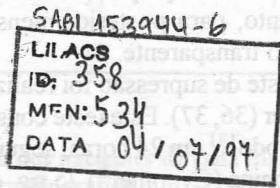


Nódulos hipercaptantes e autônomos de tireóide: um estudo de prevalência relativa



FLÁVIO ZELMANOVITZ*
 LUIS HENRIQUE CANANI**
 ALEXANDRE MacDONALD***
 GUSTAVO BERLIN***
 BELMONTE MARRONI****
 JORGE LUIZ GROSS*****

SINOPSE

Nódulos da tireóide são comuns na população. Em regiões de bócio endêmico, esta frequência é maior e há uma maior prevalência de nódulos de tireóide hipercaptantes (NTH). Recomenda-se iniciar a avaliação dos nódulos de tireóide pela punção aspirativa com agulha fina. Este procedimento é controverso em casos de NTH porque são geralmente benignos, mas poderiam gerar resultados citopatológicos falso-positivos. Este estudo visa a estimar a prevalência relativa de nódulos hipercaptantes e autônomos em uma região considerada de bócio endêmico. Foram estudados 518 pacientes submetidos à cintilografia de tireóide. Demonstrou-se que os NTH compõem uma parcela de 19,9% dos nódulos solitários e 14,1% dos maiores nódulos de bócios multinodulares à cintilografia. Destes, 50% dos submetidos ao teste de supressão eram autônomos. Este estudo sugere que deva ser levada em conta a alta prevalência relativa de NTH observada quando for planejada a forma de investigação inicial dos casos de bócio nodular.

UNITERMOS: Tireóide, Bócio, Nódulo, Cintilografia.

ABSTRACT

Thyroid nodules are common in the population. In endemic goiter regions, this frequency is higher and there is a higher prevalence of hyperfunctioning thyroid nodules (HTN). Fine-needle aspiration biopsy is the first exam recommended for the thyroid nodule evaluation. There is much controversy about this procedure in HTN because they are generally benign, but the cytopathological results could be false-positive. This study aims to estimate the relative prevalence of hyperfunctioning and autonomous nodules in a region considered of endemic goiter. Five hundred and eighteen patients submitted to thyroid scanning were studied. It was shown that HTN correspond to 19.9% of the solitary thyroid nodules and 14.1% of the largest nodules in multinodular goiters submitted to scanning. Fifty percent of those submitted to suppression test were autonomous HTN. This study suggests that the high relative prevalence of HTN observed should be considered when planning the investigation modality for nodular goiters.

* Endocrinologista do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

** Endocrinologista do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Ernesto Dornelles.

*** Acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFRGS.

**** Médico Nuclearista do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Ernesto Dornelles.

***** Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Estudo realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência:

Flávio Zelmanovitz

Rua Fernandes Vieira, 181/202 – CEP 90035-091 – Porto Alegre – RS.

lence of hyperfunctioning thyroid nodules (HTN). Fine-needle aspiration biopsy is the first exam recommended for the thyroid nodule evaluation. There is much controversy about this procedure in HTN because they are generally benign, but the cytopathological results could be false-positive. This study aims to estimate the relative prevalence of hyperfunctioning and autonomous nodules in a region considered of endemic goiter. Five hundred and eighteen patients submitted to thyroid scanning were studied. It was shown that HTN correspond to 19.9% of the solitary thyroid nodules and 14.1% of the largest nodules in multinodular goiters submitted to scanning. Fifty percent of those submitted to suppression test were autonomous HTN. This study suggests that the high relative prevalence of HTN observed should be considered when planning the investigation modality for nodular goiters.

KEY WORDS: Thyroid, Goiter, Nodule, Scanning.

INTRODUÇÃO

A doença nodular da tireóide é diagnosticada ao exame clínico em 4 a 5% da população de áreas não-endêmicas (1). Esta prevalência aumenta significativamente em regiões onde a ingestão de iodo é menor do que a necessidade diária (150 µg/dia) (2). Os nódulos solitários de tireóide correspondem a aproximadamente metade destes casos, sendo os demais constituídos de bócios multinodulares (3). A maioria dos nódulos solitários de tireóide são hipo ou normocaptantes à cintilografia com Iodo¹³¹ (4). Considera-se que os nódulos hipercaptantes geralmente sejam benignos (5-7), mas não correspondam a mais de 10% destes casos (5), embora possam ser mais prevalentes em áreas com deficiência de iodo (8, 9).

