

**FLÁVIO ZELMANOVITZ**

**NÓDULOS SOLITÁRIOS HIPERCAPTANTES DE  
TIREÓIDE: UM ESTUDO DE PREVALÊNCIA,  
CITOPATOLOGIA E ASPECTOS FUNCIONAIS.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica,  
da Faculdade de Medicina  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross**

Porto Alegre, 1995.

*Este trabalho é dedicado*

*a meu pai, Dr. Walter Zelmanovitz,  
exemplo de prática médica e dedicação à vida acadêmica,  
origem do meu interesse em Medicina e, em especial, à Endocrinologia;*

*à Paulina, minha mãe, e à minha irmã Themis  
pelo apoio e incentivo sempre presentes;*

*à Claudia, minha esposa, pelo amor, compreensão e  
especial dedicação durante a realização deste trabalho.*

## ***Agradecimentos:***

*Ao meu Orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, mestre de reconhecido saber e de incansável dedicação, exemplo de médico e pesquisador sério e competente. A ele, meu reconhecimento por seus valiosos ensinamentos nesses anos todos.*

*À Equipe de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela minha formação e pela constante colaboração na realização deste trabalho.*

*Às equipes do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Ernesto Dornelles, pela realização meticulosa dos exames utilizados neste estudo. Em especial, ao Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto e ao Prof. Dr. Eduardo Brunel Ludwig pelo constante apoio e estímulo profissional.*

*Ao Laboratório de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela criteriosa leitura das lâminas. Em especial, ao Prof. Dr. João Carlos Prolla, mestre incentivador e orientador na realização de projetos de pesquisa.*

*Ao Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

*Aos colegas Dra. Sandra Genro, Dra. Beatriz Amaral e Dr. Nei Mário Amaral, pela realização dos exames que dão continuidade a este estudo.*

*Aos estudantes de medicina que colaboraram com este estudo.*

*Pois, tornaram possível a realização deste trabalho e de estudos que dele terão continuidade.*

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 JUSTIFICATIVA	1
1.2 OBJETIVOS	9
1.3 REVISÃO DE LITERATURA	10
1.3.1 O NÓDULO DE TIREÓIDE	10
1.3.1.1 O Nódulo Solitário	10
1.3.1.2 Prevalência dos Nódulos de Tireóide	11
1.3.1.3 Prevalência do Cancer de Tireóide	13
1.3.1.4 Diagnóstico Diferencial	14
1.3.1.5 Avaliação Clínica	18
1.3.1.6 Avaliação Funcional	21
1.3.1.7 Avaliação Cintilográfica	25
1.3.1.8 Avaliação Citopatológica	28
1.3.1.9 Fluxogramas de Avaliação do Risco de Neoplasia	31
1.3.2. O NÓDULO HIPERCAPTANTE DE TIREÓIDE	33
1.3.2.1 Definição de Nódulo Hipercaptante de Tireóide	33
1.3.2.2 Patologia do Nódulo Hipercaptante de Tireóide	35
1.3.2.3 Prevalência do Nódulo Hipercaptante de Tireóide	38
1.3.2.4 Avaliação Funcional do Nódulo Único Hipercaptante	42
1.3.2.5 Avaliação Cintilográfica do Nódulo Único Hipercaptante	44
1.3.2.6 Citopatologia do Nódulo Hipercaptante de Tireóide	46
1.3.2.7 Estudos que procuraram correlacionar o Teste de Supressão com a Avaliação Funcional da Tireóide	49

<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>52</b>
2.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS	52
2.2 PREVALÊNCIA RELATIVA DE NÓDULOS DE TIREÓIDE HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS	53
2.2.1 Exames de Cintilografia de Tireóide	53
2.3 AVALIAÇÃO FUNCIONAL	55
2.3.1 Comparação do TSH basal e após o teste do TRH com o teste de supressão em NSTH e correlação entre o TSH basal e após o teste do TRH.	55
2.3.1.1 Pacientes	55
2.3.1.2 Testes Funcionais Basais	57
2.3.1.3 Teste do TRH	58
2.3.1.4 Teste de Supressão	59
2.4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E CITOPATOLÓGICA NOS NSTH	60
2.4.1 Pacientes	60
2.4.2 PAAF	61
2.4.3 Avaliação Citopatológica da Tireóide	62
2.4.4 Avaliação Histopatológica da Tireóide	64
2.5 ANÁLISE DAS ALTERNATIVAS DE FLUXOGRAMAS DIAGNÓSTICOS NA AVALIAÇÃO DOS NST.	65
2.5.1 Pacientes	65
2.5.2 Fluxogramas de diagnóstico e tratamento do NST	67
2.5.3 Análise dos custos dos 6 fluxogramas descritos	70
2.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	72

<b>3. RESULTADOS</b>	73
3.1 EXAMES DE CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE	73
3.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO NSTH: COMPARAÇÃO DO TSH BASAL E APÓS ESTÍMULO COM TRH PELO MÉTODO FLUROIMUNOMÉTRICO COM O TESTE DE SUPRESSÃO E CORRELAÇÃO ENTRE TSH BASAL E APÓS TRH	78
3.3 AVALIAÇÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E CITOPATOLÓGICOS DA PAAF NOS NSTH	93
3.3.1 Citopatologia de Nódulos Hipercaptantes da Tireóide	93
3.3.2 Histopatologia de Nódulos Hipercaptantes da Tireóide e sua correlação com a citopatologia.	97
3.4 RESULTADOS OBTIDOS EM 228 PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS E DESSES 181 SUBMETIDOS A PAAF ANTES DA CIRURGIA NO HCPA	101
3.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DAS ALTERNATIVAS DE FLUXOGRAMAS DIAGNÓSTICOS NA AVALIAÇÃO DOS NST	105
3.5.1 Resultados encontrados nos bócios uninodulares frente aos diferentes exames realizados	105
3.5.2 Fluxogramas de diagnóstico e tratamento do NST	108
3.5.3 Análise dos custos dos 6 fluxogramas descritos	121
<b>4. DISCUSSÃO</b>	123
4.1 ESTIMATIVA DA PREVALÊNCIA RELATIVA DE NST HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS ENTRE OS BÓCIOS UNINODULARES SUBMETIDOS A CINTILOGRAFIA	124
4.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DOS NST HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS	127
4.3 AVALIAÇÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E CITOPATOLÓGICOS DA PAAF NOS NSTH	132
4.4 AVALIAÇÃO DOS FLUXOGRAMAS ELABORADOS	137

<b>5. CONCLUSÕES</b>	141
<b>6. RESUMO</b>	143
<b>7. SUMMARY</b>	145
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	147
<b>9. ANEXO</b>	172

# 1.INTRODUÇÃO

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A doença nodular da tireóide é diagnosticada ao exame clínico em 4 a 5% da população de áreas não-endêmicas <sup>(1)</sup>. Esta prevalência aumenta significativamente em regiões onde a ingestão de iodo é menor do que as necessidades diárias (100 a 150 µg/dia) <sup>(2)</sup>. Os nódulos solitários de tireóide (NST) correspondem, aproximadamente, à metade destes casos, sendo os demais constituídos de bócio multinodulares <sup>(3)</sup>. A maioria dos nódulos solitários de tireóide são hipocaptantes ou normocaptantes à cintilografia com Iodo 131 <sup>(4)</sup>. Considera-se que os nódulos hipercaptantes não correspondam a mais de 10% dos casos de NST <sup>(5)</sup>, porém este percentual pode aumentar em áreas com deficiência de Iodo <sup>(6,7)</sup>.

A abordagem diagnóstica inicial nos casos de NST visa detectar a natureza do processo patológico e a presença de disfunção da produção hormonal. Na avaliação do risco de malignidade, o objetivo é selecionar para tratamento cirúrgico aqueles pacientes cujos nódulos de tireóide tem maior risco e evitar cirurgias naqueles provavelmente benignos <sup>(5)</sup>.

Sendo benigna a maior parte dos casos, surgiu a necessidade de melhor sistematizar os antigos critérios de seleção que se baseavam nos aspectos clínicos <sup>(8)</sup>, no resultado cintilográfico <sup>(9,10)</sup> e na resposta ao tratamento supressivo do hormônio

estimulante da tireóide (TSH)<sup>(4)</sup>. Vários estudos demonstraram que com a adoção destas modalidades de seleção constatava-se uma baixa proporção de diagnósticos de carcinomas por cirurgias realizadas<sup>(11)</sup>.

Os fluxogramas de diagnóstico diferencial e de manejo clínico foram desenvolvidos como uma metodologia de potencialização de recursos, para tornar o raciocínio clínico mais linear. No caso dos nódulos solitários de tireóide, os fluxogramas já desenvolvidos visavam, primariamente, diferenciar os nódulos malignos ou suspeitos que deveriam se submeter à tireoidectomia, dos nódulos benignos que deveriam receber um acompanhamento clínico<sup>(3,5,12-19)</sup>.

A cintilografia de tireóide com Iodo 131 foi o primeiro exame a receber maior aceitação clínica neste intento e os primeiros fluxogramas<sup>(5,13-15)</sup> iniciavam pela distinção entre nódulos hipercaptantes, ou não, pois haveria menor risco de neoplasia nos primeiros<sup>(5,13,14,20-31)</sup>. Na década de 70, introduziu-se na prática clínica a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) dos nódulos tireoidianos que se apresentassem não-hipercaptantes ao estudo cintilográfico inicial<sup>(32,33)</sup>. Esta obteve ampla aceitação clínica já ao longo da década de 70<sup>(32,34,35)</sup> e tal forma de avaliação seqüencial mostrou-se mais eficiente em selecionar os pacientes para cirurgia e diminuir o número de cirurgias desnecessárias<sup>(36)</sup>.

