

ANTÓNIO TAVEIRA GOMES

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

DISSERTAÇÃO APRESENTADA
À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
PARA CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR

PORTO 2001

Aos meus Pais

Aos meus filhos, Tiago e José

Aos meus Sogros

À Teresa

Nestas linhas, a expressão da minha gratidão e reconhecimento a quem contribuiu para a realização deste trabalho...

Ao Senhor Professor Doutor M. Cardoso de Oliveira, orientador desta dissertação, pelo empenho e incentivo desde sempre demonstrado, não só em relação a este trabalho como à minha formação científica e profissional em geral. Ao seu exemplo, devo a minha opção pela cirurgia geral.

Ao Senhor Professor Doutor M. Sobrinho Simões, co-orientador desta dissertação, pelo seu comprometimento e constante interesse na discussão do trabalho, discussão esta a que nunca faltou a exigência de grande rigor científico a que sempre nos habituou.

Ao Senhor Professor Doutor Sousa Lé, pela colaboração na selecção dos casos para o estudo mas, sobretudo, pela “herança” deixada relativamente a este trabalho.

*Ao Senhor Professor Doutor Guilherme Gonçalves e
à Senhora Dra. Ana Azevedo, pela colaboração no estudo estatístico.*

*Ao Senhor Professor Doutor Mota Cardoso e
à Senhora Dra. Joana Soares, pela colaboração no estudo psicológico dos doentes.*

*À Senhora Dra. Conceição Saldanha,
à Senhora Dra. Helena Barroca e
à Senhora Dra. Isabel Amendoeira, pela colaboração no estudo das biópsias aspirativas.*

À Senhora Professora Doutora Elsa Fonseca, pela colaboração no estudo histológico e histoquímico das peças de tireoidectomia.

À Senhora Dra. Patrícia Castro, pela colaboração no estudo biopatológico das peças de tireoidectomia.

Ao Senhor Dr. J. Candeias, pela colaboração no estudo imunológico dos doentes.

*À Senhora Professora Doutora Isabel Azevedo e
Ao Senhor Professor Doutor Nuno Alçada, pela colaboração no
doseamento do iodo.*

*À Senhora Professora Doutora Isabel Ramos e
ao Senhor Dr. A. Cardoso, pela colaboração no estudo ecográfico cervical.*

*Ao Senhor Dr. Eduardo Costa e
à Senhora Dra. Sara Serra, pela colaboração na observação dos doentes.*

*Ao senhor Dr. Matos Lima,
à Senhora Dra. Filomena Valente e
ao Senhor Dr. Pedro Sá Couto, pela colaboração na referenciação dos
doentes.*

*Aos restantes médicos que trabalham ou trabalharam no Serviço de
Cirurgia 3 do Hospital de S. João, pela colaboração directa ou indirecta na
referenciação dos doentes.*

*Pela disponibilização dos meios fundamentais ao trabalho de investigação
contido nesta dissertação, agradeço a:*

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Serviço de Bioquímica
Serviço de Higiene e Epidemiologia
Serviço de Radioisótopos*

*Hospital de S. João
Departamento de Ambulatório
Departamento de Patologia Clínica
Serviço de Anatomia Patológica
Serviço de Cirurgia 3
Serviço de Radiologia*

IPATIMUP

Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde

Fundação Calouste Gulbenkian

Laboratórios Bial – Serviço de Documentação Científica

Nota: No capítulo Material e Métodos explicitam-se as pessoas que colaboraram em tarefas específicas do estudo. As iniciais utilizadas são as seguintes:
AA – Ana Azevedo; AC – António Cardoso; EC – Eduardo Costa; EF – Elsa Fonseca; GG – Guilherme Gonçalves; JC – Jorge Candeias; JS – Joana Soares; NA – Nuno Alçada; SS – Sara Serra; TG –Taveira Gomes; TM – Teresa Magalhães

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
I. INTRODUÇÃO	11
1. Nota histórica	14
2. Bócio	19
3. Objectivos do estudo	31
II. MATERIAL E MÉTODOS	33
1. Material	35
2. Métodos	36
III. RESULTADOS	43
1. Amostra estudada	45
2. Recidiva do bócio	50
3. Factores de recidiva do bócio	53
4. Grupos de recidiva	64
5. Recidiva ao longo do tempo	68
6. Biópsia aspirativa e histologia	72
7. Fluxograma – resumo do estudo	76
IV. DISCUSSÃO	77
1. Amostra estudada	79
2. Recidiva do bócio	81
3. Factores de recidiva do bócio	83
4. Resumo dos factores de recidiva	95
5. Malignização	96
6. O bócio e a recidiva: proposta de interpretação fisiopatológica	98
7. Orientação clínica dos doentes com bócio	104
V. RESUMO E CONCLUSÕES / SUMMARY AND CONCLUSIONS	109
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123

Capítulo I

INTRODUÇÃO

O bócio nodular é a patologia mais frequente das glândulas endócrinas.

A designação de bócio nodular parece ser a mais pertinente dado que, excluindo a patologia maligna e inflamatória, não são claras as fronteiras entre os diferentes tipos de nódulos tireoideus habitualmente considerados. Esta designação inclui todos os tipos de patologia nodular tireoideia desenvolvidos a partir das células foliculares, sem critérios de malignidade.

O bócio nodular, tal como se definiu, é uma patologia multifactorial, justificando uma abordagem multidisciplinar, o que impõe, desde logo, a sua concepção num sentido amplo, no qual o ambiente tem um papel essencial.

O bócio nodular constitui, também, a indicação cirúrgica mais comum no âmbito da cirurgia endócrina. No entanto, esta patologia ainda suscita alguma controvérsia, quer em relação ao diagnóstico e terapêutica médica, quer em relação à indicação e terapêutica cirúrgica, controvérsia esta ligada à questão da recidiva. A recidiva não é rara e, em alguns casos, é causa de intervenções cirúrgicas, muitas vezes com complicações.

Na cirurgia conservadora, assim designada porque permite manter parte da glândula, o principal risco a médio prazo é a recidiva do bócio, recidiva esta fonte natural de mal-estar e desilusão para o

doente.

A tireoidectomia total elimina a possibilidade de recidiva mas, além da morbidade acrescida (embora minimizada pela experiência na sua realização), torna o doente definitivamente dependente de um fármaco.

Coloca-se, então, a questão da indicação e extensão da cirurgia, atendendo a essa possibilidade de recidiva... e, assim, surge a necessidade de encarar a recidiva do bócio como um problema que importa investigar.

Dado que se trata de uma doença conhecida desde há séculos, apresenta-se neste capítulo uma breve nota histórica a que se seguirá uma revisão sucinta sobre a sua fisiologia nos aspectos mais importantes para a integração do presente trabalho.

1. NOTA HISTÓRICA

Bócio é um termo de origem desconhecida, inicialmente usado para designar qualquer tumefacção da região anterior do pescoço. No tempo de Galeno (129-199) esta tumefacção cervical era apelidada de “bronchokili” (espécie de hérnia das vias aéreas superiores); em latim o termo usado era “tumidum guttur”, que significava aumento de volume da garganta¹³.

Em francês designa-se por “goitre” (de “goitron”, sinónimo de garganta), termo este adoptado pela língua inglesa em 1625 e que

deu origem a “goiter”, nos Estados Unidos da América. Na Alemanha e na Suíça ainda hoje é usada a designação “struma”¹³.

O bócio é conhecido pelos europeus, desde há mais de dois mil anos, nomeadamente por aqueles que vivem nos Alpes¹⁹⁷.

Apesar da escassez dos conhecimentos, a cirurgia do bócio é referida, pelo menos, desde Galeno, bem como alguns dos seus riscos, nomeadamente a hemorragia, a infecção e a lesão dos nervos recorrentes¹⁹⁷.

Na Europa medieval eram utilizadas algas marinhas para o tratamento do bócio, prática comum na China já mil anos antes¹⁹⁷.

No entanto, apenas no Renascimento se identificaram as glândulas laríngeas (designação original da glândula tireoideia), identificação esta provavelmente devida a Leonardo da Vinci ou a Vesálio, sendo uma das primeiras descrições a da autoria do professor Giulio Casserio de Pádua, em 1601¹⁹⁷.

Em 1616 Fabricius de Aquapendente relacionou o bócio com esta glândula¹³. A função desta glândula seria lubrificar, drenar ou aquecer a laringe, regular o fluxo sanguíneo cerebral e adornar o pescoço das senhoras¹³.

A designação de *tireóide* deve-se a Thomas Wharton, em 1656, devido à sua relação desta glândula com a cartilagem tireoideia - designação introduzida por Galeno pelo facto da forma da cartilagem lembrar um escudo grego (*thiroeides* = forma de escudo; *thiro* = escudo e *eides* = forma)¹⁹⁷.

Até meados do século XIX o número de tireoidectomias referidas na literatura não ultrapassa a centena, com alta mortalidade resultante de hemorragia e sepsis¹⁸⁷.

Neste século verificam-se algumas descobertas importantes nesta matéria. Courtois e Gay-Lussac descobrem o iodo nas algas marinhas e Coindet reconhece-o como o ingrediente activo na terapêutica empírica do bócio, então utilizada⁴³. Assim, largos anos antes de qualquer compreensão da fisiopatologia do bócio, estava descoberta uma terapêutica que se revelava eficaz; no entanto, a morbilidade crescente associada a tal terapêutica levou ao seu descrédito. A toxicidade do iodo, verificada em alguns doentes, levou Coindet à primeira descrição de tireotoxicose (embora apenas décadas mais tarde fosse reconhecida como tal)¹⁹⁷.

Só no fim do século XIX foi demonstrada a relação da tireóide com o cretinismo e o mixedema³⁰, provada pela sua cura através da injeção e mais tarde ingestão (a partir de 1891, com Murray) de extractos tireoideus, bem como pela semelhança do quadro clínico dos doentes ingleses com mixedema com os suíços submetidos a tireoidectomia total¹⁹⁷.

Graves e Basedow descreveram as características clínicas do hipertireoidismo, mas acreditando tratar-se de uma doença cardíaca e, mais tarde, neurológica, dada a importância atribuída aos sintomas deste foro por Charcot²³⁵.

Em 1895 Baumann provou a existência de iodo na tireóide e a cirurgia conheceu importantes desenvolvimentos. Crawford W. Long

introduziu a anestesia, Lister e Neuber a anti-sepsia e a assepsia e Jules Pean a hemostase. Billroth estabeleceu os princípios da cirurgia tireoideia, reduzindo a mortalidade da intervenção para 8%; Kocher aperfeiçoou a técnica, tornando-a mais minuciosa e reduziu a mortalidade para 0,18%. Halsted aproximou a tireoidectomia daquilo que é hoje e, desta forma, possibilitou o aparecimento de especialistas americanos em cirurgia tireoideia, especialistas estes que marcaram o século XX (Mayo, Lahey e Crile)²³⁵.

As hormonas tireoideias foram isoladas por Kendall e Harington (tireotoxina - T4)^{97,98} e por Gross e Pitt-Rivers (triiodotironina - T3)^{89,90}, mas só depois de 1960 substituíram os extractos tireoideus na terapêutica do mixedema e cretinismo.

Plummer reconheceu que a acção fundamental da tiroxina (T4) era a aceleração do metabolismo, permitindo a compreensão de vários estados patológicos como o mixedema e o hipertireoidismo¹³. Smiths demonstrou a atrofia da tireóide em animais hipofisectomizados, levando à identificação da tireotropina (TSH)²³⁵. David Marine retomou a questão da profilaxia e terapêutica do bócio através do iodo, bem demonstrada no famoso "Akron experiment"¹⁴⁷ e Plummer apontou, em 1923, a importância do iodo na terapêutica do bócio tóxico e o seu valor na preparação pré-operatória destes doentes¹³.

Em 1934 foram introduzidos os radioisótopos do iodo e mais tarde a câmara de raios gama, o que permitiu um enorme avanço na fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica de grande parte da patologia

tireoideia²³⁵.

Um grande número de descobertas aconteceu nas últimas décadas: após a identificação da tiroxina e da triiodotironina foi estabelecida a sua acção biológica; confirmou-se o valor dos fármacos anti-tireoideus na preparação de doentes tireotóxicos para cirurgia ou como alternativa a esta; a doença de Graves passou a ter como alternativa terapêutica à cirurgia, o iodo radioactivo; demonstrou-se que a TSH não era o agente causal da exoftalmia da doença de Graves mas sim o “late-acting thyroid stimulator” (LATS), posteriormente mais bem conhecido com o desenvolvimento da imunologia; a tireoidite de Hashimoto foi reconhecida como um distúrbio da autoimunidade; a neuroendocrinologia tornou-se uma ciência com a compreensão do eixo hipotálamo-hipofiso-tireoideu; a radioimuno-aferição (RIA) permitiu o doseamento preciso da TSH e das hormonas tireoideias; a ecografia usando sondas de alta frequência veio permitir a identificação de nódulos de poucos milímetros; foi introduzida a biópsia aspirativa por agulha fina que contribuiu para clarificar a patologia nodular tireoideia e as suas indicações cirúrgicas²³⁵. Estas e outras descobertas contribuíram, decisivamente, para a melhor compreensão da fisiopatologia da tireóide e terapêutica das suas múltiplas afecções.

A última década do século XX trouxe a “tireoidologia molecular” e testemunhou avanços fundamentais no conhecimento da fisiologia e fisiopatologia tireoideias. No entanto, apesar da evolução verificada e da alta prevalência de bócio nodular, mesmo

em áreas sem deficiências de iodo, a etiopatogenia da doença é ainda mal compreendida. A combinação de factores genéticos e ambientais, a participação provável de factores estimulantes (ou frenadores) parácrinos ou autócrinos e a heterogeneidade do tecido tireoideu complicam a clarificação dos mecanismos envolvidos na etiopatogenia da doença¹⁶⁸.

Após a introdução da cirurgia a recidiva passou a fazer parte da história natural do bócio e, tal como este, depende de factores ainda mal estabelecidos.

2. BÓCIO

2.1. Definição e classificação

Bócio significa qualquer aumento de volume da glândula tireoideia. Em geral, o termo utiliza-se para designar o aumento difuso ou nodular da glândula, excluindo a patologia maligna e inflamatória.

A tireóide, constituída normalmente por dois lobos e um istmo, tem um volume que varia entre 4,9 e 19,1ml, calculado ecograficamente²². À grande variação volumétrica da tireóide há que acrescentar a variabilidade das características morfológicas do pescoço, o que torna particularmente difícil a avaliação clínica de pequenos aumentos do seu volume.

Em matéria de estudos epidemiológicos, nos quais a

ecografia é impraticável, estabeleceram-se critérios baseados em dados clínicos. Assim, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1960, dividiu os bócios em quatro graus¹⁷⁵:

grau 0 – ausência de bócio;

*grau 1 – A - bócio palpável;
B - bócio visível com a hiperextensão do pescoço;*

grau 2 – bócio visível com a cabeça em posição normal;

grau 3 – bócio volumoso visível à distância.

Em 1994, a OMS propôs uma classificação mais simples, em dois graus²⁵¹:

grau 1 – bócio palpável mas não visível em posição normal da cabeça;

grau 2 – bócio visível em posição normal da cabeça.

O bócio pode classificar-se em endêmico (presente em mais de 10% da população) e esporádico. Algumas formas de bócio são congénitas e acompanhadas de hipotireoidismo; estas situações são, na maioria dos casos, doenças autossómicas recessivas e caracterizam-se por alterações na síntese das hormonas tireoideias (disormonogénese)⁷⁵.

O bócio endêmico tem como causa ambiental mais frequente a carência de iodo. Em algumas regiões do globo outros estímulos

bociogénicos têm sido apontados, como os glicosídeos cianogénicos, os cianatos e os tiocianatos, presentes nos vegetais (ex.: na mandioca, na Nigéria, ou no sorgo, no Sudão). Na Tasmânia e Finlândia existem substâncias bociogénicas, na erva, que são transmitidas ao homem através do leite dos herbívoros que a ingerem⁷⁵.

O bócio esporádico pode ser definido como um aumento de volume da glândula tireoideia que se verifica em áreas onde o bócio não é endémico. Apesar de, em alguns casos, haver alterações genéticas prévias ou exposição a substâncias bociogénicas, na maior parte dos casos a fisiopatologia deste tipo de bócio é desconhecida⁷⁵.

2.2. Fisiopatologia do bócio

2.2.1. Carência de iodo

As doenças resultantes da deficiência de iodo afectam 740 milhões de pessoas por ano e representam um risco para um terço da população mundial^{252,253}.

A deficiência de iodo é a causa isolada mais importante de lesão cerebral evitável no feto e na criança e de atraso do desenvolvimento psicomotor na criança jovem. É ainda causa de outras patologias frequentes entre as quais o bócio^{252,253}.

Uma das principais questões relacionadas com a eliminação

da deficiência de iodo tem a ver com a necessidade de implementação de programas para manutenção e vigilância dos níveis de ingestão de iodo. A OMS tem desenvolvido múltiplos destes programas, visando a introdução do iodo na dieta, através do seu Departamento de Nutrição para a Saúde e Desenvolvimento e do *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* (ICCIDD)^{252,253}.

A introdução do iodo na alimentação, nas áreas com carência deste elemento, diminuiu consideravelmente a incidência de bócio em muitos países^{51,78,79,134,238}. Contudo, nem a deficiência em iodo nem o bócio foram ainda erradicados, continuando este a constituir um problema cirúrgico importante^{75,108,188,193,203}.

Com efeito, na maioria dos países da Europa Central e Ocidental, ainda existe uma deficiência ligeira a moderada de iodo apesar dos esforços para a sua eliminação^{4,12,52,122,208,232}. Mesmo em áreas com ligeira deficiência em iodo, a prevalência de bócio não é desprezível (cerca de 10%), o que reforça a importância da sua erradicação¹²².

Os casos de bócio, frequentemente referido como esporádico por ocorrer em regiões supostamente com níveis de ingestão de iodo suficientes e com baixa prevalência, poderão ter na sua etiologia a carência de iodo, ainda que ligeira ou verificada em sectores restritos da população⁴.

Além da deficiência de iodo outros factores etiológicos do bócio têm sido descritos, nomeadamente ambientais¹³². O tiocianato

é um dos mais importantes, sendo o tabaco a sua principal fonte de exposição nos países ocidentais^{12,34,121}.

2.2.2. História natural

Um melhor esclarecimento sobre os mecanismos implicados na fisiopatologia do bócio passa pelo estudo da sua história natural. O desenvolvimento de bócio é, provavelmente, consequência de uma estimulação prolongada do tecido tireoideu, resultante de níveis aumentados de TSH (pela deficiência de iodo) ou de outros factores. Este desenvolvimento caracteriza-se pela evolução para a nodularidade e autonomia funcional devidas à heterogeneidade das células foliculares tireoideias, algumas das quais com um alto potencial intrínseco de crescimento^{20,61,168,179,254}.

Alguns aspectos merecem uma análise mais detalhada, nomeadamente a autonomia funcional, o hipertireoidismo e o desenvolvimento de carcinoma da tireóide.

Em relação aos dois primeiros, Elte e col⁶¹ demonstraram o desenvolvimento de hipertireoidismo em 89 doentes, ao fim de 7 anos de observação precedido, em todos os casos, de autonomia funcional demonstrada pelo teste de estimulação com TRH (*thyrotropine releasing hormone*)⁶¹. O grau de autonomia correlaciona-se, segundo a série de Genssenjager⁸², com o volume tireoideu e a idade dos doentes; a incidência de hipertireoidismo em doentes consecutivos operados por bócio multinodular foi de 26%,

havendo evidência de autonomia funcional em 43%⁸². Assim, o desenvolvimento da autonomia funcional pode constituir um sinal de alerta para o desenvolvimento de hipertireoidismo, o qual poderá ter consequências graves em doentes idosos ou com patologia cardíaca concomitante.

A incidência de carcinoma da tireóide em doentes com bócio nodular é variável¹. Cole⁴⁴ refere uma incidência de 17,2% (1 a 2% nos bócios tóxicos) e Yamashita e col.²⁶⁰ publicaram a mais alta taxa de incidência de carcinoma (30,7%, sendo mais de metade formas ocultas). Apesar de raro, o carcinoma da tireóide associado a bócio multinodular tóxico pode apresentar formas agressivas ou com mau prognóstico¹⁰¹.

2.2.3. O bócio esporádico

A fisiopatologia do bócio esporádico é complexa e não totalmente compreendida, contrariamente à fisiopatologia do bócio endémico. A descoberta de outros factores, além da hormona estimulante da tireóide (TSH)^{86,223}, envolvidos na regulação do crescimento tireoideu, tais como o factor de crescimento epidérmico (EGF)^{35,150,217,248}, o factor de crescimento análogo da insulina (IGF)^{15,53,59,62,120,142,143,158} e a imunoglobulina tireo-estimulante (TSI)^{10,33,92,198,205,236,237,243}, permitiram o aprofundamento do conhecimento acerca do processo de formação do bócio. Outros factores podem ter influência no crescimento e formação das células

tireoideias, como os factores de transformação α e β ($\text{TGF}\alpha$ e $\text{TGF}\beta$)⁹¹, o factor de crescimento fibroblástico básico (bFGF)²⁰⁰, a gonadotropina coriónica humana (hGC)¹⁰⁶, o factor de crescimento do hepatócito (HGF)^{201,233} e o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF)²¹⁰. Todos estes factores, tal como a TSH, são estimulantes da tireóide, excepto o $\text{TGF}\beta$, que é inibidor do crescimento tireoideu^{14,15,74,113}. A acção destes factores pode verificar-se por via endócrina ou parácrina ou ainda autócrina.

Alguns nódulos, em doentes com bócio multinodular esporádico não tóxico, são monoclonais^{6,99,107,119,125,162,225,245} e, em alguns casos, demonstrou-se a presença de instabilidade de microssatélites²⁰⁶. Excepcionalmente alguns nódulos de bócio multinodular apresentam sinais de invasão vascular¹⁷⁰. Estudos de biologia molecular demonstraram, ainda, alterações de conteúdo em ADN e alterações da estrutura cromossómica e moleculares, semelhantes nos adenomas, bócios nodulares e carcinomas foliculares da tireóide²⁰⁷. Partindo destes conhecimentos, pode admitir-se a existência de alguns mecanismos fisiopatológicos comuns aos nódulos hiperplásicos e neoplásicos^{71,112}.

Assim como parece haver uma interdependência entre o epitélio e o estroma linfóide no carcinoma papilar²²¹ e na doença de Graves⁷, há também evidências crescentes sobre a existência de um circuito de regulação imunoendócrina no bócio nodular que, predominantemente, envolve interacções entre células foliculares e produtos de linfócitos e macrófagos activados^{8,58}.

A história natural do bócio multinodular sugere que, pelo menos na fase inicial, a existência em circulação de uma hormona estimulante do crescimento ou outro agente semelhante é muito importante, provocando a hipertrofia celular e, posteriormente, a proliferação focal de grupos de células com alto potencial de crescimento intrínseco^{16,61,215,222}. Este facto poderia explicar a razão pela qual a maioria dos nódulos tireoideus é pouco suprimível e, daí, a controvérsia em torno da terapêutica supressiva do nódulo solitário e do bócio^{20,41,45,83,105,139,204,213}.

Nos últimos anos foi reavivado o interesse na área da psiconeuroimunologia no que se relaciona com o controlo límbico-hipotalâmico da função endócrina e com as alterações imunológicas resultantes de factores psicológicos^{32,55,211,212,226}. Alguns estudos sugerem uma relação etiológica do “stress” psicológico na doença de Graves^{95,182,256,264} embora esta não se verifique no bócio tóxico não auto-imune¹⁵¹. Apesar da psiconeuroimunologia não poder fornecer uma explicação universal para certas patologias, pode ajudar na compreensão dos aspectos psicossomáticos de distúrbios imunológicos e endócrinos⁹⁴, tratando-se de uma área de investigação, ao que tudo indica, ainda não explorada em sede de bócio multinodular não tóxico.

2.3. Recidiva do bócio

A recidiva do bócio após a cirurgia representa um problema

sério, pela sua frequência e pela morbilidade acrescida das reintervenções^{18,38,137,153,172-174,185,250,255}.

As taxas de recidiva publicadas variam entre 0% e 35% e as taxas de reintervenções por este motivo constituem 0,3 a 12% de todas as intervenções cirúrgicas sobre tireóide, excluindo a patologia maligna.

A grande variação de prevalência entre as várias séries depende de alguns factores, nomeadamente do critério de recidiva (ecográfico, clínico ou cirúrgico) e do tempo decorrido após a cirurgia. Em relação a este último aspecto, tem sido referido que a maior parte das recidivas surge entre os 4 e os 8 anos após a cirurgia (os doentes referenciados mais tarde para cirurgia por recidiva de bócio teriam um longo tempo de evolução)²⁰³. Assim, num estudo de recidiva de bócio, é importante ter um tempo pós-operatório mínimo de 8 anos para se poder considerar com segurança os casos sem evidência de recidiva.

Os mecanismos subjacentes à recidiva nunca foram estudados usando um modelo global. Há apenas alguns estudos nesta matéria sugerindo um ou vários factores associados à recidiva do bócio: EGF, VEGF, TGF β 1, número e distribuição dos nódulos, idade, género, história familiar, extensão da cirurgia e terapêutica com levotiroxina. Contudo, como podemos verificar na Tabela 1, sumariando as conclusões mais importantes daqueles estudos, há resultados contraditórios entre as várias séries, o que pode ser devido aos diferentes critérios de definição de recidiva de bócio e à

região geográfica onde os estudos foram efectuados. Por isso, no estudo da recorrência do bócio, é obrigatório incluir todos os factores que a possam influenciar.

Nestes estudos, apenas é referida a prevalência da recidiva (mesmo esta muito variável, como se assinalou), mas pouco é conhecido sobre a sua ocorrência o longo do tempo e a sua evolução. Assim, além do estudo dos factores de recidiva importa, também, o estudo da sua história natural e a sua caracterização. Em relação ao segundo aspecto não existem dados na literatura, sendo geralmente assumido que a recidiva reproduz a patologia prévia. Contudo, na maior parte dos estudos não existe qualquer caracterização citológica ou histológica dos nódulos da recidiva.

