGEDÜS, HANSEN e KASTRUP (1988) com avaliação ultra-sonográfica.

O mecanismo imediato da lesão causada pelo iodo radioativo ocorre por necrose celular, e a longo prazo, por atrofia e fibrose, associados a uma resposta inflamatória crônica (COOPER, 1996).

Após a introdução em 1942 do iodo radioativo como fármaco para diagnóstico e terapêutica de patologias tireoideanas, surgiu a preocupação quanto ao risco de desenvolvimento de neoplasias malignas associadas à radioatividade do tratamento, especialmente após relatos de casos de leucemia aguda que se seguiram ao tratamento de hipertireoidismo com ^{131}I (KENNEDY e FISH, 1959). Em 1961, o departamento de saúde pública dos Estados Unidos deu início ao “Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study” no intuito de investigar o risco do desenvolvimento de leucemia associada ao uso do iodo radioativo no tratamento de hipertireoidismo em geral. Neste estudo inicial, não foi verificada diferença significativa entre a incidência de leucemia aguda em pacientes que receberam iodo radioativo, quando comparados aos pacientes que foram submetidos à cirurgia para tratamento de hipertireoidismo (SAENGER, THOMA e TOMPKINS, 1968). Vários trabalhos foram publicados relatando a ocorrência de neoplasias malignas após tratamento com ^{131}I : câncer de mama, linfomas, carcinoma gástrico, entre outros; porém em um estudo com período de seguimento maior com pacientes tratados com ^{131}I , não foi possível demonstrar um risco maior de ocorrência de malignidade (DOBYNS, SHELINE, WORKMAN, EDYTHALENA, MCCONAHEY e BECKER, 1974). Já outros trabalhos publicados posteriormente, com período de seguimento maior (GOLDMAN, MALOOF e MONSON, 1988; GOLDMAN, MONSON e MALOOF, 1990) demonstraram um maior risco de câncer de mama e gástrico, mas apesar de resultados estatisticamente significativos, os próprios autores não se mostraram convencidos desta modalidade terapêutica representar um risco maior para doenças malignas. Um dos problemas que surge ao se tentar avaliar o risco carcinogênico do iodo radioativo é o fato das neoplasias descritas após a terapêutica com este elemento serem indistinguíveis das naturalmente possíveis (MAXON e SAENGER, 1996).

2.2 NÓDULOS CÍSTICOS

2.2.1 Generalidades

Entre 15 e 32% das lesões nodulares da tireóide são císticas (CRILE, 1966; MILLER, ZAFAR e KARO, 1974; MA e ONG, 1975; HAMMER, WORSTMAN e FOLSE, 1982; SANTOS, KEYHANI-ROFAGHA e CUNNINGHAM, 1990). Uma lesão é considerada cística quando apresenta conteúdo líquido no seu interior e pode corresponder a um cisto puro (lesão com componente líquido revestida por uma parede delicada e fina constituída por um epitélio simples e com risco de malignidade praticamente nulo) ou a mudanças que ocorreram em qualquer tipo de nódulo (degeneração, acúmulo de colóide ou episódios hemorrágicos, com risco de malignidade comparável aos nódulos sólidos) ou mesmo no tecido tireoideano normal. À análise citopatológica, o líquido aspirado de um cisto contém colóide, soro e material sangüíneo em decomposição, com um número variável de macrófagos. Frequentemente há poucas ou mesmo nenhuma célula folicular, e as que estão presentes são pobremente preservadas ou degeneradas (ORELL, 1997). As lesões císticas são frequentemente nódulos sólidos benignos que sofreram degeneração, sendo os cistos puros encontrados mais raramente (SANTOS, KEYHANI-ROFAGHA e CUNNINGHAM, 1990). A degeneração sofrida pode ser decorrente de um episódio isquêmico, com subsequente necrose e formação de cavidade com acúmulo líquido (ROSEN, PROVIAS e WALFISH, 1986).

2.2.2 Incidência de lesões malignas.

A incidência de malignidade em cistos puros da tireóide é bastante reduzida, porém a associação com nódulos sólido-císticos é comparável à incidência de malignidade em nódulos sólidos, justificando um diagnóstico citopatológico para exclusão de malignidade. O uso da ultra-sonografia na identificação do componente sólido do nódulo permite um diagnóstico mais preciso das lesões malignas que apresentam componente cístico por permitir a punção dirigida da parte sólida (ALLEN, KROOK, DEGROOT, 1979; MCIVOR, FREEMAN, SALEM, ELDEN, NOYEK e BEDARD, 1994).

SANTOS, KEYHANI-ROFAGHA e CUNNINGHAM (1990) publicaram sua experiência com análise histopatológica de lesões císticas e observaram que 32% dos pacientes com doença nodular da tireóide, submetidos a tireoidectomia parcial apresentavam nódulos císticos, sendo que, destes, 14% eram lesões malignas (carcinomas papilíferos). Em uma análise de 24 pacientes com nódulos císticos simples e mistos, não houve presença de malignidade em nenhuma das lesões, segundo análise de CLARK, GREENSPAN, COGGS e GOLDMAN (1975) e CLARK, OKERLUND, CAVALIERI e GREENSPAN (1979). ROSEN, PROVIAS e WALFISH (1986) descreveram malignidade em 32% dos pacientes submetidos à tireoidectomia por nódulo de tireóide, porém, um quarto destes pacientes haviam recebido irradiação cervical. HAMMER, WORSTMAN e FOLSE (1982) encontraram malignidade em 17% das lesões císticas de 341 pacientes submetidos à tireoidectomia por nódulos frios.

2.2.3 Diagnóstico

Algumas vezes, o diagnóstico pode ser sugerido pela palpação (lesões firmes, crescimento rápido) (MILLER, ZAFAR e KARO, 1974) e confirmados pela ultra-sonografia ou por punção aspirativa (CLARK, GREENSPAN, COGGS e GOLDMAN, 1975). A porção cística da lesão é visualizada à ultra-sonografia como uma região anecóica, por não refletir o som e absorver minimamente a sua energia. Decorrente disso, o tecido posterior ao cisto apresenta-se hiperecótico (“reforço posterior”) (CLARK, GREENSPAN, COGGS e GOLDMAN, 1975; JENNINGS, 1996). À cintilografia, por não captarem o iodo, as regiões císticas aparecem como nódulos frios (MILLER, ZAFAR e KARO, 1974).

2.2.4 Quadro Clínico

A queixa mais frequentemente encontrada nos pacientes com nódulos císticos é de aparecimento de uma tumoração na região cervical anterior. Muitas vezes, não apresentam lesão visível, e o achado de nódulo ocorre à palpação em um exame de rotina. Mais raramente, chegam a produzir desconforto cervical ou, excepcionalmente, disfagia no caso de lesões muito volumosas (CLARK, OKERLUND, CAVALIERI e GREENSPAN, 1976). A formação nodular pode ser de início recente e crescimento rápido, ou de longa duração com pouca flutuação no volume (MA e ONG, 1975).

2.2.5 Tratamento

Baseado em relatos históricos, CRILE sugere em 1966 o tratamento dos nódulos císticos da tireóide pela aspiração por agulha e o uso prolongado de “tireóide dessecada” para evitar o reacúmulo de líquido.

Anos após, a punção aspirativa com esvaziamento do cisto passou a ser utilizada de maneira rotineira, posteriormente com uso concomitante da ultra-sonografia, demonstrando ser um procedimento simples e sem complicações (MILLER, ZAFAR e KARO, 1974; JENSEN e RÅSMUSSEN, 1976). Além de ser realizada para tratamento, a punção oferece a possibilidade do estudo do líquido aspirado para exclusão de malignidade (CLARK, OKERLUND, CAVALIERI e GREENSPAN, 1976). Em 1992, KOBAYASHI, KUMA, MATSUZUKA, HIRAI, FUKATA e SUGAWARA observaram a ocorrência de tireotoxicose em alguns pacientes submetidos a aspiração de cistos e relataram a sua ocorrência em aproximadamente 1% das punções de lesões císticas.

Indica-se tireoidectomia nos casos onde há suspeita ou sugestão de malignidade na punção aspirativa, cistos recidivantes ou em pacientes submetidos à irradiação cervical, quando existe aumento do risco de malignidade (ROSEN, PROVIAS e WALFISH, 1986).

A recidiva por reacúmulo de líquido após o esvaziamento das lesões císticas através da punção aspirativa deve ser esperada em alguns casos. Segundo MILLER, ZAFAR e KARO (1974), ocorre por sangramento ocasionado por redução súbita da pressão dentro do cisto. CRILE (1966) observou 64% de “cura” de nódulos císticos com apenas uma aspiração, utilizando critérios palpatórios para esta definição. Já MA e ONG (1975) descreveram 56% de recidiva pós-aspiração. Taxas ainda maiores de recidiva passaram a ser descritas após o uso da ultra-sonografia no controle após aspiração: JENSEN e RASMUSSEN (1976) observaram 20% de cura após aspiração única, 30% dos nódulos apresentaram reacúmulo de líquido, porém em volume menor e 50% apresentaram recidiva retornando aos volumes iniciais ou maiores, contestando os resultados anteriormente descritos e caracterizando a punção aspirativa como um tratamento ineficiente como procedimento curativo para a maioria dos nódulos císticos. Aspirações repetidas parecem elevar as taxas de cura (40%) ou mesmo levar a uma melhora significativa no volume da lesão (70%) (CLARK, OKERLUND, CAVALIERI e GREENSPAN, 1976).

Já há muitos anos, o uso da terapêutica hormonal foi sugerido como auxiliar na profilaxia da recidiva da lesão cística pós-aspiração (CRILE, 1966). Algumas observações realizadas posteriormente não foram efetivas em demonstrar qualquer efeito benéfico do uso de levotiroxina em doses supressivas no reacúmulo de líquido (MILLER, ZAFAR e KARO, 1974; CLARK, GREENSPAN, COGGS e GOLDMAN, 1975). MCCOWEN, REED e FARISS (1980) realizaram um estudo duplo-cego com a utilização da levotiroxina em dose supressiva e placebo e concluíram que a levotiroxina é um tratamento inefetivo para prevenir recidiva da lesão.

Aparentemente, o volume do conteúdo líquido da lesão não é fator prognóstico para se prever a recidiva após a aspiração, mas em alguns relatos, o aspecto do líquido aspirado e a quantidade de hormônio presente no líquido são apontados como trazendo uma chance maior de recidiva: aspecto espesso do líquido, com concentrações moderadas ou elevadas de hormônio tireoideano (CLARK, OKERLUND, CAVALIERI e GREENSPAN, 1979).

Previamente à utilização do etanol, outras substâncias foram utilizadas na tentativa de reduzir as taxas de recidiva após aspiração em nódulos císticos. A primeira descrição foi publicada por BRYANT, em 1861 com o uso de tintura de iodo para o tratamento de um nódulo cístico recidivante. Mais recentemente, foi descrita a tentativa de escleroterapia com a utilização de sulfato tetradecyl de sódio a 3%, medicação utilizada para esclerose de varizes de membros inferiores (RYAN, SCHWARTZ e HARRIS, 1983). SYKES (1981) publicou sua experiência com a aplicação em 75 pacientes sem clareza quanto aos resultados obtidos, porém aparentemente neste estudo a taxa de recidiva foi superior à esperada. Além disso, outras complicações eram previstas com o uso desta substância, como reações anafiláticas (já que foram relatadas reações alérgicas) e necrose do tecido adjacente, no caso de extravasamento da substância para o tecido normal. Em 1983, RYAN publicou o primeiro relato da utilização da tetraciclina como agente esclerosante em uma lesão cística

recidivante na tireóide de um paciente masculino de 15 anos baseados nos resultados obtidos com essa substância no tratamento de derrame pleural recidivante em pacientes com lesão pleural maligna. Outros trabalhos foram mostrados posteriormente, sugerindo a efetividade da tetraciclina na recidiva das lesões císticas (TREECE, GEORGITIS e HOFELDT, 1983; EDMONDS e TELLEZ, 1987). O próprio autor que sugeriu o uso da tetraciclina para este fim, descreveu posteriormente o relato um caso de aparecimento de dor importante no local de aplicação, sugerindo a utilização de anestésico local (RYAN, 1986). TREECE, GEORGITIS e HOFELDT (1986) descreveram também como possível complicação decorrente do extravasamento de tetraciclina, a fibrose ao redor do nervo laringeo recorrente em um paciente submetido a escleroterapia com tetraciclina, causando disфонia importante. O uso da tetraciclina caiu em desuso após estudo randomizado que não foi capaz de demonstrar uma maior efetividade da tetraciclina, em relação à solução salina isotônica, na terapêutica da recidiva pós-escleroterapia em nódulos císticos (HEGEDÜS, HANSEN, KNUDSEN e HANSEN, 1988).