Ao longo da década de 80, vários estudos demonstraram a capacidade da PAAF em selecionar, acuradamente, para cirurgia os pacientes com maior risco de neoplasia maligna<sup>(8,36-45)</sup>. A sensibilidade média deste procedimento avaliada por Van

Herle *et al.* <sup>(5)</sup>, em 1982, foi de 92% e, segundo Gharib *et al.* <sup>(12)</sup>, em 1993, de 65 a 98%. Estes valores não diferiam muito da sensibilidade média do exame de cintilografia de tireóide com Iodo 131 de 96%, avaliada também por Van Herle *et al.* <sup>(5)</sup>, em 1982. No entanto, a especificidade média da PAAF de 74%, segundo Van Herle *et al.* <sup>(5)</sup>, ou de 72-100%, segundo Gharib *et al.* <sup>(12)</sup>, era muito superior aos 17% descritos por Van Herle *et al.* <sup>(5)</sup> para o exame cintilográfico.

Analisando-se o objetivo primário dos fluxogramas: que é a indicação de cirurgia para os pacientes de maior risco, ficava nítido que, devido à baixa especificidade do exame cintilográfico, a grande maioria dos pacientes se submeteria aos dois procedimentos, resultando num gasto maior de recursos materiais e aumentada duração do tempo de avaliação <sup>(14,19,37,46)</sup>. Alguns estudos calcularam a economia que poderia ser obtida pela supressão da cintilografia de tireóide como procedimento inicial <sup>(37,46)</sup>. Esta inversão objetivava melhorar a relação custo/benefício da investigação.

A PAAF, no entanto, apresenta uma limitação que permanece, apesar do aprimoramento das técnicas das classificações dos resultados: o diagnóstico diferencial das lesões foliculares que ocorre em 20 a 30% dos aspirados <sup>(12,47)</sup> e são descritos como “sugestivo de neoplasia folicular” ou indeterminados. Nesses casos, estaria recomendada a cintilografia de tireóide e, somente na presença de nódulos hipercaptantes, não estaria indicada a tireoidectomia <sup>(3,12,16,17)</sup>.

Outro fator que colaborou para a menor valorização da cintilografia de tireóide como procedimento inicial foi os estudos de Gharib *et al.* <sup>(48)</sup>, em 1987, e

Reverter *et al.* <sup>(49)</sup>, em 1992, referindo a ineficácia do tratamento supressivo com hormônio tireoidiano nos nódulos solitários de tireóide. Se não houvesse vantagens em tratar os nódulos hipo ou normocaptantes, também não haveria vantagens em distinguí-los dos nódulos hipercaptantes. Entretanto, vários tireoidologistas renomados como Ridgway <sup>(19)</sup>, em 1992, Braverman <sup>(50)</sup>, em 1993, e Larsen <sup>(51)</sup>, em 1993, interpretaram tais achados com cautela e recomendavam um curso limitado e experimental de tratamento supressivo em pacientes de baixo risco.

Neste período, também foram relatados vários casos <sup>(52-60)</sup> de carcinoma, de tireóide diagnosticados em lesões hipercaptantes, o que justificaria que estes pacientes fossem biopsiados sistematicamente.

Além disso, como Horst *et al.* <sup>(6)</sup> haviam demonstrado que 100% dos nódulos das 79 tireoidectomias em nódulos hipercaptantes eram constituídos por adenomas, 84% destes sendo com características foliculares, e a sua casuística mantinha-se como a maior relatada até 1982, Van Herle *et al.* <sup>(5)</sup>, em 1982, sugeriram que a maioria das lesões hipercaptantes resultariam em amostras citopatológicas indeterminadas, para as quais estaria indicada a cintilografia, sendo estas, portanto, identificadas como hipercaptantes. No entanto, pouco foi demonstrado além do plano teórico <sup>(5)</sup>, a respeito do que ocorreria com os nódulos hipercaptantes que passariam a ser identificados apenas nos casos de resultado citopatológico indeterminado <sup>(12)</sup>.

Todos esses fatores pareciam convergir para o fato de que o fluxograma iniciado pela PAAF seria o melhor e o de menor custo <sup>(3,12,37,46)</sup>. No entanto, alguns

dados de estudos produzidos no final da década de 80 e início da década de 90 nos fariam refletir novamente em sentido contrário.

Os estudos de Papini *et al.*<sup>(61)</sup>, em 1993 demonstraram que o tratamento supressivo resulta de forma significativa numa maior proporção de regressões do volume nodular do que o uso de placebo. Baseado neste estudo e na literatura pregressa, DS Cooper<sup>(62)</sup>, em 1995, recomendava um curso de tratamento supressivo por um ano, para manter o TSH <0,1mIU/L nos homens e nas mulheres premenopáusicas, e um tratamento supressivo atenuado para manter o TSH entre 0,1 e 0,5 mIU/L para mulheres pós-menopáusicas cujo nódulo benigno cresceu após um ano de observação. Boguszewski *et al.*<sup>(63)</sup>, em 1994, demonstraram que o uso de placebo resulta em uma maior progressão do volume nodular do que o tratamento supressivo. E La Rosa *et al.*<sup>(64)</sup>, em 1995, comprovaram que, no subgrupo de pacientes com nódulo tireoidiano menor do que 3,5cm e diagnosticado há menos de um ano, o tratamento supressivo promove uma diminuição significativa do volume tireoidiano médio e há uma significativa maior proporção de respostas favoráveis neste grupo do que a encontrada com o uso de placebo. Estes trabalhos sugerem que o tratamento supressivo pode ser efetivo, embora apenas num subgrupo selecionado de pacientes com nódulos hipocaptantes, logo, os nódulos deveriam ser selecionados entre os hipercaptantes, ou não, para evitar o tratamento supressivo em nódulos autônomos.

Embora o estudo de Liel *et al.*<sup>(65)</sup> não tivesse demonstrado um maior número de resultados citopatológicos positivos em nódulos hipercaptantes, o estudo de Walfish *et al.*<sup>(66)</sup> mostrou um alto percentual (58,3%) de amostras citopatológicas

positivas nestes casos, e não somente do tipo folicular (25%). Logo, a utilização da PAAF em NST hipercaptantes (NSTH) é um tema controverso, visto que a sua hiper celularidade poderia causar um aumento dos índices de falso-positivos <sup>(66)</sup> e, conseqüentemente, do número de cirurgias realizadas <sup>(50)</sup>. Portanto, não estaria resolvida na literatura a hipótese de Van Herle <sup>(5)</sup>, de que a maioria dos nódulos hipercaptantes teriam uma citopatologia sugestiva de neoplasia folicular e seriam identificados pela cintilografia subseqüente.

Muitos pacientes e clínicos poderiam rejeitar a oferta de um procedimento invasivo inicial como a PAAF somente com o objetivo de diminuir custos, visto que a prevalência de carcinomas em nódulos autônomos é suficientemente pequena <sup>(19,67)</sup> ou composta por casos de carcinomas papilares <sup>(55-57,60,65,67)</sup> ocultos de risco clínico reduzido <sup>(19)</sup>, podendo inclusive induzir a cirurgias de valor prognóstico discutível.

As PAAF com amostras repetidamente insuficientes para o diagnóstico também colocam os clínicos diante de um dilema terapêutico. A utilização do tratamento supressivo como forma de distinguir entre neoplasia maligna e lesão benigna parece ser insuficientemente sensível ou específica <sup>(14,18)</sup>. Poder-se-ia optar entre o acompanhamento ecográfico dos pacientes de menor risco ou o tratamento cirúrgico em todos os casos. Mais uma vez, seria importante a distinção entre nódulos hipercaptantes, ou não, nestes casos.

O trabalho de Gordon *et al.* <sup>(68)</sup>, em 1992, observando que 3 nódulos em 2 pacientes de 11 com nódulos hipercaptantes demonstrariam redução significativa da

captação atribuída ao trauma da PAAF, também sugere que a cintilografia de tireóide deva preceder a PAAF, ou poderá haver um maior número de indicações cirúrgicas.

Em todas estas considerações, observa-se uma menor valorização das dosagens hormonais basais como um fator de decisão, embora os todos fluxogramas sugeridos na literatura as considerem necessárias à avaliação inicial.