A autonomia funcional ocorre num elevado número de doentes com recidiva, sendo de 70% aos 20 anos e de 90% aos 40 anos no estudo de Dorbach e Shicha⁵⁶; o hipertireoidismo clínico verificou-se em 18% dos doentes na série de Roher e Goretzki¹⁸⁹.

Em resumo, o bócio nodular tem, em grande parte, uma causa exógena, estabelecida há décadas, mas ainda não eliminada: a deficiência de iodo. A sua história natural caracteriza-se pela evolução para a nodularidade e autonomia funcional; a associação com carcinoma da tireóide, embora sugerida em algumas casuísticas, não está comprovada.

A TSH é o principal factor estimulante sistémico da proliferação celular tireoideia; os outros factores entretanto

identificados (EGF, IGF, TGF α , TGF β ; HGF, FGF, VEGF, etc.) actuam por mecanismos parácrinos ou autócrinos ainda não totalmente esclarecidos, mas eventualmente mais importantes no bócio esporádico. Alguns destes factores são produzidos por linfócitos, como foi demonstrado no carcinoma papilar e na doença de Graves; nesta última existem, ainda, evidências a favor da influência de factores psicológicos, através de mecanismos psiconeuroimunológicos.

Os nódulos do bócio, em alguns casos, são monoclonais e apresentam alterações citogenéticas semelhantes às encontradas nas neoplasias; em casos excepcionais podem ter invasão vascular, ou seja, alguns nódulos dos bócios são neoplásicos.

A recidiva do bócio nodular, em termos de história natural, parece imitar a doença original, evoluindo para a formação de nódulos e autonomia funcional. Porém, a sua evolução a longo prazo não é conhecida, nem no que respeita à sua prevalência nem em relação ao desenvolvimento de neoplasia, não estando determinados os factores de que depende (pelo menos na nossa população) e desconhecendo-se se, efectivamente, a recidiva reproduz a patologia prévia. Além do estudo dos aspectos clínicos, patologia prévia, prevalência, evolução a longo prazo, função, citologia e histologia procuramos, neste trabalho, estudar a recidiva num contexto mais amplo, incluindo factores psicológicos, imunológicos e ambientais (iodo).

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

Autor	n	tpo (an)	Crítério	Factores de recidiva	% recidiva
Anderson P, e col ⁵	185	10	Clínica	L-tirox NÃO	-
Banchuin C, e col ⁹	321	15	Clínica	L-tirox NÃO	16,2
Barczynski M, e col ¹¹	84	-	Clínica	L-tirox NÃO	-
Berghout, e col ²¹	113	5-15	Clínica	-	19
Berglund J e col ²⁵	261	8	Ecografia	L-tirox NÃO	-
Bistrup C e col ²⁶	100	9	Ecografia	L-tirox NÃO	14-21
Borges MF e col ²⁷	115	9,5	Ecografia	L-tirox SIM	71,3
Botelho LS, e col ²⁹	39	8-22	Clínica	L-tirox NÃO	15
Cheung P, e col ⁴¹	103	-	Cirurgia	L-tirox NÃO	-
Dorbach, e col ⁵⁶	168	13,8	Clínica	-	41
Drexhage HA, e col ⁵⁷	10	-	Cirurgia	TSI	30
Feld Kamp J, e col ⁶⁵	107	-	Ecografia	iodo = L-tirox NÃO	-
Francomano F, e col ⁷²	135	5	-	extensão cirurgia	10,5
Geerdsen JP, e col ⁸¹	182	16,4	Clínica	L-tirox NÃO	19
Goebel R, e col ⁸⁵	24	0,25	Cirurgia	L-tirox NÃO	-
Hartoft-Nielsen ML, e col ¹⁰⁰	39	13	Ecografia	-	33
Hegedus L, e col ¹⁰³	202	1	Ecografia	L-tirox NÃO	23
Hegedus L, e col ¹⁰²	110	1	Ecografia	L-tirox NÃO	3
Husby S, e col ¹⁰⁹	22	-	Cirurgia	-	-
Ibis E, e col ¹¹¹	206	7,8	-	L-tirox NÃO	30-80
Kamilov KhKh, e col ¹¹⁷	-	?	-	infiltr.linf; tireoidite	?
Kraimps JL, e col ¹²⁶	36	5-20	Cirurgia	multinod	2,5
La Gamma A, e col ¹³⁰	430	4-8	Cirurgia	idade, HF, multinod	10
Lemma F, e col ¹³⁶	-	-	Ecografia	extensão cirurgia	49
Marchesi M, e col ¹⁴⁶	44	3	Ecografia	multinod	11,4
Martina B, e col ¹⁴⁹	26	25	Ecografia	HF; TSH↑; L-tirox NÃO	15
Miccoli P, e col ¹⁵⁶	60	3	Ecografia	L-tirox NÃO	50
Morosini P, e col ¹⁶¹	12	10	Ecografia	TGFβ1	-
Morosini P, e col ¹⁶⁰	1196	6-11	Ecografia	L-tirox NÃO	9,9
Pappalardo G, e col ¹⁷¹	141	14,5	-	extensão da cirurgia	14
Peters H, e col ¹⁷⁸	46	1,5	Ecografia	iodo	32
Piraneo S, e col ¹⁸⁰	106	6-20	Ecografia	extensão cirurgia	23
Piraneo S, e col ¹⁸¹	53	2-12	Ecografia	L-tirox NÃO	-
Rojdmark J, e col ¹⁹⁰	43	30	-	L-tirox NÃO	41,8
Ronga G, e col ¹⁹¹	210	-	-	Extensão cirurgia	37,5
Rzepka AH, e col ¹⁹⁴	104	6,4	Ecografia	L-tirox NÃO	9-28
Sato K, e col ¹⁹⁶	79	?	Ecografia	VEGF	-
Surgenoya A, e col ²¹⁷	377	-	Cirurgia	EGF	10
Torre GC, e col ²³⁰	10	-	Cirurgia	IGF binding proteins	-
Torre GC, e col ²³¹	134	10	Cirurgia	idade, género	-
Ucheddu A, e col ²³⁴	389	16	Ecografia	-	39
Wadstrom C, e col ²⁴⁴	229	-	Clínica	L-tirox NÃO	12
Westermarck K, e col ²⁴⁹	43	-	Cirurgia	L-tirox NÃO	-
Zelmanovitz T, e col ²⁶⁸	66	5	Ecografia	tempo; L-tirox NÃO	14

HF – história familiar; L-tirox SIM – efeito positivo da levotiroxina, tpo (an) – tempo pós-operatório (anos); L-tirox NÃO – levotiroxina sem relação com recidiva; multinod - multinodularidade

Tabela 1 – Revisão bibliográfica sobre a recidiva do bócio

3. OBJECTIVOS DO ESTUDO

Os presente estudo tem como objectivos:

- a) Caracterizar as recidivas no que respeita à sua prevalência, função e anatomia patológica;
- b) identificar os factores de recidiva;
- c) avaliar a relação entre as recidivas e o desenvolvimento neoplásico.

Tendo em vista a determinação da probabilidade de recidiva e da adequada extensão da cirurgia, é fundamental um melhor conhecimento destes aspectos. Tal poderá, também, contribuir para uma melhor compreensão de alguns aspectos da fisiopatologia do bócio (Figura 1), bem assim como do seu papel no desenvolvimento neoplásico.

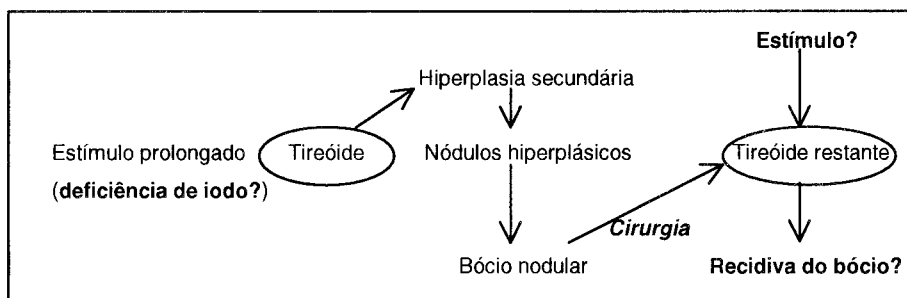


Figura 1 - Esquema simplificado da fisiopatologia do bócio assinalando a negro os principais pontos a investigar

Capítulo II

MATERIAL E MÉTODOS

1. MATERIAL

Nos ficheiros do Serviço de Cirurgia 3 do Hospital de S. João foram seleccionados os doentes operados por patologia tireoideia que satisfaziam os seguintes critérios:

- a) cirurgia devida à existência de patologia tireoideia nodular benigna confirmada histologicamente;
- b) ressecção cirúrgica tireoideia parcial (enucleação, lobectomia subtotal uni ou bilateral, lobectomia total com ou sem enucleação ou lobectomia subtotal contra-lateral);
- c) intervenção cirúrgica entre 1.1.1971 e 31.12.1989.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- a) presença de carcinoma da tireóide ou outra neoplasia maligna, excepto a presença de microcarcinoma papilar incidental;
- b) remoção da glândula na sua totalidade (tireoidectomia total);
- c) nova intervenção cirúrgica entretanto efectuada sobre a glândula tireoideia restante (considerada um critério relativo – ver Métodos).

Foram identificados 619 doentes que obedeciam aos critérios de inclusão referidos.

2. MÉTODOS

Os doentes foram convocados via postal, com três a seis semanas de antecedência, para uma consulta de cirurgia, entre Julho de 1997 e Maio de 1999.

A consulta foi efectuada sempre por um de três médicos do Serviço, envolvidos no estudo (TG, SS, EC) e teve lugar uma a duas vezes por semana, a partir das 13 horas, com 2 e 8 doentes por sessão. Dos 619 doentes identificados inicialmente foram estudados 249 segundo um protocolo previamente estabelecido e aprovado pela *Comissão de Ética do Hospital de S. João*.

2.1. Sequência do estudo

O estudo incluiu, na primeira consulta e por ordem cronológica, as seguintes fases:

- a) Entrevista clínica onde era explicado o objectivo do estudo e obtido o consentimento informado do doente; nesta entrevista recolheram-se os seguintes dados:
 - género;
 - data de nascimento;

- escolaridade;
 - número de gravidezes nas mulheres antes e após a cirurgia;
 - história familiar de bócio;
 - tempo de evolução sintomatológica pré-operatória;
 - conhecimento por parte do doente da sua situação (à data da consulta) em termos de eventual recidiva de patologia nodular tireoideia.
- b) Exame objectivo em geral e cervical em particular;
- c) Colheita de amostras de sangue venoso periférico para:
- doseamento de triiodotironina (T3), tiroxina total (T4), tiroxina livre (T4 livre), hormona tireoestimulante (TSH) e tireoglobulina; as T3, T4 e T4 livre foram doseadas por ^{125}I -RIA (radioimuno-aferição) [*Incstar Corporation, USA*] e a TSH e tireoglobulina por ensaio imunorradiométrico (^{125}I -IRMA) [*Sorin Diagnostics, Italia*];
 - estudo, por um imunologista (JC) das populações linfocitárias do sangue periférico por citometria de fluxo com anticorpos monoclonais (*Caltag Laboratories, USA*) em relação aos seguintes parâmetros:
 - percentagem de linfócitos T (total - CD3;

activados - CD3CD25, CD3CD122; “helper” - CD4; supressores - CD3CD8; razão “helper”/supressores);

- percentagem de células “natural killer” (NK – CD3CD1656);
- percentagem de linfócitos B (total - CD19; activados - CD19CD25, CD19CD122);

d) Colheita de amostra de urina para determinação da iodúria, em microgramas por grama ($\mu\text{g/g}$) de creatinina¹⁴⁵, por um bioquímico (NA); o iodo na urina foi determinado por espectrofotometria baseado na reacção de Sandell e Kolthoff¹⁹⁵ adaptado do método descrito por Bennie Zak²⁶⁶.

e) Realização de testes psicométricos por uma psicóloga (JS) para estudo dos seguintes parâmetros:

- estado sócio-económico familiar;
- avaliação dos acontecimentos de vida (“stressful life events”) e grupos de suporte - *Inventário de Acontecimentos de Vida e Rede Social* (LISRES-A) - Moos, 1993;
- avaliação do stress – EPI Forma A;
- avaliação da alexitimia - *Escala de Alexitimia de Toronto* (TAS 20);
- avaliação da ansiedade estado e ansiedade traço - STAI-X1 e STAI-X2, respectivamente;

- avaliação da hostilidade - *Escala de Hostilidade Manifesta* (HOS);
 - avaliação da depressão - *Inventário Depressivo de Beck*.
- f) Realização de ecografia cervical, por um radiologista (AC), com sonda linear de 7,5MHz; o exame ecográfico foi utilizado para medir o número e diâmetro dos nódulos e o volume da tireóide usando a seguinte fórmula:

$$\text{Volume (ml)} = 0,5 \times \text{produto das 3 dimensões de cada lobo, istmo ou outro (cm)}$$

A intervenção cirúrgica previamente realizada sobre a glândula tireoideia foi classificada em 4 grupos, em relação à sua extensão, segundo os critérios seguintes.

- a) enucleação: ressecção do(s) nódulo(s), conservando a maior parte do(s) lobo(s) tireoideu(s);
- b) lobectomia parcial: ressecção da maior parte de um lobo tireoideu;
- c) lobectomia total: ressecção da totalidade de um lobo tireoideu;
- d) tireoidectomia subtotal: lobectomia parcial bilateral ou lobectomia total unilateral e lobectomia parcial

contralateral.

O estudo das peças da tireoidectomia inicial incluiu os seguintes aspectos:

- a) número de nódulos e diâmetro do nódulo maior ;
- b) revisão do diagnóstico histológico realizada por um patologista experiente em patologia da tireóide (EF). Os casos foram classificados em quatro categorias: cisto, adenoma, bócio multinodular e tireoidite segundo os critérios histológicos estabelecidos, incluindo no bócio multinodular todos os casos de nódulos múltiplos colóides ou adenomatosos;
- c) percentagem de células do(s) nódulo(s) e do parênquima adjacente com imunoreactividade para o antígeno MIB1 (expresso pelas células em mitose – os resultados referem-se ao valor percentual) [anticorpo monoclonal, *Immunotech*]; expressão da imunoreactividade para a vimentina, utilizada no estudo para a identificação dos vasos do estroma dos nódulos e cujos resultados são expressos da seguinte forma, por número de vasos por campo de grande ampliação (400X): “-“ 0 vasos; “+” 1 a 5 vasos; “++” 6 a 10 vasos; “+++” mais de 10 vasos (anticorpo monoclonal, *Dako*); expressão da imunoreactividade para a citoqueratina 19, nos nódulos

para identificação de áreas de desenvolvimento de carcinoma papilar ou folicular, classificada em fraca ou forte (anticorpo monoclonal, *Boehringer Mannheim*).

2.2. Critérios de recidiva

Consideraram-se critérios de recidiva a existência de nódulos com diâmetro igual ou superior a 5mm e o volume de tecido tireoideu residual superior a 20ml. Os cistos simples com menos de 10mm foram considerados como não recidiva.

Aos doentes com nódulos cujo diâmetro era igual ou superior a 10mm foi proposta a realização de biópsia aspirativa guiada por ecografia nos nódulos impalpáveis, feita por um radiologista (AC), ou por palpação nos nódulos restantes. Igual procedimento foi solicitado aos doentes com nódulos de diâmetro inferior mas cujas características ecográficas sugeriam uma maior probabilidade de malignidade²⁶².

Os doentes com diagnóstico citológico de carcinoma papilar, suspeito de carcinoma papilar ou de tumor folicular, foram propostos para cirurgia.

As recidivas com nódulos de grande volume ou com autonomia funcional constituíram, também, indicação cirúrgica.

Todos os doentes ficaram em observação anual ou por períodos mais curtos, se clinicamente indicado, para estudo da progressão da doença.

No grupo dos doentes com recidiva de bócio foram criados 2 subgrupos relativamente à gravidade da recidiva:

- a) recidiva subclínica (identificada apenas por ecografia);
- b) recidiva clínica (recidiva palpável ou já reoperada).

Os doentes já reoperados por recidiva foram incluídos no estudo das variáveis que consideramos não susceptíveis de serem influenciadas pela segunda intervenção.

Todos os resultados foram introduzidos numa base de dados em EPI INFO-6⁵⁰. A introdução dos dados foi feita em duplicado, por duas pessoas (TG, TM), para correcção dos erros de introdução.

2.3. Análise estatística

A análise estatística foi efectuada por dois investigadores (AA, GG) em EPI INFO-6 e STATA-7²¹⁴.

No estudo de variáveis discretas utilizou-se o teste *Qui-quadrado* e o teste de *Fisher*, quando alguma das frequências esperadas era menor que 5, e a análise de variância (ANOVA) ou *Kruskal-Wallis* para variáveis contínuas, respectivamente com distribuição normal ou não. O tempo até à ocorrência de recidiva foi estimado por curvas de *Kaplan-Meier* e utilizou-se o *Log rank test* para comparação dessas curvas. A análise da recidiva ao longo do tempo foi feita segundo o modelo de *Cox*.

Capítulo III

RESULTADOS

1. AMOSTRA ESTUDADA

1.1. Doentes estudados *versus* não estudados

Dos 619 doentes convocados para observação, compareceram no Hospital de S. João 249. Relativamente aos restantes 370 doentes, foram devolvidos 144 postais de convocatória (12 por falecimento dos destinatários e 132 por morada insuficiente ou mudança de residência) e 226 não compareceram apesar de não ter havido devolução do postal (Tabela 2).

	Doentes (n)
Comparência	249
Não comparência apesar da recepção do postal	226
Postais devolvidos	132
Falecidos	12
Total	619

Tabela 2 - Resposta dos doentes à convocatória

A distribuição por género é semelhante nos grupos estudado e não estudado (operados que não compareceram após convocatória, com exclusão dos 12 falecidos conhecidos) (Tabela 3). O grupo estudado é constituído por doentes mais jovens e

operados há menos tempo (Gráficos 1 e 2). A idade à data da cirurgia não difere de forma significativa entre os dois grupos (Gráfico 3).

Género	Grupo estudado (n=249)	Grupo não estudado (n=358)	Comparação entre os dois grupos (χ^2)
Masculino	13	26	p = 0,31
Feminino	236	332	

Tabela 3 – Comparação entre o grupo estudado e não estudado em relação ao género

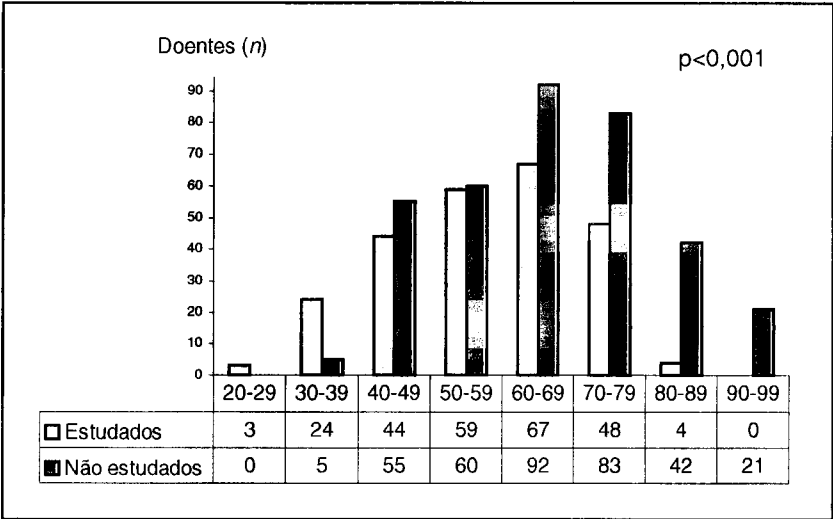


Gráfico 1 – Comparação entre o grupo estudado (n=249) e não estudado (n=358) em relação à idade actual

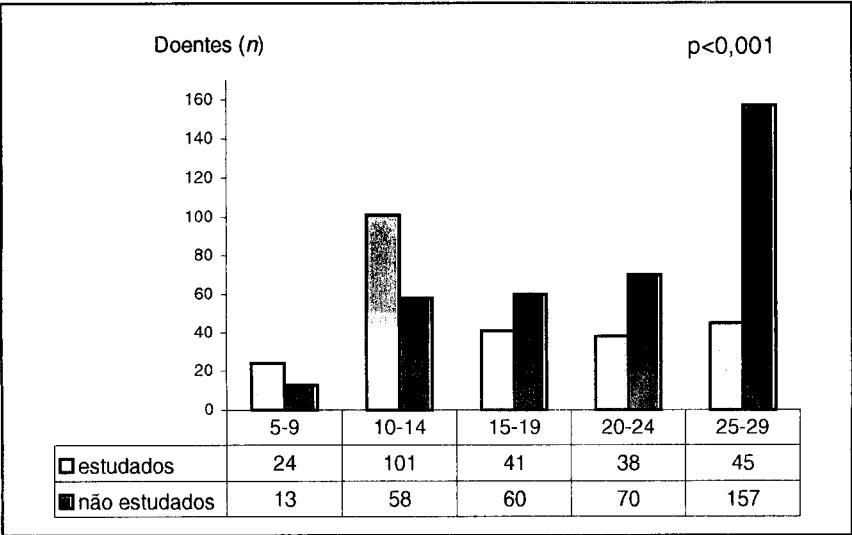


Gráfico 2 – Comparação entre o grupo estudado (n=249) e não estudado (n=358) em relação ao número de anos decorridos desde a cirurgia

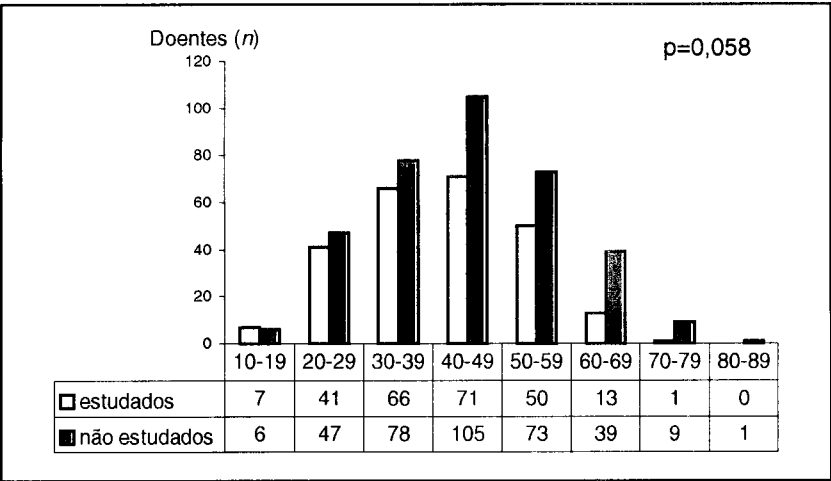


Gráfico 3 – Comparação entre o grupo estudado (n=249) e não estudado (n=358) em relação à idade à data da cirurgia

1.2. Características dos doentes estudados

Dos 249 doentes que compareceram no Hospital de S. João, 16 tinham sido reoperados por recidiva de bócio (Tabela 4).

Intervalo de tempo entre as duas cirurgias*	Tipo de intervenção (2ª intervenção)	n	Com recidiva	Sem recidiva	Intervalo de tempo após a 2ª intervenção*
19,6	Tireoidectomia total	6	0	6 (6)**	3,5
13,6	Tireoidectomia quase total	6	3 (1)**	3 (3)**	9,5
7	Tireoidectomia subtotal	4	4 (1)**	0	14,5

* - em anos, em média

** - (número de doentes em terapêutica com levotiroxina)

Tabela 4 – Doentes com recidiva já operada na altura do estudo

Neste grupo, verificámos 7 recidivas nos 10 doentes com tecido tireoideu restante, visto que em 6 casos não havia tecido tireoideu residual por totalização da tireoidectomia na segunda intervenção. Destes 7 doentes apenas 2 fizeram terapêutica com levotiroxina, em contraste com o sucedido no grupo com recidiva.

A maior parte dos doentes estudados desconhecia o estado pós-operatório em relação à existência de recidiva; no entanto, 60% dos doentes com recidiva clínica sabiam da sua existência (Gráfico 4).

Nos gráficos 5 e 6 resume-se a distribuição por género e idade (idade actual e idade à data da cirurgia) dos 249 doentes.