2.3 ETANOL E NÓDULOS DA TIREÓIDE

O álcool absoluto é utilizado há longo tempo no tratamento de diversas patologias. MARIANI (apud BANDONI, 1949), em 1902, realizou pela primeira vez injeção endovenosa de etanol diluído (20%) no tratamento dos sintomas decorrentes da tuberculose (“influi favoravelmente sobre os sintomas da enfermidade ao reduzir a expectoração, acalmar a tosse, reduzir a temperatura e melhorar as condições gerais, apesar de carecer de ação sobre o bacilo de Koch”). Em fevereiro de 1981, William BEAN realiza a primeira descrição em literatura da utilização do etanol como substância esclerosante no tratamento de cistos renais. BEAN descreve a utilização do etanol na tentativa de reduzir a toxicidade da substância a ser introduzida no interior da lesão, após resultados desfavoráveis com outras substâncias. A preferência pelo etanol, segundo descrição do autor, ocorreu também por “inativar rapidamente as células secretórias do cisto e pela sua lenta penetração na cápsula fibrosa do cisto, o que permite que o etanol seja removido antes que atinja o parênquima renal”. No mesmo ano, ELLMAN, PARKHILL e CURRY (1981) publicaram o primeiro trabalho com a utilização do etanol como substância esclerosante no tratamento de uma patologia sólida em humanos. Inspirados na efetividade deste método em produzir ablação renal em cães sem causar danos a vascularização ou ao parênquima de qualquer outro órgão, senão no órgão alvo, utilizaram o etanol para ablação de tumores renais através da injeção na artéria renal.

Posteriormente, vários autores passaram a utilizar a escleroterapia com etanol no tratamento de outras patologias: controle de hemoptise maciça através da embolização da artéria brônquica (NAAR, SOONG, CLORE e HAWKINS, 1983), varizes de esôfago (YUNE, CONNOR, KLATTE, OLSON, BECKER e STRICKLER, 1985), cistos hepáticos (BEAN e RODAN, 1985; KAIRALUOMA, LEINONEN, STAHLBERG, PAIVANSALO, KIVINIEMI e SINILUOTO, 1988), tumores hepáticos e abdominais (LIVRAGHI, FESTI, MONTI, SALMI e VETTORI, 1986; LIVRAGHI, SALMI, BLONDI, MARIN, ARIENTI, MONTI e VETTORI, 1988; LENCIONI, CARMELLA e BARTOLOZZI, 1995), assim como

outras patologias endócrinas: hiperparatireoidismo secundário (SOLBIATI, GIANGRANDE, DE PRA, BELLOTTI, CANTU e RAVETTO, 1985), hiperparatireoidismo primário por adenoma (CHARBONEAU, HAY e VAN HEERDEN, 1988) e aldosteronoma (ROSSI, SAVASTANO, TOMMASELLI, VALENTINO, IACCARINO, TAUCHMANOVA, LUCIANO, GIGANTE e LOMBARDI, 1995).

A partir de 1989 a escleroterapia com etanol passou a ser utilizada no tratamento de nódulos císticos e autônomos da tireóide (LIVRAGHI, PARACCI, FERRARI, BERGONZI, GARAVAGLIA, RAINERI e VETTORI, 1990). Poucas complicações são descritas associadas a esta terapêutica, o que traz bastante segurança para a sua utilização. Apesar de não haver um seguimento muito extenso, não parece ser um método que ofereça riscos a longo prazo.

A idéia inicial surgiu com LIVRAGHI, FESTI, MONTI, SALMI e VETTORI em 1986, com a injeção de etanol em nódulos metastáticos de carcinoma hepático. Em seguida, passou a aplicá-lo para adenomas de paratireóide e mais tarde em lesões tireoideanas. Atualmente vem sendo utilizada também no tratamento de nódulos frios benignos de tireóide, com o objetivo de redução do volume nodular, sendo superior também ao tratamento supressivo com levotiroxina (GOLETTI, MONZANI, LENZIARDI, LIPPOLIS, DE NEGRI, CARACCIO, CAVINA e BASCHIERI 1994; CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, CAVINA, MICCOLI e MONZANI, 1997; BENNEDBAEK, NIELSEN e HEGEDÜS, 1998).

O fato mais relevante quando se considera esta opção terapêutica atualmente, além do baixo custo, é o baixo índice de complicações quando comparado à cirurgia, pela ausência de necessidade de anestesia, internamento hospitalar e cicatrização, e a ausência risco de hipotireoidismo definitivo, por atuar somente na lesão, poupando o tecido normal adjacente, conforme demonstrado em análise histopatológica (PAPINI, CRESCENZI, PACELLA, FINALDI, PANUNZI, GUGLIELMI, TRAMUTOLI, NARDI e MARINOZZI, 1994).

O contato do etanol com o tecido produz alterações regressivas, com necrose tissular e redução volumétrica. As mudanças histológicas induzidas pelo etanol nos nódulos autônomos incluem necrose coagulativa distribuída em áreas com folículos eosinofílicos, hemorragia, trombose venosa associada com deposição de fibrina e infarto hemorrágico (PAPINI, CRESCENZI, PACELLA, FINALDI, PANUNZI, GUGLIELMI, TRAMUTOLI, NARDI e MARINOZZI, 1994).

Não há relato em literatura quanto aos níveis sistêmicos do etanol após a escleroterapia para nódulos de tireóide. Em um estudo realizado com injeção de quantidades elevadas de etanol (20 a 100 ml) em cistos hepáticos volumosos, demonstrou-se elevação significativa dos níveis séricos de etanol imediatamente após o procedimento sendo que as elevações séricas ocorreram de maneira proporcional ao volume de etanol injetado (KAIRALUOMA, LEINONEN, STAHLBERG, PAIVANSALO, KIVINIEMI e SINILUOTO, 1988). Porém,

mesmo em aplicação endovenosa o etanol permanece na corrente sanguínea por um curto espaço de tempo, menos de 10 minutos, conforme demonstrado por JONES, NORGERG e HAHN em 1997.

Além de produzir uma redução volumétrica significativa nos nódulos císticos, a injeção intranodular de etanol possui efeitos superiores quando comparado com instilação de solução salina isotônica (ANTONELLI, CAMPATELLI, DI VITO, ALBERTI, BALDI, SALVIONI, FALLAHI e BASCHIERI, 1994) ou tetraciclina (HEGEDÜS, HANSEN e KASTRUP, 1988).

3. PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

Entre Janeiro de 1996 e Janeiro de 1997, foram selecionados 13 pacientes portadores de nódulos autônomos e císticos da tireóide, que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

1. concordância com o estudo;
2. nódulos únicos;
3. retorno 1 a 2 vezes por semana durante o período de tratamento;
4. seguimento por um período mínimo de 6 meses após término do tratamento.

Para os pacientes com nódulos autônomos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

1. nódulos únicos, caracterizados como benignos em punção aspirativa prévia e com cápsula bem delimitada ao ultra-som;
2. ausência de calcificações;
3. captação de iodo radioativo exclusiva pelo nódulo ou tecido adjacente com menor captação; TSH suprimido (considerado como valor igual ou menor a 0,1 $\mu\text{UI/ml}$ ou resposta do TSH bloqueada à prova do TRH) com T4 total normal (hipertireoidismo subclínico) ou elevado (hipertireoidismo clínico). Nenhum dos pacientes estava em uso de antitiroideanos ou levotiroxina.

Foram selecionados para esta terapêutica quatro pacientes com nódulos autônomos que preencheram os critérios descritos acima. Utilizamos como critério de “cura” uma redução volumétrica maior que 50% em relação ao volume nodular basal, normalização dos níveis de TSH (entre 0,4 e 4,0 $\mu\text{UI/ml}$) e aumento da captação do ^{131}I pelo restante do parênquima.

Para os pacientes com nódulos císticos os critérios específicos de inclusão foram:

1. nódulos únicos, caracterizados como benignos em punção aspirativa prévia;
2. ausência de septações intranodulares;
3. líquido facilmente aspirável;
4. nódulos submetidos previamente a esvaziamento do conteúdo cístico e que apresentaram posteriormente recidiva.

Foram selecionados seis pacientes com nódulos císticos sem componente sólido visível (cistos simples) e três pacientes com nódulos císticos com componente menor sólido (cistos complexos),

utilizando-se como critério para definir um nódulo cístico complexo quando o volume do líquido era maior que 70% do volume nodular total. Utilizamos como parâmetro de “cura” a redução volumétrica maior que 50% do conteúdo cístico do nódulo, quando comparado ao volume pré-tratamento.

3.2 ANÁLISE CITOPATOLÓGICA

Todos os pacientes foram submetidos a punção aspirativa guiada por ultra-sonografia e estudo citopatológico do material aspirado para reforçar o diagnóstico de benignidade. Para isso, utilizou-se seringa 10 ml e agulha 30X7 mm, 23G. A punção foi realizada através da seguinte técnica: após a introdução da agulha dentro do nódulo e localização do bisel e de toda a extensão da agulha através da ultra-sonografia, realizava-se deslocamento do êmbolo da seringa para formação de vácuo, seguido de movimentos de vai-e-vem para obtenção de material celular no caso dos nódulos sólidos. Assim que havia aparecimento de sangue na porção plástica da agulha, soltava-se o êmbolo para liberar o vácuo e retirava-se a agulha, espalhando-se em seguida o material obtido em lâminas. As lâminas foram fixadas ao ar e coradas com Giemsa para análise citopatológica.

Os pacientes com nódulos císticos foram encaminhados após terem sido submetidos a punção do nódulo com esvaziamento do cisto e recidiva do mesmo. Para todos os pacientes foi realizada análise citopatológica do líquido aspirado, submetido à centrifugação e coloração de Papanicolau, assim como análise do material aspirado durante o processo de escleroterapia, para confirmar a natureza benigna de cada lesão. Para os pacientes com nódulos císticos complexos (nódulos que apresentavam porção sólida e cística), procedeu-se também à punção guiada por ultra-sonografia da porção sólida do nódulo, utilizando-se a mesma técnica descrita acima para nódulos autônomos.

3.3. ULTRA-SONOGRAFIA

Utilizou-se para a realização da ultra-sonografia e orientação da aplicação do etanol, aparelho da marca Siemens SL-250, equipado com transdutor linear de 7,5 mHz.

3.4. EXAMES LABORATORIAIS

3.4.1. Nódulos autônomos

Os pacientes com nódulos autônomos foram submetidos à ultra-sonografia antes do início do tratamento, durante e após 3 e 6 meses do término das aplicações. O volume de cada nódulo foi obtido através da fórmula

para cálculo de estruturas elipsóides: diâmetros ântero-posterior X transversal X longitudinal X $\pi/6$ (em ml ou cm³). Nestes mesmos tempos, foram dosados T3 total (kit comercial da DPC – Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, valores normais 86 a 187 ng/dl); T4 total (kit comercial da DPC – Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, valores normais 4,5 a 12,5 µg/dl); TSH (kit comercial da Serono, Roma – Itália, radioimunométrico, valores normais 0,43 a 3,8 µUI/ml). Os pacientes com nódulos sólidos realizaram mapeamento cervical com iodo radioativo antes do início do tratamento e após 3 e 6 meses.

3.4.2. Nódulos císticos

Os pacientes com nódulos císticos foram submetidos à ultra-sonografia antes do início do tratamento, um mês após (para verificar possível recidiva) e seis meses após o término das aplicações. Utilizou-se a mesma fórmula descrita anteriormente para cálculo do volume do nódulo, assim como as mesmas dosagens hormonais nos tempos basal e após seis meses. O mapeamento cervical com ¹³¹I foi realizado antes e após seis meses do tratamento.

3.5. TERMO DE CONSENTIMENTO E APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento, onde confirmaram estarem cientes do estudo e das possíveis complicações decorrentes da terapêutica. Para todos os pacientes houve exposição de outras formas terapêuticas (cirurgia e ¹³¹I para os nódulos autônomos; aspirações repetitivas e cirurgia para os nódulos císticos) havendo concordância em todos os casos com a terapêutica proposta.

O estudo foi submetido à avaliação pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, onde foi realizado, tendo recebido aprovação para a sua realização.

3.6 TÉCNICA

No início do tratamento, cada paciente recebeu explicação sobre a técnica a ser utilizada. No momento da aplicação, solicitava-se ao paciente para que não movimentasse o pescoço e não deglutisse durante o período em que a agulha permanecesse introduzida. Mantinha-se o paciente em posição supina, com o pescoço discretamente hiperextendido. A assepsia era realizada com a utilização de algodão e álcool etílico a 70%.