Na avaliação da função hormonal da tireóide, houve uma evolução significativa nos últimos trinta anos <sup>(69)</sup>, desde o uso do metabolismo basal até o desenvolvimento do radioimunoensaio e, na última década, com o surgimento de técnicas para dosagem do TSH nas suas mais baixas concentrações <sup>(70)</sup>. O poder de discriminação das técnicas imunoradiométricas de 4ª geração para mensuração do TSH permitem discriminar valores com diferenças de até 0,001mIU/L <sup>(71)</sup>. O uso das dosagens habituais de T3 (triiodotironina) e T4 (tetraiodotironina) não foi abandonado devido ao baixo custo e confiabilidade das mesmas. Na avaliação de formas limítrofes de hipertireoidismo, o uso de ensaios comerciais de TSH “ultra-sensível”, como vem sendo chamados os de geração mais avançada, tornaram-se rotina <sup>(72)</sup>. Estes testes demonstraram-se mais simples e menos custosos do que os testes funcionais clássicos (teste do TRH e teste de supressão) no diagnóstico da hiperatividade funcional da tireóide. No entanto, sabe-se que os nódulos hipercaptantes podem evoluir de uma forma lenta e insidiosa para um estágio de autonomia funcional, e posteriormente, alguns destes evoluem para hipertireoidismo <sup>(73)</sup>. O diagnóstico de autonomia é classicamente fornecido pelo teste de supressão ou teste estimulatório com TSH <sup>(20)</sup>. Muito pouco foi estudado sobre a correlação entre provas funcionais basais e os testes funcionais, como

o teste estimulatório do TSH com o uso do Hormônio Liberador do TSH - TRH (Teste do TRH) e o teste de supressão da captação do Iodo 131 pela tireóide com o uso de T3 exógeno, para que estes sejam atualmente considerados dispensáveis, em específico, na avaliação do nódulo hipercaptante <sup>(18,67)</sup>.

Da mesma forma, pouco tem-se utilizado da avaliação funcional como meio de decisão em casos de eutireoidismo <sup>(74)</sup>. É claro que dosagens hormonais sugestivas de hipo ou hiperfunção tireoidiana modificarão a conduta clínica, mas resultados dentro da normalidade não pareciam ter influência como um fator de decisão. Tong <sup>(75)</sup>, em 1993, sugeriu que, seguindo-se o fluxograma iniciado pela PAAF descrito por Mazzaferri <sup>(3)</sup>, poder-se-ia proceder à cintilografia da tireóide nos casos de citopatologia indeterminada somente quando o TSH fosse subnormal, diminuindo o número de cintilografias realizadas. Esta proposta foi rejeitada por Mazzaferri <sup>(76)</sup> que salientou que tal procedimento elevaria os custos, por aumentar o número de indicações cirúrgicas, porque menos da metade dos casos de nódulos hipercaptantes são inicialmente tireotóxicos <sup>(73)</sup>. Woeber <sup>(74)</sup>, em 1995, sugeriu uma forma de fluxograma semelhante à proposta por Tong <sup>(75)</sup>, em 1993, porém ampliou a margem de segurança do limite do TSH, onde estaria indicada a cintilografia para um ponto indeterminado definido como baixo, sem especificar qual seria esse limite, pois não havia na literatura uma avaliação aproximada do ponto de corte do TSH que abrangesse os todos nódulos hipercaptantes autônomos.

## **1.2.OBJETIVOS**

1 - Estimar a prevalência relativa de nódulos de tireóide hipercaptantes e autônomos entre os bócios uninodulares que realizaram cintilografia de tireóide em uma região considerada como relativamente deficiente de Iodo.

2 - Comparar a medida do TSH basal e após o teste do TRH com o teste de supressão com T3 em NSTH na avaliação da presença de autonomia e correlacionar os resultados dos testes do TRH com a medida do TSH basal pelo método fluoroimunométrico em NSTH e controles.

3 - Avaliar os achados citopatológicos da PAAF dos NSTH e correlacioná-los os achados de histopatologia dos NSTH.

4 - Com base nos dados acima analisar as alternativas do emprego dos procedimentos diagnósticos utilizados na avaliação do NST.

## **1.3 REVISÃO DE LITERATURA**

### **1.3.1 O NÓDULO DE TIREÓIDE**

#### **1.3.1.1 O Nódulo Solitário**

O nódulo solitário de tireóide (NST), definido como um aumento discreto de tecido palpável em uma glândula aparentemente normal, apresenta-se como um problema de difícil diagnóstico <sup>(3,11,18,19)</sup>. Esse é muito comum na população, enquanto que o câncer de tireóide - maior temor do médico e seu paciente - é relativamente incomum. No passado, antes que surgissem os testes diagnósticos, serão descritos abaixo, a conduta sugerida para o manejo variava da simples observação <sup>(77)</sup> à recomendação de cirurgia para a maioria <sup>(78)</sup>. Nódulos de tireóide são difíceis de classificar e o seu comportamento difícil de definir <sup>(79)</sup>. Isso ocorre porque qualquer doença tireoidiana pode se manifestar como um nódulo de tireoide <sup>(11)</sup>. O clínico deve selecionar os casos de câncer reconhecido ou de lesões altamente suspeitas para cirurgia e seguir atentamente as demais.

### 1.3.1.2 Prevalência dos Nódulos de Tireóide

A prevalência dos nódulos de tireóide varia com a idade, o sexo e a origem da população estudada. Nos Estados Unidos, a ocorrência, especialmente em mulheres, tem sido elevada. Em 1959, Sokal <sup>(80)</sup> estimou que 3% da população americana tivesse nódulos de tireóide ao exame clínico. Uma década mais tarde, um outro estudo relatou que apenas 0,47% da população de Tecumseh, Michigan, tinha nódulos de tireóide <sup>(81)</sup>. Em 1968, Vander <sup>(1)</sup> relatou que 4,2% da população adulta entre 30 e 59 anos, em Framingham, Massachusetts, possuíam nódulos de tireóide. Cerca de metade dos casos era devida a NST e estes ocorriam quatro vezes mais em mulheres (6,4%) do que em homens (1,5%). Durante os 15 anos de seguimento desta população, observou-se o aparecimento de nódulos em 1,4% da mesma, podendo estimar-se que, em uma população não irradiada, a taxa de aparecimento de nódulo clinicamente palpável é de 0,08 a 0,09%/ano <sup>(1)</sup>.

A ocorrência de nódulos aparentes é dependente da idade, sendo muito pequena em crianças e bastante comum em pessoas idosas. Nódulos de tireóide foram detectados em 1,5% de um grupo de crianças entre 11 e 18 anos no Arizona <sup>(82)</sup> e em 0,2% das crianças em um estudo europeu <sup>(83)</sup>. Bócio foi encontrado em cerca de 11% de um grupo de crianças escolares no Rio Grande do Sul avaliadas por Lisboa <sup>(84)</sup>. Estudo realizado na população mais idosa demonstrou uma prevalência de 5% em pessoas com idade em torno de 60 anos <sup>(85)</sup> e uma prevalência de até 21% à ultra-sonografia em um grupo de adultos com 25-75 anos <sup>(86)</sup>. Esta alta frequência foi confirmada em estudos americanos e europeus <sup>(87-89)</sup>.

Em estudos de autópsias, observa-se que, aproximadamente, metade das tireóides normais à palpação possuem um ou mais nódulos <sup>(90,91)</sup>. Um grau de prevalência intermediário é observado em pacientes avaliados por ultra-sonografia <sup>(86,92-97)</sup>.

### 1.3.1.3 Prevalência do Câncer de Tireóide

A despeito da alta prevalência de nódulos de tireóide na população em geral, os carcinomas de tireóide clinicamente evidentes são relativamente raros. O Serviço de Saúde Pública americano relata uma incidência de apenas 1 caso novo para cada 25.000 habitantes por ano <sup>(98)</sup>. A Sociedade Americana de Cancer estima que 1000 pessoas morram por ano devido a esta doença, praticamente 10% dos casos diagnosticados <sup>(99)</sup>, a maioria devido a casos de carcinoma anaplásico, carcinoma medular ou carcinoma folicular invasivo de tireóide <sup>(99)</sup>. Este percentual deve elevar-se em áreas de bócio endêmico onde a proporção de carcinomas foliculares agressivos e anaplásicos aumenta <sup>(100-105)</sup>.

O termo 'carcinoma oculto de tireóide' originalmente refere-se aos carcinomas papilares com menos de 1,5cm de diâmetro <sup>(106,107)</sup>. Atualmente, a maioria dos autores utiliza este termo para descrever os tumores clinicamente insuspeitos, descobertos pelo patologista. Muitos desses são carcinomas papilares tão pequenos quanto 1mm <sup>(108)</sup>. Em autópsias, a incidência de carcinomas ocultos é bastante elevada e varia muito, conforme a área estudada, a exposição à radiação e a rigidez do estudo histológico. Eles ocorrem nos Estados Unidos em  $3,9 \pm 4,1\%$  da população <sup>(11)</sup>, variando de 0,45 a 13% <sup>(90,99,107-113)</sup>; no Japão em  $21,6 \pm 5,8\%$  da população <sup>(11)</sup>, variando de 13,7 a 28,4% <sup>(114-118)</sup>; e no resto do mundo em  $10,8 \pm 11,0\%$  da população <sup>(11)</sup>, variando de 4,5% na Hungria a 35,6% na Finlândia <sup>(119-125)</sup>.

### **1.3.1.4 Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial das patologias relacionadas aos nódulos de tireóide tem como objetivo principal separar as neoplasias malignas das demais causas benignas.

As principais neoplasias malignas são descritas a seguir:

**Carcinomas papilares:** Estes são tumores geralmente assintomáticos de crescimento lento e prognóstico favorável. Correspondem a cerca de 60-70% dos carcinomas primários da tireóide. Embora as metástases para os linfonodos da região cervical sejam precoces e comuns no momento do diagnóstico, estas não parecem alterar o bom prognóstico. Fatores de bom prognóstico são a idade inferior a 30 anos, lesões menores do que 1,5cm e restritas a tireóide. Achados associados a um pior prognóstico são tumores grandes, multicêntricos e invasivos em pacientes com mais de 60 anos. O diagnóstico por citopatologia é mais fácil que nos outros tumores <sup>(126)</sup>.