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o método de escolha para selecionar os pacientes com bócio nodular para cirurgia (10-22), e fluxogramas atuais de diagnóstico diferencial contemplam a citopatologia como procedimento inicial (23, 24).

No entanto, esta forma de avaliação inicial se contrapõe à falta de consenso quanto à especificidade da PAAF em nódulos hipercaptantes (25, 26). Deste modo corre-se

o risco de utilizar um método diagnóstico com maior probabilidade de falso-positivos em uma determinada população de baixo risco. Além disso, há maior risco de degeneração hemorrágica em nódulos hipercaptantes submetidos a PAAF, podendo, inclusive, alterar o seu padrão cintilográfico (27). Em regiões onde prevalência de nódulos hipercaptantes é muito baixa, como os Estados Unidos (28,29), tais considerações não devem causar muito impacto. No entanto, sabe-se que a prevalência de nódulos hipercaptantes é muito variável conforme a região estudada, sendo mais prevalentes na Holanda (30) e no Brasil (31).

O objetivo deste estudo é realizar um levantamento da prevalência relativa de nódulos hipercaptantes e autônomos de tireóide em cintilografias de tireóide realizadas em dois serviços de medicina nuclear de Porto Alegre.

MATERIAIS E MÉTODOS

Nódulo hipercaptante é aqui considerado como um aumento de tecido glandular palpável que concentra o radioisótopo administrado (Iodo¹³¹) em um grau maior do que o tecido circunjacente (32, 33). Como nódulo autônomo, é entendido o nódulo hipercaptante que, submetido ao teste de supressão, mostra atividade independente do controle hipotálamo-hipofisário (34, 35). Como nódulo normal e hipocaptante é entendido o nódulo que concentra o radioisótopo em grau, respectivamente, semelhante ou menor do que o tecido circunjacente (32).

Foram analisadas cintilografias de tireóide realizadas com Iodo¹³¹ nos Serviços de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), n = 233, e do Hospital Ernesto Dornelles (HED), n = 285, realizadas entre fevereiro e setembro de 1994.

A avaliação do percentual de captação de Iodo¹³¹ na região cervical foi realizada com uma dose de 80µCi (2,96 Mbq), administrada por via oral, que permitia obter a medida da captação em 24 horas e subsequente mapeamento da região cervical.

Para a realização da captação de Iodo¹³¹, inicialmente prepara-se uma solução padrão contendo 80µCi do isótopo, sendo essa dose aferida em aparelho calibrador (CGR Medicine Nucleare no HCPA e Engetron no HED), e sua atividade é medida em contagens por minuto (cpm). Para isso utilizou-se um aparelho Atomic Development Corp. Model 300 Nuclear Spectrometer, no HCPA, e um Engetron, no HED, com cristal de NaI, calibrado para o pico fotoelétrico de 364 Kev, e distância focal de 25cm.

Vinte e quatro horas após a administração da dose, procedeu-se à contagem da atividade sobre a região cervical anterior, obedecendo aos mesmos critérios da contagem do padrão. O resultado da captação é obtido através da aplicação da fórmula:

$$\text{Captação de Iodo}^{131} \text{ em 24h} = \frac{\text{cpm do paciente} \times 100}{\text{cpm do padrão}}$$

Os valores normais para este teste foram estipulados entre 10 e 35%, neste estudo, com fins descritivos.

O exame de cintilografia da região cervical foi realizado 24 horas após a ingestão da dose traçadora, e a imagem foi obtida em um mapeador linear (Gamma Budapest-Scintik no HCPA e Engetron no HED), calibrado segundo a atividade na região cervical do paciente. Os nódulos foram identificados palpatoriamente e marcados sobre o mapeamento, para posterior mensuração através de um planímetro transparente.