O paciente recebia, a cada sessão, uma aplicação local de 1 ml de xilocaina a 2%, sem vasoconstritor, realizada com seringa de 3 ml e agulha de 26½ G.

3.6.1 Etanol

Utilizou-se álcool etílico (etanol) estéril a 99% P.A. (Reagen), acondicionado em ampolas. Dez por cento da amostra utilizada foi submetido a análise bacteriológica com cultura, tendo por resultado ausência de crescimento de bactérias.

3.6.2 Escleroterapia para os nódulos autônomos – técnica.

Após a realização da anestesia local, introduzia-se lentamente a agulha acoplada na seringa com etanol a 99%. A cada sessão realizava-se uma aplicação única, respeitando-se uma seqüência em sentido horário, evitando-se assim a repetição da injeção no mesmo local. Após aplicação do etanol, aguardavam-se alguns segundos e retirava-se lentamente a agulha, evitando-se, desta maneira, a formação de um peritúo que permitisse o refluxo de álcool do mesmo para a pele.

O volume de etanol injetado por sessão variou entre 11 e 25% do volume do nódulo. O critério utilizado para interromper a aplicação foi o aparecimento de um aumento de pressão dentro do nódulo, determinado pela expansão do volume intranodular, limitado pela cápsula. As aplicações eram semanais e o número total de sessões estabelecidas dependia do volume injetado por sessão, e o tratamento era interrompido quando o volume total de etanol injetado fosse semelhante ao volume do nódulo calculado antes do início do tratamento.

Após as sessões, cada paciente recebia a orientação de utilizar antiinflamatório não-hormonal (diclofenaco de sódio, um comprimido via oral a cada oito horas no dia da aplicação) se percebesse dor importante.

3.6.3 Escleroterapia para nódulos císticos – técnica.

Após botão anestésico, introduzia-se agulha até o centro do nódulo e após realizado posicionamento adequado da mesma, aspirava-se quase totalmente o conteúdo cístico do nódulo, mantendo-se uma pequena porção anecóica (volume de líquido residual de aproximadamente 1 ml) dentro do cisto, que permitisse a visualização do bisel da agulha mais nitidamente. Em seguida, desacoplava-se a seringa com o líquido aspirado e acoplava-se a seringa com o etanol, injetando-se um volume correspondente em torno da terça

parte do volume cístico calculado inicialmente, seguido de retirada da agulha. O etanol injetado era mantido por um tempo de 15 minutos, seguido de reaspiração completa de todo o conteúdo líquido do interior do cisto.

Após a aplicação, cada paciente recebia também a orientação de usar antiinflamatório não-hormonal conforme descrito para os pacientes com nódulos autônomos, se apresentasse dor.

3.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para análise dos resultados obtidos para os nódulos císticos, adotando-se para todas as situações um nível de significância de 5%. Para os nódulos autônomos, optou-se por realizar uma descrição caso a caso, devido ao número reduzido de pacientes.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Treze pacientes (nove com nódulos císticos e quatro com nódulos autônomos) foram submetidos a um total de 34 sessões de escleroterapia com etanol, guiadas por ultra-sonografia.

Dos 13 pacientes apenas um era do sexo masculino e apresentava um nódulo autônomo. A média de idade para os pacientes com nódulos císticos foi de 36,8 anos (16 a 49 anos) e para os pacientes com nódulos autônomos de 29,5 anos (19 a 42 anos).

4.1 SINTOMAS IMEDIATOS E TARDIOS

Conforme demonstrado na tabela 1, todos os pacientes apresentaram queixas durante ou logo após a aplicação do etanol, que foram classificadas como simples desconforto (5,9%), sensação de queimação (14,7%) e/ou dor durante ou após a aplicação (8,8 e 82,3% respectivamente), sendo que alguns pacientes relataram a ocorrência de mais de um sintoma, como por exemplo, dor e sensação de queimação. A dor logo após a aplicação foi relatada como presente em todas as sessões realizadas para pacientes com nódulos autônomos, em contraste com 53,8% nas sessões com nódulos císticos. Em alguns casos, houve queixa de irradiação da dor para a nuca ou para a região cervical lateral (23,5%). Dois pacientes apresentaram tosse seca 5 e 15 minutos após a retirada da agulha.

Na maioria das sessões (76,2%) os pacientes portadores de nódulos autônomos relataram a ocorrência de desconforto cervical no dia que se seguiu à aplicação e alguns (23,8%), a persistência de dor, descrita como sendo de leve intensidade e se manifestando principalmente à movimentação lateral do pescoço. Todos os pacientes com nódulos autônomos necessitaram antiinflamatório não-hormonal no dia da aplicação, em contraste com nenhum dos pacientes com nódulos císticos.

Uma das pacientes com nódulo autônomo (S.H.H.), apresentou formação de uma tumoração na região da aplicação que se seguiu à terceira sessão de escleroterapia, correspondendo, à ultra-sonografia, a um edema muscular no trajeto formado pela agulha. A paciente apresentou como queixa, além do aumento de volume local, dor de moderada intensidade e elevação discreta da temperatura corporal. Houve desaparecimento total do processo inflamatório após uma semana de uso de antiinflamatório não-hormonal e optou-se por interromper o tratamento.

TABELA 1 – SINTOMAS IMEDIATOS e TARDIOS PÓS – ESCLEROTERAPIA COM ETANOL EM NÓDULOS AUTÔNOMOS e CÍSTICOS

SINTOMAS IMEDIATOS	AUTÔNOMOS	CÍSTICOS
Dor durante aplicação	1 / 22	2 / 13
Dor após aplicação	21 / 22	7 / 13
Irradiação cervical	7 / 22	1 / 13
Desconforto cervical	0 / 22	2 / 13
Sensação de queimação	2 / 22	3 / 13
Disfonia	0 / 22	1 / 13
Tosse	0 / 22	2 / 13
SINTOMAS TARDIOS		
Disfonia	2 / 22	0 / 13
Dor local	6 / 22	1 / 13
Edema muscular	1 / 22	0 / 13
Desconforto cervical	16 / 22	4 / 13
Necessidade de antiinflamatório não-hormonal	22 / 22	0 / 13

4.2 NÓDULOS AUTÔNOMOS

4.2.1 Aspecto do nódulo à ultra-sonografia.

À ultra-sonografia, os quatro pacientes com nódulos autônomos apresentaram lesões nodulares com limites nítidos, iso ou levemente hipoecóicas, sem calcificações. Apenas um dos nódulos não apresentou áreas de formação cística. Após seis meses, todos os nódulos adquiriram aspecto hipoecóico, alguns deles com pontos hiperecócicos lembrando calcificações.

4.2.2 Citopatologia

O estudo citopatológico dos nódulos autônomos demonstrou padrão folicular em todas as lesões, ausência de atipias nucleares e de escassa a moderada quantidade de colóide.

4.2.3 Número de sessões e volume de etanol

Foram realizadas 21 sessões de escleroterapia nos pacientes com nódulos autônomos. O número de sessões variou entre 3 e 9 (média \pm DP = 5,25 \pm 2,62) até que o volume total de etanol injetado fosse equivalente ao volume do nódulo calculado no início do tratamento, à exceção de uma paciente (S.H.H.) que recebeu apenas 73,6% de etanol (relação etanol/volume nodular) por ter desenvolvido a complicação descrita anteriormente. A tabela 2 demonstra o número de sessões por paciente e o volume total injetado, em cada grupo de nódulos.

TABELA 2 – NÚMERO DE SESSÕES DE ESCLEROTERAPIA PARA OS NÓDULOS AUTÔNOMOS E VOLUME TOTAL DE ETANOL INJETADO COMPARATIVAMENTE AO VOLUME BASAL DO NÓDULO:

paciente	no. de sessões	volume basal	volume injetado
S.H.H.	3	19,3 ml	14 ml
V.B.S.	9	53,4 ml	54 ml
H.S.P.	4	7,5 ml	7,5 ml
M.T.K.	5	34,3 ml	35 ml
Média \pm DP	5,2 \pm 2,6	28,6 \pm 19,8	27,6 \pm 21,1

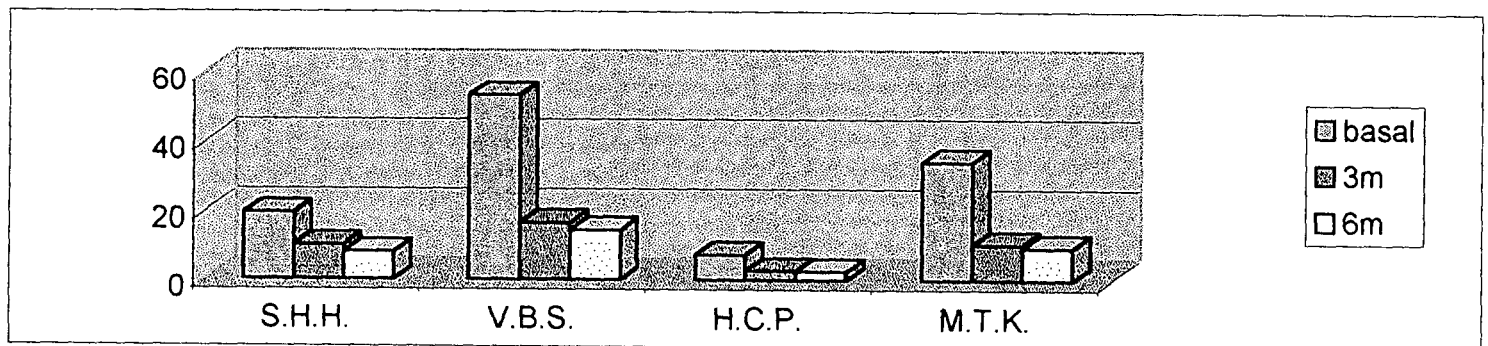
4.2.4 Modificações no volume dos nódulos

A média do volume inicial encontrada para os nódulos autônomos foi de 28,6 ml (DP = 19,8 ml, variando de 7,5 a 53,4 ml). Após 3 meses do término do tratamento, os nódulos apresentaram redução média de 62,1% e após 6 meses de 67,9%. Os dados referentes a redução volumétrica estão representados na tabela 3 e na figura 1.

TABELA 3 - NÓDULOS AUTÔNOMOS: REDUÇÃO VOLUMÉTRICA 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO:

paciente	3 MESES			6 MESES	
	volume basal	volume	redução	volume	redução
S.H.H.	19,3 ml	10,2 ml	47%	8,0 ml	58%
V.B.S.	53,4 ml	16,5 ml	69%	14,4 ml	72,9%
H.S.P.	7,5 ml	2,7 ml	63%	2,3 ml	68%
M.T.K.	34,3 ml	10,5 ml	69,4%	9,5 ml	72,6%
Média ± DP	28,6 ± 19,8	10,0 ± 5,6	62,1%	8,6 ± 4,9	67,9%

FIGURA 1 - NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA REDUÇÃO VOLUMÉTRICA NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO



4.2.5 Níveis de T3 total e T4 total.

Os níveis de T3 e T4 total apresentaram redução após o tratamento, e após 6 meses de seguimento encontravam-se dentro de valores normais, conforme demonstrado nas tabelas 4 e 5 e nas figuras 2 e 3. A paciente H.S.P. passou a usar contraceptivo oral após o início do tratamento, com conseqüente elevação dos níveis de T4 total na avaliação dos seis meses quando comparado aos níveis basais.