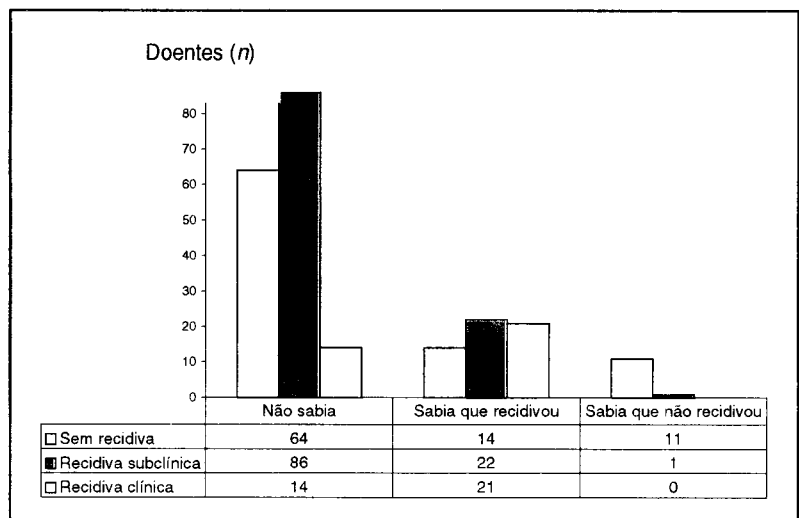


Gráfico 4 – Conhecimento do estado de recidiva por parte dos 233 doentes (excluídos os 16 doentes reoperados)

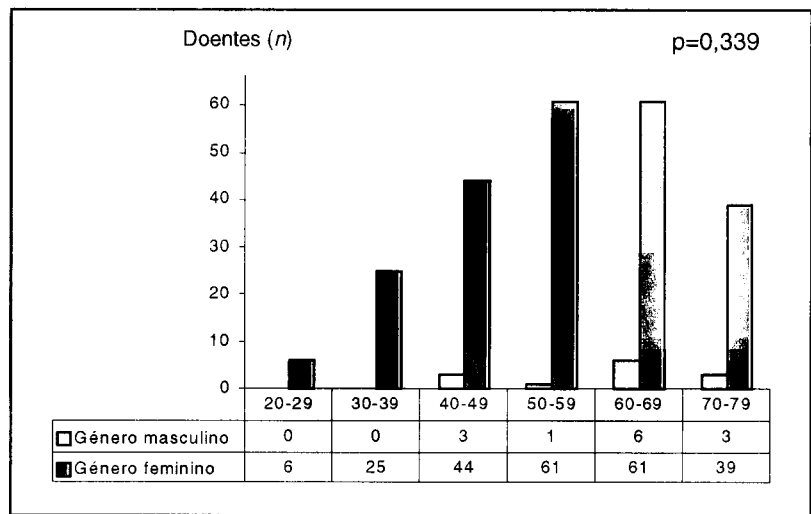


Gráfico 5 – Distribuição dos 249 doentes segundo o género e a idade actual (anos)

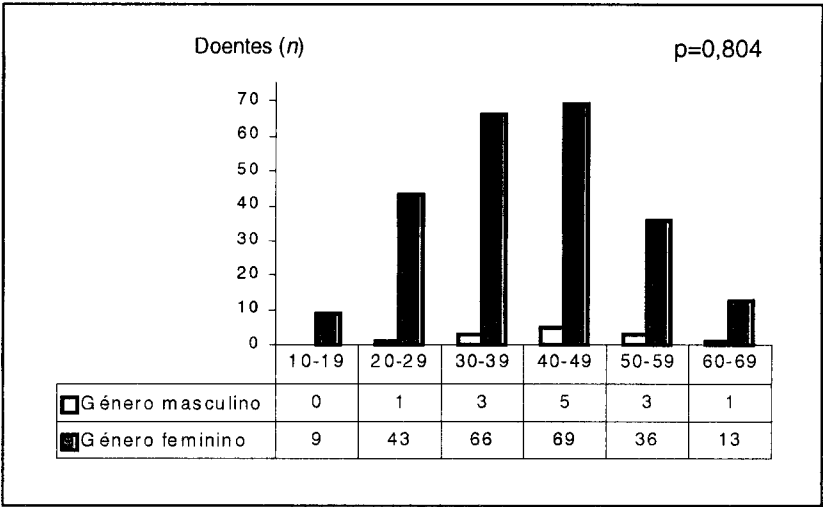


Gráfico 6 – Distribuição dos 249 doentes segundo o género e a idade à data da cirurgia (anos)

2. RECIDIVA DO BÓCIO

De acordo com os critérios referidos no capítulo Material e Métodos, 89 doentes não apresentavam recidiva:

- a) 67 não apresentavam quaisquer nódulos nem volume superior a 20ml;
- b) 13 apresentavam nódulos com menos de 5mm;
- c) 9 apresentavam nódulos de 5 a 7mm, de características císticas.

As recidivas foram subclínicas em 109 doentes (identificadas apenas por ecografia) e clínicas em 51 doentes (Tabela 5).

Estado actual	<i>n</i>	%
Sem recidiva	89	35,7
Recidiva subclínica	109	43,8
Recidiva clínica	51	20,5
Total	249	100,0

Tabela 5 – Distribuição dos 249 doentes em relação à recidiva

Nos gráficos 7 e 8 apresenta-se um resumo sobre o número e diâmetro dos nódulos.

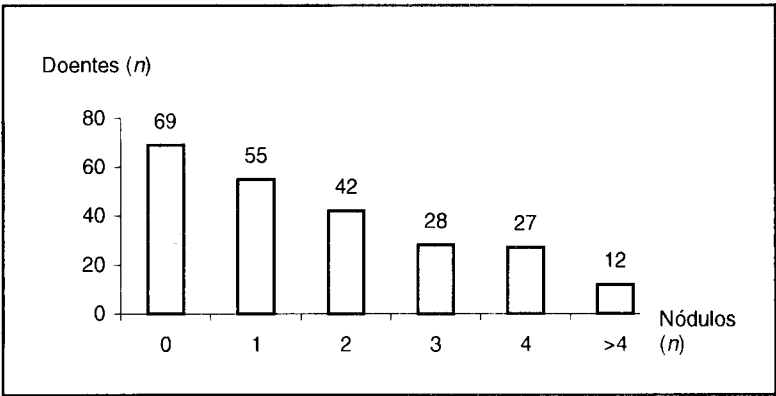


Gráfico 7 – Distribuição do número de nódulos identificados por ecografia, por doente

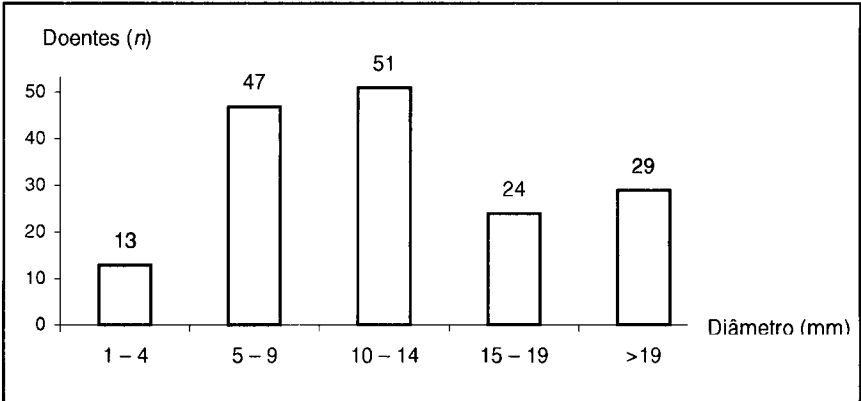


Gráfico 8 – Distribuição dos 164 doentes com nódulos segundo o diâmetro do nódulo maior

Apesar de 23 doentes apresentarem volume de tecido tireoideu residual maior do que 20ml (Gráfico 9) apenas em 2 casos este foi o único critério de recidiva. Nos restantes 21 doentes havia nódulos que justificavam, por si só, a inclusão no grupo de recidiva.

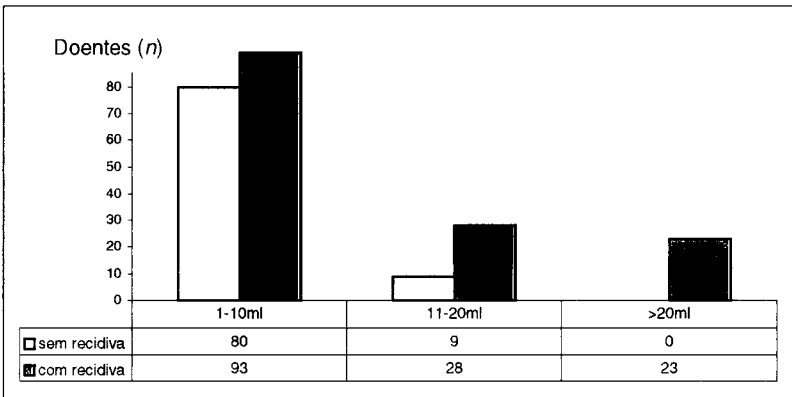


Gráfico 9 – Distribuição do volume do tecido tireoideu restante determinado ecograficamente e recidiva

3. FACTORES DE RECIDIVA DO BÓCIO

Nas tabelas e gráficos seguintes resumem-se os resultados da análise da relação entre recidiva do bócio e os seguintes factores:

1. género (Tabela 6);
2. número de gestações antes e depois da primeira intervenção (Tabelas 7 e 8);
3. escolaridade (Gráfico 10);
4. tempo de evolução pré-operatória (Gráfico 11);
5. extensão da cirurgia (Gráfico 12);
6. idade à data da cirurgia (Gráfico 13);
7. histologia após revisão (Gráfico 14);
8. terapêutica pós-operatória com levotiroxina (Gráfico 15);
9. antecedentes familiares (Gráfico 16);
10. tireoglobulina sérica (Gráfico 17);
11. TSH sérica (Gráfico 18);
12. Iodúria (Gráfico 19);
13. anos decorridos após a cirurgia (Gráfico 20).

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

Género	Sem recidiva	Com recidiva	Total
Masculino	3	10	13
Feminino	86	150	236
Total	89	160	249

p=0,253

Tabela 6 – Recidiva *versus* género

Gestações antes da primeira intervenção (n)	Sem recidiva	Com recidiva	Total
0	19	35	54
1	11	17	28
2	20	28	48
3	12	16	28
4	6	9	15
≥5	18	45	63
Total	86	150	236

p=0,705

Tabela 7 – Recidiva *versus* número de gestações antes da primeira intervenção (n=236)

Gestações depois da primeira intervenção (n)	Sem recidiva	Com recidiva	Total
0	67	116	183
1	8	13	21
2	7	11	18
≥3	4	10	14
Total	86	150	236

p=0,930

Tabela 8 – Recidiva *versus* número de gestações depois da primeira intervenção (n=236)

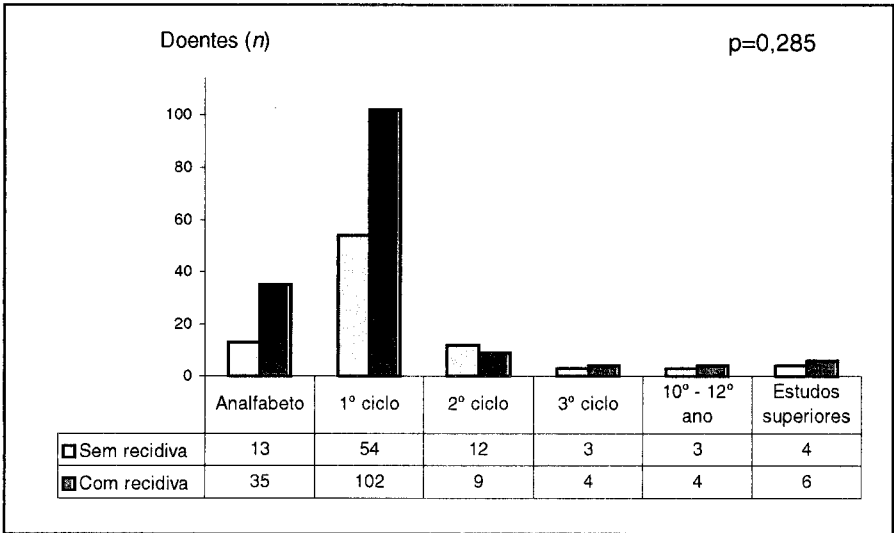


Gráfico 10 – Recidiva *versus* escolaridade (n=249)

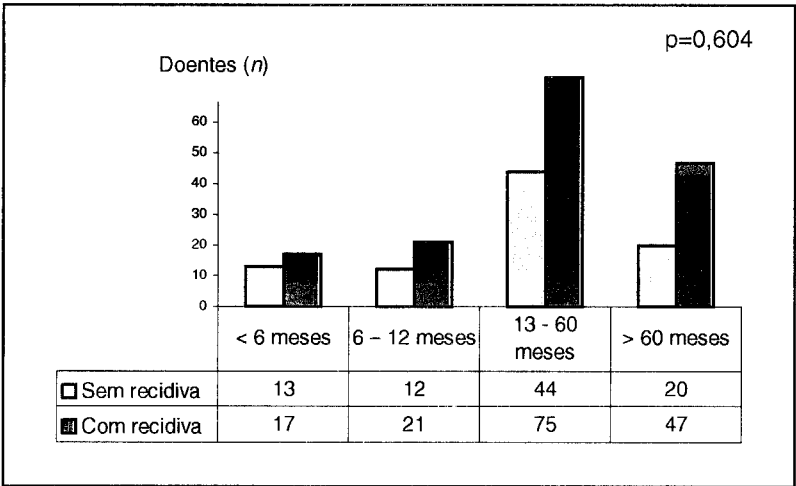


Gráfico 11 – Recidiva *versus* tempo de evolução pré-operatória (n=249)

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

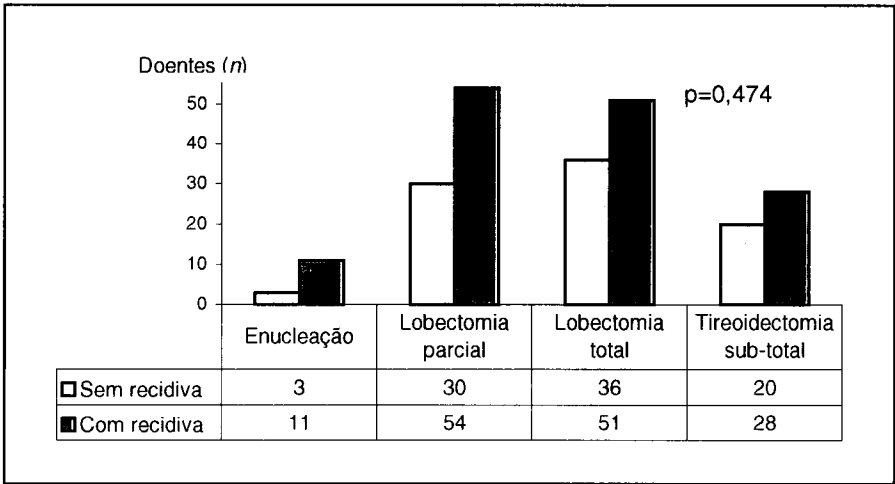


Gráfico 12 – Recidiva *versus* extensão da cirurgia, excluindo os 16 reoperados antes do estudo (n=233)

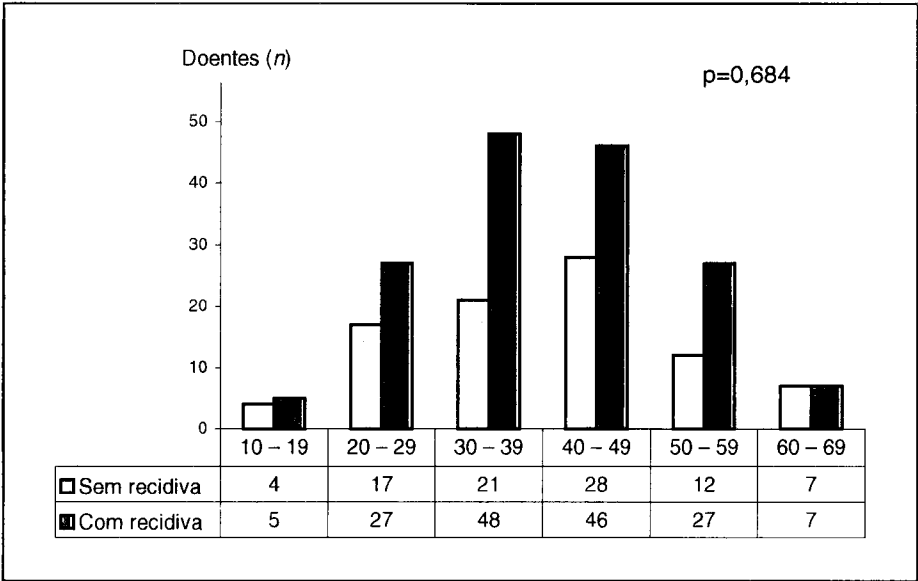


Gráfico 13 – Recidiva *versus* idade à data da cirurgia (n=249)

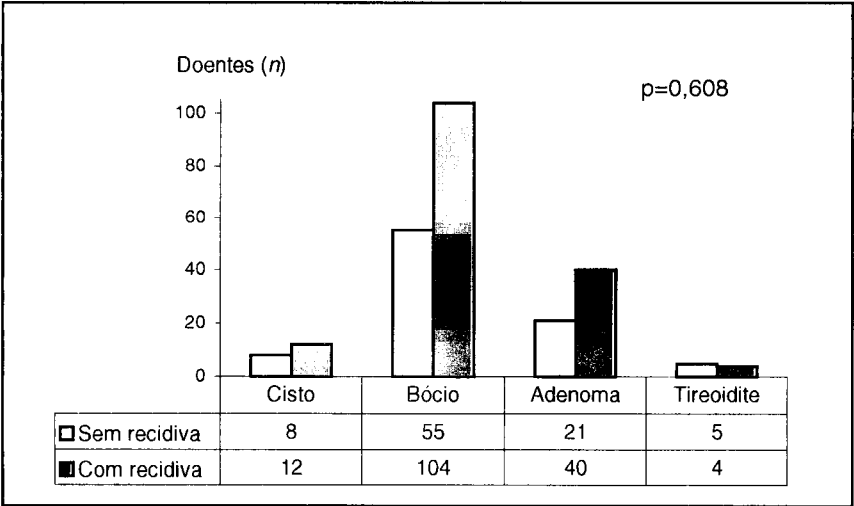


Gráfico 14 – Recidiva *versus* histologia (n=249)

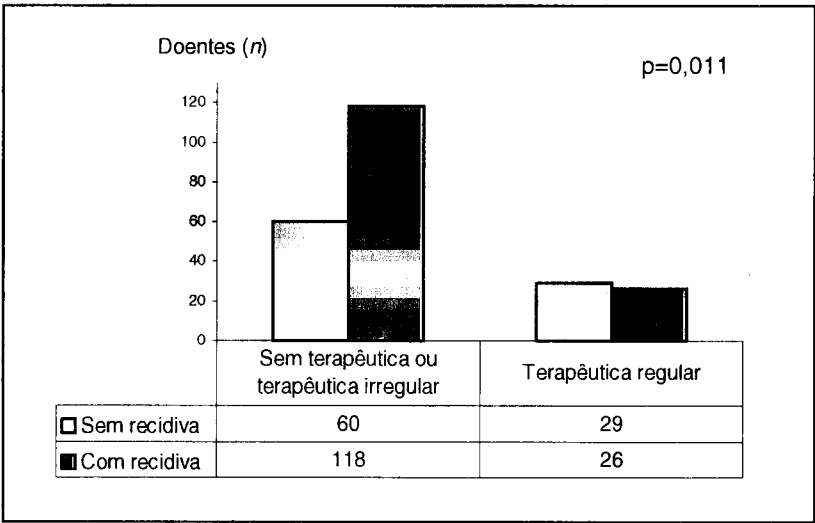


Gráfico 15 – Recidiva *versus* terapêutica pós-operatória com levotiroxina, excluindo os 16 doentes reoperados antes do estudo (n=233)

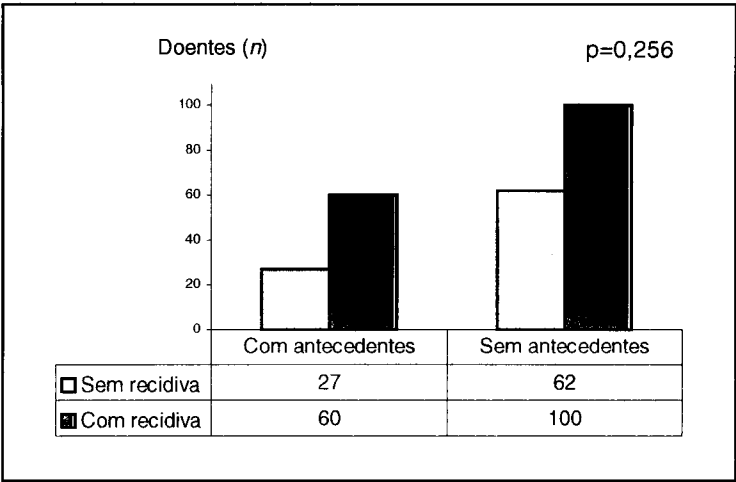


Gráfico 16 – Recidiva *versus* antecedentes familiares (n=249)

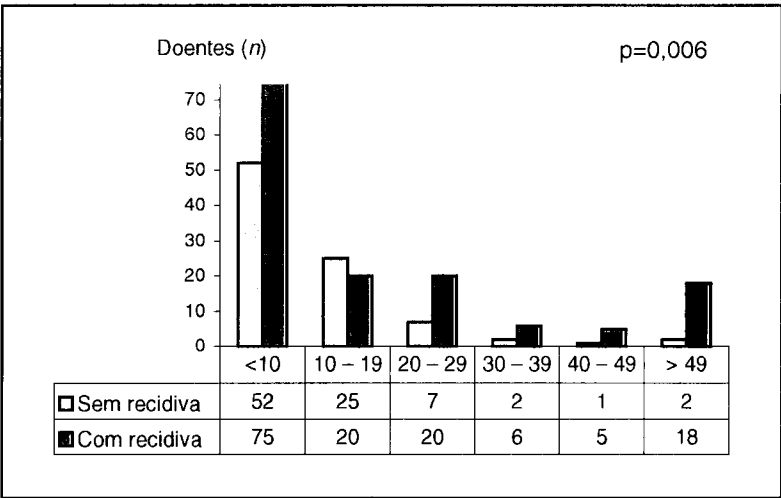


Gráfico 17 – Recidiva *versus* tireoglobulina sérica em µg/ml, excluindo os 16 reoperados antes do estudo (n=233)

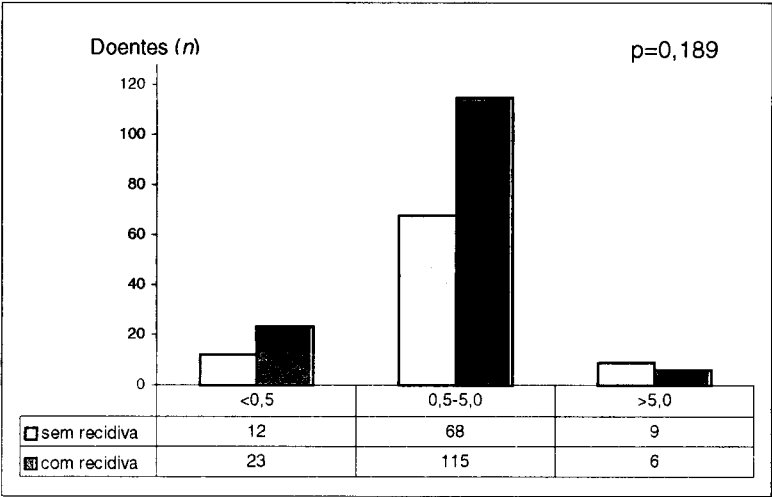


Gráfico 18 – Recidiva *versus* TSH sérico, em µU/ml, excluindo os 16 doentes reoperados antes do estudo (n=233)

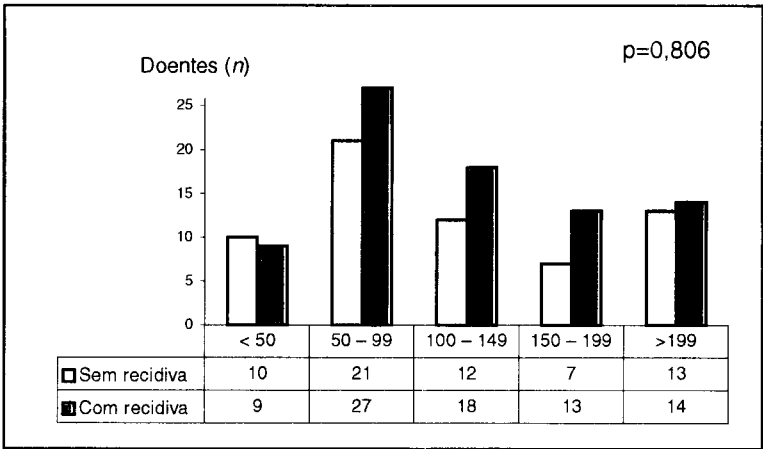


Gráfico 19 – Recidiva *versus* iodúria, em µg/g de creatinina (n=144)

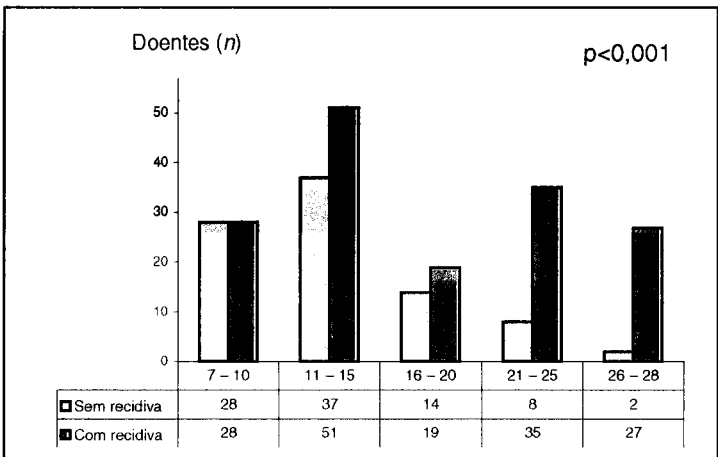


Gráfico 20 – Recidiva *versus* anos decorridos após a cirurgia (n=249)

Nas tabelas e gráficos seguintes resumem-se os resultados da análise da relação entre a recidiva e os seguintes factores:

- a) populações linfocitárias do sangue periférico (Tabela 9);
- b) factores psicológicos (Tabela 10);
- c) factores biológicos: número de nódulos (Gráfico 21), imunorreactividade para a citoqueratina 19 (Gráfico 22), imunorreactividade para o antígeno MIB-1 (Gráfico 23) e imunorreactividade para a vimentina (Gráfico 24).

População linfocitária	Recidiva (n=68) versus sem recidiva (n=51)			
	Sub-tipo	Sem recidiva	Com recidiva	p
Leucócitos		6954±2005	6800±1678	0,336
Linfócitos (total)		2184±755	2095±686	0,633
Linfócitos T	Total: CD3	74,19±6,45	73,34±7,77	0,478
	Activados CD3CD25	7,63±5,82	7,15±3,79	0,725
	Activados: CD3CD122	1,72±4,32	1,51±2,48	0,991
	"Helper": CD4	48,21±6,58	49,76±6,76	0,136
	Supressores: CD3CD8	15,94±9,44	19,28±12,33	0,053
	"Helper"/Supressores	4,24±2,82	3,38±2,23	0,079
Células "natural killer"	CD3CD1656	4,18±4,01	3,42±2,72	0,709
Linfócitos B	Total: CD19	11,97±4,36	12,37±4,28	0,370
	Activados: CD19CD25	0,98±1,68	1,27±2,69	0,979
	Activados: CD19CD122	0,82±3,85	0,39±1,78	0,428
	CD19CD5	2,10±3,94	2,26±3,23	0,110

Tabela 9 – Recidiva versus percentagem das diferentes populações linfocitárias do sangue periférico (análise de variância – *Kruskal-Wallis*); os valores referidos nas colunas de recidiva correspondem à média e ao desvio padrão

Factor	Recidiva (n=66) versus sem recidiva (n=59)	
	Teste	p
Depressão	Beck	0,153
Ansiedade traço	Stai T	0,523
Ansiedade estado	Stai S	0,324
Hostilidade	Hos	0,138
Alexitimia	TAS	0,826

Tabela 10 – Recidiva versus factores psicológicos (análise de variância – *Kruskal-Wallis*)

A avaliação da relação entre a recidiva e os acontecimentos de vida ("stressful life events") e entre a recidiva e o *stress*, não foi efectuada porque as escalas respectivas carecem de uma população maior para a sua validação. Relativamente à ansiedade (traço e

estado) e à alexitimia, as populações com e sem recidiva são semelhantes. A depressão e a hostilidade são mais notórias nos doentes com recidiva, embora sem significado estatístico.