**Carcinomas foliculares:** Estes também são geralmente assintomáticos, porém com um prognóstico menos favorável que o carcinoma papilar. Correspondem a cerca de 15-20% dos carcinomas primários da tireóide. Fatores de bom prognóstico são tumor intratireoidiano, com mínimos sinais de invasão vascular ou capsular. O tamanho do tumor não guarda relação tão importante com o prognóstico como nos papilares, mas

tumores grandes costumam ser mais agressivos. Por outro lado, não são raros pequenos tumores com extensas metástases <sup>(126)</sup>.

**Carcinomas medulares:** São tumores originados das células parafoliculares, produtoras de calcitonina. Constituem menos de 10% dos tumores tireoidianos e têm um prognóstico intermediário. É um tumor de crescimento lento com metástases para linfonodos cervicais. Pode ocorrer de forma esporádica (75-85%) ou familiar (15-25%). A forma familiar pode estar associada a síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas, onde associam-se feocromocitoma e hiperparatireoidismo ou feocromocitoma, ganglioneuromas e hábito marfanóide ao carcinoma medular. Além de calcitonina, estes tumores podem produzir ACTH levando à síndrome de Cushing. A infusão de cálcio ou pentagastrina pode causar elevação significativa da calcitonina sérica em portadores do tumor. Estes testes são utilizados para detectar membros afetados dentro de famílias ou para monitorizar a resposta ao tratamento <sup>(126)</sup>.

**Carcinomas anaplásicos:** Estes são tumores de crescimento rápido, sintomático e fatal, originados dos carcinomas tireoidianos diferenciados ou de adenomas. Correspondem a menos de 15% dos tumores tireoidianos, com pico de incidência em mulheres de mais de 70 anos com história progressiva de bócio em regiões de bócio endêmico. Sintomas de rouquidão, dispnéia, disfagia, hemoptise e opressão cervical são comuns. Uma grande massa pétreia e facilmente palpável ocupa todo um lobo ou a toda glândula, com importante aderência às estruturas cervicais vizinhas. Os linfonodos cervicais são geralmente palpáveis e reforçam a impressão diagnóstica pré-operatória <sup>(126)</sup>.

Linfomas tireoídianos: Estes vêm sendo progressivamente mais diagnosticados. Ocorrem mais em mulheres com idade superior a 40 anos e história pregressa de bócio, anticorpos antimicrosomais positivos e também hipotireoidismo. Há uma importante correlação com a tireoidite de Hashimoto. Os pacientes apresentam uma história de bócio com crescimento progressivo nos últimos meses. Um ou ambos lobos aumentam, causando sintomas compressivos como disfagia e dispnéia, mas também rouquidão e até dor. Pode haver fixação da glândula aos tecidos cervicais adjacentes. Os linfonodos cervicais são palpáveis e, raramente, outros linfonodos também estão aumentados refletindo linfoma extratireoídiano <sup>(126)</sup>.

Metástases para a tireóide ocorrem em torno de 25% dos pacientes com doença metastática avançada, principalmente de rim, pulmão, mama, laringe e melanoma.

As principais neoplasias benignas são descritas a seguir:

Cistos: Correspondem a 15-20% dos nódulos localizados a ecografia. Os cistos simples são raros e de natureza geralmente benigna. A maioria dos cistos são mistos, ou seja, nódulos sólidos com uma área cística de tamanho variável (degeneração cística). O risco de malignidade nos cistos mistos é semelhante ao dos nódulos sólidos, mas a obtenção de material adequado para exame citopatológico é mais difícil. Deve-se insistir nas biópsias, realizando-as sobre a porção sólida do nódulo sob orientação ecográfica se necessário <sup>(126)</sup>.

Nódulos colóides: Correspondem à maioria dos nódulos. São benignos, formados por folículos tireoidianos que proliferaram em maior velocidade que o tecido circunjacente de etiologia não conhecida (autonomia de crescimento). Podem estar envoltos por cápsula fibrosa e serem confundidos com um adenoma no transoperatório. Ocorrem mais frequentemente em áreas de deficiência de iodo, em mulheres (8:1) e em indivíduos expostos à radiação. Podem ocorrer individualmente ou em grupo, formando bócios multinodulares. Alguns nódulos podem adquirir autonomia funcional e causar hipertireoidismo, mas a maioria dos pacientes são eutireoideos <sup>(126)</sup>.

Adenomas: Estes são verdadeiras neoplasias benignas originadas do tecido folicular e encontradas predominantemente em mulheres com idade acima de 30 anos. São lesões solitárias, homogêneas, bem circunscritas, envoltas por uma cápsula fibrosa. O nódulo é distintamente diferente do tecido tireoidiano circunjacente que é normal, exceto por sinais de compressão. Podem calcificar e sofrer degeneração hemorrágica ou cística. O número de mitoses é muito semelhante nas lesões benignas e malignas, e somente o estudo detalhado de vários cortes histológicos, à procura de invasão vascular ou capsular, pode diferenciar o adenoma do carcinoma folicular <sup>(126)</sup>.

Outras causas de nódulos tireoidianos: Nódulos autônomos são adenomas ou simples hiperplasias que adquiriram autonomia funcional, podendo evoluir para hipertireoidismo e raramente são malignos. Nódulos tireoidianos também são comuns na tireoidite de Hashimoto e nas tireoidites subagudas. Causas raras são a tireoidite de Riedel e a hemiagenesia de tireóide <sup>(126)</sup>.

### 1.3.1.5 Avaliação Clínica

Na avaliação de um paciente portador de nódulo de tireóide, deve-se procurar estabelecer a causa mais provável do nódulo, o seu estado funcional e a existência de possível compressão de estruturas vizinhas.

A maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas discretos. Os nódulos de tireóide não-funcionantes são muito bem tolerados pelos pacientes, mesmo quando atingem grandes tamanhos. Queixas de disfagia, dispnéia ou rouquidão são comuns, mas geralmente não correlacionados ao nódulo e sim a outras variáveis clínicas. No entanto, deve-se estar alerta quando os sintomas acima aparecem de forma definitiva e progressiva, pois podem significar compressão mecânica e infiltrativa das neoplasias malignas. Nódulos volumosos podem determinar desvio da traquéia, porém sem causar dispnéia ou sensação de asfixia na maioria dos casos. Alguns pacientes referem apenas tosse seca que pode ser desencadeada pela posição supina. Disfagia ou disфонia também são pouco frequentes <sup>(127)</sup>.

Alterações degenerativas, como a hemorragia ou a formação de cistos, podem ocorrer em um nódulo fazendo com que ocorra um aumento súbito de tamanho, que pode ser acompanhado de dor <sup>(127)</sup>.

Pacientes com nódulos volumosos de longa evolução apresentam com frequência áreas autônomas que podem produzir hormônios tireoidianos em quantidades

aumentadas e determinar o aparecimento de hipertireoidismo subclínico ou com manifestações clínicas evidentes. Como estes bóciós são mais freqüentes em pacientes idosos, as manifestações cardiovasculares são mais proeminentes, como fibrilação atrial e a insuficiência cardíaca <sup>(127)</sup>.

A história clínica pode fornecer a primeira indicação de malignidade em um nódulo. Deve-se atentar para sintomas compressivos como tosse, disfagia ou disfonia como descrito acima. Deve-se questionar sobre o tempo de diagnóstico, a evolução em termos de crescimento ativo ou recente, testes-diagnósticos ou tratamentos já realizados e história familiar, em especial a presença de carcinoma medular (MEN II). Há uma menor chance de neoplasia em nódulos antigos ou que diminuíram com tratamento, mas existem neoplasias malignas diagnosticadas em nódulos de até 40 anos e também nos que respondem ao tratamento supressivo com levotiroxina. Outros fatores clínicos que podem indicar um maior índice de suspeição são a idade maior de 60 e menor de 20 anos, sexo masculino, exposição à radiação ionizante, crescimento rápido, nódulo único de consistência firme e aderente a tecidos adjacentes, linfadenopatia regional, paralisia de corda vocal à laringoscopia e metástases distantes (pulmão e ossos). Também é importante conhecer a procedência do paciente, para avaliar a contribuição da deficiência de Iodo na etiologia do bócio <sup>(127)</sup>.

O exame físico da tireóide baseia-se na inspecção, palpação e ausculta. Na inspecção do pescoço em extensão e na palpação cuidadosa da glândula tireóide, procura-se demarcar seus limites, principalmente o inferior; avaliar a consistência do tecido nodular e não-nodular, pois há maior prevalência de nódulos em glândulas elásticas

da tireoidite de Hashimoto e nas glândulas macias da doença de Graves; identificar o nódulo, registrando sua localização e mensuração aproximada para posterior comparação, embora as medições possam variar até 30% entre diferentes clínicos; observar a presença de dor localizada do nódulo por cisto hemorrágico recente ou dor mais difusa da tireoidite subaguda. Essa avaliação clínica pode ser complementada por um método mais preciso, como a ecografia. Ao exame da região cervical, procura-se identificar linfonodos palpáveis, em especial na cadeia cervical anterior. Sinais de hipo ou hipertireoidismo devem ser procurados no exame físico completo. Na ausculta dos polos da tireóide, a identificação de sopros pode indicar hiperfunção <sup>(126,127)</sup>.