O teste de supressão foi realizado conforme descrito por Werner (36, 37). Este teste consistiu na medida da captação de Iodo¹³¹ em 24 horas, seguida da administração de triiodotironina (Cynomel[®]) 25 µg, de 8 em 8 horas, por 10 dias, e nova medida da captação de Iodo¹³¹ em 24 horas. Também realizou-se a cintilografia simultaneamente à captação, para se observar qualquer mudança do aspecto cintilográfico do nódulo em relação ao mapeamento inicial (38). Considerou-se resposta normal haver uma diminuição da captação para valores inferiores a 50% do valor basal ou abaixo de 10% (39) (critérios de captação), bem como uma supressão difusa da glândula ao mapeamento (40, 41) (critério cintilográfico).

A comparação entre grupos foi feita com o teste de Kruskal-Wallis para mais de 2 amostras não pareadas. Foi utilizado o teste do Qui-Quadrado para diferença de proporções. O valor de p < 0,05 foi utilizado para considerar os achados significativamente diferentes. O parâmetro de dispersão utilizado foi o desvio padrão.

RESULTADOS

Nas 518 cintilografias da tireóide analisadas, havia um total de 54 homens, com uma média de idade de 50,6 anos, e 464 mulheres, com uma média de 46,7 anos.

De acordo com a palpação e a área da tireóide medida por planimetria na cintilografia, os resultados foram classificados como: tireóide palpável de tamanho normal (<20cm²), bócio difuso, bócio multinodular, bócio uninodular e tireóide impalpável (Tabela 1). Os casos de bócio multinodular foram divididos entre aqueles em que é possível a palpação de 2 ou mais nódulos e aqueles em que há irregularidade da palpação e da captação, mas não é possível a individualização de um nódulo. A proporção de homens e mulheres e a média de idade dos pacientes de cada diagnóstico cintilográfico são mostrados na Tabela 2.

Entre as 82 cintilografias de tireóide palpável de tamanho normal à cintilografia (<20cm²), a média da superfície plana da glândula e captação do Iodo¹³¹ em 24 horas foi, respectivamente 18,0cm² e 20,6%. Havia 2 pacientes em uso de T4, 8 casos de pós-tireoidectomia parcial.

A média da superfície plana da glândula entre os 67 casos de bócio difuso foi 27,98cm². Havia 20 pacientes com bócio hipercaptante (captação de Iodo¹³¹ em 24h

TABELA 1 – Resultados das 518 cintilografias de tireóide analisadas

	Número de casos	Percentual
Normal	82	15,8%
Bócio difuso	67	12,9%
Bócio multinodular		
Captção heterogênea	49	9,5%
Nódulos palpáveis	71	13,7%
Bócio uninodular	231	44,6%
Impalpável	18	3,5%

TABELA 2 – Descrição dos pacientes de cada diagnóstico cintilográfico

	Nº de mulheres (média de idade*)	Nº de homens (média de idade*)
Normal	73 (47,1)	9 (47,7)
Bócio difuso	60 (47,7)	7 (51,0)
Bócio multinodular	108 (49,2)	12 (58,0)
Bócio uninodular	207 (51,2)	24 (51,9)

* Valores expressos em anos.

>35%), todas eram mulheres com média de idade de 49,25 anos e média de captação em 24h de 51,9%. Também havia 4 pacientes com bócios hipocaptantes (captação de Iodo¹³¹ em 24h <10%): 2 homens e 2 mulheres que não usavam hormônio tireoidiano ou droga que interferisse na captação e que não tinham história sugestiva de tireoidite. Trinta e sete casos eram normocaptantes e em seis a captação não foi realizada.

Os 18 casos de tireóide impalpável eram compostos por 12 pacientes em pós-tireoidectomia, 2 crianças com provável agenesia tireoidiana e hipocaptantes e 4 adultos com captação menor de 2%.

Entre as 49 cintilografias de tireóide em que havia irregularidade da palpação e da captação, mas que não foi possível a individualização de um nódulo, a média da superfície plana da glândula e captação do Iodo¹³¹ em 24 horas foi, respectivamente, 22,6cm² e 23,7%. Havia 6 pacientes com bócio mergulhante e 4 casos de pós-tireoidectomia.