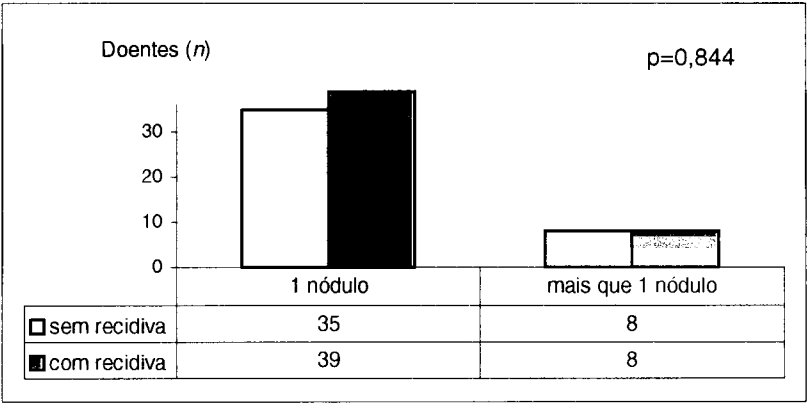


Gráfico 21 – Recidiva *versus* número de nódulos na peça de tireoidectomia inicial (n=90)

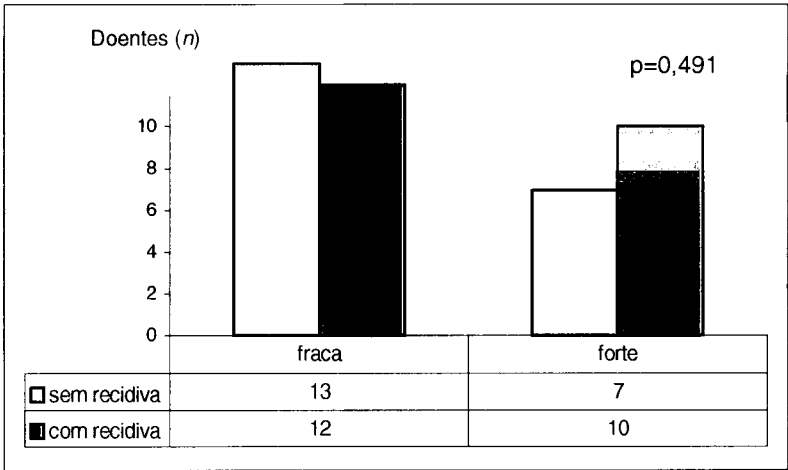


Gráfico 22 – Recidiva *versus* marcação para citoqueratina 19 no(s) nódulo(s) da peça de tireoidectomia inicial (n=42)

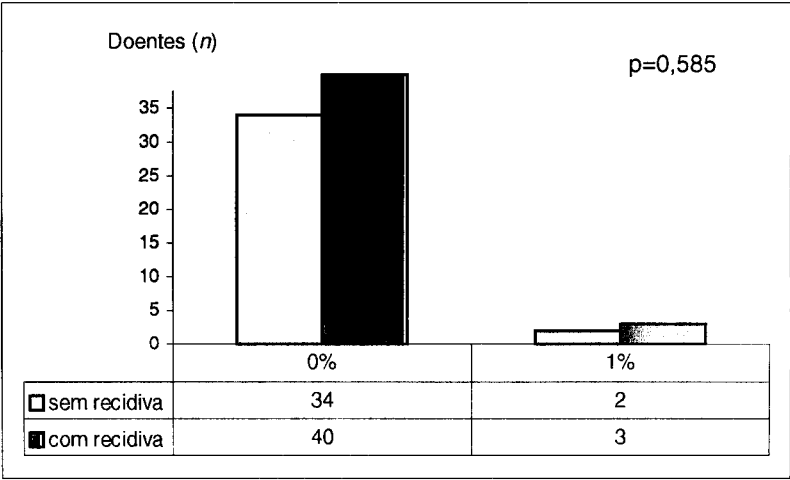


Gráfico 23 – Recidiva *versus* percentagem de células com marcação para o antígeno MIB-1 no(s) nódulo(s) da peça de tireoidectomia inicial (n=79). O mesmo estudo no tecido tireoideu extra-nodular revelou resultado semelhante.

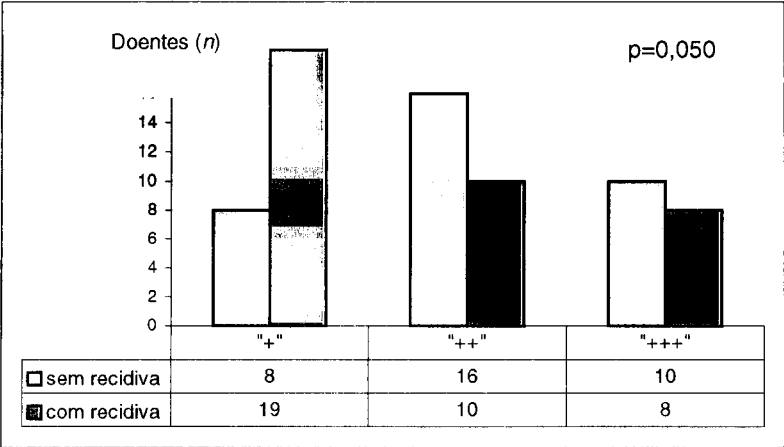


Gráfico 24 – Recidiva *versus* marcação para a vimentina no estroma do(s)

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

nódulo(s) da peça de tireoidectomia inicial (n=71)

A análise de regressão logística multivariada dos dois factores com relação significativa com o estado de recidiva (terapêutica com levotiroxina e tempo decorrido desde a cirurgia), mostrou que cada um deles constitui um factor independente de recidiva.

	Odds ratio (IC 95%)
Terapêutica com levotiroxina	0,46 (0,25-0,88)
Tempo decorrido desde a cirurgia	1,10 (1,05-1,15)

Tabela 11 – Resultados da análise multivariada relativa à terapêutica com levotiroxina e ao tempo decorrido desde a cirurgia (anos) como factores de recidiva

4. GRUPOS DE RECIDIVA

Dividiu-se a recidiva em dois grupos de gravidade (clínica e subclínica), diferentes em relação ao número de nódulos (Gráfico 25), diâmetro do nódulo maior, volume da tireóide residual, tireoglobulina sérica (Tabela 12) e TSH sérica (Gráfico 26).

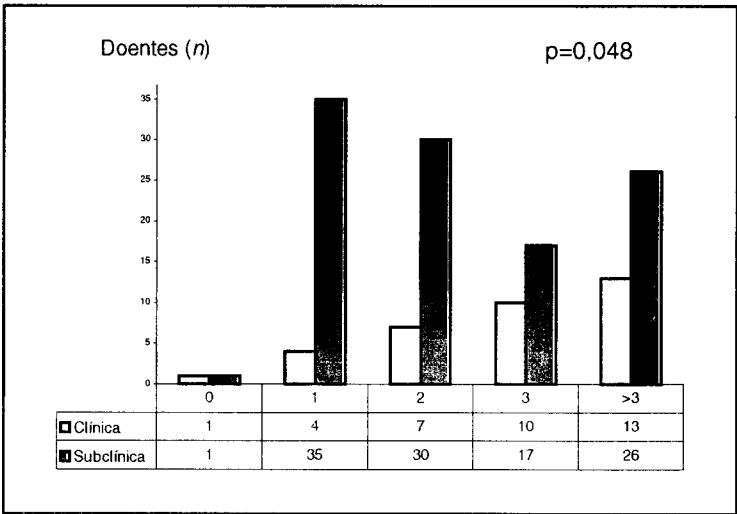


Gráfico 25 – Recidiva clínica (n=35) versus recidiva subclínica (n=109) – número de nódulos identificados por ecografia

	Recidiva subclínica (n=109)	Recidiva clínica (n=35)	p
Diâmetro do nódulo maior	12,486±5,931	20,657±11,109	<0,001
Volume da tireóide residual	8,917±6,538	23,514±21,160	<0,001
Tireoglobulina sérica	28,13±50,45	68,13±89,40	0,008

Tabela 12 – Grupos de recidiva de acordo com o diâmetro do nódulo maior (mm), o volume da tireóide residual (ml) e a tireoglobulina sérica (µg/ml) - análise de variância: *Kruskal-Wallis*; os valores referidos nas colunas de recidiva correspondem à média e ao desvio padrão

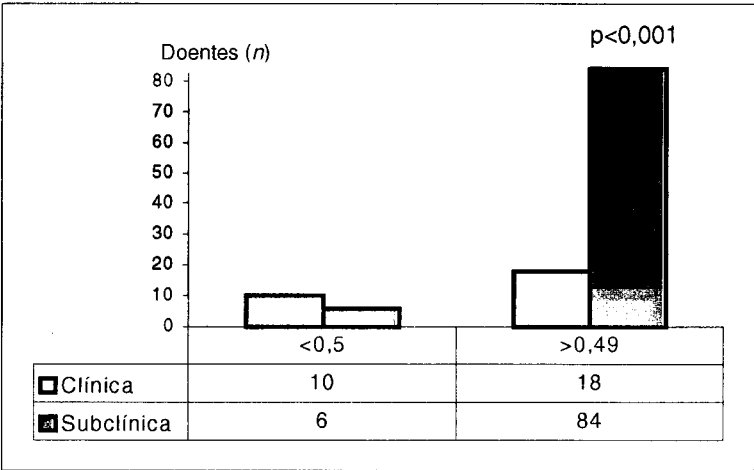


Gráfico 26 – Recidiva clínica ($n=28$) versus subclínica ($n=90$) em relação aos valores de TSH ($\mu\text{g/ml}$); foram excluídos os 26 doentes medicados com levotiroxina

Os dois grupos de recidiva considerados (clínica e subclínica) diferem entre si em relação à idade dos doentes à data da primeira cirurgia (Tabela 13) e em relação à existência de antecedentes familiares de bócio (Gráfico 27). Não se observou diferença significativa entre aqueles dois grupos relativamente à iodúria e à terapêutica com levotiroxina.

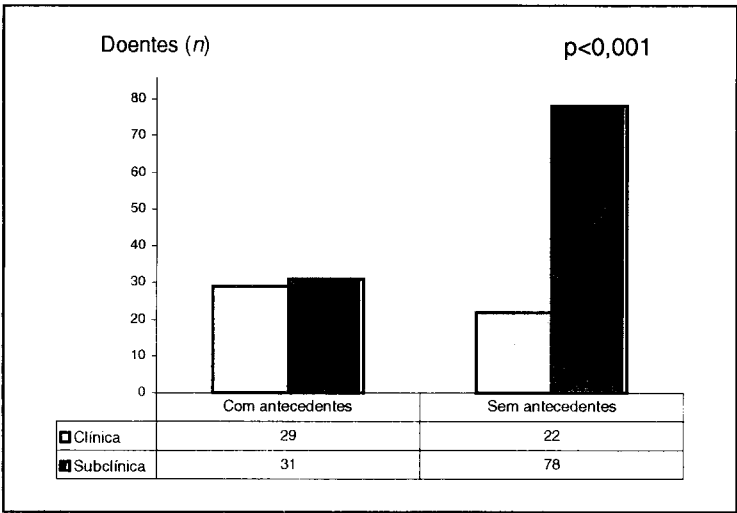


Gráfico 27 – Recidiva clínica (n=51) versus subclínica (n=109) segundo a existência de antecedentes familiares de patologia tireoideia

	Recidiva subclínica (n=109)	Recidiva clínica (n=35)	p
Iodúria	133,95±81,01	112,16±77,68	0,304
Idade à data da cirurgia	41,39 ± 11,763	35,96 ± 11,285	0,006

Tabela 13 – Grupos de recidiva de acordo com a iodúria (µg/g creatinina) e a idade (anos) - análise de variância: *Kruskal-Wallis*; os valores referidos nas colunas de recidiva correspondem à média e ao desvio padrão

No estudo da análise da relação entre as populações linfocitárias e os grupos de recidiva, não foram verificadas diferenças

significativas entre aqueles grupos (de uma forma geral afastam-se da população sem recidiva, no mesmo sentido), razão pela qual se apresentam os resultados da comparação da recidiva em geral e da recidiva clínica com a ausência de recidiva.

Na recidiva clínica verifica-se uma alteração da relação T “helper”/T supressores (Tabela 14).

População linfocitária	Sem recidiva (n=51)	Com recidiva (clínica ou subclínica) (n=68)	Com recidiva clínica (n=15)
T “helper”	48,21±6,58	49,76±6,76 (p=0,136)	51,64±5,12 (p=0,039)
T supressores	15,94±9,44	19,28±12,33 (p=0,053)	19,08±8,66 (p=0,088)
T “helper”/T supressores	4,24±2,82	3,38±2,23 (p=0,079)	2,73±1,53 (p=0,054)
B CD19CD5	2,10±3,94	2,26±3,23 (p=0,110)	2,28±1,70 (p=0,059)

Tabela 14 – Percentagem de linfócitos T “helper”, T supressores e B do sangue periférico e razão T “helper”/T supressores *versus* recidiva em geral e recidiva clínica. Os valores de p foram calculados por análise de variância (*Kruskal-Wallis*) comparando cada grupo de recidiva com a população sem recidiva

5. RECIDIVA AO LONGO DO TEMPO

A recidiva é praticamente de 100% aos 28 anos, quer se trate de recidiva clínica quer de recidiva subclínica. A recidiva clínica parece ocorrer mais cedo que a recidiva subclínica (Gráfico 28).

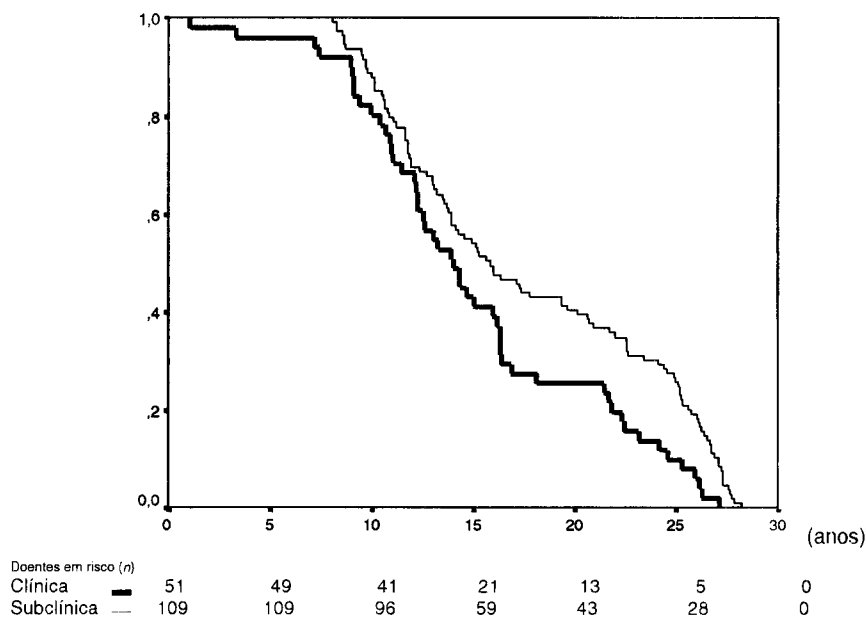


Gráfico 28 – Curva de recidiva segundo o tipo de recidiva, excluídos os casos sem recidiva (Kaplan Meier)

5.1. Recidiva clínica

A análise univariada dos factores relacionados com a recidiva em geral (terapêutica com levotiroxina) ou com a recidiva clínica (idade à data da primeira cirurgia, antecedentes familiares e razão T “helper” / T supressores), utilizando o modelo de Cox, mostrou que apenas a existência de antecedentes familiares aumenta

significativamente o risco de recidiva clínica (Tabela 15), como se demonstra pelas curvas de *Kaplan-Meier* (Gráfico 29).

	Hazard ratio (IC 95%)
Idade à data da cirurgia	0,99 (0,96-1,02)
Antecedentes familiares	2,39 (1,25-4,54)
Terapêutica com levotiroxina	1,21 (0,50-2,92)
T “helper” / T supressores	1,07 (0,83-1,37)

Tabela 15 – Resultados da análise univariada relativa à idade à data da cirurgia e aos antecedentes familiares como factores de recidiva clínica (Cox)

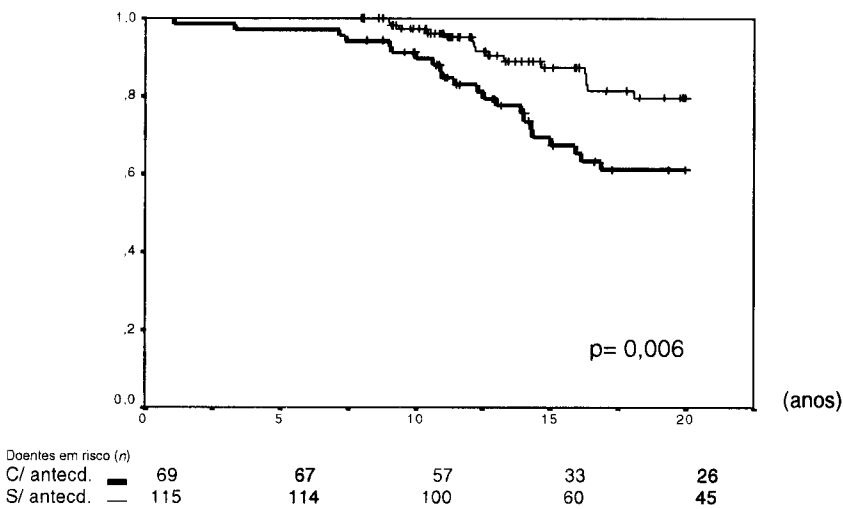


Gráfico 29 – Recidiva clínica segundo a existência de antecedentes familiares (*Kaplan Meier*). Comparação entre as curvas pelo *log rank test*. Análise efectuada até aos 20 anos visto que depois o número de doentes em risco é reduzido.

5.2. Recidiva subclínica

A análise univariada dos factores referidos no número anterior, utilizando o modelo de *Cox*, mostrou que a idade à data da cirurgia e a razão T “helper” / T supressores são factores de risco de recidiva subclínica (Tabela 16), confirmados como factores independentes de recidiva pela análise multivariada (Tabela 17). A terapêutica com levotiroxina diminuiu o risco de recidiva, como se demonstra pelas curvas de *Kaplan-Meier* (Gráfico 30), embora de forma não estatisticamente significativa, o que pode ficar a dever-se à dimensão da amostra e ao facto de censurar os casos aos 20 anos de observação (porque depois são escassos os doentes em risco), o que inclui os doentes com recidiva posterior no grupo sem recidiva.

	Hazard ratio (IC 95%)
Idade à data da cirurgia	1,03 (1,01-1,06)
Idade à data da cirurgia (intervalos de 10 anos)	1,38 (1,15-1,61)
Antecedentes familiares	0,80 (0,46-1,37)
Terapêutica com levotiroxina	0,54 (0,26-1,14)
T “helper” / T supressores	1,20 (1,09-1,32)

Tabela 16 – Resultados da análise univariada relativa à idade à data da cirurgia, à existência de antecedentes familiares, à terapêutica com levotiroxina e à razão T “helper” / T supressores como factores de recidiva subclínica (*Cox*)

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

	Hazard ratio (IC 95%)
Idade à data da cirurgia	1,05 (1,02-1,08)
T “helper” / T supressores	1,17 (1,07-1,29)

Tabela 17 – Resultados da análise multivariada relativa à idade à data da cirurgia e à razão T “helper” / T supressores como factores de recidiva subclínica (Cox)

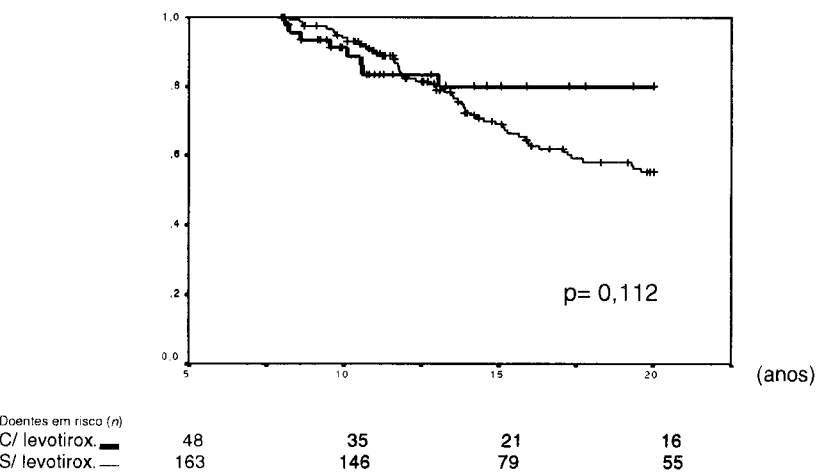


Gráfico 30 – Recidiva subclínica de acordo com a terapêutica com levotiroxina (Kaplan Meier). Comparação entre as curvas pelo log rank test. Análise efectuada até aos 20 anos visto que depois o número de doentes em risco é reduzido.

6. BIÓPSIA ASPIRATIVA E HISTOLOGIA

A biópsia aspirativa foi proposta aos doentes com nódulos cujo diâmetro era $\geq 10\text{mm}$ ($n=104$) mas 7 doentes não compareceram e 1 doente recusou o exame. Foram realizadas, ainda, biópsias de

nódulos de menores dimensões em 7 doentes (Tabelas 18 e 19).

Resultado da biópsia	n	%
Nódulo / bócio colóide	62	60,2
Tumor folicular	17	16,5
Tireoidite	2	1,9
Carcinoma papilar	7	6,8
Inconclusivo / material insuficiente (*)	15	14,6
Total	103	100,0

(*) Após uma repetição da biópsia

Tabela 18 – Resultados da biópsia aspirativa (incluindo 5 dos 7 doentes com recidiva após a segunda intervenção, efectuada antes do início do estudo)

Diâmetro (mm)	Indicação	n
7	Calcificação	2
8	Nódulo hipoecóico	1
9	Nódulo hipoecóico (*)	4
Total	-	7

(*) 1 caso de carcinoma papilar confirmado histologicamente

Tabela 19 – Indicação para biópsia aspirativa em nódulos com diâmetro <10mm

Foi realizada a totalização da tireoidectomia em 24 doentes (Tabela 20). Dos 29 doentes com indicação para cirurgia (17 por tumor folicular, 7 por carcinoma papilar ou suspeita de carcinoma papilar, 1 com resultado inconclusivo a esclarecer após exérese e 4 por indicação clínica) 3 doentes não responderam à convocatória para intervenção cirúrgica e 2 recusaram a intervenção, ficando em vigilância.

A indicação cirúrgica relacionou-se, de forma significativa, apenas com a idade dos doentes à data da primeira cirurgia, sendo os doentes reoperados 5 anos mais novos que os restantes

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

(p=0,048).

Citologia	Volume tireóide (ml)	Nódulos (n)	Diâmetro do nódulo maior (mm)	TSH (μU/ml)	Histologia
Nódulo colóide	29	4	30	0,50 (*)	B C
Nódulo colóide	69	3	20	0,30	BC+ 2 μ ca.pap.+ Ca.pap.
Nódulo colóide	75	5	40	0,20	B C + tireoidite
Nódulo estrutura folicular	7	3	13	1,90	A F + 1 μ ca. pap.(**)
Tumor folicular	6	1	11	1,70	B C
Tumor folicular	6	3	15	0,20 (*)	B A +1 μ ca. pap.
Tumor folicular	3	1	12	0,80 (*)	A F + tireoidite
Tumor folicular	32	5	34	0,50	B A +1 μ ca. pap.
Tumor folicular	53	3	22	0,10	B A
Tumor folicular	6	3	10	0,80	B A
Tumor folicular	21	4	30	0,80	B C + 2 μ ca. pap.
Tumor folicular	25	4	26	1,30	B C + 3 μ ca. pap.
Tumor folicular	68	5	52	0,10	B A +1μ ca. pap.+ CFμ
Tumor folicular	9	4	16	1,98	B A
Tumor de células de Hürthle	4	1	9	2,30	A H + 1 μ ca. pap.(***)
Tumor de células de Hürthle	12	1	21	2,00	A H
Tumor de células de Hürthle	51	3	30	0,30	BC+ tireoidite+1μ ca. pap.
Suspeita de carc. papilar	13	5	17	0,40	B C
Suspeita de carc. papilar	12	1	10	1,00	Ca. pap.+ 1μ ca. pap.
Suspeita de carc. papilar	15	3	19	1,89	A H + B C
Suspeita de carc.papilar	6	1	9	1,80	1 μ ca. pap. invasor
Suspeita de carc. papilar	37	4	32	1,55	B A + 1 μ ca. pap.
Carc. papilar	6	3	10	2,20	Ca. pap. (2 nódulos)
Inconclusiva (exérese)	4	1	14	5,80	B C

(*) *medicados com levotiroxina*
(**) *a indicação para cirurgia resultou do crescimento do nódulo num ano de 13 para 30 mm*
(***) *doente com segunda intervenção cirúrgica sobre a tireóide antes do estudo*
B A – bócio adenomatoso; B C – bócio colóide; A F – adenoma folicular; A H – adenoma de células de Hürthle; μ ca. pap. – microcarcinoma papilar; Ca.pap. – carcinoma papilar; CFμ - carcinoma folicular com invasão mínima da cápsula

Tabela 20 – Lesões encontradas nas peças de tireoidectomia nos doentes reoperados por recidiva, durante o estudo

Em 13 dos doentes reoperados foram identificadas neoplasias malignas: 9 doentes apresentavam microcarcinomas papilares, 3 carcinomas papilares e 1 carcinoma folicular com invasão mínima da cápsula. Cinco doentes apresentavam mais que

1 carcinoma e em 3 doentes a neoplasia invadia os tecidos extra-tireoideus. No único caso de microcarcinoma papilar com imagens de invasão vascular venosa foi identificada metastização óssea no cintilograma pós-operatório com iodo radioactivo (Tabela 21).