Embora a abordagem diagnóstica inicial nos casos de NST sempre consista de uma avaliação clínica completa, nenhum achado da história ou exame físico fornecerá evidência inequívoca da presença de um processo maligno. Sendo benignos a maior parte dos casos, existe a necessidade de incluir outros exames além do clínico para melhorar os critérios de seleção <sup>(8)</sup>.

### 1.3.1.6 Avaliação Funcional

A avaliação funcional é parte integrante de qualquer algoritmo de avaliação de bócio nodular, porque qualquer doença tireoidiana pode manifestar-se como bócio nodular e muitas destas cursam com hiper ou hipotireoidismo <sup>(11)</sup>.

Os testes de função tireoidiana não são considerados úteis para o diagnóstico de malignidade e os níveis séricos de T3, T4 e TSH são usualmente normais nos carcinomas de tireóide. Da mesma forma, os anticorpos antitireoglobulina e antimicrosossomais não diferenciam lesões benignas das malignas. A tireoglobulina sérica pode estar normal no carcinoma diferenciado e é quase sempre normal nos carcinomas medulares e anaplásicos. Por outro lado, uma série de anormalidades tireoidianas benignas como bócio colóide, doença de Graves, tireoidites e adenomas podem ter aumento da tireoglobulina sérica. A tireoglobulina é, no entanto, um excelente marcador da completa retirada ou destruição do tecido tireoidiano. Após cirurgia e ablação de tecido remanescente com Iodo 131, normalmente a tireoglobulina se reduz para níveis mínimos (<5 µg/dL) ou indetectáveis e eleva-se quando há recidiva de tumores diferenciados (papilar ou folicular) <sup>(128)</sup>. Os níveis basais ou pós-estímulo (com cálcio ou pentagastrina) de calcitonina estão elevados nos carcinomas medulares. A calcitonina não é rotineiramente solicitada, porque o carcinoma medular é relativamente incomum, mas está indicada se houver história familiar de carcinoma medular ou como um ótimo marcador da completa retirada, ou destruição, do tumor <sup>(126)</sup>.

Embora com maior oferta de diferentes métodos para mensuração de hormônios tireoidianos, o uso das dosagens habituais de T3 (triiodotironina) e T4 (tetraiodotironina) não foi abandonado devido ao baixo custo e confiabilidade das mesmas e a investigação inicial consiste na dosagem de T3, T4 e TSH basais <sup>(129)</sup>, embora alguns sugiram a dosagem de T4 livre e TSH basais <sup>(130)</sup>.

Houve um significativo ganho de qualidade com a introdução das técnicas de duplo anticorpo para mensuração do TSH <sup>(131-134)</sup>, que permitiram um maior poder discriminante nas formas limítrofes de disfunção. Testes funcionais como o teste estimulatório do TSH com o uso do Hormônio Liberador do TSH - TRH (Teste do TRH) e o teste de supressão da captação do Iodo 131 pela tireóide com o uso de T3 exógeno são atualmente considerados dispensáveis na avaliação de hiperfunção <sup>(18,67)</sup>. Da mesma forma, a substituição do teste do TRH por estas técnicas permitiu evitar os desconfortos produzidos pelo TRH <sup>(135)</sup>, reduziu o número de amostras a serem avaliadas e o tempo de coleta, minimizando os custos <sup>(135-136)</sup>. No entanto, muitos trabalhos foram realizados avaliando o comportamento do eixo hipotálamo-hipofisário nos diferentes estados funcionais e salientando as virtudes e limitações das técnicas ultra-sensíveis de medir o TSH.

O ponto chave deste debate é a sensibilidade e especificidade do teste nas diferentes situações clínicas e, em especial, o estabelecimento do ponto de corte para o diagnóstico de hipertireoidismo subclínico. Embora exista uma correlação inversa bem definida entre TSH e T4 livre para grandes populações, existe uma considerável variação individual dos níveis de T4 livre nos quais o TSH se encontra em níveis

normais <sup>(133)</sup>. Não há correlação significativa entre TSH e T4 livre quando os níveis séricos de TSH estão entre os limites da normalidade <sup>(137,138)</sup>. Parece, portanto, que cada indivíduo possui um nível normal próprio que se mantém relativamente constante ao longo dos anos <sup>(133)</sup>. O critério ideal de diagnóstico de hipertireoidismo subclínico deve levar em conta os valores de hormônios tireoidianos e de TSH encontrados na população normal <sup>(134)</sup>, o comportamento do eixo hipotálamo-hipofisário e principalmente a repercussão do estado funcional sobre o quadro clínico, como a sintomatologia do paciente, complicações como sobrecarga ventricular <sup>(139)</sup> e arritmias cardíacas <sup>(140)</sup> e osteoporose <sup>(141)</sup>. O critério ideal deve manter um ótimo poder discriminante entre o estado funcional normal e o hipertireoidismo e facilitar a prática clínica.

O eixo hipotálamo-hipofisário é classicamente avaliado pelo teste do TRH <sup>(142)</sup>. Observa-se claramente um comportamento bimodal de supressão do eixo, ou seja, uma atenuação da resposta pituitária nos extremos do estado funcional. No hipertireoidismo franco há uma supressão do eixo com uma resposta praticamente ausente ao TRH <sup>(71,134,143,144)</sup>; nos estados de TSH subnormal esta resposta fica atenuada; no eutireoidismo ela é máxima em termos de incremento relativo; no hipotireoidismo ela é máxima em termos de incremento absoluto, mas novamente diminui em termos relativos <sup>(71,143)</sup>. Este fenômeno ocorre de forma progressiva de um estado funcional para o outro. Embora exista uma ótima correlação entre o TSH basal e após estímulo, o grau de supressão do TSH basal necessário para o diagnóstico de hipertireoidismo é questionável. Quando correlacionam-se os níveis de TSH basal e após estímulo com os níveis de hormônios tireoidianos e quadro clínico, observa-se uma maior acurácia diagnóstica, analisando-se o TSH após estímulo <sup>(144)</sup>.

O uso da mensuração isolada do TSH basal, mesmo pelos métodos ultrasensíveis, também apresenta limitações como a incapacidade de avaliar o estado funcional nos casos de hipotireoidismo central, quando este não está elevado e pode estar normal, mas ser biologicamente bioinativo <sup>(145)</sup>. Também o TSH pode estar suprimido pelo uso de drogas como glicocorticóides <sup>(146)</sup>, dopamina <sup>(147)</sup>, somatostatina <sup>(148)</sup>, estrógenos <sup>(149)</sup>, endorfinas <sup>(150)</sup>, pela presença de doença psiquiátrica aguda <sup>(151,152)</sup>, ou por idade avançada do paciente <sup>(153-155)</sup>. Todos estes fatores são mais comuns em pacientes internados <sup>(151,152,156,157)</sup>. Estes fatores correspondem a 17% dos casos de TSH suprimido numa população heterogênea de pacientes ambulatoriais e internados em hospital descrita por Ehrmann *et al.* <sup>(158)</sup>, em 1989.

Por outro lado, o TSH isolado é útil para guiar a conduta na maioria dos casos <sup>(159)</sup> e diminuir custos para pacientes ambulatoriais <sup>(136)</sup>. Além disso, o TRH também mostra diminuição da resposta em pacientes idosos <sup>(153)</sup>, 40-70% dos casos de autonomia <sup>(160, 161)</sup> e em casos esporádicos <sup>(162)</sup>.

Portanto, embora o surgimento das técnicas para dosar o TSH nas suas mais baixas concentrações <sup>(70)</sup>, inclusive as de 4ª geração que permitem discriminar valores com diferenças de até 0,001mIU/L <sup>(71)</sup>, ainda não existe um limite estabelecido no qual as complicações do hipertireoidismo passam a ocorrer. É sabido que a diminuição progressiva do TSH predispõe à fibrilação atrial <sup>(140,162)</sup>, à sobrecarga ventricular e ao aumento de extra-sístoles e frequência cardíaca <sup>(139)</sup> e à osteoporose <sup>(141)</sup>, embora esta última seja um tema controverso.

### 1.3.1.7 Avaliação Cintilográfica

A cintilografia de tireóide é um importante instrumento diagnóstico na avaliação de pacientes com doença da tireóide. Este método procura determinar o grau de atividade de um nódulo pela sua captação de radiodo, fornecendo dados quanto ao tamanho, posição, arquitetura e função da glândula <sup>(67)</sup>.

Nódulos hipocaptantes são identificados pela cintilografia como regiões com função prejudicada, incapazes de concentrar o radioisótopo em relação ao resto da glândula. Embora os tumores malignos de tireóide não concentrem eficazmente os radioisótopos, 20%, ou menos, dos nódulos hipocaptantes são causados por lesões malignas <sup>(163-165)</sup>. A presença de um nódulo hipocaptante à cintilografia é um achado inespecífico e o seu valor é, primariamente, o de diferenciar os nódulos hipercaptantes dos não-hipercaptantes.