Nas 71 cintilografias de tireóide em que foi possível a palpação de 2 ou mais nódulos, a média da superfície plana da glândula e captação do Iodo¹³¹ em 24 horas foi, respectivamente, 32,9cm² e 32,1%. Quando analisado o maior nódulo: havia 10 (14,1%) casos de nódulo hipercaptante, 19 (26,8%) casos de nódulo normocaptante e 42 (59,1%) casos de nódulo hipocaptante, com médias de captação do Iodo¹³¹ em 24 horas de, respectivamente, 50,2%, 26,9% e 29,7%. Quando analisado o segundo maior nódulo foi observado que, embora tendo-se estabelecido o diagnóstico de bócio multinodular, somente 49 exames descreviam o segundo nódulo e havia 5 (10,2%) casos de nódulo hipercaptante, 15 (30,6%) casos de nódulo normocaptante

e 29 (59,2%) casos de nódulo hipocaptante. Os percentuais de bócios multinodulares hipercaptantes em cada instituição são descritos na Tabela 3.

TABELA 3 – Frequência relativa de cada tipo de nódulo por instituição

	HCPA	HED	Total
Bócio multinodular			
Com nódulo palpável			
Número de exames	39	32	71
Nódulos hipercaptantes	6	4	10
Nódulos normocaptantes	9	10	19
Nódulos hipocaptantes	24	18	42
Bócio uninodular			
Número de exames	92	139	231
Nódulos hipercaptantes	24	22	46
Nódulos normocaptantes	9	43	52
Nódulos hipocaptantes	59	74	133

Entre as 231 cintilografias de tireóide em que foi possível a individualização de apenas um nódulo, a média da superfície plana da glândula e captação do Iodo¹³¹ em 24 horas foi, respectivamente, 23,86cm² e 25,2%. Havia 8 pacientes em uso de T4, 7 casos de pós-tireoidectomia. Quando analisado o grau de atividade do nódulo, havia 46 (19,9%) casos de nódulo hipercaptante, 52 (22,5%) casos de nódulo normocaptante e 133 (57,6%) casos de nódulo hipocaptante, com médias de captação do Iodo¹³¹ em 24 horas de, respectivamente, 28,9 ± 11,9%, 24,9 ± 9,4% e 23,51 ± 10,9%, e com uma proporção de mulheres por homem com estes diagnósticos de, respectivamente, 10,5:1, 12:1 e 773:1 (NS). A captação média era significativamente maior (p = 0,007) nos nódulos hipercaptantes do que nos hipocaptantes, mas não havia diferença entre os demais. Os percentuais de bócios uninodulares hipercaptantes em cada instituição são descritos na Tabela 3.

O teste de supressão foi realizado em 14 dos 46 casos de bócio com nódulo único hipercaptante à cintilografia. Sete (50%) mostraram ter atividade autônoma pelos critérios cintilográficos e os outros sete eram supressíveis.

DISCUSSÃO

A prevalência relativa de 14,1% dos casos de bócios multinodulares ou 19,9% dos casos de nódulos solitários apresentando nódulos hipercaptantes à cintilografia neste estudo encontra-se entre os percentuais mais elevados descritos na literatura. Van Herle *et al.* (5) estimam que cerca de 13% dos nódulos sejam hipercaptantes, baseados na revisão de literatura. Quando foram analisados os estudos onde todos os pacientes com bócio nodular foram encaminhados para cintilografia e cirurgia, o percentual médio de