Não se observou nenhuma relação significativa entre a existência de carcinoma e qualquer dos factores estudados.

Grupo de recidiva	Tipo de carcinoma	Diâmetro do carcinoma (mm)	Variante de carcinoma papilar	Invasão extra-tireoideia
Subclínica	μ ca. Pap.	8	Folicular	Sim
	μ ca. Pap.	3	-	Não
	Ca. Pap.	18	-	Não
Clínica	μ ca. Pap.	6	-	Não
	μ ca. Pap.	4	-	Não
	μ ca. Pap.	3	-	Não
Clínica	μ ca. Pap.	12 (focos)*	-	Não
	μ ca. Pap.	7	Folicular	Não
Clínica	CFμ	65	Não aplicável	Não
	μ ca. Pap.	1	Esclerosante	Não
Clínica	μ ca. Pap.	2	-	Não
	μ ca. Pap.	7	-	Não
Subclínica	Ca. Pap.	15	-	Sim
	μ ca. Pap.	6	Folicular	Não
Clínica	μ ca. Pap.	4	-	Não
Subclínica	Ca. Pap.	11	Folicular	Não
Subclínica	μ ca. Pap.	8	-	Sim
Subclínica	μ ca. Pap.	1	Folicular	Não
Subclínica	μ ca. Pap.	8	Folicular	Não
Clínica	μ ca. Pap.	13 (focos)*	-	Não

(*) Focos milimétricos de carcinoma papilar no interior de nódulo benigno cujo diâmetro é o assinalado

μ ca. pap. – microcarcinoma papilar; Ca.pap. – carcinoma papilar;
CFμ - carcinoma folicular com invasão mínima da cápsula

Tabela 21 – Principais características histopatológicas das lesões malignas identificadas nos doentes reoperados por recidiva de bócio

7. FLUXOGRAMA – RESUMO DO ESTUDO

Na figura 2 apresenta-se um resumo da orientação clínica dos 249 doentes deste estudo.

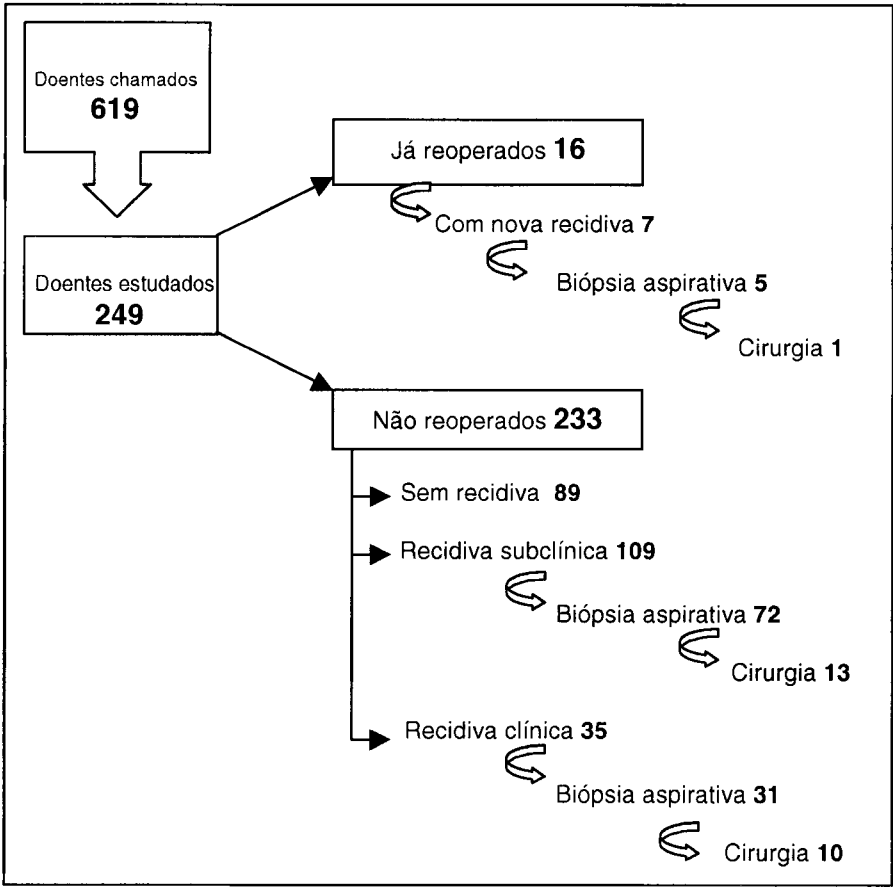


Figura 2 - Resumo do estudo em relação à orientação clínica dos doentes

Capítulo IV

DISCUSSÃO

Optámos pela discussão dos resultados obtidos exactamente pela ordem pela qual foram apresentados, já que tal facilita a sua leitura e permite, simultaneamente, fundamentar a proposta de orientação dos doentes com bócio, assim como identificar as questões que se mantêm em aberto e que serão objecto de investigação futura.

1. AMOSTRA ESTUDADA

O bócio nodular, bem como a maioria das neoplasias da tireóide, tem uma evolução lenta resultante de uma baixa proliferação celular. O crescimento das lesões resulta da diminuição da apoptose (morte celular programada) e da proliferação celular aumentada²⁶³, embora pouco, como verificámos. Neste contexto, os estudos prospectivos sobre esta patologia levarão décadas até à obtenção de resultados.

O estudo da recidiva de bócio nodular reflecte, necessariamente, as dificuldades anteriormente referidas. Assim sendo, o problema da recidiva do bócio nodular apenas pode ser estudado, a curto prazo, de forma retrospectiva. Tal implica, no entanto, o cuidado de assegurar um recuo suficiente para, em primeiro lugar, identificar com precisão os casos sem recidiva e, em segundo lugar, determinar a longo prazo a prevalência da recidiva e

a eventual evolução e associação com outros tipos de patologia.

Os estudos retrospectivos deste tipo incorrem em erros de selecção dos casos, que é preciso evitar, por forma a que as amostras estudadas possam ser consideradas representativas da população em análise. A amostra por nós estudada não foi seleccionada aleatoriamente, sendo constituída pelos doentes que compareceram após convocação. A comparação entre os grupos estudado e não estudado mostrou que, em relação ao género, não há diferença significativa e, em relação à idade actual e tempo decorrido após a cirurgia, a diferença que se verificou resulta da impossibilidade de estudar os doentes mais idosos, muitos provavelmente já falecidos. Julgamos que esta limitação não terá tido influência nos resultados.

Um outro factor que podia causar erros de selecção dos doentes seria o conhecimento da recidiva de bócio por parte destes (aqueles com recidiva poderiam estar mais motivados a recorrer à consulta do que os que soubessem que a não tinham e, por isso, não necessitavam de quaisquer cuidados). Esta questão foi colocada, à partida, a todos os doentes e verificámos que a maioria desconhecia se tinha ou não recidiva de bócio (Gráfico 4).

Tomando em consideração o que atrás foi dito podemos considerar que a amostra estudada será representativa da população submetida a tireoidectomia por bócio nodular no Serviço de Cirurgia 3 do Hospital de S. João, entre 1971 e 1989.

2. RECIDIVA DE BÓCIO

2.1. Critérios

Os critérios para o diagnóstico de recidiva foram o diâmetro dos nódulos e o volume de tecido tireoideu restante. Se em relação ao primeiro existe grande consenso em considerar os nódulos com diâmetro de 5mm ou superior como sinal de recidiva, já o mesmo não se pode afirmar em relação ao volume da tireóide (este depende, principalmente, de massa corporal magra e, também, da ingestão de iodo)^{70,104,110,123,141,159,186,247,259}.

Considerámos patológico um volume superior a 20ml, embora não estejam disponíveis valores médios para a população portuguesa. De qualquer forma, apenas em dois casos esse foi o único critério de recidiva em doentes com volumes de tecido tireoideu restante de 26 e 32ml.

Os critérios que utilizamos poderão justificar a suspeita de que o diagnóstico de recidiva de bócio possa estar feito por defeito, isto é, que os casos considerados como recidiva não constituem a totalidade dos doentes com recidiva, dada a exclusão deste grupo dos doentes com nódulos sólidos cujo diâmetro é menor do que 5mm ou císticos, com diâmetro inferior a 10mm.

Cumprе entretanto salientar que a validade da ecografia na identificação dos nódulos e sua medição e no cálculo do volume da

tireóide está bem estabelecida ^{155,157,183,227,261} e não é, em nossa opinião, susceptível de críticas *major*.

2.2. Prevalência e caracterização da recidiva

A prevalência da recidiva na amostra estudada foi de 64,3%. Comparando com os dados da Tabela 1 pode verificar-se que é elevada, mesmo em relação às séries em que é utilizada a ecografia. Apenas uma série apresenta valores globais de recidiva superiores (71,3%), igualmente proveniente do norte de Portugal. As recidivas clínicas, ou seja, com nódulos palpáveis, constituíram cerca de um terço da totalidade das recidivas e verificaram-se em 20,5% de todos os doentes do estudo.

A prevalência de patologia nodular tireoideia encontrada foi claramente superior à esperada para a população geral. Tomando como referência os dados publicados que revelam uma prevalência de nódulos palpáveis de 4%, no estudo de Framingham²³⁹, e a prevalência de bócio de 23% e de 5%, respectivamente em mulheres e homens, decrescendo para 10% e 2% em 20 anos de observação no estudo de Whickham²⁴⁰, ou dados necrópsicos em que a prevalência destas lesões varia entre 20% e 30%^{68,209}, torna-se claro que nos doentes por nós estudados a recidiva resultou da patologia em estudo e não da que seria esperada para a população em geral. Apesar de alguns dados referidos serem referentes a outras populações, eventualmente diferentes da população em estudo, a

série de necrópsia de Sobrinho Simões²⁰⁹ refere-se a uma população da mesma região com distribuição etária e por género semelhante à do estudo. Em conclusão, podemos afirmar que a prevalência da recidiva de bócio nodular é elevadíssima, tendencialmente 100% aos 28 anos após a cirurgia, o que sugere a sua dependência mais da patologia inicial do que de factores posteriormente intervenientes. Contudo, a recidiva pode ser influenciada por alguns factores, como a seguir será discutido.

3. FACTORES DE RECIDIVA DO BÓCIO

Os vários factores estudados e eventualmente associados à recidiva de bócio serão discutidos isoladamente.

3.1. Género

O bócio é muito mais frequente no género feminino do que no masculino, com uma razão de 18:1 nos 249 casos estudados. Embora seja desconhecida a explicação desta assimetria, é de admitir a participação da secreção hormonal estrogénica na sua modulação⁷⁶. Durante a puberdade a tireóide acompanha o desenvolvimento somático, estando o seu volume particularmente relacionado com a superfície corporal, sendo o volume tireoideu feminino depois da menarca 14,5% maior que o masculino⁶⁹. As

gestações facilitam o desenvolvimento do bócio, nomeadamente em zonas endémicas, pelas necessidades acrescidas de iodo e pelas modificações fisiológicas observadas durante a gravidez^{19,46,84,246}.

Na nossa experiência, a taxa de recidiva nas mulheres foi semelhante à dos homens e o número de gestações antes e/ou após a cirurgia do bócio não teve influência. Resumindo, o género e as alterações fisiológicas com ele relacionadas, associadas a uma maior incidência de bócio, não foram factores de recidiva.

3.2. Escolaridade

A escolaridade que traduz, pelo menos em parte, o nível sócio-económico da população, não teve relação com a recidiva do bócio. A maior parte da população estudada tinha escolaridade correspondente ao primeiro ciclo ou inferior, provavelmente semelhante à da população em geral da mesma idade; a aparente ausência de relação com a recidiva do bócio reforça a necessidade de medidas específicas para a eliminação da deficiência de iodo, já que a sua correcção pela melhoria das condições sócio-económicas parece ser ineficaz⁵².

3.3. Tempo de evolução pré-operatório

O tempo de evolução pré-operatório foi muito variável embora, na maioria dos doentes, superior a um ano. Este factor não

se correlacionou significativamente com a recidiva do bócio ($p=0.755$).

3.4. Extensão da cirurgia

A recidiva do bócio foi independente da extensão da cirurgia ($p=0.364$). Alguns trabalhos^{126,230,231} sugerem a preservação de uma quantidade de tecido tireoideu macroscopicamente normal, assegurando a função pós-operatória dessa forma; no entanto, na nossa experiência, este procedimento não está isento do risco de recidiva. A tireoidectomia total é a única terapêutica sem risco de recidiva; proposta por alguns autores^{63,234}, está, no entanto, longe de ser a terapêutica “standard” do bócio, nomeadamente com expressão unilateral^{126,230,231}. A avaliação clínica, imagiológica e intra-operatória do tecido tireoideu, para identificação de lesões nodulares, é referida como a forma de evitar a recidiva do bócio²⁵⁷. Contudo, mesmo depois dessa avaliação, 40% dos nódulos únicos faziam parte de bócios multinodulares após estudo histológico, segundo a nossa experiência (dados não publicados), o que significa que a forma macroscópica da doença não nos permite uma orientação cirúrgica precisa, de forma a evitar a recidiva.

3.5. Idade à data da cirurgia

A idade à data da cirurgia tem sido referida em séries clínicas

e cirúrgicas como associada a uma maior probabilidade de recidiva nos doentes operados em idades mais jovens^{130,231}. No nosso estudo a idade não se associou à recidiva de uma forma geral; contudo, numa análise mais detalhada, verificámos que os doentes com recidiva clínica tinham sido operados pela primeira vez em idades mais jovens que os doentes sem recidiva ou com recidiva subclínica ($p=0,006$) e que o risco de recidiva subclínica aumenta com a idade dos doentes à data da cirurgia (*Hazard ratio* - 1,03).

3.6. Histologia

Os grupos histológicos criados (cisto, adenoma, bócio e tireoidite) permitem separar, por um lado, os doentes com patologia uninodular daqueles com patologia multinodular e, por outro, identificar subgrupos com fisiopatologia específica (tireoidite). Estes grupos têm uma prevalência de recidiva semelhante e não diferem entre si em relação à sua gravidade (recidiva clínica *versus* subclínica). Num trabalho publicado recentemente¹⁴⁶, verificou-se que no pós-operatório de lobectomia, a normalidade do tecido tireoideu restante determinada por ecografia era mais frequente nos doentes operados por adenoma (88,8%) do que nos operados por bócio (60%), independentemente da terapêutica hormonal de substituição. As alterações citogenéticas diferem também entre os adenomas e os bócios, sendo mais frequentes nos adenomas¹⁷.

3.7. Terapêutica pós-operatória com levotiroxina

A terapêutica pós-operatória com levotiroxina diminuiu, significativamente, a recidiva de bócio ($p=0.011$), mesmo em doses não supressoras. Trata-se de um dos temas mais controversos na literatura; das séries referidas na Tabela 1, 3 que usam critérios clínicos de recidiva^{4,9,11} e 4 que se baseiam na ecografia^{65,11,156,194}, demonstram a utilidade da terapêutica; têm em comum o facto de provirem de áreas endémicas com deficiência de ingestão de iodo. A maioria dos trabalhos publicados demonstra a ineficácia da terapêutica^{25,26,29,41,81,85,102,103,149,160,181,190,244,249,268} quer se trate de recidiva clínica quer subclínica. A grande parte provém de regiões sem carência de iodo, como a Suécia e a Dinamarca. Verifica-se, portanto, uma grande divergência em relação à terapêutica, de resto a mesma que existe em relação à terapêutica hormonal pré-operatória¹⁷⁷.

Torna-se, pois, fundamental conhecer a recidiva do bócio e a resposta à terapêutica em cada região, já que esta é variável e, ainda, monitorizar rigorosamente os níveis de ingestão de iodo, através da iodúria ou do doseamento sérico. Na nossa experiência, a terapêutica com levotiroxina diminui significativamente a recidiva de bócio, como já referido, sem frenação da TSH e, por isso, sem risco de morbilidade⁷³. A recidiva clínica não é influenciada por esta terapêutica ($p=0,165$).

Alguns autores preconizam doses supressivas de

levotiroxina; contudo, além do seu efeito terapêutico não estar totalmente demonstrado²⁶⁷, os riscos não são desprezíveis, nomeadamente em relação à diminuição da densidade mineral óssea^{49,93,88} e toxicidade cardíaca⁴².

3.8. Antecedentes familiares

À excepção de alguns casos raros^{36,96,164}, a maior incidência familiar de bócio não tem mecanismos genéticos demonstrados. Este facto pode resultar da existência de factores de susceptibilidade transmissíveis hereditariamente ainda desconhecidos, da exposição a factores ambientais comuns ou de ambos^{40,131}. Verificámos, na nossa série, que a história familiar de bócio, apenas se correlaciona de forma significativa com a recidiva clínica ($p < 0,001$) sendo o principal factor de risco da sua ocorrência ($p = 0,006$). Vicente²⁴¹, num estudo sobre bócio, dividiu a recidiva segundo os antecedentes familiares verificando a sua existência em apenas 8,33% dos bócios recidivantes; nestes doentes a taxa de captação de iodo e os valores de TSH eram mais altos que nos doentes com recidiva mas sem antecedentes familiares, sugerindo um papel importante da deficiência de iodo.

Várias explicações têm sido procuradas para a importância dos factores familiares. Os polimorfismos do receptor da TSH têm sido objecto de investigação científica, encontrando-se descritos pelo menos 3 (D36H, P52T e D727E) mas, na maior parte das séries, não

se encontra uma relação significativa com bócio nodular ou outra patologia tireoideia^{202,229}. Esta é uma área ainda muito pouco explorada. É de presumir que se se procederem a estudos exaustivos dos polimorfismos dos genes envolvidos na etiopatogenia do bócio nodular se venham a encontrar alguns associados a um maior risco de desenvolvimento de bócio nodular (e, secundariamente, a um maior risco de recidiva), como parece acontecer com os nódulos tóxicos⁷⁷. Os polimorfismos e mutações do receptor da TSH são discutidos na alínea j).

3.9. Tireoglobulina sérica

A tireoglobulina é produzida pelas células foliculares tireoideias e é utilizada como “marcador” de proliferação na pesquisa de recidiva de neoplasia de células foliculares pós-tireoidectomia¹⁶⁹. A sua produção depende da estimulação pela TSH, através da modulação da expressão de factores de transcrição específicos da tireóide (TTF-1, TTF-2 e Pax-8). A tireoglobulina contra-regula a activação daqueles factores por supressão da sua expressão (efeito que não é verificado através das hormonas tireoideias ou do iodo). Tal efeito contribui para a heterogeneidade folicular, limitando a dimensão do folículo, a proliferação e função celulares²¹⁸. Nos casos de recidiva em que existe autonomia funcional (TSH frenado) continua a haver estimulação, como se verifica pelos níveis de tireoglobulina, mas não dependente da TSH⁸⁰.

A tireoglobulina correlaciona-se com o volume⁶⁷ e a função tireoideia e daí a sua correlação altamente significativa com a recidiva ($p<0,001$). Pode ser utilizada, portanto, para monitorização pós-operatória para a identificação da recidiva, até porque se correlaciona, também, com a sua gravidade^{47,66}.

3.10. TSH

Os valores séricos de TSH não se correlacionaram estatisticamente com a recidiva ($p=0.279$). A TSH, além de estimular a função celular e a proliferação, parece exercer um efeito inibitório na apoptose contribuindo para o crescimento e manutenção das lesões^{64,138}. A TSH regula, também, o volume celular³⁷. Contudo, o crescimento do tecido tireoideu após a cirurgia pode não depender apenas da TSH²⁴. Se os valores da TSH não diferem entre os grupos dos doentes com e sem recidiva, então como justificar o efeito demonstrado da levotiroxina (efeito verificado, também, por Rotondi e col¹⁹² que observaram uma relação inversa entre a dose de levotiroxina e a recidiva, embora sem relação com os valores de TSH o que mostra a dificuldade de fazer corresponder a dose de levotiroxina ao efeito desejado de supressão¹⁶³)? Uma primeira hipótese passa pela existência de uma alteração da sensibilidade do receptor ao TSH⁶⁰, que numa fase inicial poderia ser importante, como acontece no adenoma tóxico²²⁴. A segunda hipótese passa pela regulação das características moleculares da TSH pela

levotiroxina, através da ligação a oligossacarídeos, tornando-a biologicamente menos activa¹⁷⁶ ou interferindo com a sua variação circadiana ou sazonal¹⁴⁴.

No grupo de doentes com recidiva clínica houve, significativamente, mais casos de TSH inferior a 0,5µU/ml, facto que resulta da síntese autónoma de hormonas tireoideias (autonomia funcional). Neste grupo de doentes a terapêutica com levotiroxina não teve relação com a recidiva. A autonomia funcional é a prova mais evidente de que o crescimento do tecido tireoideu pode continuar na presença de níveis baixos de TSH havendo, inclusivamente, uma relação inversa entre as dimensões do bócio e os valores de TSH. Não obstante os reduzidos níveis de TSH, existe evidência da activação de mecanismos dependentes da TSH, resultante de mutações do seu receptor com auto-activação, nos adenomas autónomos e em bócios tóxicos^{54,118,166,219,228}. Contudo, há dois factos que estas mutações, por si só, não explicam: a formação de nódulos¹²⁷ e a sua prevalência alta apenas nas áreas endémicas.

Um polimorfismo do receptor da TSH foi associado com a autonomia funcional (D727E), mas em áreas sem deficiência de iodo⁷⁷. Deste modo, outros factores actuam estimulando a proliferação do tecido tireoideu, embora por mecanismos não totalmente esclarecidos. Nas áreas endémicas, a deficiência em iodo tem um papel importante, não só pelos níveis elevados de TSH mas, também, porque o iodo inibe alguns factores de crescimento como o

EGF e é indutor da apoptose²⁴². Na nossa experiência, a autonomia funcional verificou-se em 14% dos casos de recidiva, de acordo com o que se passa em áreas com deficiência de iodo². A pesquisa de mutações do receptor da TSH e, sobretudo, de polimorfismos na nossa população, poderá trazer novos desenvolvimentos para uma melhor clarificação da fisiopatologia do bócio e da recidiva.

3.11. Iodúria

Apesar da maior parte dos doentes apresentar iodúrias baixas, traduzindo uma carência ligeira a moderada de ingestão de iodo e, em alguns casos grave, não se verificou uma relação significativa entre os valores de iodúria e a recidiva do bócio ($p=0,684$).

O iodo é fundamental para a síntese das hormonas tireoideias. O efeito da sua carência manifesta-se precocemente (durante o desenvolvimento embrionário) e a sua introdução na alimentação tem efeito benéfico, embora tanto menor quanto maior a idade dos doentes^{2,133}. Em alguns estudos o iodo parece ter a mesma eficácia que a levotiroxina na profilaxia da recidiva^{65,178} mas há dois aspectos a ter em conta: estes estudos têm curto tempo de avaliação dos doentes após a cirurgia e baseiam-se, apenas, no volume do tecido tireoideu restante.

O iodo não está isento de riscos, nomeadamente nas zonas de bócio endémico¹¹⁶. Apesar de tudo, a suplementação com iodo

pode ser importante mesmo em zonas quase suficientes²²⁰, mas não deve ultrapassar a quantidade mínima para eliminar a deficiência¹³³. O papel do iodo em idades adultas, na terapêutica do bócio e profilaxia da recidiva, pode resultar da indução da apoptose, pelo menos em doses altas²⁴² podendo, nestas doses, causar hipotireoidismo¹²⁴.

Em síntese, há evidência de que a deficiência em iodo é uma importante causa de bócio e o seu excesso inibe a proliferação celular assim como a função, podendo levar a situações de hipotireoidismo (por indução da autoimunidade? por efeito directo?). De qualquer forma, e tanto quanto pudemos observar na nossa série, é possível concluir que no adulto o iodo não tem relação com a recidiva de bócio.

3.12. Tempo decorrido desde a cirurgia

O tempo decorrido desde a cirurgia teve uma relação directa com a prevalência da recidiva ($p < 0,001$), verificando-se uma prevalência de praticamente 100% aos 28 anos. Este facto demonstra, em termos de história natural, e pela primeira vez, que o bócio nodular (uni ou multinodular) é a manifestação clínica de uma patologia generalizada da tireóide, já demonstrada no modelo animal²¹⁶.

3.13. Factores biológicos e moleculares

Nas peças de tireoidectomia inicial e centrados no(s) nódulo(s) então removido(s) foram estudados a proliferação celular (MIB1), a proeminência da vascularização (vimentina) e o desenvolvimento de malignidade (citoqueratina19). Não foi verificada qualquer diferença significativa neste parâmetros, entre os casos em que houve recidiva e os restantes, à excepção do estudo com a vimentina. Neste caso, houve uma menor marcação no(s) nódulo(s) das peças dos doentes que desenvolveram recidiva, traduzindo uma menor vascularização. A correcta interpretação deste facto implica um estudo mais exaustivo já que a este respeito não é feita referência na literatura. Este estudo irá ser continuado nas peças histológicas das reintervenções, nas quais verificamos uma alta prevalência de carcinoma. A maior parte dos nódulos em recidivas operadas é de natureza policlonal⁹⁹, no único estudo publicado até hoje, concordando de alguma forma com a ausência de correlação com os aspectos estudados.

3.14. Factores imunológicos e psicológicos

Na população com recidiva a razão T “helper” / T supressores está diminuída, o que se acentua na recidiva clínica e constitui um dos principais factores de risco de recidiva subclínica. A subpopulação de linfócitos B de memória (CD19CD5) encontra-se

aumentada nos doentes com recidiva de forma mais evidente nos que apresentam recidiva clínica.