Um nódulo que concentre o radioisótopo administrado em um maior grau que o tecido circunjacente aparece como “quente” ou “morno” <sup>(67)</sup>. Um nódulo “quente” ou hipercaptante é geralmente benigno, porque os tecidos malignos raramente demonstram atividade radioisotópica, mas existem nódulos malignos hipercaptantes e, até, autônomos <sup>(52-57)</sup>. A incidência de nódulos hipercaptantes é estimada em 5,5 a 25% <sup>(5,166-168)</sup>, sendo mais frequentes em áreas com deficiência de iodo <sup>(7)</sup>. Em revisão de 22 séries com mais de 5000 cintilografias, encontraram-se 84% de nódulos hipocaptantes, 10,5% de normocaptantes e 5,5% de hipercaptantes, com a presença de câncer em, respectivamente, 16%, 9% e 4% <sup>(5)</sup>.

Nódulos hipercaptantes podem ser classificados como “adenomas” autônomos e nódulos hipertróficos reativos. Nódulos hipertróficos são TSH-dependentes, enquanto que os nódulos autônomos funcionam independentemente da estimulação do TSH. O teste de supressão com T3 permite a diferenciação dos dois grupos. Uma dose de 75 ou 100 $\mu$ g de T3 é administrada diariamente por 7 a 10 dias e uma nova cintilografia com captação é realizada. Apenas os nódulos autônomos mantêm a atividade funcional após a supressão do TSH <sup>(67)</sup>.

Algumas vezes, nódulos pequenos podem estar situados em uma porção mais central da glândula onde, pela sobreposição de áreas de tecido tireoidiano, um nódulo pode aparecer hipo ou normocaptante à visão oblíqua e normo ou hipercaptante à visão frontal. Portanto, a atividade funcional parece estar aumentada à cintilografia em antero-posterior. Estes nódulos podem ser hipocaptantes e parecerem normo ou hipercaptantes devido a atividade do tecido circunjacente. Estes nódulos geralmente não mantêm a atividade funcional após o teste de supressão e podem até conter uma lesão maligna.

Os nódulos hipercaptantes tóxicos correspondem à cerca de 4% dos nódulos solitários e 4% dos casos de tireotoxicose <sup>(7,169)</sup>. Estes pacientes são facilmente reconhecidos à cintilografia, porque apenas o nódulo concentra o radioisótopo, sem evidência de captação no resto da glândula a qual é suprimida pelo excesso de produção hormonal pelo nódulo tóxico.

A cintilografia de tireóide é, portanto, um procedimento diagnóstico muito sensível (96%), mas pouco específico (17%) <sup>(5)</sup>. Não é utilizada para diagnosticar malignidade, mas sim para selecionar um grupo cujo risco de uma lesão maligna é muito baixo para justificar uma biópsia aspirativa ou uma cirurgia. Não se exclui, no entanto, a possibilidade de cirurgia como forma de tratamento da tireotoxicose provocada pelo nódulo.

### 1.3.1.8 Avaliação Citopatológica

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para análise citopatológica do aspirado deve ser realizada por profissional experiente sempre que houver suspeita de doença maligna associada. Essa suspeita é baseada na presença de um nódulo de tireóide, em especial quando acompanhado de sintomas compressivos, ou em nódulos de consistência endurecida, com crescimento recente ou muito proeminentes <sup>(127)</sup>.

É consenso que a PAAF é o procedimento mais acurado para avaliação de possível malignidade de um nódulo da tireóide. Esta reduz em até 25% o número de casos com indicação cirúrgica e aumenta o número de casos de carcinomas por cirurgia em até 30% <sup>(12,170)</sup>.

A PAAF foi introduzida na década de 1950, mas foi somente a partir do final da década de 1970 que obteve ampla aceitação. É um método simples, pouco invasivo, praticamente isento de risco e de baixo custo <sup>(12,171)</sup>. A acurácia estimada varia de 70 a 97%, dependendo essencialmente da experiência dos profissionais que realizam a punção-biópsia e dos que interpretam a citologia <sup>(172-174)</sup>. Dados recentes sugerem que a PAAF possa ter uma sensibilidade entre 65% a 98% e uma especificidade entre 72% e 100% <sup>(12)</sup>. Estudos com amostras relativamente pequenas, realizados por grupos em fase de aquisição de experiência com o método, tendem a apresentar valores elevados de sensibilidade, às custas de níveis de especificidade em torno de 50% <sup>(170,175)</sup>.

Estes resultados podem ser melhorados, principalmente, se o procedimento de punção for centralizado em uma ou poucas pessoas <sup>(46)</sup>.

Em pacientes com nódulos isolados de tireóide, aproximadamente 20 a 30% dos estudos citológicos diagnosticam lesões suspeitas de malignidade e 20 a 25% dessas serão confirmadas como malignas após a cirurgia <sup>(12,177)</sup>.

São considerados indicativos de cirurgia (positivos) os seguintes resultados citopatológicos: sugestivo de neoplasia folicular, atipias e evidência citopatológica de neoplasia maligna (carcinoma papilar, carcinoma anaplásico e carcinoma medular).

Pode-se encontrar, contudo, algumas dificuldades na PAAF mesmo em mãos experientes. Esta possui duas grandes limitações: a falha no diagnóstico e o diagnóstico suspeito ou indeterminado. A falha no diagnóstico pode ocorrer devido à punção em local incorreto nos casos de nódulos muito pequenos ou quando se obtém amostra insuficiente para o exame citológico. O percentual de amostras inadequadas (insuficientes) ao diagnóstico citopatológico encontrado pode atingir até aproximadamente 20% <sup>(174,178,179)</sup>. Geralmente ocorre a inadequação em amostras de lesões císticas ou ricamente vascularizadas. A segunda limitação: presença de resultados suspeitos ou indeterminados, ocorre em 20 a 30% dos aspirados devido à dificuldade citológica na diferenciação de adenomas foliculares clássicos ou de Hürthle e seus correspondentes carcinomas <sup>(180)</sup>. A tireoidite de Hashimoto também pode ser um fator

de confusão, pois a amostra pode apresentar hiperplasia, atipias e infiltração linfocítica, sugestivos de neoplasia ou linfoma (falsos positivos) <sup>(180-182)</sup>. Atipias sugestivas de neoplasia também podem ser encontradas em pacientes tratados com Iodo 131 ou minociclina, em pacientes com doença de Graves, bóciolos colóides com alterações degenerativas e, especialmente, em nódulos hiperfuncionantes associadas a hiperplasia <sup>(180)</sup>.

Mesmo com estas limitações, a PAAF é o método mais sensível e específico de diagnóstico de câncer de tireóide. Em 342 pacientes tireoidectomizados no HCPA entre 1987 e 1993, havia 77 casos de carcinoma e 42 adenomas confirmados como positivos pela histopatologia. Em 255 destes, a PAAF foi realizada antes da cirurgia, obtendo-se 199 PAAF com material adequado. Observou-se que a sensibilidade foi de 68,7% e a especificidade foi de 71,6% <sup>(105)</sup>.

### **1.3.1.9 Fluxogramas de Avaliação do Risco de Neoplasia**

O objetivo maior do clínico e do paciente que se defrontam com um nódulo de tireóide é excluir o câncer de tireóide. O clínico deve selecionar as lesões suspeitas para cirurgia e acompanhar as demais cuidadosamente. Devido à inespecificidade dos dados de história e exame físico, são necessários testes de laboratório para identificar os pacientes de maior risco de neoplasia. A seqüência dos testes é descrita na forma de fluxogramas, onde um determinado resultado leva ao próximo teste ou a uma conduta terapêutica. Existem dois fluxogramas bem estabelecidos na literatura.

O primeiro fluxograma descrito inicia com provas funcionais basais e cintilografia da tireóide <sup>(20)</sup>. Os pacientes com nódulos hipercaptantes são submetidos ao teste de supressão ou simplesmente seguidos e os pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos à PAAF. Os pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos são considerados de muito baixo risco e são seguidos para detecção de hipertireoidismo. Alguns autores sugerem que os nódulos hipercaptantes necessitam apenas de um acompanhamento funcional <sup>(19)</sup> e não de um teste de supressão; sabe-se, no entanto, que estes nódulos têm um menor risco de neoplasia maligna quando são realmente autônomos <sup>(54)</sup>. Da mesma forma, é um tema controverso a necessidade de realizar PAAF em nódulos hipercaptantes <sup>(66)</sup>. Os resultados da PAAF são classificados como malignos, suspeitos, benignos e insuficientes. Os pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos malignos ou suspeitos e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente são submetidos à cirurgia <sup>(12)</sup>. Este fluxograma se baseia no princípio de que há vantagens em selecionar os

pacientes com nódulos hipercaptantes antes de submeter todos pacientes à PAAF, visto que nódulos hipercaptantes autônomos são raramente malignos (menos de 1%) <sup>(19)</sup>, mas poderiam apresentar uma maior proporção de falsos positivos à citologia <sup>(66)</sup>.

O segundo fluxograma é a recomendação atual da grande maioria dos tireoidologistas <sup>(12,37,46)</sup>. Este inicia com provas funcionais basais e PAAF. Os resultados da PAAF são classificados como malignos, suspeitos, benignos e insuficientes. Os pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos suspeitos são submetidos a cintilografia pela maior possibilidade de se encontrar “adenomas” hipercaptantes neste subgrupo <sup>(5)</sup>. Os pacientes com nódulos hipercaptantes são submetidos ao teste de supressão ou simplesmente seguidos e os pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos a cirurgia. Uma vez realizado o teste de supressão, é controverso se os pacientes com nódulos diagnosticados como supressíveis devam ser submetidos a cirurgia, pois, embora tenham um maior risco de neoplasia maligna <sup>(5)</sup>, a maioria dos autores considera que a simples presença da hipercaptação diminuí significativamente o risco de malignidade <sup>(12,46,66)</sup>. Portanto os pacientes com nódulos malignos, suspeitos não-hipercaptantes (ou não-autônomos) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente são submetidos a cirurgia. Este fluxograma baseia-se no princípio de que não há vantagens em selecionar os pacientes com nódulos hipercaptantes antes de submeter todos pacientes à PAAF, porque a punção aspirativa é o exame com melhores proporções de sensibilidade, especificidade e custo. Não haveria vantagem de realizar dois exames numa grande maioria de pacientes quando somente a PAAF seleciona com maior acurácia os pacientes para cirurgia.