nódulos hipercaptantes encontrado foi de 5,3%, porém quando foram analisados os estudos onde apenas parte dos pacientes com bócio nodular foram encaminhados para cintilografia e cirurgia, o percentual médio de nódulos hipercaptantes encontrado foi de 18,6% (5). Walfish *et al.* (25) estimam esta proporção em 15-20% baseados em trabalhos próprios, onde realizaram a cintilografia de tireóide em todos os pacientes que consultaram com nódulos clinicamente solitários (17, 42, 43), Sandler *et al.* (32) estimam esta proporção entre 6,6 e 25% baseados em casuísticas de pacientes operados e casuísticas onde todos os pacientes com nódulos clinicamente solitários foram submetidos à cintilografia (44, 45). Em uma casuística recentemente publicada onde os 193 pacientes com nódulos clinicamente solitários foram submetidos à cintilografia, 12,4% dos casos apresentavam nódulos hipercaptantes (46). A Tabela 4 mostra outras casuísticas cirúrgicas e o percentual encontrado de nódulos hipercaptantes, onde se pode observar que somente as casuísticas de Perlmutter *et al.* (47) de 28,7%, nos Estados Unidos, e de Burkell *et al.* (48) de 36,3%, no Canadá, superam o percentual de nódulos hipercaptantes encontrado em bócios uninodulares neste estudo. A alta prevalência encontrada por Burkell *et al.* (48) provavelmente se deve ao fato de estes dados terem sido obtidos em um centro de referência para tratamento de hipertireoidismo com iodo radioativo.

TABELA 4. Prevalência relativa de nódulos hipercaptantes

	Número de casos	Percentual do total
Perlmutter (47)	40	28,7%
Shimaoka (49)	8	8,9%
Dische (50)	11	11,7%
Burkell (48)	28	36,3%
Johnson (51)	2	4,5%
Groesbeck (52)	13	6,1%
Meadows (53)	6	7,1%
Börner (54)	34	6,2%
Attie (55)	16	14,9%
Horst (56)	12	5,1%
Zukschwerdt (57)	18	5,8%

Dados retirados de Atkins, in Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging (58)

Esta alta prevalência relativa de nódulos hipercaptantes à cintilografia é compatível com a classificação de nosso Estado como zona de bócio endêmico, onde é maior a prevalência de nódulos hipercaptantes (9). Uma determinada região é classificada como zona de bócio endêmico, quando a prevalência de bócio palpável, ou visível apenas com a cabeça elevada, é maior de 5% da população de adolescentes ou pré-adolescentes (59). Este fenômeno foi identificado por Lisboa (60), que encontrou bócio em cerca de 11% de um grupo de crianças escolares avaliadas em Passo Fundo. Além disso, o Estado do Rio Grande do Sul

também poderia ser considerado uma zona de bócio endêmico por apresentar uma proporção elevada de casos de carcinoma folicular de tireóide (61-63) e de bócio nodular como causa de hipertireoidismo (64).

No entanto, deve-se levar em conta o critério de seleção da amostra estudada. A análise desta prevalência relativa a partir de exames cintilográficos pode superestimar o número de pacientes com nódulos hiperfuncionantes, pois somente aqueles com nódulos mais evidentes clinicamente (maiores) ou com suspeita clínica de hiperfunção seriam encaminhados à cintilografia.

A avaliação correta da prevalência de nódulos de tireóide hipercaptantes e autônomos na população exigiria que um segmento significativo desta fosse avaliado clinicamente e que, nos pacientes com doença nodular, fosse realizado o exame cintilográfico e o teste de supressão, quando indicado. Mesmo se isso fosse realizado, haveria diferentes resultados para cada região, visto que a prevalência de doença nodular varia com a idade, o sexo e a origem da população estudada. Os nódulos de tireóide são mais frequentes na população mais idosa (41), feminina (41) e em zonas com deficiência de iodo (9).

O percentual de 50% de nódulos solitários hipercaptantes que eram autônomos, entre os 14 pacientes submetidos ao teste de supressão com T3, é relativamente baixo. Embora a literatura descreva que a maioria dos nódulos hipercaptantes se comportam de forma autônoma após supressão (65), apenas Sheline *et al.* (66) avaliaram especificamente este aspecto e observaram que os 15 pacientes com nódulos hiperfuncionantes submetidos a um teste de supressão com T3 permaneceram hipercaptantes à cintilografia. O fato de que aproximadamente 50% dos pacientes com nódulos hipercaptantes deste estudo suprimiram sua captação poderia ser explicado por apresentarem áreas de hipertrofia reacional (67), resultantes de uma hiperatividade localizada e compensadora do déficit funcional do restante da glândula, como descrito por Hamburger (41). Neste caso, deveria haver a concomitância de uma tireoidite crônica. Outra explicação para este achado seria a presença de uma área de hiperfunção localizada sem preencher critérios para o diagnóstico de autonomia. Este fato ocorre em uma fase inicial da história natural dos bócios, como explicaram Blum *et al.* (68), demonstrando quatro casos de hiperfunção localizada que não preencheram critérios para o diagnóstico de autonomia, mas evoluíram para hipertireoidismo após o emprego de tratamento supressivo. Também devem-se levar em conta os aspectos relacionados à interpretação do exame cintilográfico, visto que nódulos situados em uma porção mais central da glândula são descritos como "nódulos situados em zona de maior acúmulo do radiotraçador", mas foram interpretados como hipercaptantes neste estudo, até que houvesse a confirmação de sua natureza hiperfuncionante através de um teste de supressão.