Estas alterações nas populações linfocitárias do sangue periférico apontam para a importância dos mecanismos imunológicos sistémicos no desenvolvimento da recidiva de bócio. A população de linfócitos T encontra-se alterada, nos casos de recidiva, no sentido da imunossupressão.

No estudo dos factores psicológicos não se identificou nenhuma relação significativa com a recidiva do bócio, embora os doentes com recidiva apresentassem valores mais altos de depressão e de hostilidade. Também não se evidenciou qualquer relação entre os factores psicológicos e os factores imunológicos estudados.

4. RESUMO DOS FACTORES DE RECIDIVA

A recidiva do bócio nodular parece depender, principalmente, do tempo decorrido após a cirurgia. Numa análise inicial verificou-se que apenas a terapêutica com a levotiroxina influenciou a recidiva.

O diagnóstico clínico de recidiva é válido na identificação dos doentes com formas mais graves de doença, permitindo a separação entre dois grupos de recidiva: clínica e subclínica.

Estes grupos parecem constituir entidades diversas visto não haver evolução da forma mais ligeira para a mais grave (a recidiva

clínica é, inclusivamente, mais precoce que a subclínica) e serem influenciadas por diferentes factores. Assim, os factores de risco de recidiva subclínica são a diminuição da razão T “helper” / T supressores, a idade dos doentes (à medida que aumenta a idade aumenta o risco) e a terapêutica com a levotiroxina (que parece diminuir o risco embora de forma estatisticamente não significativa). A recidiva clínica tem como único factor de risco a existência de antecedentes familiares.

5. MALIGNIZAÇÃO

A biópsia aspirativa guiada por ecografia, proposta segundo a dimensão dos nódulos e as características particulares de alguns, mostrou uma distribuição com algumas diferenças em relação a séries de patologia nodular tireoideia; utilizando como comparação a estatística do Serviço de Cirurgia 3 do Hospital de S. João, pode verificar-se que a prevalência de tumor folicular foi de 16,5% (17/103) na série em análise, sendo de 7,1% (326/4588) na série do Serviço; a prevalência de carcinoma papilar ou suspeito foi de 6,8% (7/103), sendo de 3,3% no Serviço (153/4588).

Em 7 casos foi proposta a realização de biópsia aspirativa dada a existência de nódulos hipoecóicos (6) ou de microcalcificações (1). Os nódulos hipoecóicos são mais frequentemente malignos, nomeadamente se tiverem margens mal

definidas; a presença de microcalcificações no seu interior aumenta a probabilidade de malignidade²²⁷, sendo importante distingui-las das calcificações mais grosseiras encontradas em bócios de longa duração, sem malignidade²⁶⁵. Em 14,6% dos casos o material de biópsia foi insuficiente, mesmo após a repetição; este é um valor aceitável, dadas as dimensões da maior parte dos nódulos^{135,165}. A leitura da citologia, no local da biópsia, poderia melhorar substancialmente aqueles resultados¹⁸⁴.

Nas reoperações, cuja indicação foi clínica (dimensão e número de nódulos por vezes com autonomia funcional - 4 casos) ou citológica (em 20 doentes por tumor folicular, tumor de células de Hurthle, carcinoma papilar ou suspeito ou inconclusivo sugerindo exérese para diagnóstico), é de notar a elevada prevalência de carcinoma papilar (13/24); na maioria dos doentes tratava-se de microcarcinomas papilares. É ainda de realçar a existência de mais que uma lesão maligna em 5 doentes (3 com microcarcinomas papilares múltiplos, 1 com dois nódulos de carcinoma papilar e 1 com 1 microcarcinoma papilar e 1 carcinoma folicular com invasão mínima da cápsula).

Apesar de haver séries com prevalência destas lesões de 35% em autópsia ou em peças de tireoidectomia¹¹⁵, a prevalência do carcinoma papilar oculto é de 6,5% entre nós, em séries de necrópsia²⁰⁹, e de 2,6% na estatística da Clínica Mayo⁸⁷. Na recidiva do bócio a prevalência de carcinoma papilar varia entre 11,4%¹⁵⁴ e 25%¹⁹⁹. Podemos assim constatar que na nossa experiência a

recidiva de bócio nodular tem uma alta prevalência de carcinoma papilar, na maior parte dos casos microcarcinoma.

Verificamos não haver qualquer relação entre o número de nódulos e a indicação para cirurgia ou a prevalência de malignidade, contrariamente ao que se passa com os doentes observados por patologia nodular tireoideia pela primeira vez, em que a incidência de malignidade é mais alta nos nódulos solitários¹²⁹. Em resumo, a recidiva do bócio multinodular associa-se ao desenvolvimento de carcinoma da tireóide.

6. O BÓCIO E A RECIDIVA:

PROPOSTA DE INTERPRETAÇÃO FISIOPATOLÓGICA

Na população estudada a deficiência de iodo é a causa mais plausível de bócio, pela sua prevalência e pela gravidade actual, já que um grande número de doentes mantém iodúria baixa. Presume-se que esta deficiência tenha afectado em idades precoces os doentes estudados, embora posteriormente alguns deles passassem a ter um aporte suficiente de iodo. A eliminação deste problema implica a introdução de iodo na alimentação e a sua monitorização no tempo, sendo previsível que vá diminuir o número de casos de bócio, sobretudo na população actualmente mais jovem, como se verificou nas localidades onde se efectuou essa intervenção^{51,78,79,134,238}. Também é reconhecido que a normalização

da ingestão de iodo não vai erradicar o bócio mas diminuirá drasticamente o número de casos⁷⁸. A primeira questão que se coloca neste contexto é a seguinte: se existe uma deficiência importante de ingestão de iodo, porque razão apenas alguns dos elementos da população exposta apresentam bócio? Nos indivíduos sujeitos a deficiência moderada de iodo a elevação dos valores de TSH verifica-se apenas num pequeno número; se a deficiência for grave a maior parte da população apresentará valores altos de TSH que se correlacionam com o bócio¹⁵². O iodo pode, por outro lado, influenciar a sensibilidade tireoideia ao TSH podendo, assim, existir algum efeito sobre a função tireoideia sem alteração dos níveis séricos da TSH³¹. A resposta à deficiência de iodo em muitos casos não leva ao bócio mas a hiperplasia tireoideia compensadora, como demonstrado pelas diferentes prevalências de bócio em regiões igualmente carentes em iodo⁶⁰ e, experimentalmente, no rato⁶⁰. Os mecanismos envolvidos no estabelecimento do bócio por carência de iodo não são ainda conhecidos mas os mais recentes desenvolvimentos na biologia celular e na genética possibilitam o estudo desta patologia sob novas perspectivas. Uma hipótese a considerar é a possível existência de polimorfismos que se associem a uma maior probabilidade de bócio nos seus portadores, tal como se verifica noutras patologias⁷⁷. A estimulação crónica da tireóide não pode explicar, por si só, a sequência de eventos que leva ao bócio nodular, excepto se as células diferirem entre si na forma como respondem ao estímulo sistémico²¹⁵, eventualmente influenciada

pela existência de factores locais⁶⁰. A evolução do tecido tireoideu restante após a ressecção cirúrgica parcial, desenvolvendo nódulos e levando à recidiva em praticamente todos os doentes, demonstra que este tecido mantém as alterações que levaram à formação do bócio inicial.

Apesar de tudo, a recidiva não é uniforme. Podemos considerar dois tipos de recidiva distintos, com base na palpação cervical^{167,269}:

- a) a recidiva subclínica, lentamente progressiva (praticamente sem autonomia funcional) influenciável pela idade à data da primeira cirurgia, pela alteração da razão T “helper” / T supressores e pela terapêutica com a levotiroxina;
- b) a recidiva clínica, com autonomia funcional mais frequentemente, associada à presença de antecedentes familiares e à idade mais jovem dos doentes na altura da cirurgia inicial, que representa a forma mais grave de recidiva.

Esta observação sugere que na recidiva subclínica é mais importante a existência de factores sistémicos, não dependentes dos níveis séricos da TSH.

Na recidiva clínica a susceptibilidade genética parece mais importante, visto surgir mais precocemente em doentes com história

familiar e sem relação com a terapêutica com a levotiroxina.

Em ambos os casos a cirurgia inicial permitiu o controlo da doença eliminando o tecido com lesões macroscópicas.

O desenvolvimento de novas lesões implica um tempo de evolução variável, como verificámos. Este facto sugere que as células com capacidade proliferativa independente de factores sistémicos (TSH) dependem de factores locais (ex.: IGF1), produzidos em grande parte pelas células normais estimuladas pelo TSH e, eventualmente, por outros factores. Só após atingir uma massa crítica, podem as células alteradas produzir a quantidade de factores locais necessária para a sua proliferação, constituindo assim nódulos com autonomia proliferativa e funcional⁴⁸. É interessante verificar que, nessa altura, o estímulo inicial (presumivelmente a deficiência de iodo) pouco ou nada tem a ver com a recidiva.

Na evolução da recidiva outro aspecto merece destaque: a autonomia funcional. Contrariamente ao adenoma tóxico, os mecanismos que levam à autonomia funcional no bócio são pouco conhecidos. Nestes doentes observámos valores mais altos de tireoglobulina, traduzindo a activação da glândula, apesar dos valores reduzidos de TSH. As mutações ou os polimorfismos do receptor da TSH verificadas, sobretudo, nas regiões carentes em iodo são a hipótese mais provável.

Permanece, ainda, outra questão por explicar: a elevada prevalência de lesões malignas associadas que, embora na maior

parte dos casos correspondam a microcarcinomas papilares, em alguns deles são múltiplas e, por vezes com invasão extratireoideia. Verificámos, portanto, que contrariamente ao que parece consensual até agora, a recidiva não reproduz, necessariamente, a patologia prévia e está associada ao desenvolvimento de neoplasia maligna tireoideia. Num estudo⁷¹ verificou-se uma maior actividade proliferativa e aneuploidia nos bócios associados a carcinoma, sugerindo que alguns factores envolvidos na génese do bório tivessem um papel crucial no desenvolvimento de alterações genéticas e de clones celulares com alto potencial de crescimento⁷¹. Na recidiva de bório, verificar-se-iam aquelas condições num grande número de casos, já que mais de metade dos operados apresentavam carcinomas.

Além da prevalência da recidiva, dos seus subtipos e da sua associação com o desenvolvimento de carcinoma, há ainda outro aspecto não referido até agora em qualquer estudo sobre recidiva: a probabilidade de recidiva é a mesma quer se trate de adenoma quer de bório multinodular. Não há consenso em relação às diferenças patológicas e biológicas entre os nódulos de bório multinodular e os adenomas, nem é claro se os adenomas são variantes de bório multinodular ou, pelo contrário, se representam entidades específicas com uma história natural característica^{180,223}. Estudos de clonalidade têm demonstrado a existência de nódulos monoclonais nos bócios multinodulares que podem resultar de diferentes clones e coexistir com nódulos policlonais¹²⁵. A maior parte dos adenomas

são também monoclonais. Em estudos de instabilidade de micro-satélites²⁰⁶, verificou-se a sua ocorrência nos bócio sugerindo que, pelo menos alguns nódulos, são “neoplásicos”. Embora os adenomas tenham mais frequentemente aneuploidia e alterações citogenéticas que os bócio¹⁷, apresentam activação dos mesmos oncogenes²⁰⁷. Não sabemos porque razão alguns doentes apresentam lesões únicas e outros múltiplas mas, fica claro no estudo efectuado, que a sua história natural após a cirurgia é sobreponível podendo, deste ponto de vista, corresponder a diferentes formas de apresentação do bócio nodular.

Do exposto resultam dois aspectos a desenvolver: um no domínio da investigação e outro de índole clínica. Em termos de investigação, parece essencial aprofundar os mecanismos fisiopatológicos do bócio e a susceptibilidade para o seu aparecimento (polimorfismos?), mais que os factores de recidiva, visto esta ser praticamente inexorável e depender, exclusivamente, da existência de bócio inicial.

Na figura 3 apresenta-se um resumo dos principais aspectos da fisiopatologia do bócio e sua recidiva.

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

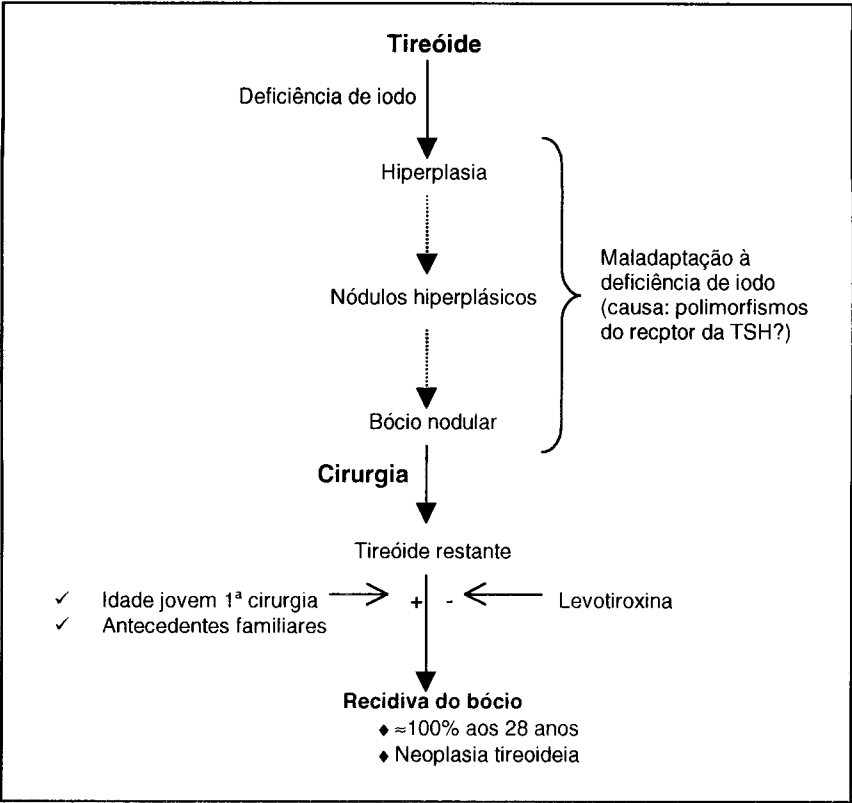


Figura 3 – Resumo da fisiopatologia do bócio e sua recidiva

7. ORIENTAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM BÓCIO

Do ponto de vista clínico, propomos a seguinte orientação em relação aos doentes com bócio nodular sem cirurgia prévia (Figura 4):

- a) se os nódulos forem palpáveis ou identificados por ecografia e com diâmetro igual ou superior a 10mm, dever-se-á propor a realização de biópsia aspirativa;
- b) no caso de benignidade ou tumor folicular e se houver indicação cirúrgica, deverá efectuar-se ecografia¹⁴⁸ se ainda não realizada, para determinação da extensão da doença; se bilateral, a tireoidectomia total é a melhor solução; se unilateral, deve entrar-se em linha de conta com a idade dos doentes e a história familiar de patologia tireoideia, podendo optar-se por uma cirurgia mais conservadora (lobectomia e istmectomia) seguida, eventualmente, de terapêutica com levotiroxina ou por uma solução mais radical, a tireoidectomia total se for exequível com uma morbilidade mínima.
- c) apesar da progressão previsível da doença, resultante da autonomia proliferativa do tecido tireoideu restante, é possível, pelo menos, retardar a recidiva com levotiroxina em certos casos. A resposta à terapêutica pode ser mais favorável antes do aparecimento dos nódulos²⁵⁸.

Nos doentes operados por bócio nodular, com tecido tireoideu residual, propomos a orientação clínica representada na figura 5.

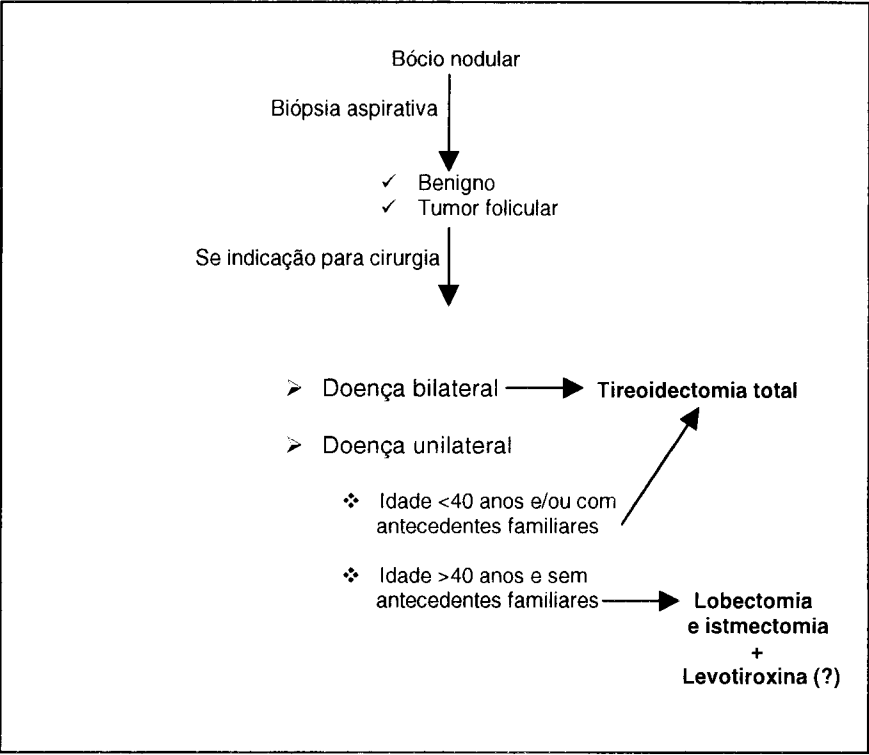


Figura 4 – Proposta de orientação clínica dos doentes com bócio nodular

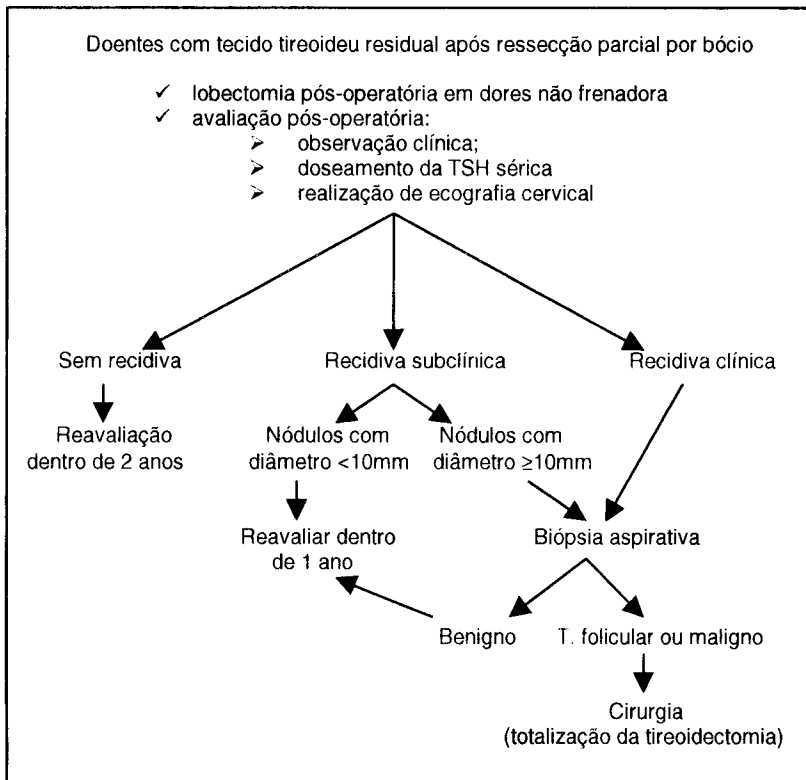


Figura 5 – Proposta de orientação clínica dos doentes com tecido tireoideu residual após ressecção por bócio nodular

RESUMO E CONCLUSÕES
SUMMARY AND CONCLUSIONS

A recidiva de bócio nodular representa um problema sério. Várias taxas de recidiva têm sido publicadas, a maioria apontando para valores entre 0% e 35%, não havendo, no entanto, consenso em relação aos critérios utilizados na sua definição (critérios clínicos, ecográficos e cirúrgicos).

A recidiva de bócio constitui a causa mais comum de reintervenção cirúrgica sobre a glândula tireoideia. O risco de complicações resulta, essencialmente, da dissecação do tecido cicatricial, junto ao nervo recorrente e ao pedículo vascular das glândulas paratireoideias, e é maior que na cirurgia inicial. Por isso, é importante prevenir a recidiva de bócio e as reintervenções.

Não há, também, consenso sobre a abordagem cirúrgica do bócio em relação à extensão da ressecção, porque a sua história natural e recidiva não estão bem esclarecidas, e são desconhecidos os factores de que depende essa recidiva.

O objectivo deste trabalho foi estudar a prevalência da recidiva do bócio, a sua história natural e os factores que a podem influenciar, numa tentativa de clarificação dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento dessa recidiva.

Numa população constituída por 249 doentes operados por bócio nodular entre 1971 e 1989, efectuamos os estudos a seguir discriminados:

1. Determinação da prevalência da recidiva.
2. Estudo da influência dos seguintes factores na recidiva: género, escolaridade, tempo de evolução pré-operatória, extensão da cirurgia, idade à data da cirurgia, histologia da lesão inicial, terapêutica pós-operatória com a levotiroxina, história familiar de bócio, tireoglobulina e hormona tireo-estimulante (TSH) séricas, iodúria e tempo decorrido desde a cirurgia.
3. Estudo da relação entre a recidiva de bócio e o número de nódulos, a imunorreactividade nos nódulos da peça inicial para a vimentina (estudo da vascularização), citoqueratina 19 (desenvolvimento neoplásico) e MIB-1 (proliferação celular).
4. Estudo da relação entre a recidiva de bócio e as populações linfocitárias do sangue periférico (linfócitos T “helper”, T supressores e T activados, células “natural killer” e linfócitos B activados e de memória).
5. Estudo da relação entre a recidiva de bócio e determinados factores psicológicos (depressão, ansiedade, alexitimia e hostilidade).
6. Caracterização citológica dos nódulos da recidiva de bócio e estudo histológico das peças de tireoidectomia efectuada durante o estudo por recidiva de bócio.

As principais conclusões deste estudo são as seguintes:

1. A prevalência da recidiva de bócio nodular foi alta, atingindo, praticamente, 100% aos 28 anos após a cirurgia inicial, podendo ocorrer muitos anos após a mesma.
2. A recidiva de bócio correlacionou-se, de forma significativa, com o tempo decorrido desde a cirurgia e com a terapêutica pós-operatória com a levotiroxina (que foi parcialmente protectora).
3. Os nódulos da peça inicial dos doentes actualmente sem recidiva tinham mais vasos do que os nódulos dos doentes com recidiva. Os outros aspectos biológicos estudados não se correlacionaram com a recidiva.
4. Os doentes com recidiva tinham alterações imunológicas caracterizadas pelo aumento absoluto e relativo do número de linfócitos T supressores, sugerindo um estado relativo de imunodepressão. O subtipo de linfócitos B de memória (CD19CD5) encontrava-se aumentado nos doentes com recidiva de bócio.
5. Os factores psicológicos não se correlacionaram com a recidiva, embora os doentes com recidiva revelassem mais depressão e hostilidade que os restantes (na altura da avaliação psicológica os doentes desconheciam se tinham recidiva).

6. O estudo citológico mostrou que a recidiva não reproduz, necessariamente, a patologia inicial, havendo mais tumores foliculares e carcinomas papilares na recidiva de bócio. As lesões malignas foram identificadas em 54% dos doentes reoperados, correspondendo na sua maioria a microcarcinomas papilares. Foram identificadas várias lesões malignas em 40% destes doentes.

A recidiva de bócio apresentou uma frequência elevada e associou-se ao desenvolvimento neoplásico.

Verificamos haver dois grupos de recidiva: subclínica (identificada apenas por ecografia) e clínica (identificada por palpação).

Os factores de risco da recidiva subclínica foram a diminuição da razão entre os linfócitos T “helper” e T supressores e a idade mais avançada na data da cirurgia.

O risco de recidiva clínica aumentou de forma significativa na presença de antecedentes familiares de bócio.

Contudo, a fisiopatologia do bócio é complexa e necessita de mais estudos, nomeadamente em relação aos polimorfismos dos genes dos receptores da TSH.

De qualquer forma, propomos, nos casos de bócio nodular com indicação cirúrgica, uma abordagem selectiva: a tireoidectomia total é a melhor opção para os doentes com envolvimento bilateral,

jovens ou com antecedentes familiares; nos outros casos, o risco de recidiva de bócio com indicação para cirurgia é menor e, por isso, a lobectomia total e istmectomia, eventualmente associada à levotiroxina, em dose não supressiva, parece ser uma opção aceitável.

Recurrence of the goitre after operation is a serious problem. Various rates of recurrence have been published, ranging from 0% to 35%, but there has been no general agreement about the criteria to be used in defining recurrence (clinical, ultrasonographic, and surgical criteria).

Recurrence of the goitre is the most frequent cause of secondary thyroidectomy. The major risk of complication occurs during dissection of the scar tissue surrounding the recurrent laryngeal nerve or the vascular pedicle of the parathyroid glands, and is increased compared to the risk of the initial thyroidectomy. Therefore, it is important to prevent goitre recurrence and reoperations. There is no consensus about the best surgical approach for goitre - whether it should be conservative or aggressive such as total thyroidectomy - because the natural history of goitre and goitre recurrence are poorly understood, and goitre recurrence depends on factors yet unknown.

Our aim is to study goitre recurrence prevalence, its natural history, and the factors that could influence it, in an attempt to clarify some of the mechanisms underlying the recurrence of nodular goitre.