TABELA 4 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: VALORES DE T3 (em ng/dl) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS TRATAMENTO:

Paciente	basal	3 meses	6 meses
S.H.H.	396,1	134,9	133,2
V.B.S.	388,2	196,9	135,0
H.S.P.	185,2	143,1	146,2
M.T.K.	295,2	103,1	213,6
Média \pm DP	316,1 \pm 98,6	144,5 \pm 38,9	157,0 \pm 38,1

FIGURA 2 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T3 TOTAL (em ng/dl) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO:

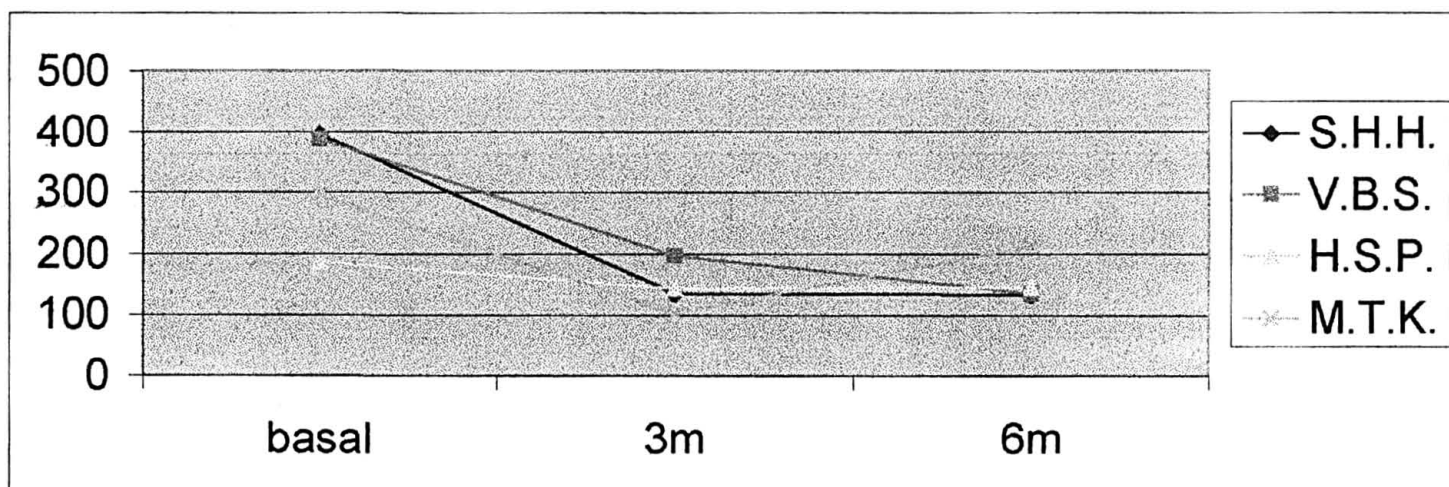
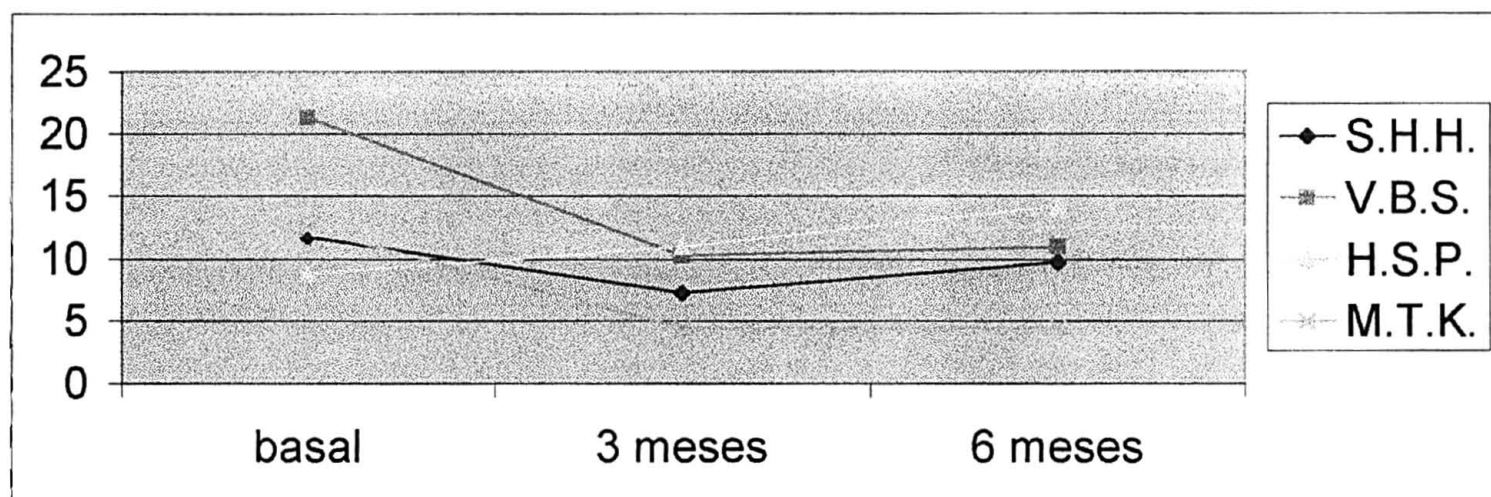


TABELA 5 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: VALORES DE T4 TOTAL (em $\mu\text{g/dl}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO:

paciente	basal	3 meses	6 meses
S.H.H.	11,7	7,3	9,7
V.B.S.	21,3	10,2	10,9
H.S.P.	8,8	11,0	14,1
M.T.K.	12,4	10,3	4,4
Media \pm DP	13,5 \pm 5,3	9,7 \pm 1,6	9,8 \pm 4,0

FIGURA 3 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T4 TOTAL (EM $\mu\text{g/dl}$) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO



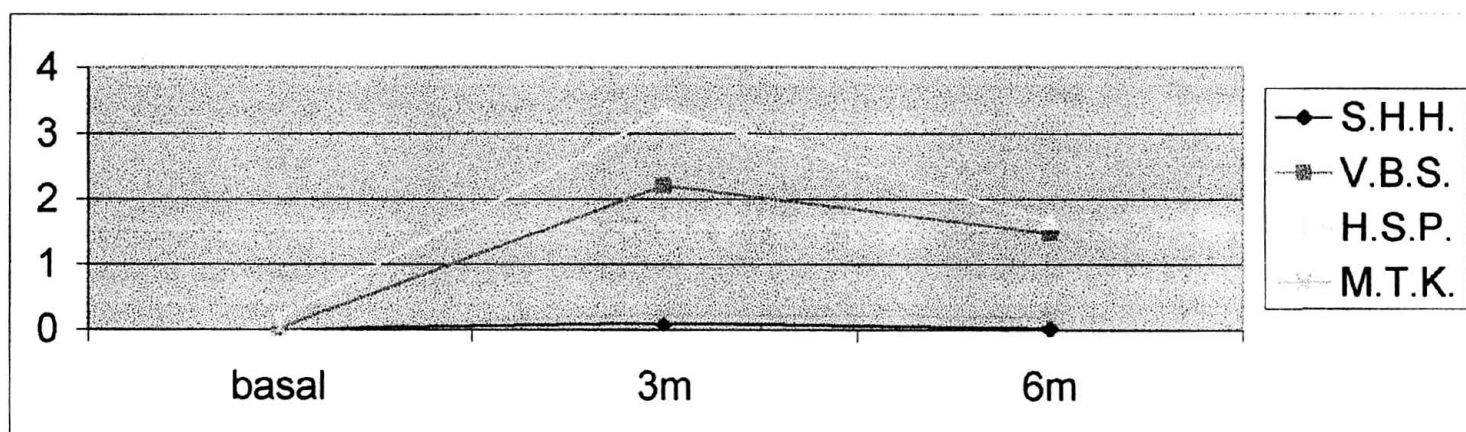
4.2.6 Níveis de TSH.

Todos os pacientes apresentaram níveis suprimidos de TSH (valor igual ou menor de 0,1 $\mu\text{UI/ml}$) na análise pré-tratamento com elevação dos mesmos 3 e 6 meses após, conforme demonstrado na tabela 6 e na figura 4:

TABELA 6 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: VALORES DE TSH (em $\mu\text{UI/ml}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS TRATAMENTO.

Paciente	basal	3 meses	6 meses
S.H.H.	0,01	0,09	0,02
V.B.S.	0,02	2,21	1,47
H.S.P.	0,13	3,32	1,66
M.T.K.	0,02	0,23	0,18
Média	0,04	1,46	0,83

FIGURA 4 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TSH OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL, 3 E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.



4.2.7 Mapeamento cervical antes e após a escleroterapia.

Dois pacientes (S.H.H. e V.B.S.) apresentaram captação do radiofármaco exclusivamente pelo nódulo autônomo, com ausência de captação pelo restante do parênquima, enquanto as outras duas pacientes (H.S.P. e M.T.K.) apresentaram apenas um aumento da captação pelo nódulo autônomo e captação reduzida no restante do parênquima. Após 6 meses do tratamento, houve transformação para nódulo isocaptante em uma paciente (H.S.P.), transformação para nódulo hipocaptante em um paciente (V.B.S.), manutenção da captação exclusiva pelo nódulo em outra paciente (S.H.H.) e recuperação parcial da captação pelo parênquima normal na última paciente (M.T.K.), conforme demonstrado na tabela 6. Não houve variação no aspecto da captação quando comparados os mapeamentos realizados aos 3 meses e 6 meses.

TABELA 6 – NÓDULOS AUTÔNOMOS: MAPEAMENTO CERVICAL COM ^{131}I NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO.

Paciente	análise basal	6 meses após o tratamento
S.H.H.	Captação de ^{131}I exclusiva pelo nódulo autônomo	Manutenção da captação exclusiva pelo nódulo autônomo, mas com menor intensidade
V.B.S.	Captação de ^{131}I exclusiva pelo nódulo autônomo	Nódulo frio, restante parênquima com captação normal
H.S.P.	Captação de ^{131}I aumentada pelo nódulo em relação ao restante do parênquima	Nódulo isocaptante, restante do parênquima normal
M.T.K.	Captação de ^{131}I aumentada pelo nódulo em relação ao restante do parênquima	Captação nodular aumentada com região central hipocaptante, porém com maior captação pelo restante do parênquima em relação ao início do tratamento

4.3 NÓDULOS CÍSTICOS

4.3.1 Número de sessões, volume total de etanol e aspecto do líquido aspirado.

Foram selecionados 9 pacientes com lesões císticas da tireóide, sendo 6 com lesões císticas simples (ausência de componente sólido visível) e 3 com lesões císticas complexas (componentes sólido e cístico, sendo o componente cístico predominante e igual a ou maior que 70% do volume do nódulo). O aspecto do líquido aspirado encontrado com maior frequência foi achocolatado, conforme mostra a tabela 8.

TABELA 8 – NÓDULOS CÍSTICOS: ASPECTO DA LESÃO CÍSTICA E DO LÍQUIDO ASPIRADO

Paciente	aspecto da lesão	aspecto do líquido
N.O.M.	Cisto simples	achocolatado
R.K.	Cisto simples	achocolatado
N.C.P.	Cisto simples	amarelo claro
S.R.	Cisto simples	amarelo claro
Y.L.O.N.	Cisto complexo	achocolatado
M.A.L.	Cisto simples	achocolatado
D.V.P.	Cisto complexo	amarelo claro
N.T.R.	Cisto simples	achocolatado
C.P.N.	Cisto complexo	achocolatado

Dos pacientes com nódulos císticos, 7 (77,8%) necessitaram apenas uma sessão de escleroterapia, enquanto que para uma paciente foi necessário repetir o procedimento uma única vez e para outra, foram necessárias 4 sessões para redução volumétrica efetiva (tabela 9):

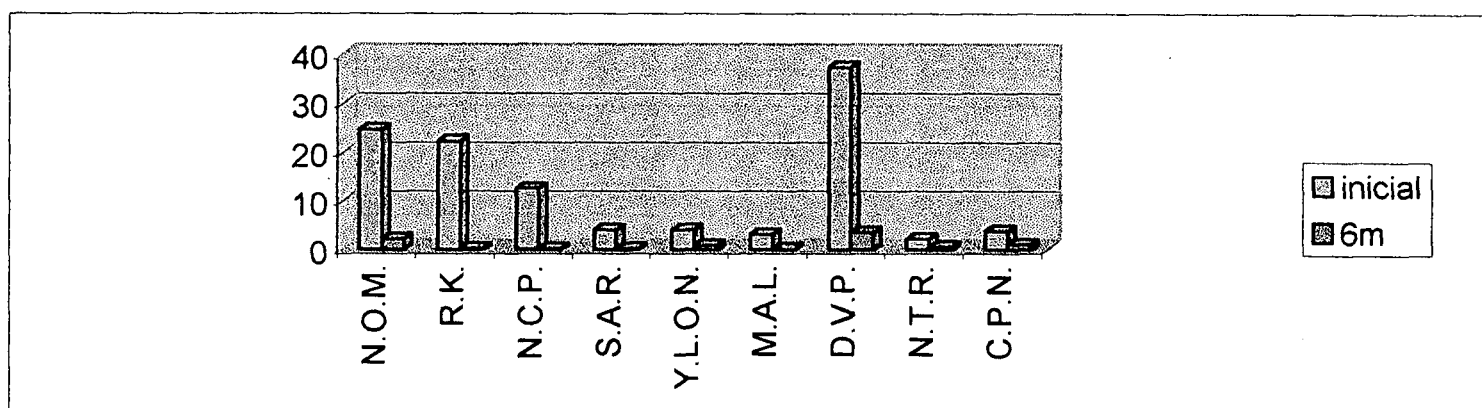
TABELA 9 – NÓDULOS CÍSTICOS: NÚMERO DE SESSÕES, VOLUME TOTAL DE ETANOL INJETADO EM COMPARAÇÃO AO VOLUME INICIAL DO NÓDULO E VOLUME FINAL (*):

Paciente	no. de sessões	volume basal	volume final	volume injetado
N.O.M.	2	24,6 ml	2,3 ml (90,7%)	5 e 6 ml
R.K.	1	22,2 ml	0,2 ml (99%)	5 ml
N.C.P.	1	12,5 ml	0,3 ml (97,8%)	3,5
S.R.	1	4,1 ml	0,2 ml (95%)	2 ml
Y.L.O.N.	1	4,1 ml	0,9 ml (70,3%)	1,5 ml
M.A.L.	1	3,1 ml	0,2 ml (95%)	1,2 ml
D.V.P.	4	37,4 ml	3,6 ml (90,24%)	5 a 10 ml
N.T.R.	1	2,2 ml	0,6 ml (73%)	1 ml
C.P.N.	1	3,8 ml	1,1 ml (71,9%)	1 ml

4.3.2 Modificação no volume dos nódulos.

Houve redução volumétrica significativa para todos os nódulos (média 81,8%, $P = 0,0003$). Uma das pacientes que necessitaram de mais de uma sessão de escleroterapia apresentavam nódulo cístico caracterizado à ultra-sonografia como sendo complexo. A terceira paciente com lesão cística complexa não necessitou uma segunda aplicação, porém apresentou redução volumétrica inferior em termos percentuais às pacientes com cistos simples (figura 5).