## **1.3.2 O NÓDULO HIPERCAPTANTE DE TIREÓIDE**

### **1.3.2.1 Definição de Nódulo Hipercaptante de Tireóide**

Nódulo hipercaptante é uma das classificações cintilográficas de um nódulo de tireóide.

Embora pareça claro que todo nódulo que possui uma atividade do radiotraçador maior do que o tecido circunjacente é um nódulo hipercaptante, este fenômeno pode ocorrer em diferentes níveis de intensidade. Pode-se observar um nódulo com hipercaptação presente em uma tireóide que mantém íntegra a atividade do radiotraçador no tecido circunjacente. Esta atividade do tecido circunjacente pode estar diminuída e até ausente. E pode haver todos estes fenômenos na presença de hipertireoidismo.

Esta variedade de apresentações pode gerar confusão no momento de analisar a literatura correlata. Nódulo hipercaptante é aqui considerado no seu sentido mais amplo como todo aumento de tecido glandular palpável que concentra o radioisótopo administrado (Iodo 131 ou Tc99m) em um maior grau que o tecido

circunjacente <sup>(20,183)</sup>. Os nódulos hipercaptantes podem ser classificados como autônomos e supressíveis <sup>(67)</sup>.

A presença de autonomia é uma definição mais clara porque está geralmente relacionada à realização do teste de supressão com T3. Alguns autores consideram, no entanto, o nódulo autônomo pela sua apresentação cintilográfica inicial, pela presença de hipertireoidismo, pela apresentação cintilográfica quando em tratamento supressivo mais prolongado com T4 ou pela resposta do tecido circunjacente ao uso de TSH exógeno. Embora o nódulo possa apresentar características fortemente sugestivas de autonomia, procurou-se definir nódulo autônomo como o nódulo hipercaptante que, submetido ao teste de supressão, mostra atividade independente do controle hipotálamo-hipofisário <sup>(67,184)</sup>.

### 1.3.2.2 Patologia do Nódulo Hipercaptante de Tireóide

Existem dados na literatura mais abrangentes sobre os achados histopatológicos em nódulos autônomos. Os nódulos hipercaptantes autônomos são classificados pelos patologistas como adenomas foliculares ou nódulos adenomatosos (bócio colóide) <sup>(185)</sup>. O termo ‘adenoma’ foi definido pela Organização Mundial de Saúde como um tumor benigno encapsulado mostrando evidências de diferenciação celular folicular. Esse tumor hipercelular é usualmente solitário e possui uma cápsula fibrosa bem definida <sup>(186)</sup>. A arquitetura tumoral é uniforme, embora anormal, e difere do tecido tireoidiano circunjacente que pode estar comprimido. É composto por células foliculares geralmente monoclonais <sup>(187)</sup>.

O termo ‘nódulo adenomatoso’ tem sido usado para descrever lesões circunscritas, não encapsuladas, com arquitetura e celularidade folicular normal e com estroma proeminente, geralmente policlonais <sup>(187)</sup>.

Os nódulos autônomos mais comumente não são causados por adenomas, mas por agrupamentos foliculares policlonais com aumentada atividade do metabolismo do Iodo <sup>(67,188)</sup>. A prevalência de adenomas verdadeiros parece ser maior nas regiões de alta oferta de Iodo como os Estados Unidos. A terminologia empregada e os critérios para o diagnóstico de adenoma não são uniformes. Em uma série de 30 cirurgias por nódulos autônomos, Smith *et al.* <sup>(58)</sup> descrevem que os adenomas foliculares corresponderam a 63,3% e os adenomas ‘colóides’, a 30% dos casos. Também Horst *et al.* <sup>(6)</sup>, na

Europa, em 1967, descrevem os achados em 79 tireoidectomias em nódulos autônomos, onde todas as lesões são descritas como sendo adenomas. Destes adenomas 75% eram foliculares, 8% trabeculares, 3% embrionários e 14% papilares. Também Goretsky *et al.* <sup>(59)</sup>, em 1985, mesmo em uma área de bócio endêmico da Europa, descrevem que 83% dos nódulos autônomos correspondiam a adenomas. Já em 7 casos operados em São Paulo, apenas 2 correspondiam a adenomas <sup>(183)</sup>.

O diagnóstico diferencial entre adenomas e nódulos adenomatosos (bócios colóides) não é sempre claro. Campbel *et al.* <sup>(189)</sup>, em 1973, nos Estados Unidos, tentaram correlacionar a histologia com o aspecto cintilográfico dos nódulos. Observaram que, em 25 casos de nódulos autônomos, 21 possuíam características histológicas de bócio colóide e 4 possuíam mais de 50% do nódulo composto por áreas microfoliculares, sugerindo adenoma. Embora o diagnóstico de adenoma fosse possível nestes 4 casos, somente 1 preenchia todos os critérios histopatológicos para ser definido como adenoma.

Nódulos hipercaptantes autônomos causados por carcinomas diferenciados de tireóide são raros <sup>(67)</sup> e geralmente são do tipo papilar <sup>(55-57,60,65,67)</sup>. Em uma revisão de 10.811 pacientes com nódulos de tireóide, 1.060 tumores malignos foram encontrados entre os 7.031 casos operados, mas apenas 12 (1,1%) destes correspondiam a nódulos hiperfuncionantes <sup>(5)</sup>. No entanto, nem todos casos relatados são adequadamente documentados e alguns destes eram carcinomas ocultos encontrados dentro ou próximos de áreas hiperplásicas autônomas <sup>(55)</sup>. Somente a microautoradiografia pode provar que o tecido carcinomatoso corresponde à lesão autônoma encontrada na cintilografia <sup>(52)</sup>.

A grande maioria dos casos de carcinomas em nódulos hipercaptantes autônomos são casos esporádicos relatados na literatura <sup>(52)</sup>. Messaris *et al.* <sup>(190)</sup> não descrevem nenhum caso de carcinoma entre 70 casos operados na Grécia. Smith *et al.* <sup>(58)</sup> descrevem 2 casos (6,7%) de carcinoma entre os 30 pacientes operados por nódulos autônomos nos Estados Unidos e relatam uma incidência entre 2,5 e 8,3% de carcinomas entre todas as casuísticas de cirurgias de nódulos autônomos por eles revisadas. Goretski *et al.* <sup>(59)</sup> descrevem 9 casos (2,3%) de carcinomas entre os 392 pacientes operados por tecidos autônomos de tireóide na Alemanha. Pacini *et al.* <sup>(57)</sup>, em 1988, na Itália, relatam 1 (2,5%) caso de carcinoma papilar entre os 40 pacientes tratados cirurgicamente por nódulo autônomo tóxico, mas também não encontraram evidências de malignidade entre os 317 pacientes com o mesmo diagnóstico, tratados de forma não-cirúrgica e seguidos clinicamente. Croom *et al.* <sup>(60)</sup> relatam uma taxa elevada de carcinomas de 11,3% em crianças e adolescentes: 2 dos seus 12 casos e 6 dos 53 casos levantados na literatura de nódulos autônomos operados em jovens de até 18 anos correspondiam a casos malignos.

### 1.3.2.3 Prevalência do Nódulo Hipercaptante de Tireóide

A prevalência de nódulos hipercaptantes depende da região e serviço onde é aferida. Visto que o nódulo hipercaptante é aquele que capta o radiotraçador em uma intensidade maior do que o tecido circunjacente, observa-se que este é um critério qualitativo e, portanto, depende da opinião de quem interpreta o exame de cintilografia da tireóide.

Regiões com maior prevalência de nódulos, como são as regiões de bócio endêmico, também apresentam uma maior prevalência de nódulos hipercaptantes e autônomos <sup>(7)</sup>. Existem estudos populacionais sobre a prevalência de nódulos na população já descritos acima e estimativas da proporção de nódulos hipercaptantes a partir das casuísticas dos pacientes submetidos ao exame de cintilografia. Van Herle *et al.* <sup>(5)</sup> estimam que cerca de 13% dos nódulos sejam hipercaptantes, baseados em revisão de literatura, embora citem uma revisão de 22 séries com mais de 5000 cintilografias onde encontraram-se 84% de nódulos hipocaptantes, 10,5% de normocaptantes e 5,5% de hipercaptantes. Walfish *et al.* <sup>(66)</sup> estimam esta proporção em 15 a 20% baseados em trabalhos próprios <sup>(39,191,192)</sup>. Sandler *et al.* <sup>(20)</sup> estimam esta proporção entre 6,6 e 25%, a partir de dados da literatura <sup>(166-168)</sup>. A tabela 1 mostra outras casuísticas da prevalência relativa de nódulos hipercaptantes.