Os achados do presente trabalho indicam que os nódulos solitários hipercaptantes de tireóide têm uma prevalência relativa de aproximadamente 20% dos casos entre as cintilografias realizadas e que cerca da metade destes são autônomos, quando avaliados com um teste de supressão. Este fato deve ser levado em conta quando for planejada a forma de investigação inicial dos casos de bócio nodular, especialmente quando se deve optar entre iniciar a investigação pela realização de uma PAAF em todos os casos, como vem sendo recomendado, ou pela realização da PAAF em todos os casos, exceto naqueles pacientes que apresentarem níveis baixos de TSH, pois estes casos têm uma probabilidade bastante maior de serem autônomos e devem ser investigados inicialmente pela realização de uma cintilografia de tireóide, como recentemente recomendado (69, 70).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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* 1968; 69: 537-40.
- RAMILINGASWAMI V. Endemic goiter in Southeast Asia fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1973; 78:277-283.
- MAZZAFERRI EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-59.
- ASHCRAFT MW, VANHERLE AJ. Management of thyroid nodule II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine-needle aspiration. *Head and Neck Surg* 1981; 3: 297-322.
- VANHERLE AJ, RICH P, LJUNG BME et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96: 221-222.
- MESSARIS G, KYRIAKOU K, VASILOPOULOS P, TOUNTAS C. The single thyroid nodule and carcinoma. *Br J Surg* 1974; 61: 943-944.
- GORETSKY PE, WAHL RA, BRANCHEID D, et al. Indication for operation of patients with autonomously functioning thyroid tissue in endemic goiter areas. *World J Surg* 1985; 9: 149-155.
- HORST W, ROSLER H, SCHNEIDER C, LABHART A. 306 Cases of toxic adenoma: clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology: results of ¹³¹I and surgical treatment. *J Nucl Med* 1967; 8: 515-28.
- BELFIORE A, SAVA L, RUNELO L, TOMASELLI L, VIGNERI R. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 283-287.
- CRILE G JR, HAWK WA Jr. Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 241-245.
- MILLER JBI, HAMBURGER JI, KINI S: Diagnosis of thyroid nodules: use of fine-needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 1979; 241: 481-484.
- MILLER JM. INTRODUCTION. In: Kini SR (ed). Guides to clinical aspiration biopsy of thyroid. New York: Igaku-Shoin, 1987. p. 1.
- GERSHENGORN MC, McLUNG MR, CHU EW, et al. Fine-needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1977; 87: 265-269.
- BLOCK MA, MILLER JM, KINI SR. Potential impact of needle biopsy on surgery for thyroid nodules. *World J Surg* 1980; 4: 737-745.