FIGURA 5 – NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA REDUÇÃO VOLUMÉTRICA COMPARATIVAMENTE AOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS O TRATAMENTO:



4.3.3 Citopatologia.

Duas das pacientes com cistos simples apresentaram aspirados sem células foliculares. As demais pacientes apresentaram aspirados negativos para malignidade, compatíveis com bócio colóide.

4.3.4 Níveis de T3 total, T4 total e TSH.

Não houve alteração significativa nas concentrações de T3 total, T4 total e TSH antes e após 6 meses do tratamento, conforme demonstrado nas tabelas e figuras a seguir:

TABELA 10 - NÓDULOS CÍSTICOS: VALORES DE T3 TOTAL (em ng/dL) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO (*):

Paciente	basal	6 meses
N.O.M.	88,6	103,4
R.B.K.	113,0	110,0
N.C.P.	134,9	128,6
S.A.R.	210,6	164,0
Y.L.O.N.	144,5	195,8
M.A.L.	84,4	132,0
D.V.P.	210,2	111,2
N.T.R.	137,7	148,8
C.P.N.	110,0	132,7
Média ± DP	137,1 ± 46,4	136,3 ± 29,4

(*) P = 0,5940 (teste de Wilcoxon)

FIGURA 6 - NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T3 TOTAL (em ng/dL) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO:

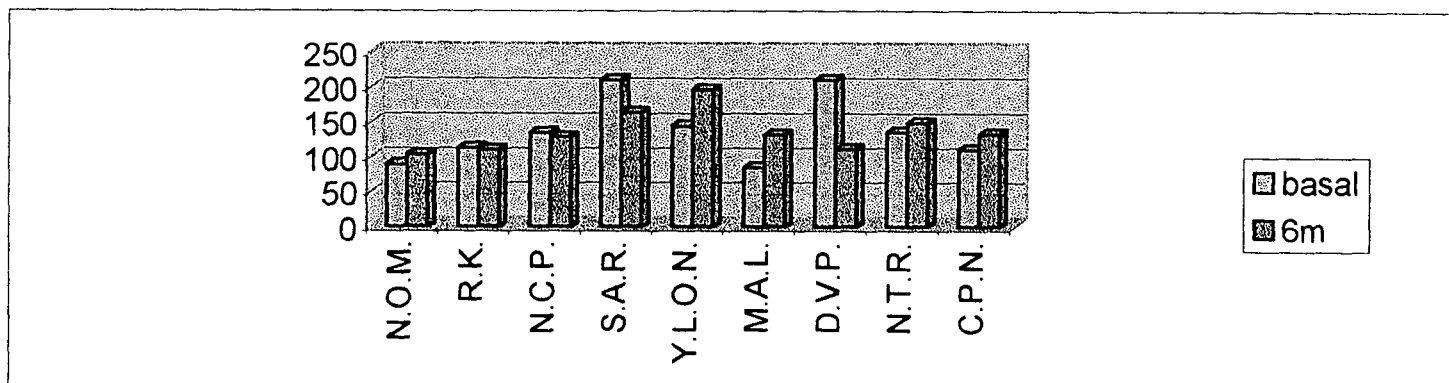


TABELA 11 – NÓDULOS CÍSTICOS: VALORES DE T4 TOTAL (em $\mu\text{g/dL}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO (*):

Paciente	basal	6 meses
N.O.M.	8,4	11,3
R.B.K.	8,6	8,5
N.C.P.	6,8	7,5
S.A.R.	9,9	11,6
Y.L.O.N.	11,1	11,8
M.A.L.	6,7	6,7
D.V.P.	8,7	6,4
N.T.R.	9,1	8,9
C.P.N.	7,9	8,3
Media \pm DP	8,6 \pm 1,4	9,0 \pm 2,1

(*) P = 0,3140 (Teste de Wilcoxon)

FIGURA 7 – NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T4 TOTAL (em $\mu\text{g/dL}$) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO :

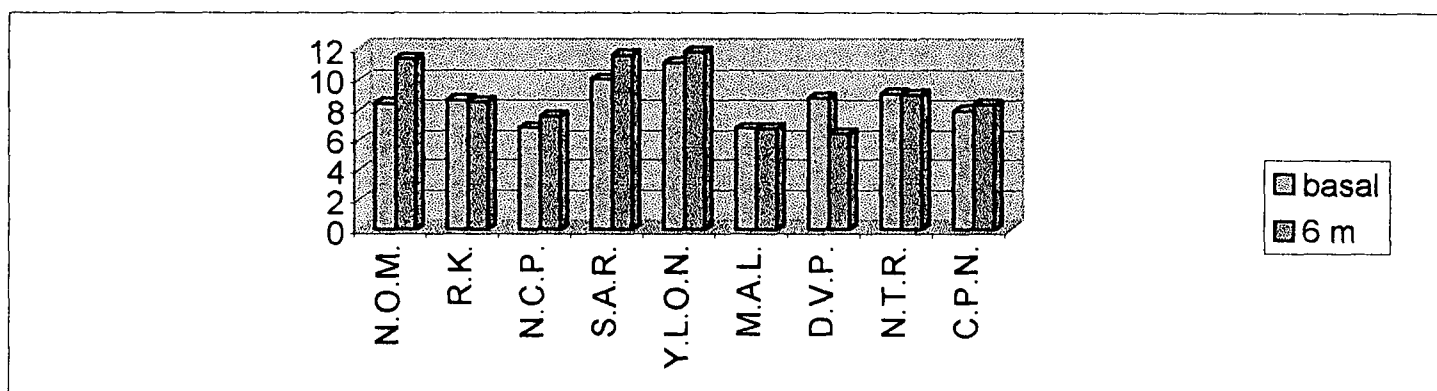
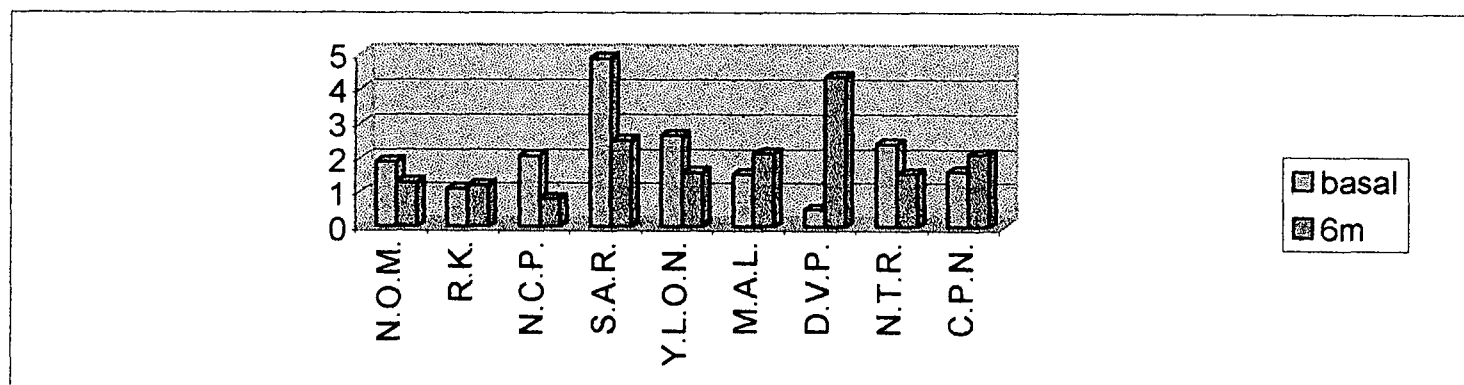


TABELA 12 – NÓDULOS CÍSTICOS: VALORES DE TSH (em $\mu\text{UI/mL}$) ANALISADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO:

Paciente	basal	6 meses
N.O.M.	1,9	1,3
R.B.K.	1,1	1,2
N.C.P.	2,1	0,8
S.A.R.	4,9	2,5
Y.L.O.N.	2,7	1,6
M.A.L.	1,5	2,1
D.V.P.	0,5	4,3
N.T.R.	2,4	1,5
C.P.N.	1,6	2,1
Media \pm DP	2,1 \pm 1,2	1,9 \pm 1,0

(*) P = 0,4413 (Teste de Wilcoxon)

FIGURA 8 – NÓDULOS CÍSTICOS: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TSH (em $\mu\text{UI/mL}$) OBSERVADOS NOS TEMPOS BASAL E 6 MESES APÓS TRATAMENTO:



4.3.5 Mapeamento cervical antes e após a escleroterapia.

Todos os nódulos císticos apresentaram à cintilografia uma região de hipocaptção correspondente à região nodular à análise inicial. Após 6 meses, houve persistência da região hipocaptante apenas para os pacientes com lesões residuais maiores de 1 ml.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Em vinte e uma sessões de aplicação percutânea de etanol, guiadas por ultra-sonografia, em quatro nódulos autônomos, não observamos nenhuma ocorrência de complicações graves, apenas queixas de dor de leve intensidade ou de desconforto cervical, que foram referidas em 100% das aplicações. Comparando este resultado com os citados na literatura, chama a atenção a grande discrepância existente com relação a incidência de dor nos diversos estudos publicados sobre a tema. PAPINI, PANUNZI, PACELLA, BIZZARRI, FABBRINI, PETRUCCI PISICCHIO e NARDI (1993) relataram a ocorrência de dor local de intensidade moderada, por vezes com irradiação, em 100% das aplicações. Em um estudo italiano multicêntrico, publicado por LIPPI, FERRARI, MANETTI, RAGO, SANTINI, MONZANI, BELLITTI, PAPINI, BUSNARDO, ANGELINI e PINCHERA em 1996, a dor esteve presente em 90% das sessões. Outros estudos relataram a presença de dor entre 22 e 30% dos casos (GOLETTI, MONZANI, CARACCIO, DEL GUERRA, LIPPOLIS, PUCCIARELLI, SECCIA, CARMAASSI, CAVINA e BASCHIERI, 1992; MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICOLI, 1997). Já MARTINO, MURTAS, LOVISELLI, PIGA, PETRINI, MICCOLI e PACINI (1992) observaram a ocorrência de dor local ou irradiada em somente 3,9% de 305 sessões de injeção de etanol em nódulos autônomos. Provavelmente a questão central é a não existência de uma padronização no que se refere a avaliação da percepção da dor por cada paciente. Em nosso estudo, utilizamos como critério de dor a necessidade do uso de antiinflamatório não-hormonal após a escleroterapia. O cuidado de interromper a aplicação ao se observar resistência mecânica à introdução do etanol, parece contribuir para reduzir estes sintomas, já que observamos maior frequência de queixas quando ocorreu refluxo do etanol pelo pertuito formado pela passagem da agulha, acentuado pelo aumento de pressão formado dentro do nódulo autônomo. É provável que as estudos que encontraram incidências reduzidas destes sintomas, tenham utilizado volumes menores de etanol por aplicação.