We undertook the following studies, in a population of 249 patients, submitted to partial thyroidectomy for nodular goitre, between 1971 and 1989:

1. Prevalence of the recurrence of goitre.
2. Study of the influence in goitre recurrence of: gender, scholary, lasting pre-operative period of time, extension of surgery, age at surgery, histology of the surgical specimen, postoperative therapy with levothyroxine, familial history of goitre, serological thyroglobulin and thyroid stimulating hormone (TSH), urinary iodine, and time elapsed after surgery.
3. Study of the correlation between goitre recurrence and the following: number of nodules, immunoreactivity in the nodules to vimentin (used to study the number of blood vessels), cytoqueratin 19 (to study the development of malignancy), and MIB-1 (to study the cellular proliferation);
4. Study of lymphocitic populations of the peripheral blood (T helper, T supressor and T activated, natural killer cells and B - activated and memory) and their role in recurrence of goitre.
5. Study of psychological characteristics of the patients (depression, anxiety, alexithymia and hostility) and their association with recurrence of goitre.
6. Cytological characterization of the nodules of goitre recurrence and hystological study of the surgical specimens of the patients submitted to surgery during the study.

The main conclusions of the studies were the following:

1. The prevalence of recurrence of goitre was almost 100%, 28 years after the initial surgery; it can occur many years after surgery.
2. Recurrence of goitre was related to the time elapsed after surgery and to postoperative therapy with levothyroxine (partially effective in goitre recurrence prevention).
3. Nodules of the surgical specimen of patients that had no recurrence of goitre had more blood vessels than the nodules of patients with recurrence. The other biological aspects showed no correlation with the goitre recurrence.
4. Patients with recurrence of goitre displayed immunological alterations, with relative and absolute increase of suppressor T lymphocytes, suggesting an increased immunosuppression in these patients. The subset of B lymphocytes related with autoimmune diseases (CD19CD5) was also increased in patients with recurrence of goitre.
5. The psychological aspects were not correlated with goitre recurrence, although patients with recurrence had more depression and hostility than patients without recurrence (when the psychological examination was performed the patients didn't know if they had recurrence of goitre).
6. Cytological evaluation showed that goitre recurrence is not

necessarily of the same histologic type as in the initial operation. There was more follicular tumours and papillary cancers in the recurrence of goitre. Malignant lesions were identified in 54% of the patients submitted to thyroid secondary surgery. Most of the cases were papillary microcarcinomas. Multiple malignant lesions were found in 40% of those patients.

Goitre recurrence was very frequent and associated with the development of malignancy.

We verified the recurrence of goitre in two different groups of patients: subclinical recurrence (identified by ultrasonography), and clinical recurrence (identified by palpation).

The risk factors of subclinical recurrence were a decreased ratio T helper / T suppressor, and an older age at surgery.

Clinical recurrence was increased only in the presence of familial history of goitre.

However, goitre physiopathology is complex and deserves further studies, in particular concerning the polymorphisms of the genes of TSH receptors.

Our proposal in surgical therapy of nodular goitre is selective: total thyroidectomy is the treatment of choice for patients with bilateral disease, younger patients and those with familial history of

goitre. In the remaining patients, the risk of goitre recurrence implying surgical treatment is lower and therefore total lobectomy and isthmectomy seems an acceptable choice (postoperative therapy with levothyroxine should be considered).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

1. Abu-Eshy AS, Khan AR, Khan GM, Al-Humaid MA, Al-Shehri MY, Malatani TS: Thyroid malignancy in multinodular goitre and solitary nodule, *J R All Surg Edinb*, 40: 310-312, 1995.
2. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Leoli F, Rago T, Bartolomei AM, Vitti P: Effect of iodised salt on thyroid volume in children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 1136-1139, 1997.
3. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A: The spectrum of thyroid disorders in a deficient community: the Pescopagano survey, *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 561-566, 1999.
4. Als C, Keller A, Minder C, Haldimann M, Gerber H: Age- and gender-dependent urinary iodine concentrations in an area-covering population sample from the Bernese region in Switzerland, *Eur J Endocrinol*, 143: 629-637, 2000.
5. Andersen P, Hurly PR, Rosswick P: Conservative treatment and long-term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter, *Surg Gynecol Obstet*, 171: 309-314, 1990.
6. Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, Pan N, LiVolsi VA, Asa SL: Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter, *Diagnostic Molecular Pathology*, 4: 113-121, 1995.
7. Arao T, Morimoto I, Kakinuma A, Ishida O, Zeki K, Tanaka Y, Ishikawa N, Ito K, Eo S: Thyrocyte proliferation by cellular adhesion to infiltrating lymphocytes through the intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen-1 pathway in Graves' disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 382-389, 2000.
8. Aust G, Lehmann I, Laue S, Scherbaum WA: Activated and interferon-gama producing thyroid-derived T-cells are detected in Graves' disease, thyroid autonomy as well as in nontoxic multinodular goiter, *Eur J Endocrinol*, 135: 60-68, 1996.
9. Banchuin C, Pampimarnmas S: Effect of postoperative thyroid hormone therapy on the recurrence of benign thyroid nodules. A study in Thai patients, *J Med Assoc Thai*, 80: 715-719, 1997.
10. Bang U, Blichert-Toft M, Peersen PH, Nielsen BB, Hage E, Diederichsen H: Thyroid function after resection for nontoxic goitre with special reference to thyroid lymphocytic aggregation and circulating thyroid antibodies, *Acta Endocrinol*, 109: 214-219, 1985.

11. Barczynski M, Jamski J, Silczuk J: Modern possibilities of preventing postoperative goiter recurrence, *Wiad Lek*, 47: 484-486, 1994.
12. Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelleier B, Galan P, Hercberg S: Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort, *Clin Endocrinol*, 52: 273-278, 2000.
13. Beaugié JM: Principles of thyroid surgery, Grune and Stratton, Inc. New York, 1975, pp.1-8.
14. Bechtner G, Froschl H, Sachse A, Schopohl D, Gartner R: Induction of apoptosis in porcine thyroid follicles by transforming growth factor beta 1 and epidermal growth factor, *Biochimie*, 81: 315-320, 1999.
15. Bechtner G, Schopohl D, Rafferteder M, Gartner R, Welsch U: Stimulation of thyroid cell proliferation by epidermal growth factor is different from cell growth induced by thyrotropin or insulin-like growth factor I, *Eur J Endocrinol*, 134: 639-648, 1996.
16. Belfiore A, Sava L, Runello F, Tomaselli L, Vigneri R: Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency, *J Clin Endocrinol Metab*, 56: 283-287, 1983.
17. Belge G, Roque L, Thode B, Fonseca E, Soares J, Clode A, Bartnitzke S, Castedo S, Bullerdick J: Cytogenetic changes in benign thyroid gland hyperplasias and adenomas correlated with histology, *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 8: 151-156, 1997.
18. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud J-P: Morbidity of thyroid surgery, *Am J Surg*, 176: 71-75, 1998.
19. Berghout A, Wiersinga WM: Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis, *Eur J Endocrinol*, 138: 536-542, 1998.
20. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage H, Smiths NJ, Touber JL: Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre, *Lancet*, 336: 193-197, 1990.
21. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, von Trosenburg P, Smiths NJ, van der Gaag RD, Touber JL: The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 31: 193-199, 1989.

22. Berghout A, Wiersinga WM, Smiths NJ, Touber JL: The value of thyroid volume measured by ultrasonography in the diagnosis of goitre, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 28: 409-414, 1988.
23. Berghout A, Wiersinga WM, Smiths NJ, Touber JL: Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter, *Am J Med*, 89: 602-608, 1990.
24. Berglund J, Aspelin P, Bondeson AG, Bondeson L, Christensen SB, Ekberg O, Nilsson P: Rapid increase in volume of the remnant after hemi-thyroidectomy does not correlate with serum concentration of thyroid stimulating hormone, *Eur J Surg*, 164: 257-262, 1998.
25. Berglund J, Bondesson L, Christensen SB, Larsson AS, Tibblin S: Indications for thyroxine therapy after surgery for non-toxic benign goitre, *Acta Chir Scand*, 156: 433-438, 1990.
26. Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G, Franch P: Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up, *Clin Endocrinol (Oxford)*, 40: 323-327, 1994.
27. Borges MF, Pereiras C, Dores J, Teixeira MJ: A recidiva do bócio nodular. Análise retrospectiva de doentes operados no HGSA, *Arquivos de Medicina*, 12: 325-328, 1998.
28. Borrego S, Sáez ME, Ruiz A, Gimm O, Lopez-Alonso M, Antinolo G, Eng C: Specific polymorphisms in the RET proto-oncogene are over-represented in patients with Hirschsprung disease and may represent loci modifying phenotypic expression, *J Med Gene*, 36: 771-774, 1999.
29. Botelho LS, Rosenthal D, Machado Filho A, Figueiredo JG: Nontoxic multinodular goiter: evaluation of recurrence rate and function after partial thyroidectomy. Retrospective analysis of 39 cases, *Rev Assoc Med Bras*, 38: 85-89, 1992.
30. Boussingault JB; Recherche sur la cause qui produit le Goitre dans les Cordilières de la Nouvelle-Grenade. *Annales de Chimie e de Physique*, 48: 41-69, 1831.
31. Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Kohrie J, Hesh RD, von zur Muhlen A: Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man, *Metabolism*, 41: 1093-1096, 1992.

32. Brosshot JF, Benschop RJ, Godaert GL, Sine MB, Olff M, Heigmen CJ, Ballieux RE: Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells, *Psychosom Med*, 54:394-406, 1992.
33. Brown RS: Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy, *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 1506-1508, 1995.
34. Brucker-Davies F: Effect of environmental synthetic chemicals on thyroid function, *Thyroid*, 8: 827-856, 1998.
35. Brzezinski J, Lewinski A: Increased plasma concentration of epidermal growth factor in female patients with nontoxic nodular goiter, *Eur J Endocrinol*, 138: 388-393, 1998.
36. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, Levillain P, Romeo G, Bonneau D: A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2, *Am J Hum Gene*, 63: 1743-1748, 1998.
37. Cauvi D, Penel C, Nlend MC, Venot N, Allasia C, Chabaud O: Regulation of thyroid cell volumes and fluid transport: opposite effects of TSH and iodide on cultured cells, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279: E546-553, 2000.
38. Chao T-C, Jeng L-B, Lin J-D, Chen MF: Reoperative thyroid surgery, *World J Surg*, 21: 644-647, 1997.
39. Cheren'ko SM: The role of hereditary factors in the development of thyroid nodular formations, *Lik Sprava*, Jan-Feb: 104-106, 1999.
40. Cheung P, Boey JH, Wong J: Thyroid function after hemi-thyroidectomy for benign nodules, *World J Surg*, 10: 718-723, 1986.
41. Cheung P, Lee JMH, Boey JH: Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study, *World J Surg*, 13: 818-822, 1989.
42. Ching GW, Franklin JA, Stallard TJ: Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis, *Heart*, 75: 363-368, 1996.
43. Coindet JF: Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. *Annales de Chimie e de Physique*, 15: 49-59, 1820.
44. Cole WH: Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter, *Seminars in Surgical Oncology*, 7:61-63, 1991.

Referências Bibliográficas

45. Cooper DS: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 331-334, 1995.
46. Dalla-Valle L, Ramina A, Vianello S, Fassina A, Belvedere P, Alombo L: Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues, *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3702-3709, 1998.
47. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L, Graverson HP: Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse, *World J Surg*, 20: 351-357, 1996.
48. Dawson T, Wynford-Thomas D: Does autocrine growth factor secretion form part of a mechanism which paradoxically protects against tumor development? *Br J Cancer*, 71: 1136-1141, 1995.
49. De Rosa G, Testa A, Giaconini D, Carrazza C, Astazi P, Caradonna P: Prospective study of bone loss in pre and post-menopausal women on L-thyroxine therapy for nontoxic goitre, *Clin Endocrinol*, 47: 529-535, 1997.
50. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG: Epi Info, Version 6: A Word-processing, Database, and Statistics program for Public Health on IBM-compatible Microcomputers, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1995.
51. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peer F, Podoba J, Simescu M, Szybinsky Z, Vertongen F, Vitti P, Wiersinga W, Zamrazil V: Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency, *Eur J Endocrinol*, 136: 180-187, 1997.
52. Delange F, van Onderbergen A, Shabana W, Vandemeulebroucke E, Vertongen F, Gnat D, Dramaix M: Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium, *Eur J Endocrinol*, 143: 189-196, 2000.
53. Deleu S, Pirson I, Coulonval, K, Drouin A, Taton M, Clermont F, Roger P, Nakamura T, Dumont JE, Maenhaut C: IGF1 or insulin and the TSH cyclic AMP cascade separately control dog and human thyroid cell growth and DNA synthesis, and complement each other in inducing mitogenesis, *Mol Cell Endocrinol*, 149: 41-51, 1999.

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

54. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors, *J Clin Endocrinol Metab* , 84: 829-834, 1999.
55. Dewaraja R, Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kawamura N, Ago Y, Sasaki Y: Decreased cytotoxic lymphocyte counts in alexithymia, *Psychoter Psychosom*, 66: 83-86, 1997.
56. Dorbach M, Schicha H: Frequency and temporal occurrence of a functional autonomy in recurring goiter *Nuklearmedizin*, 32: 316-320, 1993.
57. Drexhage HA, Bottazzo GF, Doniach D, Bitensky L, Chayen J: Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases, *Lancet*, Aug: 287-291, 1980.
58. Drexhage HA: Autoimmunity and thyroid growth. Where do we stand? *Eur J Endocrinol*, 135: 39-45, 1996.
59. Duh Q-Y, Grossman RF: Thyroid growth factors, signal transduction pathways, and oncogenes, *Surg Clin North Am*, 75: 421-437, 1995.
60. Dumont JE, Ermans AM, Maenhaut C, Coppée F, Stanbury JB: Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency, *Clinical Endocrinol*, 43: 1-10, 1995.
61. Elte JWF, Bussemaker JK, Haak A: The natural history of euthyroid multinodular goitre, *Postgrad Med J*, 66: 186-190, 1990.
62. Ericson LE, Nilsson M: Effects of insulin-like growth factor I on growth, epithelial barrier and iodide transport in polarized pig thyrocyte monolayers, *Eur J Endocrinol*, 135: 118-127, 1996.
63. Estenne B, Lenormand ME, Boidart F: Plea for large excision of the thyroid gland in benign diseases (retrospective study 1986-1996), *Chirurgie*, 122: 545-548, 1997.
64. Feldkamp J, Pascher E, Perniok A, Sherbaum WA: Fas-mediated apoptosis is inhibited by TSH and iodine in moderate concentrations in primary human thyrocytes in vitro, *Horm Metab Res*, 31: 355-358, 1999.
65. Feldkamp J, Seppel T, Becker A, Klisch A, Schlaghecke R, Gorezki PE, Roher HD: Iodide or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study, *World J Surg*, 21: 10-14, 1997.

66. Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Date J, Haas V: Serum thyroglobulin concentration in nontoxic goiter and response to surgery with special reference to risk of goiter relapse, *World J Surg*, 10: 566-571, 1986.
67. Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, Hansen JM, Perrild H: Relationship between thyroid volume and serum thyroglobulin during long-term suppression with triiodothyronine in patients with diffuse non-toxic goitre, *Acta Endocrinol*, 105: 184-189, 1984.
68. Fleishmann A, Hardemeier T: A normal thyroid gland upon autopsy: a relatively uncommon finding, *Schweiz Med Wochenschr*, 129: 873-882, 1999.
69. Fleury Y, Van Melle GG, Woringer V, Gaillard RC, Portmann L: Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty, *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 750-754, 2001.
70. Foo LC, Zulfigar A, Nafihudin M, Fadzil MT, Asmah ASA: Local versus WHO/International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders, *Eur J Endocrinol*, 140: 491-497, 1999.
71. Francia G, Azzolina L, Mantovani T, Davi MV, Brazzarola P, Valerio A, Peronio R, Sussi P: Heterogeneity of nuclear DNA pattern and its relationship with cell cycle activity parameters in multinodular goitre, *Clin Endocrinol*, 46: 649-654, 1997.
72. Francomano F, Cotellesse R, D'Aulerio A, Puglielli L, Nardi M, Fiore E, Marcello N, Napolitano L, Napolitano AM: Goiter recurrences after surgical resection, *Ann Ital Chir*, 62: 141-144, 1991.
73. Franklyn JA, Beteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC: Long-term thyroxine treatment and bone mineral density, *Lancet*, 340: 9-12, 1992.
74. Franzen A, Piek E, Westermarck B, ten Digke P, Heldin NE: Expression of transforming growth factor-beta-1, activin A and their receptors in thyroid follicle cells: negative regulation of thyrocyte growth and function, *Endocrinology*, 140: 4300-4310, 1999.
75. From G, Lawson G: Multinodular goiter. In: *Thyroid disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*, 2nd ed., Stephan A Falk Ed., Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia, pp.431-446, 1997.

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

76. Furlaneto TW, Nguyen LQ, Jameson JL: Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells, *Endocrinology*, 140: 5705-5711, 1999.
77. Gabriel EM, Bergert ER, Grant CS, van Heerden JA, Thompson GB, Morris JC: Germline polymorphism of codon 727 of human thyroid-stimulating hormone receptor is associated with toxic multinodular goiter, *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3328-3335, 1999.
78. Gaitan E, Nelson NC, Pool GV: Endemic goiter and endemic thyroid disorders, *World J Surg*, 15: 205-215, 1991.
79. Garcia-Mayor RV, Rios M, Fluiters E, Mendez LF, Garcia-Mayor EG, Andrade A: Effect of iodine supplementation on a pediatric population with mild iodine deficiency, *Thyroid*, 9: 1089-1093, 1999.
80. Gebel F, Ramelli F, Burgi U, Ingold U, Studer H, Winand R: The site of leakage of intrafollicular thyroglobulin into the blood stream in simple human goiter, *J Clin Endocrinol Metab*, 57: 915-919, 1983.
81. Geerdsen JP, Hee P: Nontoxic goiter. II. A study of the pituitary-thyroid axis in 14 recurrence cases, *Acta Chir Scand*, 148: 225-227, 1982.
82. Genssenjager E, Heitz PU, Staub J, Girard J, Barthe P, Benz UF: Surgical aspects of thyroid autonomy in multinodular goiter, *World J Surg*, 7: 363-371, 1983.
83. Gharib H, James EM, Charbonneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study, *N Eng J Med*, 317: 70-75, 1987.
84. Glinioer D: What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid*, 9: 631-635, 1999.
85. Goebel R, Leb G, Warnkross H, Kole W: Thyroxine in an amount of 150 micrograms daily for the prevention of the recurrence of goiter, *Acta Med Austriaca*, 4: 203-206, 1977.
86. Gorezki PE, Koob R, Koller T, Simon R, Branscheid D, Clark OH, Roher HD: The effect of thyrotropin and cAMP on DNA synthesis and cell growth of human thyrocytes in monolayer culture, *Surgery*, 100: 1053-1061, 1986.

Referências Bibliográficas

87. Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCarthy PM, Goellner JR: Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnosis, *Surgery*, 106: 980-986, 1989.
88. Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity, *Ann Intern Med*, 130:750-758, 1999.
89. Gross J, Pitt Rivers R: Physiological activity of 3:5:3' L-triiodothyronine, *Lancet*, 593-594, 1952.
90. Gross J, Pitt Rivers R: The identification of 3:5:3' L-triiodothyronine in human plasma, *Lancet*, 439-441, 1952.
91. Grubeck-Loebenstien B, Buchan G, Sadeghi R, Kissonerghis M, Londei M, Turner M, Pirich K, Roka R, Niederle B, Kassal H: Transforming growth factor beta regulates thyroid growth. Role in the pathogenesis of nontoxic goiter, *J Clin Invest*, 83: 764-770, 1989.
92. Grubeck-Loebenstien B, Kassal H, Smyth P, Krisch K, Waldhausl W: The prevalence of immunological abnormalities in endemic simple goiter, *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 113: 508-513, 1986.
93. Guo C-Y, Weeman AP, Eastell R: Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine, *Clinical Endocrinol*, 46: 301-307, 1997.
94. Haas HS, Schauenstein K: Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology, *Progress in Neurobiology*, 51: 195-222, 1997.
95. Hadden DR, McDevitt DG: Environmental stress and thyrotoxicosis. Absence of association, *Lancet*, Sept, 577-578, 1974.
96. Harash HP, Lesueur F, Amati P, Brown A, Canzian F, Kraimps JL, Levillain P, Mene E, Romeo G, Bonneau D: Histology of familial thyroid tumors linked to a gene mapping to chromosome 19p13.2, *J Pathol*, 189: 387-393, 1999.
97. Harington CR: Chemistry of thyroxine. II Constitution and synthesis of desiodo-thyroxine, *Biochem J*, 20: 300-313, 1926.
98. Harington CR, Barger G: Chemistry of thyroxine. III Constitution and synthesis of thyroxine, *Biochem J*, 21: 169-181, 1927.

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

99. Harrer P, Brocker M, Zint A, Schatz H, Zunitobel V, Derwahl M: Thyroid nodules in recurrent multinodular goiter are predominantly polyclonal, *J Endocrinol Invest*, 21: 380-385, 1998.
100. Hartoft-Nielsen ML, Date J, Feldt-Rasmussen UF, Blicher-Toft M, Hegedus L: Serum thyroglobulin compared with ultrasonically detected recurrent goiter, *Ugeskr Laeger*, 161: 2352-2357, 1999.
101. Hayes JF, Sheahan K, Heffernan A, McKenna TJ: Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goitre, *Eur J Endocrinol*, 134: 366-370, 1996.
102. Hegedus L, Hansen JM, Veiergang D, Karstrup S: Does prophylatic thyroxine treatment after operation for non-toxic goitre influence thyroid size?, *Br Med J*, 294: 801-803, 1987.
103. Hegedus L, Nygaard B, Hansen JM: Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified?, *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 756-760, 1999.
104. Hegedus L, Perrild H, Poulsen L, Andersen J, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen J: The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 56: 260-263, 1983.
105. Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid disease, *New Eng J Med*, 338: 1438-1447, 1998.
106. Hershman JM: Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors, *Thyroid*, 9: 653-657, 1999.
107. Hicks DG, LiVolsi VA, Neidich JA, Puck JM, Kant JA: Clonal analysis of solitary follicular nodules in the thyroid, *Am J Pathol*, 137: 553-562, 1990.
108. Hornick TR, Kowal J: Clinical epidemiology of endocrine disorders in the elderly, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26: 145-163, 1997.
109. Husby S, Blicher-Toft M, Bang U, Nielsen B: Investigation of TSH dependency, circulating thyroid autoantibody, and morphological features of recurrent nontoxic goitre, *Acta Med Scand*, 217: 61-65, 1985.
110. Hussy E, Voth E, Schicha H: Sonographic determination of thyroid volume – comparison with surgical data, *Nuklearmedizin*, 39: 102-107, 2000.

111. Ibis E, Erbay G, Aras G, Akin A: Postoperative goitre recurrence rate in Turkey, *Acta Endocrinol (Copenh)*, 125: 33-37, 1991.
112. Jasani B: Hyperproliferation and aneuploidy in multinodular goitre and thyroid follicular neoplasia: causal or incidental relationship?, *Clin Endocrinol*, 46: 655, 1997.
113. Jockenhovel F, Olbricht T: Questions and answers on the epidemiology and etiology of goiter, *Z Gesamte Inn Med*, 48: 565-574, 1993.
114. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada-Charneco M, del Castillo JDL: Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of etiology and menopause, *Clin Endocrinol*, 47: 279-285, 1997.
115. Jossart GH, Clark OH: Well differentiated thyroid cancer, *Curr Probl Surg*, 12: 933-1012, 1994.
116. Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G: Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Eur J Endocrinol* 139: 290-297, 1998.
117. Kamilov KhKh, Artmova EP: Activation of immunity in patients with recurrent goiter, *Khirurgia (Mosk)*, Jun: 112-115, 1990.
118. Khoo DHC, Parma J, Rajasoorya C, Ho SC, Vassart G: A germline mutation of the thyrotropin receptor gene associated with thyrotoxicosis and mitral valve prolapse in a Chinese family, *J Clin Endocrinol Meab*, 84: 1459-1462, 1999.
119. Kim H, Piao Z, Park C, Chung WY, Park CS: Clinical significance of clonality in thyroid nodules, *B J Surg*, 85: 1125-1128, 1998.
120. Kimura E, Lombardi MT, Bianco AC, Maciel RMB: Thyrotropin (TSH) regulates the expression of IGF-II mRNAs in FRTL-5 cells. In: *Progress in thyroid research*, Gordon, Gross and Hennemann (eds), Balkema, Rotterdam, pp.551-553, 1991.
121. Klet M, Ohlig M, Manz F, Troger J, Heinrich U: Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH, *Acta Paediatr*, 88 Suppl: 18-20, 1999.
122. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H: Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status, *Clinical Endocrinology*, 53: 479-485, 2000.

123. Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes, *Thyroid*, 9: 1069-1074, 1999.
124. Konno N, Makita H, Yuri K, Hzuka N, Kawasaki K: Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the Coastal Regions of Japan, *J Clin Endocrinol Metab*, 78: 393-397, 1994.
125. Kopp P, Kimura E, Aeschimann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey M, Studer H: Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters, *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 134-139, 1994.
126. Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D, Fieuzal S, Meaye T, Carreier M, Barbier J: Analysis and prevention of recurrent goiter, *Surg Gynecol Obstet*, 176: 319-322, 1993.
127. Krohn K, Emmrich P, Ott N, Paschke: Increased thyroid epithelial cell proliferation in toxic thyroid nodules, *Thyroid*, 9: 241-246, 1999.
128. Krohn K, Wohlgemuth S, Gerber H, Paschke R: Hot microscopic areas of iodine-deficient euthyroid goiter contain constitutively activating TSH receptor mutations, *J Pathol*, 192: 37-42, 2000.
129. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA: Gender, clinical findings and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigation by fine-needle aspiration cytology, *Thyroid*, 9: 1105-1109, 1999.
130. La Gamma A, Leoquart JP, Kunin N, Chaperon J, Mambrini A: Predictive factors of nodular recurrence after thyroidectomy for goiter, *J Chir (Paris)*, 131: 66-72, 1994.
131. Langer P, Tajtakova M, Bohov P, Klimes I: Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents, *Thyroid*, 9: 557-562, 1999.
132. Langer P, Tajtakova M, Fodor G, Kocan A, Bohov P, Michalek J, Kreze A: Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls, *Eur J Endocrinol*, 139: 402-409, 1998.
133. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Jorgensen T, Ovesen L: Thyroid disorders in mild iodine deficiency, *Thyroid*, 10: 951-963, 2000.

134. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR: Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and Jutland, Denmark, *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 765-769, 1998.
135. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky L, Delbot T, Le Guillouzie D, Ménégau F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G, Aurengo A: Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules, *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 24-28, 1999.
136. Lemma F, Chillemi S, Torshia U, Querci A, Geraci O, Milice M: Clinical study of residual function and recurrence in patients undergoing partial thyroidectomy for euthyroid nodular goiter, *G Chir*, 19: 41-43, 1998.
137. Levin KE, Clark AH, Duh Q-Y, Demeure M, Siperstein AE, Clark OH: Reoperative thyroid surgery, *Surgery*, 111: 604-609, 1992.
138. Li X, Lu S, Miyagi E, Katoh R, Kawaoi A: Thyrotropin prevents apoptosis by promoting cell adhesion and cell cycle progression in FRTL-5 cells, *Endocrinology*, 140: 5962-5970, 1999.
139. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnszajd C, Tomimori E, Medeiros-Neo G: Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign solid thyroid nodules and multinodular goiters, *Thyroid*, 7: 691-697, 1997.
140. Lin JD, Huang B-Y, Weng H-F, Jeng L-B, Hsueh C: Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer, *J Clin Ultrasound*, 25: 111-118, 1997.
141. Lupoli G, Russo D, Fittipaldi NR, Vitale G, Napodano A, Pagliuca A, Nuzzo V, Fonderico F, Rampone E, Cascone E, Nasti A, Macchia V: Evaluation of goiter endemicity by ultrasound in schoolchildren in Val Sarmiento (Italy), *J Endocrinol Invest*, 22: 503-507, 1999.
142. Maciel RMB, Kimura E, Takahashi MH, Lopes MHC, Mesquita M-I, Moses AC, Alberti VN: Insuline-like growth factor I in human thyroid tissue: specific localization by immunohistochemistry and in situ hybridization, *Endoc Pathol*, 6: 207-215, 1995.
143. Maciel RMB, Moses AC, Villone G, Tramontano D, Ingbar SH: Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture, *J Clin Invest*, 82: 1546-1553, 1988.

144. Maes M, Mommen K, Hendrickx D, Peeers D, D'Hondt P, Ranjan R, De Meyer F, Scharpé S: Components of biologic variation, including seasonality in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers, *Clin Endocrinol*, 46: 587-598, 1997.
145. Manz F, van't Hof MA, Haschke F: Iodine supply in children from different european areas: the Euro-growth study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31, suppl 1: s72-75, 2000.
146. Marchesi M, Niccio G, Faloci C, De Cristofaro F: Recurrences after thyroid lobectomy for benign thyroid diseases: analysis of a clinical-instrumental follow up, *Ann Ital Chir*, 69: 581-586, 1998.
147. Marine D, Kimball OP: Prevention of single goiter in man, *Arch Intern Med*, 25: 661-672, 1920.
148. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubile PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel S: Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease, *Ann Int Med*, 133: 696-700, 2000.
149. Martina B, Staub JJ, Genssenjager E: Long-term follow-up after thyroidectomy: incidence of recurrent goiter and functional results, *Schweiz Med Wochenschr*, 122: 1753-1757, 1992.
150. Masuda H, Surgenoya A, Kobayashi J, Kasuga Y, Iida F: Epidermal growth factor receptor on human thyroid neoplasms, *World J Surg*, 12: 616-622, 1988.
151. Matos-Santos A, Lacerda-Nobre E, Nogueira PJ, e col: Stressful life events, Graves' disease and toxic goitre, *J Endocrinol Invest*, 22(suppl. to no.6): 81, 1999.
152. Medeiros-Neto GA, Walfish PG, Almeida F, Maia E, Gomes EF, Kiy Y, Knobel M, Ginsberg J, Chopra IJ: 3,3',5'-triiodothyronine, thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin levels in maternal and cord blood sera from endemic goiter regions of Brazil, *J Clin Endocrinol Metab*, 47: 508-511, 1978.
153. Menegaux F, Leenhardt L, Dahman M, Schmitt G, Aurengo A, Chigot JP: Repeated thyroid surgery. Indications and results, *Press Med*, 26: 1850-1854, 1997.
154. Menegaux F, Turpin G, Dahman M, Leenhardt L, Chadarevian R, Aurengo A, du Pasquier L, Chigot JP: Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases, *Surgery*, 126: 479-483, 1999.

155. Messina G: Echography and cytologic exam by needle aspirate in the diagnosis of chronic thyroiditis, *Recenti Prog Med*, 90: 258-263, 1999.
156. Micoli P, Antonelli A, Iacconi P, Alberti B, Gambuzza C, Baschieri L: Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up, *Surgery*, 114: 1097-1101, 1993.
157. Mikosh P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Molnar M, Gomez I, Lind P: Thyroid hemiagenesis in an endemic goiter area diagnosed by ultrasonography: report of sixteen patients, *Thyroid*, 9: 1075-1084, 1999.
158. Minuto F, Barreca A, Del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G: Immunoreactive insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I binding protein content in human thyroid tissue, *J Clin Endocrinol Metab*, 68: 621-626, 1989.
159. Mirk P, Rufini V, Summaria V, Salvatori M: Diagnostic imaging of the thyroid: methodology and normal patterns, *Rays*, 24: 215-228, 1999.
160. Morosini P, Sampaolo J, Campannella, Giacchei G, Taccaliti A, Arnaldi G, Paliaga A: Follow-up of a population of patients who underwent partial thyroidectomy for benign thyroid pathology, *Recenti Prog Med*, 81: 557-560, 1990.
161. Morosini P, Taccaliti A, Montironi R, Scarpelli M, Diamanti L, Simonella G, Mancini V, Perelli MD, Mantero F: TGF-beta 1 immunohistochemistry in goiter: comparison of patients with recurrence or no recurrence, *Thyroid*, 6: 417-422, 1996.
162. Namba H, Matsuo K, Fagin JA: Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors, *J Clin Invest*, 86: 120-125, 1990.
163. Negro R, Dazzi D, Pezzarossa A: Evaluation of the treatment with L-thyroxine: lack of correspondence between objectives and results, *Minerva Endocrinol*, 25: 11-17, 2000.
164. Neumann S, Willgerodt H, Ackermann F, Reske A, Jung M, Reis A, Paschke R: Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter-1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase, and Na⁺/I⁻ symporter, *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3750-3756, 1999.

165. Newkirk KA, Ringel MD, Jelinek J, Mark A, Wartofsky L, Deeb ZE, Sessions RB, Burman KD: Ultrasound-guided fine-needle aspiration and thyroid disease, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 123: 700-705, 2000.
166. Nogueira CR, Kopp P, Arseven OK, Santos LS, Jameson JL, Medeiros-Neto G: Thyrotropin receptor mutations in hyperfunctioning thyroid adenomas from Brazil, *Thyroid*, 11: 1063-1067, 1999.
167. Nordmeyer JP, Simons M, Wenzel C, Scholten T: How accurate is the assessment of thyroid volume by palpation? A prospective study of 316 patients, *Experimental and Clin Endocrinol and Diabetes*, 105: 366-371, 1997.
168. Orgiazzi J: Multinodular goiter: natural history, *Ann Chir*, 53: 233-236, 1999.
169. Pacini F, Pinchera A: Serum and tissue thyroglobulin measurement: Clinical applications in thyroid disease, *Biochimie*, 81: 463-467, 1999.
170. Papotti M, Fara E, Ardeleanu, C, Bussolati G: Occurrence and significance of vascular invasion in multinodular adenomatous goiter, *Endocr Pathol*, 5: 35-39, 1994.
171. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P: Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodules diseases: personal series and review of published reports, *Eur J Surg*, 164: 501-506, 1998.
172. Peix JL, Tchatirian E, Massard JL, de la Roche E: Les réinterventions thyroïdiennes. Complications et séquelles. A propos de 65 observations, *Lyon Chir*, 86: 373-375, 1990.
173. Peix JL, Van Box Som P: Role of total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid diseases, *Ann Endocrinol (Paris)*, 57: 502-507, 1996.
174. Peix JL, Van Box Som P, Olagne E, Mancini F, Bourdeix O: Results of reoperations for goiter, *Ann Chir*, 51: 217-221, 1997.
175. Perez C, Scrimshaw NS, Munoz JA: Technique of endemic goitre surveys in endemic goitre, *World Health Organization Monograph Series*, n°44, Geneva: WHO: 369-383, 1960.
176. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P: Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 2722-2728, 1995.

Referências Bibliográficas

177. Persson CPA, Johansson H, Westermark K, Karlsson FA: Nodular goiter: is thyroxine medication of any value?, *World J Surg*, 6: 391-396, 1982.
178. Peters H, Hackel D, Schleusener H: The prevention of the recurrence of endemic goiter. The efficacy of a once-a-week dose of 1.53 mg iodide, *Dtsch Med Wochenschr*, 121: 752-757, 1996.
179. Pinchera A, Rago T, Vitti P: Physiopathology of iodine deficiency, *Ann Ist Super Sanita*, 34: 301-305, 1998.
180. Piraneo S, Vitri P, Galimberti A, Guzzeti S, Salvaggio A, Bastagli A: Recurrence of goitre after operation in euthyroid patients, *Eur J Surg*, 160: 351-356, 1994.
181. Piraneo S, Vitri P, Galimberti A, Salvaggio A, Bastagli A: Ultrasonographic surveillance after surgery for euthyroid goitre in patients treated or not with thyroxine, *Eur J Surg*, 163: 21-26, 1997.
182. Radosavljević VR, Jankovic SM, Marinkovic JM: Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease, *Eur J Endocrinol*, 134: 699-701, 1996.
183. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Micali P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A: Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in "cold" nodules, *Eur J Endocrinol*, 138: 41-46, 1998.
184. Rausch P, Nowels K, Jeffrey Jr RB: Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique, *J Ultrasound Med*, 20: 79-85, 2001.
185. Reeve TS, Delbridge L, Brady P, Crummer P, Smyth C: Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience, *World J Surg*, 12: 449-453, 1988.
186. Rescalli S, Vicentini L, Montecamozzo G, Grossano L, Contessini-Avesani E: Echographic evaluation of goiter recurrence, *G Chir*, 15: 363-365, 1994.
187. Reverdin JL; Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre. *Révue Médicale de la Suisse Normande*, 2: 539-540, 1882.
188. Riccabona G, Ladurner D, Steiner E: Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter, *World J Surg*, 7: 195-200, 1983.
189. Roher HD, Gorezki PE: Management of goiter and thyroid nodules in an area of endemic goiter, *Surg Clin North Am*, 67: 233-245, 1987.

190. Rojdmarm J, Jarhult J: High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goitre, *Eur J Surg*, 161: 725-727, 1995.
191. Ronga G, Giri S, Ceselli MG, Filesi M, Fiorentino A, Paseiro E, Tummarello MA: Postoperative recurrence of simple goiter and replacement therapy. Study of 210 patients, *Ital J Surg Sci*, 19: 57-61, 1989.
192. Rotondi M, Amato G, Del Buono A, Mazziotti G, Manganella G, Biondi B, Sinisi AM, Santini L, Bellastella A, Carella C: Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency, *Thyroid*, 10: 1081-1085, 2000.
193. Russel C: Management of benign nonendemic goiter. In: *Textbook of Endocrine Surgery*, Orlo Clark, Quan-Yang Duh, 1st ed, WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, pp.22-32, 1997.
194. Rzepka AH, Cissewski K, Olbrich T, Reinwein D: Effectiveness of prophylactic therapy on goiter recurrence in an area with low iodine intake – a sonographic follow-up study, *Clin Investig*, 72: 967-970, 1994.
195. Sandell EB, Kolthoff IM: Microdetermination of iodine by a catalytic method, *Mikrochemica Acta*, 1: 9-25, 1937.
196. Sato K, Miyakawa M, Onoda N, Demura H, Yamashita T, Miura M, Kasajima T, Yamazaki K: Increased concentration of vascular endothelial growth-factor/vascular permeability factor in cyst fluid of enlarging and recurrent thyroid nodules, *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 1986-1973, 1997.
197. Sawin CT: The heritage of the thyroid, in Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Lewis E Braverman and Robert D Utiger (eds), Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, pp.2-5, 1996.
198. Schatz H, Pschierer-Berg K, Nickel JA, Bar R, Muller F, Brezel RG, Muller H, Stracke H: Assay for thyroid growth stimulating immunoglobulins: stimulation of [³H] thymidine incorporation into isolated thyroid follicles by TSH, EGF and immunoglobulins from goitrous patients in an iodine deficient region, *Acta Endocrinol*, 112: 523-530, 1986.
199. Seiler CA, Glaser C, Wagner HE: Thyroid gland surgery in an endemic region, *World J Surg*, 20: 593-597, 1996.

200. Shingu K, Fujimori M, Ito K, Hama Y, Kasuga Y, Kobayashi S, Itoh N, Amano J: Expression of fibroblast growth factor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 in thyroid diseases: difference between neoplasms and hyperplastic lesions, *Endocrine Journal*, 45: 35-43, 1998.
201. Shulte KM, Aortoch G, Ellrichmann M, Finker-Eigen M, Kohrer K, Simon D, Gorezki PE, Roher HD: Regulation of the HGF-receptor c-me in the thyroid gland, *Experimental & Clin Endocrinol & Diabetes*, 106: 310-318, 1998.
202. Simanainen J, Kinch A, Westermark K, Winsa B, Bengtsson M, Schupert F, Westermark B, Heldin N-E: Analysis of mutations in exon 1 of the human thyrotropin receptor gene: high frequency of the D36H and P52T polymorphic variants, *Thyroid*, 9: 7-11, 1999.
203. Sitges-Serra A, Sancho J: Surgical management of recurrent and intrathoracic goiters. In: *Textbook of Endocrine Surgery*, Orlo Clark, Quan-Yang Duh, 1st ed, WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, pp.262-274, 1997.
204. Smeds S, Peer HJ, Gerber H, Jortso E, Lennquist S, Studer H: Effects of thyroxine on cell proliferation in human multinodular goiter: a study on growth of thyroid tissue transplanted to nude mice, *World J Surg*, 12: 241-245, 1988.
205. Smyth PPA, McMullan NM, Grubeck-Loebenstein B, O'Donovan DK: Thyroid growth stimulating immunoglobulins in goitrous disease: relationship to thyroid stimulating immunoglobulins, *Acta Endocrinol*, 111: 321-330, 1986.
206. Soares P, dos Santos NR, Seruca R, Lothe RA, Sobrinho-Simões M: Benign and malignant thyroid lesions show instability at microsatellite loci, *Eur J Cancer*, 33: 293-296, 1997.
207. Soares P, Sobrinho-Simões M: Recent advances in cytometry, cytogenetics and molecular genetics of thyroid tumours and tumours-like lesions, *Pathol Res Pract*, 191: 304-317, 1995.
208. Sobrinho LG, Oliveira AL: Endemic goiter in Portugal. Iodine deficiency in Europe, F Delange e col, New York, Plenum Press, 1993.
209. Sobrinho Simões M: Carcinoma oculto da tireóide. Proposta de interpretação biopatológica. Tese de Doutoramento, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 1978.

210. Soh EY, Duh Q-Y, Sobhi AS, Young DM, Epstein HD, Wong MG, Garcia K, Min YD, Grossman RF, Siperstein A, Clark OH: Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid, *Journal Clin Endocrinol Metab*, 82: 3741-3747, 1997.
211. Sonino N, Fava GA: Psychological aspects of endocrine disease, *Clin Endocrinol*, 49: 1-7 1998.
212. Sonino N: From the lesson of Harvey Cushing to current knowledge: psychosocial aspects of endocrine disease, *Psychother Psychosom*, 66:113-116, 1997.
213. Spiliotis JD, Chalmoukis A, Androulakis JA, Vagenakis A: Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: some problems, *World J Surg*, 15: 304, 1991.
214. StataCorp.2001. Stata Statistical Software: Release 7.0 Allege Station, TX: Stata Corporation.
215. Studer H, Derwahl M: Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia – A changing concept: a review focused on the thyroid gland, *Endocrine Reviews*, 16: 411-426, 1995.
216. Studer H, Forster R, Conti A, Kohler H, Haeberli A, Engler H: Transformation of normal follicles into thyrotropin-refractory "old" follicles in the aging mouse thyroid gland, *Endocrinology*, 102: 1576-1586, 1978.
217. Surgenoya A, Masuda H, Komatsu M, Yokoyama S, Shimizu T, Fujimori M, Kobayashi S, Iida F: Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome, and study of epidermal growth factor receptor, *Br J Surg*, 79: 404-406, 1992.
218. Suzuki K, Mori A, Lavaroni S, Ulianich L, Miyagi E, Saito J, Nakazato M, Pierarelli M, Shafran N, Grassadonia A, Kim WB, Consiglio E, Formisano S, Kohn LD: Thyroglobulin regulates follicular function and heterogeneity by suppressing thyroid-specific gene expression, *Biochimie*, 81: 329-340, 1999.
219. Syrenicz A, Kurzawski G, Ciechanowicz A: The detection of somatic mutations of thyrotropin receptor gene in fine needle biopsy samples from thyroid nodules, *Endocr Regul*, 33: 95-101, 1999.
220. Tajtakova M, Langer P, Gonsorcikova V, Bohov P, Hancinova D: Recognition of a subgroup of adolescents with rapidly growing thyroids under iodine-replete conditions: seven year follow-up, *Eur J Endocrinol*, 138: 674-680, 1998.

221. Takahashi MH, Thomas GA, Williams ED: Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas, *Br J Cancer*, 72: 813-817, 1995.
222. Teuscher J, Peer H-J, Gerber H, Berchtold R, Studer H: Pathogenesis of nodular goiter and its implications for surgical management, *Surgery*, 103: 87-93, 1988.
223. Thomas CG, Combest W, McQuade R, Jordan H, Reddic KR, Nayfeh SN: Biological characteristics of adenomatous nodules, adenomas, and hyperfunctioning nodules as defined by adenylate cyclase activity and TSH receptors, *World J Surg*, 8: 445-451, 1984.
224. Thomas CG, Tawil M, Berman MI, Nayfeh SN: TSH suppression in the management of autonomously functioning thyroid lesions, *World J Surg*, 10: 797-802, 1986.
225. Thomas GA, Williams D, Williams ED: The clonal origin of thyroid nodules and adenomas, *Am J Pathol*, 134: 141-147, 1989.
226. Todarello O, Casamassima A, Marinaccio M, La Pesa MW, Caradonna L, Valentino L, Marinaccio L: Alexithymia, immunity and cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study, *Psychoter Psychosom*, 61: 199-204, 1994.
227. Tomimori EK, Camargo RYA, Bisi H, Medeiros-Neo G: Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules, *Biochimie*, 81: 447-452, 1999.
228. Tonacchera M, Agreti P, Chiovato L, Rosellini V, Ceccarini G, Perri A, Viacava P, Naccarato AG, Micali P, Pinchera A, Vitti P: Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter, *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2270-2274, 2000.
229. Tonacchera M, Pinchera A: Editorial: Thyrotropin receptor polymorphisms and thyroid diseases, *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2637-2639, 2000.
230. Torre GC, Barreca A, Borgonovo G, Minuto M, Ansaldo GL, Varaldo E, Minuto F: Goiter recurrence in patients submitted to thyroid-stimulating hormone suppression: possible role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins, *Surgery*, 127: 99-103, 2000.
231. Torre GC, Borgonovo G, Arezzo A, Bruzzzone D, Ansaldo GL, Puglisi M, Mattioli FP: Recurrent goiter: analysis of 134 reinterventions, *Ann Ital Chir*, 67: 357-363, 1996.

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

232. Torres I, Barbosa AP, Marques L, Lima-Reis JP, Milheiro L, Matos-Lima L, Medina JL: Rastreio de bócio e cancro da tireóide no concelho de Lousada, *Arquivos de Medicina*, 10: 92-95, 1996.
233. Trovato M, Villari D, Bartalena L, Spinella S, Simone A, Violi MA, Trimarchi F, Batolo D, Benvenga S: Expression of the hepatocyte growth factor and c-met in normal thyroid, non-neoplastic, and neoplastic nodules, *Thyroid*, 8: 125-131, 1998.
234. Ucheddu A, Cois A, Licheri S: The choice of the intervention in the surgical treatment of nontoxic diffuse multinodular goiter, *Minerva Chir*, 51: 25-32, 1996.
235. Ureles AL, Freedman ZR: Thyroidology - Reflections on Twentieth-Century History. in *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*, 2nd ed, edited by Stephen A Falk, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia pp.1-14, 1997.
236. Valente WA, Vitti P, Rotella CM, Vaughan MM, Aloj SM, Grollman EF, Ambesi-Impiomato F, Kohn L: Antibodies that promote thyroid growth: a distinct population of thyroid stimulating autoantibodies, *N Engl J Med*, 309: 1028-1034, 1983.
237. Van der Gaag RD, Drexhage HA, Wiersinga WM, Brown RS, Docter R, Bottazzo GF, Doniach D: Further studies on thyroid growth stimulating immunoglobulins in euthyroid nonendemic goiter, *J Clin Endocrinol Metab*, 60: 972-979, 1985.
238. Van Heerden JA: Endocrine Surgery, *J Am All Surg*, 186: 141-148, 1998.
239. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy, *Ann Intern Med*, 69: 537-540, 1968.
240. Vanderpump MP, Turnbridge WM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley-Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Turnbridge F e col: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43: 55-68, 1995.
241. Vicente AB: El bocio en Galicia, Universidad de Santiago de Compostela, 1980.
242. Vitale M, Di Matola T, D'Asali F, Salzano S, Bogazzi F, Fenzi G, Martino E, Rossi G: Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress, *Endocrinology*, 141: 598-605, 2000.

243. Wadeleux PA, Winand RJ: Thyroid growth modulating factors in the sera of patients with simple nontoxic goitre, *Acta Endocrinol*, 112: 502-508, 1986.
244. Wadstrom C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L: Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy?, *Aust NZJ Surg*, 69: 34-36, 1999.
245. Wainscoat JS, Fey MF: Assessment of clonality in human tumors: a review, *Cancer Research*, 50: 1355-1360, 1990.
246. Walker RP, Lawrence AM, Paloyan E: Nodular disease during pregnancy, *Surg Clin North Am*, 75: 53-58, 1995.
247. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ: Lean body mass as a determinant of thyroid size, *Clin Endocrinol*, 48: 701-706, 1998.
248. Westermark K, Lundqvist M, Wallin G, Dahlman T, Hacker GW, Heldin NE, Grimelius L: EGF-receptors in human normal and pathological thyroid tissue, *Histopathology*, 28: 221-227, 1996.
249. Westermark K, Persson PA, Johansson H, Karlsson FA: Nodular goiter: effects of surgery and thyroxine medication, *World J Surg*, 10: 481-487, 1986.
250. Wheeler M: Total thyroidectomy for benign thyroid disease, *The Lancet*, 351: 1526-1527, 1998.
251. WHO, UNICEF & ICCIDD: Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization, WHO/NUT/94.6, Geneva, WHO 1994.
252. WHO: Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed, vol 2, Health criteria and other support information, Geneva, World Health Organization, 816-822, 1996.
253. WHO: World Health Organization sets out to eliminate iodine deficiency disorder. Press Release WHA/17, 25 May 1999.
254. Wiersinga WM: Determinantes of outcome in sporadic nontoxic goiter, *Thyroidology*, 4: 41-43, 1992.
255. Wilson DB, Staren Ed, Prinz RA: Thyroid reoperations: indications and risks, *Am Surg*, 64: 674-678, 1998.

FACTORES DE RECIDIVA DE BÓCIO

256. Winsa B, Adami H-O, Bergstrom R, Gamstedt A, Dahlberg PA, Adamson U, Jansson R, Karlsson A: Stressful life events and Graves' disease, *The Lancet*, 338: 1475-1479, 1991.
257. Witte J, Gorezki PE, Roher HD: Does decreased preoperative diagnosis in goiter surgery present special challenges for the surgeon? What stays indispensable? What is superfluous?, *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 114: 1145-147, 1997.
258. Wollmann B, Meller J, Hufner M, Becker W: Effectiveness of goiter treatment with L-thyroxin in patients over forty, *Nuklearmedizin*, 37: 41-44, 1998.
259. Xu F, Sullivan K, Houston R, Zhao J, May W, Maberly G: Thyroid volumes in US and Bangladesh schoolchildren: comparison with European schoolchildren, *Eur J Endocrinol*, 140: 498-504, 1999.
260. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Murakami N, Nakayama I, Yamashita H: Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors, *Surg Today*, 27: 495-499, 1997.
261. Ying M, Brook I, Ahuja A, Mereweli C: The value of thyroid parenchymal echogenicity as an indicator of pathology using the sternomastoid muscle for comparison, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 24: 1097-1105, 1997.
262. Yokozawa T, Miyanocho A, Kuma K, Sugawara M: Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules by the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy, *Thyroid*, 5: 141-145, 1995.
263. Yoshida A, Nakamura Y, Imada T, Asaga T, Shimizu A, Harada M: Apoptosis and proliferative activity in thyroid tumours, *Surg Today*, 29: 204-208, 1999.
264. Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y, Ohashi Y, Kuboki T, Suematsu H: Stressful life events and smoking were associated with Graves' disease in women, but not in men, *Psychosomatic Medicine*, 60: 182-185, 1998.
265. Zaccheroni V, Iajulli MP, Vescini F, Bianchi GP, Menini S, Vacirca A, Vallese M, Lodi A: Relationship between intrathyroid calcifications and thyroglobulin in endemic goiter, *J Exp Clin Cancer Res*, 18: 213-217, 1999.
266. Zak B, Willard HH, Myers GB, Boyle AJ: Chronic acid method for determination of protein-bound iodine, *Anal Chem*, 24: 1345-1348, 1952.

267. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analysis, *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3881-3885, 1998.
268. Zelmanovitz T, Zelmanovitz F, Genro S, Gus P, de Azevedo MJ, Gross JL: Analysis of the factors associated with recurrence of post-thyroidectomy goiter, *Rev Assoc Med Bras*, 41: 86-90, 1995.
269. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N: Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency, *Eur J Endocrinol*, 143: 727-731, 2000.