- HAMBERGER B, GHARIB H, MELTON LJ, GOELLNER JR, ZINSMEISTER AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982; 73: 381-384.
- BOTTLES K, MILLER TR, COHEN MB, LJUNG BM. Fine-needle aspiration biopsy. Has its time come? *Am J Med* 1986; 81: 525-531.
- WALFISH PG, HAZANI E, STRAWBRIDGE HTG, MISKIN M, ROSEN IB. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of the hypofunctional thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1977; 87: 270-274.
- DWARAKANATHAN AA, RYAN SG, STAREN ED, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Diagnostic accuracy when performing a moderate number of such procedures. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2007-2009.
- PEPPER GM, ZWICKLER D, ROSEN Y. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodule. Results of a start-up project in a general teaching hospital setting. *Arch Intern Med* 1989; 149: 594-596.
- HAMBURGER JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1987; 147: 97-99.
- RAMACIOTTI CE, PRETORIUS HT, CHU EW. Diagnostic accuracy and use aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1984; 144:1169-1173.
- BLUM M, ROTSCCHILD M. Improved nonoperative diagnosis of the solitary cold thyroid nodule. *JAMA* 1980; 243: 242-245.
- MAZZAFERRI EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9.
- GHARIB H, GOELLNER JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-9.
- WALFISH PG, STRASVBRIDGE HT, ROSEN IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery* 1985; 98: 1179-1188.
- LIEL Y, ZIRKIN HJ, SOBEL RJ. Fine needle aspiration of the hot thyroid nodule. *ACTA Cytologica* 1988; 32: 866-867.
- GORDON DL, WAGNER R, DILLEHAY GL, et al. The effect of fine-needle aspiration biopsy on the thyroid scan. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 495-7.
- HAMBURGER JI. Evolution to toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1089-1093.
- SILVERSTEIN GE, BURKE G, COGAN R. The natural history of the autonomously hyperfunctioning thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1967; 67: 539-548.
- WIENER JD, DE VRIES AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin Nucl Med* 1979; 4: 181-190.
- FERRAZ A, MEDEIROS-NETO GT A, TOLEDO AC, KIEFER J. Autonomous thyroid nodules. I. A clinical classification and use of a diagnostic index. *J Nucl Med* 1972; 13: 733-737.
- SANDLER MP, PATTON JA, SACKS GA, SHAFF MI, PARTAIN CL, BAXTER J. Scintigraphic thyroid imaging. In Sandler MP, Patton JA, Partain CL (eds). Thyroid and parathyroid imaging. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1986. p. 107-148.
- WARD LS, FURLANETTO RP, MACIEL RMB. Bócio uninodular autônomo atóxico: Estudo retrospectivo de 31 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1993; 37: 75-79.
- HAY ID, MORRIS JC. Autonomously functioning thyroid nodules. In Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia. JB Lippincott Co, 1991, p. 698.
- VAN SANDE J, LAMY F, LECOCQ R, et al. Pathogenesis of autonomous thyroid nodules: In vitro study of iodine and adenosine 3'-5'- monophosphate metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 570-579.