Optamos pelo uso de anestésico no local de introdução da agulha para proporcionar um conforto maior ao paciente, porém isto não pareceu reduzir a frequência do surgimento da dor, já que ela esteve presente em maior ou menor intensidade em todas as aplicações. PAPINI, PANUNZI, PACELLA, BIZZARRI, FABBRINI, PETRUCCI, PISICCHIO e NARDI (1993) utilizaram a injeção intranodular de xilocaína a 2%, antes e após a aplicação do etanol, o que fez com que se reduzissem as queixas de dor local ou irradiada, na opinião do autor. Convém ressaltar que, com a introdução do anestésico, substitui-se em parte o volume do etanol injetado, reduzindo sua quantidade e conseqüentemente os sintomas decorrentes do refluxo do mesmo para a pele. O uso do antiinflamatório não-hormonal logo após a aplicação nos pareceu ser mais efetivo em relação a redução da intensidade da dor quando comparado a aplicação local de xilocaína.

A ocorrência de febre, descrita como tendo uma frequência entre 0,3 e 10% das aplicações (MARTINO, MURTAS, LOVISELLI, PIGA, PETRINI, MICCOLI e PACINI, 1992; DI LELIO, RIVOLTA e CASATI, 1995; MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICCOLI, 1997) parece estar relacionada à intensidade do processo inflamatório que se segue a aplicação do etanol nos nódulos autônomos, sendo proporcional ao volume do líquido injetado. Em nosso estudo, todos os pacientes com nódulos autônomos utilizaram antiinflamatório não-hormonal após as aplicações, prejudicando o controle da temperatura corporal.

Os demais sintomas imediatos e tardios observados em nosso estudo estão compatíveis com os relatados nos diversos trabalhos publicados (PAPINI, PANUNZI, PACELLA, BIZZARRI, FABBRINI, PETRUCCI, PISICCHIO e NARDI, 1993; LIVRAGHI, PARACCHI, FERRARI, RESCHINI, MACCHI e BONIFACINO, 1994; DI LELIO, RIVOLTA e CASATI, 1995; LIPPI, FERRARI, MANETTI, RAGO, SANTINI, MONZANI, BELLITTI, PAPINI, BUSNARDO, ANGELINI e PINCHERA, 1996; MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICCOLI, 1997). No entanto, a ocorrência de edema muscular, observado em uma das pacientes, é uma complicação não descrita em literatura. Esta paciente realizou vários movimentos de deglutição durante as aplicações que precederam o aparecimento do edema. É provável que isso tenha favorecido um refluxo maior do etanol para a musculatura cervical anterior, levando a um processo inflamatório importante no percurso da agulha.

À análise citopatológica, não houve presença de sinais que sugerissem malignidade nos nódulos autônomos tratados. Isto converge com os achados de ultra-sonografia, já que todos os nódulos apresentaram limites nítidos e ausência de microcalcificações. Apesar da baixa sensibilidade em geral atribuída a esta técnica, podemos considerar que os achados ultra-sonográficos sugestivos de benignidade podem ser valorizados na avaliação da probabilidade de malignidade nestas lesões.

Em revisão de literatura, a técnica utilizada na escleroterapia de nódulos autônomos é bastante variável, não existindo um consenso quanto ao volume de etanol a ser injetado, ao número de sessões ou ao volume de etanol por sessão. A maioria dos trabalhos publicados utilizam a visualização da expansão do etanol até a periferia do nódulo como critério para interrupção da aplicação. Em nossa amostragem, o número de sessões variou entre 3 e 9 (média de 5,5 sessões/paciente) e dependeu basicamente do volume inicial do nódulo. O volume de etanol aplicado por sessão variou entre 2 e 7 ml (11 a 25% do volume total do nódulo). Para cada nódulo tratado, observou-se o cuidado de que a aplicação do volume total de etanol correspondesse ao volume

inicial do nódulo. Optamos por padronizar doses semelhantes em cada sessão, adotando os mesmos critérios de utilização de doses fixas descrito por LIVRAGHI, PARACCHI, FERRARI, RESCHINI, MACCHI e BONIFACINO (1994).

KAIRALUOMA, LEINONEN, STAHLBERG, PAIVANSALO, KIVINIEMI e SINILUOTO (1988) analisaram os níveis plasmáticos de etanol após escleroterapia de cistos hepáticos e observaram uma elevação significativa, proporcional à quantidade de etanol utilizada. Não há dados na literatura avaliando a elevação dos níveis séricos na escleroterapia de nódulos da tireóide, porém como o volume aplicado por sessão nestes é bastante inferior ao volume utilizado para cistos hepáticos, não tivemos preocupação quanto a riscos decorrentes da presença do etanol na corrente sanguínea ou mesmo a sua dosagem.

Em nossa amostra, a redução volumétrica observada nos nódulos autonômicos esteve dentro da média de 52,7 a 83,3% encontrada em literatura (GOLETTI, MONZANI, CARACCIO, DEL GUERRA, LIPPOLIS, PUCCIARELLI, SECCIA, CARMAASSI, CAVINA e BASCHIERI, 1992; PAPINI, PANUNZI, PACELLA, BIZZARRI, FABBRINI, PETRUCCI, PISICCHIO e NARDI, 1993; LIVRAGHI, PARACCHI, FERRARI, RESCHINI, MACCHI e BONIFACINO, 1994; LIPPI, FERRARI, MANETTI, RAGO, SANTINI, MONZANI, BELLITTI, PAPINI, BUSNARDO, ANGELINI e PINCHERA, 1996; MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICOLI, 1997). A diminuição volumétrica já pode ser percebida logo após as primeiras sessões e é decorrente das alterações degenerativas causadas pelo contato do etanol com a tecido intranodular. LIPPI, FERRARI, MANETTI, RAGO, SANTINI, MONZANI, BELLITTI, PAPINI, BUSNARDO, ANGELINI e PINCHERA (1996) realizaram análise citopatológica de nódulos autonômicos submetidos a escleroterapia com etanol e verificaram a presença de um material denso, homogêneo, com poucas células foliculares indicando a necrose coagulativa sofrida pelo tecido intranodular.

GOLETTI, MONZANI, CARACCIO, DEL GUERRA, LIPPOLIS, PUCCIARELLI, SECCIA, CARMAASSI, CAVINA e BASCHIERI (1992) relataram uma discreta elevação dos níveis totais e livres de T3 e T4 durante a período de tratamento com etanol para os nódulos autônomos entre a terceira e quarta aplicações, refletindo a processo de destruição folicular, enquanto as níveis de TSH permanecem suprimidos, elevando-se progressivamente. PAPINI, PANUNZI, PACELLA, BIZZARRI, FABBRINI, PETRUCCI, PISICCHIO e NARDI (1993) verificaram que os níveis de tireoglobulina apresentam aumento significativo quinze minutos após a aplicação do etanol, atingindo seu pico após seis horas. MONZANI, GOLETTI, CARACCIO, DEL GUERRA, FERDEGHINI, PUCCI e BASCHIERI (1992) realizaram avaliação dos níveis

hormonais durante e após a escleroterapia e observaram elevação importante (3 a 4 vezes o valor basal) dos níveis de tireoglobulina durante o período de tratamento, além de discreto aumento dos níveis de T3 e T4 livres e normalização progressiva dos níveis de TSH em 81% dos pacientes com nódulos tóxicos. Observamos em nosso estudo, redução nos níveis totais de T3 e T4 após três meses e normalização após seis meses do tratamento, para os três pacientes com nódulos autônimos hiperfuncionantes. Não ocorreram mudanças nos níveis totais de T3 e T4 para a paciente com nódulo autônomo compensado. Houve aumento dos níveis de TSH após três meses, permanecendo suprimido em uma das pacientes e abaixo do normal em outra na avaliação após seis meses. Apesar de não ter havido normalização dos níveis de TSH em dois casos, os níveis de T3 e T4 totais se encontraram dentro dos valores normais ao final da avaliação. A permanência de supressão do TSH na paciente que recebeu dose de etanol inferior ao volume total do nódulo sugere que seja necessário um volume semelhante de etanol em relação ao tecido intranodular para que seja possível atingir todas as regiões da lesão.

Não observamos a ocorrência de hipotireoidismo nos casos estudados. MARTINO, MURTAS, LOVISELLI, PIGA, PETRINI, MICCOLI e PACINI (1992) relataram a ocorrência de aumento dos níveis de anticorpos antiperoxidase em um dos pacientes, com aparecimento de hipotireoidismo transitório. Elevações mais frequentes foram observadas por LIVRAGHI, SALMI, BLONDI, MARIN, ARIENTI, MONTI e VETTORI (1994) e MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICCOLI (1997), 11,1% e 2,5% respectivamente, sem a ocorrência de disfunção hormonal. Os nódulos autônomos se apresentam de maneira variável ao mapeamento cervical com ^{131}I , após a escleroterapia. Na maior parte das vezes, existe recuperação (parcial ou total) da captação do radiodo pelo restante do parênquima. Ocasionalmente, o nódulo esclerosado torna-se hipocaptante, como encontramos em um caso isolado em nosso estudo. A transformação para nódulo hipocaptante sugere a destruição total das células intranodulares autônomas, enquanto que a permanência de captação elevada pelas células nodulares em relação ao restante do parênquima pode refletir a inefetividade da escleroterapia realizada. Apesar da amostra reduzida de pacientes em nosso estudo, de fato observamos um melhor resultado em termos de normalização de dosagens hormonais para a paciente que sofreu destruição total do nódulo, com transformação para nódulo hipocaptante. Também resultados parciais, com persistência de TSH suprimido para duas pacientes que apresentaram persistência da captação elevada pela região nodular convergem com este resultado. Vale a pena considerar ainda que possam existir fatores intranodulares não identificados, que determinem uma melhor resposta a escleroterapia. Como existe um potencial de multiplicação pelas células foliculares autônomas, com possibilidade de proliferação das células que permanecem íntegras mesmo após a escleroterapia, o critério que deveria ser adotado para considerar "cura" após esta forma de tratamento seria a da transformação do nódulo para hipocaptante garantindo assim a destruição total, ou quase total, das células foliculares. Seguimentos por períodos maiores que cinco anos, como o realizado por MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICOLI (1997) com

acompanhamento dos nódulos que permanecem com captação de radiodo, poderiam ser úteis em esclarecer a possibilidade de recidiva destas lesões.

Chamou-nos a atenção a excelente resultado obtido para o paciente com transformação para nódulo hipocaptante, já que se tratava do paciente com maior volume nodular em nosso estudo (53,4 ml). Esta nossa observação contrasta com achados de outros autores que apontam resultados desfavoráveis para nódulos com volume maior de 40 ml (LIVRAGHI, PARACCHI, FERRARI, RESCHINI, MACCHI e BONIFACINO, 1994; MONZANI, CARACCIO, GOLETTI, LIPPOLIS, CASOLARO, DEL GUERRA, CAVINA e MICOLI, 1997).

Não foram observadas complicações graves em treze sessões de escleroterapia com nove pacientes portadores de nódulos císticos. Coincide com a revisão bibliográfica em que poucas complicações são descritas na terapêutica com etanol para os nódulos císticos, na maior parte das vezes restritas a uma discreta dor local (YASUDA, OZAKI, SUGINO, YAMASHITA, TOSHIMA, ITO e HARADA, 1992; VERDE, PAPINI, PACELLA, GALLOTTI, DELPIANO, STRADA, FABBRINI, BIZZARRI, RINALDI, PANUNZI e GELLI, 1994; MONZANI, LIPPI, GOLETTI, DEL GUERRA, CARACCIO, LIPPOLIS, BASCHIERI e PINCHERA, 1994; ANTONELLI, CAMPATELLI, DI VITO, ALTERTI, 1994; ZINGRILLO, TORLONTANO, CHICCI, D'ALOISIO, NIRCHIO, BISCEGLIA e LIUZZI, 1996). Observamos uma incidência menor de dor e desconforto nos pacientes tratados por nódulos císticos quando comparados aos pacientes com nódulos autônomos. Mais evidentes porém, foram as queixas relacionadas à intensidade do desconforto após a aplicação, pois os pacientes com nódulos císticos relataram apenas dor de leve intensidade (e na maior parte das vezes apenas desconforto) quando comparados com os pacientes portadores de nódulos sólidos autônomos (utilizamos como critério para esta conclusão, a necessidade ou não de utilização do antiinflamatório não-hormonal). Isto ocorre, provavelmente, por uma menor pressão dentro do nódulo cístico (que foi esvaziado previamente à injeção) em relação ao nódulo autônomo, a que pode ser constatado no momento da retirada da agulha, pois os nódulos autônomos, ao contrário dos císticos, apresentaram com frequência refluxo do etanol para a pele através do pertuito formado pela agulha, o que seria responsável pela maior parte dos sintomas de dor logo após a aplicação.

Na escolha da técnica a ser utilizada, optamos em nossa pesquisa pela reaspiração do etanol após um tempo de ação de quinze minutos nos nódulos císticos, sem manutenção da agulha no local, conforme descrito por ZINGRILLO, TORLONTANO, CHICCI, D'ALOISIO, NIRCHIO, BISCEGLIA e LIUZZI, 1996). Outras técnicas utilizadas são a de manutenção da agulha em um tempo menor de ação do etanol (cinco minutos), descrita por MONZANI, LIPPI, GOLETTI, DEL GUERRA, CARACCIO, LIPPOLIS, BASCHIERI e

PINCHERA (1994) ou a não-reaspiração (VERDE, PAPINI, PACELLA, GALLOTTI, DELPIANO, STRADA, FABBRINI, BIZZARRI, RINALDI, PANUNZI e GELLI, 1994). A sugestão de manter o etanol por um período de poucos minutos foi proposta inicialmente por BEAN (1981), que observou que as células do epitélio de revestimento nos cistos renais se tornavam inviáveis após apenas um a três minutos de exposição ao etanol, enquanto que após quatro horas já podia ser observada sua penetração através da cápsula.

Em sete dos nove pacientes, foi excluída a possibilidade de malignidade nas lesões císticas através da visualização de suficientes células foliculares de características benignas no aspirado do líquido ou na punção da parte sólida (realizada nos nódulos complexos). A possibilidade das duas lesões, inconclusivas na análise citopatológica, serem malignas é muito remota, já que são cistos simples sem componente sólido. Além disso, como há rápida penetração do etanol nas células de revestimento do cisto, mesmo com a hipótese distante de serem células malignas, seriam rapidamente destruídas pela presença do etanol.

Utilizando como critério de cura em nosso estudo a redução de 50% do volume basal para os nódulos císticos, observamos efetividade da terapêutica em 77,7% e recidiva dos nódulos císticos em 22,3% dos casos, após a primeira sessão. Porém, ao término do tratamento a efetividade foi de 100%, já que observamos uma redução volumétrica maior do que 50% para todos os pacientes (91,8%). VERDE, PAPINI, PACELLA, GALLOTTI, DELPIANO, STRADA, FABBRINI, BIZZARRI, RINALDI, PANUNZI e GELLI (1994) compararam a aspiração simples com a escleroterapia com o etanol e observaram maior percentagem de redução volumétrica e menor índice de recidiva no segundo grupo. Quando acompanhados a longo prazo, estes autores observaram efetividade na escleroterapia em 75% dos pacientes, utilizando o mesmo critério adotado por nós, e tendo apenas um caso de recidiva (3,12%). Resultados semelhantes (cura de 72,1% e recidiva de 8,2%) foram obtidos por YASUDA, OZAKI, SUGINO, YAMASHITA, TOSHIMA, ITO e HARADA (1992).

Alguns aspectos iniciais do nódulo cístico já sugerem uma maior possibilidade de recidiva, quando submetidos a aspiração simples ou a escleroterapia: cistos de maior volume, líquido de aspecto hemorrágico ou lesões complexas (MILLER ZAFAR e KARO, 1974; CLARK, 1979; YASUDA, OZAKI, SUGINO, YAMASHITA, TOSHIMA, ITO e HARADA, 1992). Isto coincide com nosso estudo, em que observamos recidiva exatamente das duas lesões mais volumosas (24,6 ml e 37,41 ml), sendo ambas as lesões complexas (sólido-císticas). Uma destas apresentava líquido de aspecto achocolatado (sugerindo sangramento antigo).

ANTONELLI, CAMPATELLI, DI VITO, ALBERTI, BALDI, SALVIONI, FALLAHI e BASCHIERI (1994) descreveram a ocorrência de tireotoxicose de curta duração em um paciente com nódulo cístico submetido a injeção percutânea do etanol, com elevação nas concentrações de T3 e T4 livre. Também há relatos de ocorrência de elevação transitória dos níveis de T3 e T4 livre após esvaziamento de nódulos císticos da tireóide (KOBAYASHI, KUMA, MATSUZUKA, HIRI, FUKATA e SUGAWARA, 1992). MONZANI, LIPPI, GOLETTI, DEL GUERRA, CARACCIO, LIPPOLIS, BASCHIERI e PINCHERA (1994) realizaram avaliação hormonal três horas após escleroterapia em nódulos císticos e observaram aumento significativo dos níveis de tireoglobulina, porém sem mudança nas concentrações de T3 e T4 livres e de TSH. Em nosso estudo, não observamos diferenças estatisticamente significativas nos níveis totais de T3 e T4 e de TSH após seis meses de tratamento.

Como já era esperado, não houve mudanças no padrão de mapeamento cervical para a restante da glândula, apenas redução ou desaparecimento da área de hipocaptção correspondente ao nódulo cístico.

Para alguns dos pacientes, houve desaparecimento total da área cística, na avaliação ultra-sonográfica, após seis meses, permanecendo apenas uma região hipocóica, correspondente à lesão cicatricial. É importante orientar o paciente sobre a permanência desta alteração, já que esta região apresenta limites mal definidos. Se esta informação não é fornecida, em exames ultra-sonográficos futuros, tal região pode sugerir a presença de um nódulo maligno.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Concluimos a partir do nosso estudo que:

1. a injeção percutânea de etanol, guiada por ultra-sonografia, é um método de elevada efetividade no tratamento de nódulos autonômicos (tóxicos e pré-tóxicos) e císticos recidivantes da tireóide;
2. dor ou desconforto locais são referidos por todos os pacientes, sendo de leve intensidade e curta duração; não há complicações graves relacionadas a este tratamento;
3. a redução volumétrica significativa se evidencia desde as primeiras semanas de tratamento e reflete um processo de degeneração intranodular rápida nos nódulos autonômicos e um reacúmulo de líquido em quantidades muito menores ou ausente nos nódulos císticos. A progressiva normalização dos níveis de T3 e T4 totais e TSH nos pacientes com nódulos autonômicos tóxicos e a redução da captação do radiodo pelo parênquima nodular, apontam também para a efetividade desta técnica. Também, não termos observado alterações hormonais ou de captação do radiodo no tratamento de nódulos císticos, contribui para esta conclusão.

Em vista dos resultados que encontramos, que de uma forma geral coincidem com os descritos na literatura especializada, concluimos que este método deva ser incluído no arsenal terapêutico para os nódulos autonômicos e císticos da tireóide, já que mostram ser igualmente eficiente às formas terapêuticas tradicionais (iodo radioativo e cirurgia para os nódulos autonômicos e esvaziamentos repetidos e cirurgia para os nódulos císticos).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, F. H.; KROOK, P. M.; DE GROOT, W. P. H. Ultrasound demonstration of a thyroid carcinoma within a benign cyst. **Am. J. Roentgenol.**, v. 132, p. 136-137, 1979.
2. ANTONELLI, A.; CAMPATELLI, A.; DI VITO, A.; ALBERTI, B.; BALDI, V.; SALVIONI, G.; FALLAHI, P.; BASCHIERI, L. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. **Clin. Investig.**, v. 72, p. 971-974, 1994.
3. BANDONI, A. J. **Hipodermoterapia: técnica farmacéutica de las preparaciones inyectables**. Buenos Aires, 1949, p. 339.
4. BEAN, W. Renal cysts: treatment with alcohol. **Radiology**, v. 138, p. 329-331, 1981.
5. BEAN, W. J.; RODAN, B. A. Hepatic cysts: treatment with alcohol. **Am. J. Roentgenol.**, v. 144, p. 237-241, 1985.
6. BENNEDBAEK, F. N.; NIELSEN, L. K.; HEGEDÜS, L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 830-835, 1998.
7. BLUM, M., NOCERO, M. A. Spontaneous resolution of an euthyroid autonomous nodule of the thyroid. **Am. J. Med. Sci.**, v. 264, p. 49-54, 1972.
8. BRANSOM, C. J.; TALBOT, C.H.; HENRY, L. and ELEMENOGLOU, J. Solitary toxic adenoma of the thyroid gland. **Br. J. Surg.**, v. 66; p. 590-595, 1979.
9. BRYANT, T. Cyst in the thyroid gland cured by injection of tincture of iodine. **Lancet**, v. 1, p. 331, 1861
10. CARACCIO, N.; GOLETTI, O.; LIPPOLIS, P. V.; CASOLARO, A.; CAVINA, E.; MICCOLI, P.; MONZANI, F. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience. **Thyroid**, v. 7, n. 5, p. 699-704, 1997.
11. CHARBONEAU, J. W.; HAY, I. D.; VAN HEERDEN, J. A. Persistent primary hyperparathyroidism: succesfull ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of an occult adenoma. **Mayo Clin. Proc.**, v. 63, p. 913-917, 1988.
12. CLARK, O. H.; GREENSPAN, F. S.; COGGS, G. C.; GOLDMAN, L. Evaluation of solitary cold thyroid nodules by echography and thermography. **Am. J. Surg.**, v. 130, p. 206-211, 1975.

13. CLARK, O. H.; OKERLUND, M. D.; CAVALIERI, R. R. e GREENSPAN, F. S. Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid and thyroglossal duct cysts. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 48, p. 983, 1979.
14. COOPER, D. S. Treatment of thyrotoxicosis. In: BRAVERMAN, Lewis E.; UTIGER, Robert D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996. p. 713-734.
15. CRILE, G. Jr. Treatment of thyroid cysts by aspiration. **Surgery**, v.59, n. 2, p. 210-212, 1966.
16. DI LELIO, A.; RIVOLTA, M.; CASATI, M. Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection. **Am. J. Roentgenol.**, v.164, p.207-213, 1995.
17. DOBYNS, B. M.; SHELINE, G. E.; WORKMAN, J. B.; EDYTHALENA, T.; McCONAHEY, W. M.; BECKER, D. V. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 38, p. 976-998, 1974.
18. EDMONDS, C. J.; TELLEZ, M. Treatment of thyroid cysts by aspiration and injection of sclerosant. **BMJ**, v. 295, p. 529, 1987.
19. ELLMAN, B. A.; PARKHILL, B. J.; CURRY III, T. S. Ablation of renal tumors with absolute ethanol: a new technique. **Radiology**, v. 141, p. 619-626, 1981.
20. EYRE-BROOK, I. A.; TALBOT, C. H. The treatment of autonomous functioning thyroid nodules. **Br. J. Surg.**, v. 69, p. 577-579, 1982.
21. FERRARI, C.; RESCHINI, E.; PARACCHI, A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. **Eur. J. Endocrinol**, v. 135, p. 383-390,1996.
22. FERRAZ, A.; MEDEIROS-NETO, G. A.; TOLEDO, A. C.; KIEFFER, J. Autonomous thyroid nodules. I. A clinical classification and the use of a diagnostic index. **J. Nucl. Med.**, v. 13, n. 10, p. 733-737, 1972.
23. GIUFFRIDA, D., GHARIB, H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. **Am. J. Med.**, v. 99, p.642-650, 1995.
24. GOLDMAN, M. B.; MALOOF, F.; MONSON, R. R. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. **Am. J. Epidemiol.**, v. 127, n.5, p.969-980, 1988.
25. GOLDMAN, M. B.; MONSON, R. R.; MALOOF, F. Cancer mortality in women with thyroid disease. **Cancer Res.**, v. 50, p. 2283-2289, 1990.
26. GOLDSTEIN, R.; HART, I. Follow-up of a solitary autonomous thyroid nodules treated with ¹³¹I. **N. Eng. J. Med.**, v. 309, n. 24, p. 1473-1476, 1983.

27. GOLETTI, O.; MONZANI, F.; CARACCIO, N.; DEL GUERRA, P.; LIPPOLIS, P. V.; PUCCIARELLI, M.; SECCIA, M.; CARMASSI, F.; CAVINA, E.; BASCHIERI, L. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. **World J. Surg.**, v. 16, p. 784-790, 1992.
28. GOLETTI, O.; MONZANI, F.; LENZIARDI, M.; LIPPOLIS, P. V.; DE NEGRI, F.; CARACCIO, N.; CAVINA, E.; BASCHIERI, L. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. **J. Clin. Ultrasound.**; v. 22; n. 3, p. 175-178, 1994.
29. HAMBURGER, J. I. Solitary autonomously functioning thyroid lesions. Diagnosis, clinical features and pathogenetic considerations. **Am. J. Med.**, v. 58, p. 740-748, 1975.
30. HAMBURGER, J. I.; TAYLOR, C. I. Transient thyrotoxicosis associated with acute hemorrhagic infarctation of autonomously functioning thyroid nodules. **Ann. Int. Med.**, v. 91, p. 406-409, 1979.
31. HAMBURGER, J.I. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 50, p. 1089-1093, 1980.
32. HAMBURGER, J. I. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's disease. **Endocrinol. Rev.**, v. 8, n. 4, p. 439-447, 1987.
33. HAMMER, M.; WORSTMAN, J.; FOLSE, R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. **Arch. Surg.**, v. 117, p. 1020-1023, 1982.
34. HAY, I. D.; MORRIS, J. C. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. In: BRAVERMAN, Lewis E.; UTIGER, Robert D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincot- Raven, 1996, p. 566-572.
35. HEGEDUS, L.; HANSEN, J. M.; KASTRUP, S. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts: a randomized study. **Arch. Intern. Med.**, v. 148, p. 1116-1118, 1988.
36. HEGEDÜS, L; HANSEN, B. M.; KNUDSEN, N.; HANSEN, J. M. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goiter. **BMJ**, v. 297, p. 661-662, 1988.
37. JENNINGS, A. S. Non-isotopic techniques for imaging the thyroid. In: BRAVERMAN, Lewis E.; UTIGER, Robert D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996, p. 433-446.
38. JENSEN, F.; RASMUSSEN, S. N. The treatment of thyroid cysts by ultrasonically guided fine needle aspiration. **Acta Chir. Scand.**, v. 142, p. 209-211; 1976.