36. WERNER SC, SPOONER M. A new and simple test for hyperthyroidism employing 1-triiodothyronine and the 24 hour ¹³¹I uptake method. *Bull NY Acad Med* 1955; 31:137-145.
37. WERNER SC. Response to triiodothyronine as an index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism. *J Clin Invest* 1956; 35:5741.
38. METTLER FA, GUIBERTEAU MJ. Thyroid and parathyroid imaging. In Mettler FA, Guiberteau MJ (Eds). *Essentials of nuclear medicine imaging*. WB Saunders, Philadelphia, 1991, p.75-94.
39. POWERS TA. Radioiodine thyroid uptake measurement. In Sandler MP, Patton JA, Partain CL. *Thyroid and parathyroid imaging*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1986, p. 179-193.
40. DATZ FL. *Handbook of Nuclear Medicine*. Mosby, St Louis, 1993.
41. HAMBURGER JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsh's disease. *Endocrine Reviews* 1987; 8:439-447.
42. WALFISH PG, MISKIN M, ROSEN IB, STRAWBRIDGE HTG. Application of special diagnostic techniques in the management of nodular goitre. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 35-40.
43. WALFISH PG. New approaches to thyroid nodules. *Drug Ther* 1983; 13: 104-18.
44. JACKSON IMD, THOMSON JA. The relationship of carcinoma to the single thyroid nodule. *Br J Surg* 1967; 54: 1007-1009.
45. SISSON JC, BARTOLD SP, BARTOL SL. The dilemma of the solitary thyroid nodule: Resolution through decision analysis. *Sem Nucl Med* 1978; 8: 59-71.
46. KUMAR A, AHUJA MM, CHATTOPADHYAY TK et al. Fine needle aspiration cytology, sonography and radionuclide scanning in solitary thyroid nodule. *J Assoc Physicians India*. 1992; 40: 302-6.
47. PERLMUTER M, SLATER SL. Which nodular goiter should be removed? A physiologic plan for the diagnosis and treatment of nodular goiter. *N Engl J Med* 1956; 255: 65-71.
48. BURKELL CC. The value of isotope scanning in the problem of solitary thyroid adenoma. *J Can Assoc Radiol* 1961; 12:42-46.
49. SHIMAOKA K, SOKAL JE. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by scintiscan. *Arch Intern Med* 1964; 114: 36-39.
50. DISCHE S. The radioisotope scan applied to the detection of carcinoma in thyroid swelling. *Cancer* 1964; 17: 463-479.
51. JOHNSON PC, BEIERWALTES WH. Reliability of thyroid scintiscanning of nodular goiters in judging the presence or absence of carcinoma. *J Clin Endocrinol* 1955; 15: 865.
52. GROESBECK HP. Evaluation of routine scintiscanning of non-toxic nodules. 1. The preoperative diagnosis of thyroid carcinoma. *Cancer* 1959; 12: 1.
53. MEADOWS PM. Scintillation scanning in the management of clinically single thyroid nodules. *JAMA* 1961; 177: 229-234.
54. BÖRNER W, LAUTSCH M, MOLL E, et al. Die diagnostische Bedeutung des "kalten knotens" in Schilddrüsenszintigramm. *Med Welt* 1965; 17:892-897.
55. ATTIE JN. The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules. *Surgery* 1960; 47: 611-614.
56. HORST W. Radiojod in diagnostik und therapie der schilddrösen neoplasmen. In Schweigk H, Turba F (eds). *Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie*. Berlin. Springer-Verlag, 1961, p.886.
57. ZUKSCHWERDT L, BAY V. Die gezielte operations-technik in Niechtenterniegebiet (mit besonderer Berücksichtigung des Adenom problems). *Wien Med Wochenschr* 1963; 113: 823-826.
58. ATKINS HL. The thyroid. In Freeman LM, Johnson PM (eds). *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging*. Orlando. Grune-Stratton Inc, 1984, p.1275.
59. STANBURY JB, FIRMANS AM, HETZEL BS, QUERIDO A. The public health significance and prevention of endemic goiter and cretinism. *WHO Chron* 1974; 28: 220.
60. LISBOA HRK. Prevalência de bócio entre estudantes pré-puberais em Passo Fundo - Rio Grande do Sul. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1994.
61. MIGLIAVACA A, GUIMARÃES JR, BENFICA FS, FERREIRA JCT, DEOS MF, VAZ M. Cirurgia de tireóide no Hospital de Clínicas. *Rev HCPA* 1988; 8: 140-5.
62. ALMEIDA JS, BIEGLER RS, COUTINHO LMB. Freqüência das neoplasias malignas primárias da tireóide. *Rev AMRIGS* 1988; 32: 237-42.
63. MORAES IV. Carcinomas diferenciados de tireóide: Características clínicas e métodos diagnósticos das metástases. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. UFRGS, 1993.
64. GROSS JL, FURLANETTO TW, ELNECAVE RH, DENARDIM OVP, CASTRO JAS, HUTZ A. Características clínicas e laboratoriais das doenças da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1983; 27: 89-94.
65. DWORKIN HJ, MEIER DA, KAPLAN M. Advances in the management of patients with thyroid disease. *Semin Nucl Med* 1995; 25: 205-20.
66. SHELINE GE, McCORMACK K. Solitary hyperfunctioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20: 1401-1410.
67. MILLER M, HAMBURGER JI. The thyroid scintigram. The hot nodule. *Radiology* 1965; 84: 66-74.
68. BLUM M, SELTZER TF, CAMPBELL CC, BURROUGHS VJ. Evaluation of euthyroid solitary autonomous nodule of the thyroid gland. *JAMA* 1982; 247: 1991-3.
69. BURCH HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 663-70.
70. ZELMANOVITZ F. Nódulos hipercaptantes de tireóide: Um estudo de prevalência, citopatologia e aspectos funcionais. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. UFRGS, 1995.