39. JONES, A. W.; NORGERG, A.; HAHN, R. G. Concentration-time profiles of ethanol in arterial and venous blood and end-expired breath during and after intravenous infusion. **J. Forensic Sci.**, v. 42, n. 6, p. 1088-1094, 1997.
40. KAIRALUOMA, M. I.; LEINONEN, A.; STAHLBERG, M.; PAIVANSALO, M.; KIVINIEMI, H.; SINILUOTO, T. Percutaneous aspiration and alcohol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts: an alternative to surgical intervention. **Ann. Surg.**, v. 210, n. 2, p. 208-215, 1988.
41. KENEDDY, W. M.; FISH, R. G. Acute granulocytic leukemia after radioactive-iodinetherapy for hyperthyroidism. **N. Eng. J. Med.**, v. 260, n. 2, p. 76-77, 1959.
42. KOBAYASHI, A.; KUMA, K.; MATSUZUKA, F.; HIRAI, K.; FUKATA, S.; SUGAWARA, M. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, p. 21-24, 1992.
43. LARSEN, P. R.; INGBAR, S. H. The thyroid gland. In: WILSON, Jean D.; FOSTER, Daniel, W. **Williams Textbook of Endocrinology** W. B. Saunders Company, 1992, p. 357-488.
44. LENCIONI, R.; CARAMELLA, D.; BARTOLOZZI, C.. Hepatocellular carcinoma: use of color doppler US to evaluate response to treatment with percutaneous ethanol injection. **Radiology**, v. 194, p. 113-118, 1995.
45. LIPPI, F.; FERRARI, C.; MANETTI, L.; RAGO, T.; SANTINI, F.; MONZANI, F.; BELLITTI, P.; PAPINI, E.; BUSNARDO, B.; ANGELINI, F.; PINCHERA, A. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an italian multicenter study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 3261-3264, 1996.
46. LIVRAGHI, T., FESTI, D., MONTI, F.; SALMI, A., VETTORI, C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. **Radiology** v. 161, p. 309-312, 1986.
47. LIVRAGHI, T.; SALMI, A.; BOLONDI, L.; MARIN, G., ARIENTI, V.; MONTI, F.; VETTORI, C. Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection -results in 23 patients. **Radiology**, v. 168, p. 313-317, 1988.
48. LIVRAGHI, T.; PARACCHI, A.; FERRARI, C.; BERGONZI, M.; GARAVAGLIA, G.; RAINERI, P.; VETTORI, C. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. **Radiology**, v. 175, p. 827-829, 1990.
49. LIVRAGHI, T.; PARACCHI, A.; FERRARI, C.; RESCHINI, E.; MACCHI, R. M.; BONIFACINO, A. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. **Radiology**, v. 190, p. 529-533, 1994.

50. LOBO, L. C. G.; ROSENTHAL, D.; FRIDMAN, J. Evolution of autonomous thyroid nodules. In: **Current topics in thyroid research**, 1965, p. 892-899.
51. MA, M.; ONG, G. B. Cystic thyroid nodules. **Br. J. Surg.**, v. 62, p. 205-206, 1975.
52. MARTINO, E.; MURTAS, M. L.; LOVISELLI, A.; PIGA, M.; PETRINI, L.; MICCOLI, P.; PACINI, F. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. **Surgery**, v. 112, p. 1161-1165, 1992.
53. MAXON, H. R.; SAENGER, E. L. Biologic effects of radioiodines on the human thyroid gland. In: BRAVERMAN, Lewis E.; UTIGER, Robert D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996. p. 342-351.
54. McCOWEN, D. K.; REED, J. W.; FARISS, B. L. The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. **Am. J. Med**, v. 68, p.853-855, 1980.
55. McIVOR, N. P.; FREEMAN, J. L.; SALEM, S.; ELDEN, L.; NOYEK, A. M.; BEDARD, Y. C. Ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of head and neck lesions: a surgical perspective. **Laryngoscope**, v. 104, p. 669-674, 1994.
56. MILLER, J. M.; ZAFAR, S.; KARO, J. J. The cystic thyroid nodule. Recognition and management. **Radiology**, v. 110, p. 257-261, 1974.
57. MONZANI, F.; GOLETTI, O.; CARACCIO, N.; DEL GUERRA, P.; FERDEGHINI, ML; PUCCI, E.; BASCHIERI, L. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenoma: hormonal and clinical evaluation. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 36, p. 491-497, 1992.
58. MONZANI, F.; LIPPI, F.; GOLETTI, O., DEL GUERRA, P.; CARACCIO, N.; LIPPOLIS, P. V.; BASCHIERI, L. PINCHERA, A. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. **J. Clin Endocrinol. Metab.**, v. 78, n. 3, p. 800-802, 1994.
59. MONZANI, F.; CARACCIO, N.; GOLETTI, O.; LIPPOLIS, P. V.; CASOLARO, A.; DEL GUERRA, P.; CAVINA, E.; MICOLI, P. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. **Clin. Endocrinol.(Oxf)**, c. 46, p. 9-15, 1997.
60. NAAR, C. A.; SOONG, J., CLORE, F., HAWKINS, I. F. Jr. Control of massive hemoptysis by bronchial artery embolization with absolute alcohol. **Am. J. Roentgenol.**, v. 140, p. 271-272, 1983.
61. O'BRIEN, T.; GHARIB, H., SUMAN, V. J. Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. **Surgery**, v.112, n.6, p.1166-1170, 1992.

62. ORELL, S. R. Cytological patterns in thyroid disease. Diagnosis and differential diagnosis in fine-needle biopsy smears. In: **The thyroid. Fine-needle biopsy and cytological diagnosis of thyroid lesions.** Sweden. Karger, 1997. p.61-184.
63. PAPINI, E. PANUNZI, C.; PACELLA, C. M.; BIZZARRI, G.; FABBRINI, R.; PETRUCCI, L.; PISICCHIO, G.; NARDI, F. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 76, p. 411-416, 1993.
64. PAPINI, E.; CRESCENZI, A.; PACELLA, C.; RINALDI, R.; PANUNZI, C.; GUGLIELMI, R.; TRAMUTOLI, R.; NARDI, F.; MARINOZZI, V. Histological, enzymatic and submicroscopical changes induced by percutaneous ethanol injection in autonomously functioning thyroid nodules. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 17, sup. 2, n. 3, p. 71, 1994.
65. PASCHKE, R.; TONACCHERA, M.; VAN SANDE, J.; PARMA, J.; VASSART G. Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 79; n. 6; p. 1785-1789; 1994.
66. PLUMMER, H. S. The clinical and pathologic relationships of hyperplastic and non-hyperplastic goiter. **JAMA**, v. 61, p. 650-651, 1913.
67. PORCELLINI, A.; CIULLO, I.; LAVIOLA, L., AMABILE, G., FENZI G., AVVEDIMENTO, V. E. Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas: rapid identification by fine needle aspiration biopsy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 79; n. 2, p. 657-660, 1994.
68. RIEGER, R.; PIMPL, W.; MONEY, S.; RETTENBACHER, L; GALVAN, G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. **Surgery**, v. 106, p. 6-10, 1989.
69. ROBBINS, S. L. Sistema endócrino -Tireóide. In: ROBBINS, Stanley L.; COTRAN, Ramzi S.; KUMAR, Vinay. **Patologia estrutural e funcional.** Editora Guanabara, 1986. p.1153-1177.
70. ROSEN, I. B.; PROVIAS, J. P.; WALFISH, P. G. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. **Surgery**, v. 100, n. 4, p. 606-613, 1986.
71. ROSENTHAL, D. Os nódulos funcionantes da tireóide. Um estudo da cinética do iodo e análise crítica da autonomia funcional. Rio de Janeiro, 1975. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

72. ROSS, D. S.; RIDGWAY, E. C.; DANIELS, G. H. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relative low-dose iodine-¹³¹ with low prevalence of hypothyroidism. **Ann. Intern. Med.**, v.101 , p. 488-490, 1984.
73. ROSSI, R.; SAVASTANO, S., TOMMASELLI, A.; VALENTINO, R.; IACCARINO, V.; TAUCHMANOVA, L.; LUCIANO, A.; GIGANTE, M.; LOMBARDI, G. Percutaneous computed tomography-guided ethanol injection in aldosterone-producing adrenocortical adenoma. **Eur. J. Endocrinol**, v. 132, p. 302-305, 1995.
74. RYAN, W. G.; SCHWARTZ, T. B.; HARRIS, J. Sclerosis of thyroid cyst with tetracycline. **N. Engl. J. Med.**, v. 308, n. 3, p. 157, 1983.
75. RYAN, W. G. Minor complication of thyroid cyst sclerosis with tetracycline. **Arch. Intern. Med.** V. 146, p. 201,1986.
76. SAENGER, E. L.; THOMAS, G. E.; TOMPKINS, E. A. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminar report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. **JAMA**, v. 205, n. 12, p. 855-862, 1968.
77. DE LOS SANTOS, E.; KEYHANI-ROFAGHA, S.; CUNNINGHAM, J. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. **Arch. Intern. Med.**, v. 150, p. 1422-1427, 1990.
78. SCANLON, M. F.; TOFT, A. D. Regulation of thyrotropin secretion. In: BRAVERMAN, Lewis E.; UTIGER, Robert D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996. p. 220-240.
79. SKILLERN, P. G.; McCULLAGH, E. P.; CLAMEN, M. Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism. **Arch. Intern. Med.**, v. 110, p. 888-897, 1962.
80. SOLBIATI, L.; GIANGRANDE, A.; DE PRA, L.; BELLOTTI, E.; CANTU, P.; RAVETTO, C. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. **Radiology**, v. 155, p. 607-Q10, 1985.
81. SYKES, D. The solitary thyroid nodule. **Br. J. Surg.**, v. 68, p. 510-512, 1981.
82. TREECE, G.; GEORGITIS, W. J.; HOFELDT, F. Resolution of recurrent thyroid cysts with tetracycline instillation. **Arch. Intern. Med.**, v. 142, p. 2285-2287, 1983.
83. VAN SANDE, J.; PARMA, J., TONACCHERA, M., SWILLENS, S.; DUMONT, J.; VASSART, G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80; n. 9; p. 2577-2585, 1995.

84. VERDE, G.; PAPINI, E.; PACELLA, C. M.; GALLOTTI, C.; DELPIANO, S.; STRADA, S.; FABBRINI, R.; BIZZARRI, G.; RINALDI, R.; PANUNZI, C.; GELLI, D. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 41, p. 719-724, 1994.
85. ZINGRILLO, M.; TORLONTANO, M.; CHICCI, M. R.; D'ALOISO, L.; NIRCHIO, V.; BISCEGLIA, M.; LIUZZI, A. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. **Thyroid**, v. 6, n. 5, p. 403-408, 1996.
86. WONDISFORD, F. E.; MAGNER, J. A.; WEINTRAUB, B. D. In: BRAVERMAN, Lewis E.; UTIGER, Robert D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1996. p.191-206.
87. YASUDA, K. OZAKI, O.; SUGINO, K.; YAMASHITA, T.; TOSHIMA, K.; ITO, K.; HARADA, T. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. **World J. Surg.**, v. 16, n. 5, p. 958-961, 1992.
88. YUNE, H.; CONNOR, K. W.; KLATTE, E. C.; OLSON, E. W.; BECKER, G. J.; STRICKLER, S. A. Ethanol thrombotherapy of esophageal varices: further experience. **Am. J. Roentgenol.**, v. 144, p. 1049- 1053, 1985.