Vários autores descrevem casuísticas de nódulos autônomos diagnosticados por diferentes métodos: consideram o nódulo autônomo pela sua

apresentação cintilográfica inicial, pela presença de hipertireoidismo, pela apresentação cintilográfica quando em tratamento supressivo mais prolongado com T4 ou pela resposta do tecido circunjacente ao uso de TSH exógeno. Belfiore *et al.* <sup>(7)</sup> observaram, utilizando-se dos diferentes critérios acima descritos, que a prevalência de nódulos autônomos era de 4,4% entre os 2.783 pacientes oriundos de uma área com deficiência de Iodo da Sicília, que consultaram por tireopatia, de 2,7% entre os 28.590 pacientes oriundos de uma área onde a ingestão de Iodo é normal. Os pacientes da área endêmica também apresentaram maior prevalência de casos tóxicos (1,3% vs 0,9%). Níveis inferiores de prevalência são relatados nos Estados Unidos onde Hamburger <sup>(73)</sup> relata uma prevalência de 0,9% e Silverstein *et al.* <sup>(193)</sup> relatam 1%. Níveis semelhantes ou superiores são relatados no Brasil, onde Lobo *et al.* <sup>(194)</sup> referem uma prevalência de 2,4% e Ferraz *et al.* <sup>(195)</sup> relatam 6%. Wiener *et al.* <sup>(196)</sup> expõem uma prevalência de 9% na Holanda.

Sheline *et al.* <sup>(197)</sup> realizaram o teste de supressão em 15 pacientes com nódulos hipercaptantes e observaram que todos permaneciam hipercaptantes à cintilografia. Não são comuns os trabalhos que especificam o percentual de pacientes com nódulos hipercaptantes que, submetidos ao teste de supressão, apresentam um nódulo autônomo. Baseando-se nos percentuais de nódulos hipercaptantes relatados acima (5,5% a 25%) e no percentual de nódulos autônomos também descritos acima (0,9% a 9%), poder-se-ia estimar que apenas uma pequena fração dos nódulos hipercaptantes apresenta autonomia. Provavelmente esta seja maior, porque os trabalhos que descrevem a prevalência de nódulos autônomos geralmente descrevem a proporção

de pacientes com autonomia em relação a todos pacientes que consultam por tireopatia, mas não especificamente em relação aos pacientes com nódulo solitário de tireóide. Por exemplo, Hamburger <sup>(73)</sup> refere uma prevalência de nódulos autônomos de 0,9%, mas refere que os 349 nódulos autônomos diagnosticados em sua clínica entre 1961 e 1979 corresponderam a 5% dos casos de nódulos solitários de tireóide diagnosticados. Sandler *et al.* <sup>(20)</sup> especificam que os nódulos autônomos tóxicos correspondem a cerca de 4% dos casos de nódulos solitários de tireóide. Como menos de 50% dos casos de nódulos autônomos são tóxicos <sup>(73)</sup>, poder-se-ia estimar que até 10% dos NST são autônomos.

Tabela 1. Prevalência relativa de nódulos hipercaptantes

	<u>Número de Casos</u>	<u>Percentual do Total</u>
Perlmutter <sup>(21)</sup>	40	28,7%
Shimaoka <sup>(22)</sup>	8	8,9%
Dische <sup>(23)</sup>	11	11,7%
Burkell <sup>(24)</sup>	28	36,3%
Johnson <sup>(25)</sup>	2	4,5%
Groesbeck <sup>(26)</sup>	13	6,1%
Meadows <sup>(27)</sup>	6	7,1%
Börner <sup>(28)</sup>	34	6,2%
Attie <sup>(29)</sup>	16	14,9%
Horst <sup>(30)</sup>	12	5,1%
Zukschwerdt <sup>(31)</sup>	18	5,8%

Dados retirados de Atkins, in Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging <sup>(198)</sup>

#### 1.3.2.4 Avaliação Funcional do Nódulo Único Hipercaptante

A avaliação funcional do nódulo hipercaptante de tireóide não difere da avaliação feita nos NST em geral descrita no item 1.3.1.6 “Avaliação Funcional”. Como um percentual significativo destes nódulos são autônomos e, destes, uma fração também significativa é de nódulos tóxicos, pode-se esperar que um maior número de casos apresentem provas funcionais alteradas.

Hamburger<sup>(73)</sup> descreve que 62 dos 349 nódulos autônomos diagnosticados entre 1961 e 1979 eram tóxicos e que 14 de 159 casos atóxicos não tratados desenvolveram hipertireoidismo entre 1 e 6 anos. Sandrock *et al.*<sup>(199)</sup> descrevem 67 nódulos autônomos atóxicos acompanhados que desenvolveram hipertireoidismo numa incidência média de 4,1% por ano.

O diagnóstico de hipertireoidismo em nódulos autônomos deve ser primariamente clínico<sup>(200)</sup>. Embora o hipertireoidismo nestes casos seja freqüentemente tênue, este pode causar alterações clínicas severas nos pacientes mais idosos que são mais freqüentemente acometidos por esta doença. Os níveis de T3 freqüentemente tornam-se elevados antes dos níveis séricos de T4<sup>(73,201-203)</sup>. Porém, quando a toxicidade aumenta, ambos os níveis (T3 e T4) costumam estar elevados. A resposta do TSH ao TRH está suprimida no hipertireoidismo e os níveis de TSH estão subnormais. Provavelmente a primeira evidência laboratorial de hipertireoidismo eminente seja um TSH ultra-sensível subnormal ou uma resposta atenuada do TSH ao TRH<sup>(200)</sup>. Estes costumam ocorrer mesmo na presença de níveis normais de T3 e T4<sup>(73,200,204-206)</sup>.

Evered *et al.* <sup>(201)</sup> observaram que o TSH basal medido por duplo anticorpo era indetectável em 4/7 e <0,8mIU/L em 5/7 pacientes eutireoideos com NSTH autônomo. O TSH 20' após estímulo com TRH estava bloqueado em 2/7 casos e atenuado nos outros 5/7 casos.

### 1.3.2.5 Avaliação Cintilográfica do Nódulo Único Hipercaptante

Os nódulos hipercaptantes de tireóide podem ser classificados em autônomos e supressíveis ou nódulos hipertróficos reativos <sup>(207)</sup>. Hamburger <sup>(200)</sup> define os nódulos supressíveis como uma minoria resultante de uma hiperplasia compensatória, secundária à diminuição da capacidade funcional do restante da glândula.

Deve-se salientar que alguns nódulos podem aparecer como hipercaptantes nas cintilografias com Tecnécio, mas não em cintilografias com Iodo 131. É importante atentar para este fenômeno para que os nódulos diagnosticados como hipercaptantes com Tecnécio sejam confirmados, utilizando-se Iodo 131 <sup>(200)</sup>. Se o paciente apresenta hipertireoidismo, esta confirmação é desnecessária. Uma vez que o diagnóstico de autonomia é feito através de um teste de supressão que envolve uma nova cintilografia de tireóide, recomenda-se o uso de Iodo 131 para que se possa confirmar a natureza hipercaptante do nódulo e aferir o percentual de captação residual após supressão.

Alguns nódulos normocaptantes são autônomos, mas não possuem uma massa de tecido autônomo suficientemente grande para produzir a quantidade de hormônio tireoidiano necessária para suprimir o TSH a ponto de diminuir a captação sobre o tecido tireoidiano circunjacente <sup>(200)</sup>. Esses nódulos podem ter um teste de supressão não sugestivo de autonomia quando analisados os critérios de captação, mas permanecerem captantes à cintilografia <sup>(200)</sup>. Blum *et al.* <sup>(208)</sup> descreveram quatro casos de pacientes com nódulos normocaptantes, erroneamente diagnosticados como nódulos

supressíveis, que desenvolveram tireotoxicose iatrogênica quando submetidos a tratamento supressivo.

Em alguns casos a administração de T3 é considerada perigosa, em especial para pacientes idosos ou com doença cardíaca. Nesses casos, recomenda-se apenas a observação do paciente, porque também não seria recomendado o tratamento supressivo em um paciente de risco com um nódulo reacional, nem se tomaria outra conduta em um nódulo autônomo em eutireoidismo <sup>(200)</sup>.

A determinação da importância da diferenciação entre nódulos autônomos e supressíveis depende de três temas controversos. Primeiro, se o tratamento supressivo dos bóciós uninodulares apresenta uma eficácia clínica maior do que o uso de placebo, deve-se diferenciar os nódulos autônomos que obviamente não devem ser submetidos a este tipo de tratamento. Segundo, se a prevalência de carcinomas em nódulos autônomos é suficientemente pequena ou composta por casos de carcinomas papilares ocultos de risco clínico reduzido, não se justifica que estes nódulos sejam biopsiados. Terceiro, se a biópsia destes tecidos autônomos hiperplásicos resulta em amostras tão frequentemente suspeitas, deve-se diferenciar este grupo para evitar um número desnecessário de cirurgias nestes nódulos com baixo risco de malignidade.

### 1.3.2.6 Citopatologia do Nódulo Hipercaptante de Tireóide

Os achados citopatológicos da PAAF de nódulos hipercaptantes irão refletir os achados de histopatologia dos mesmos. Por conseguinte, naquelas regiões onde os nódulos hipercaptantes são causados predominantemente por adenomas, espera-se que a PAAF obtenha um material hiperclular constituído por células foliculares em agrupamentos que não permitam o citopatologista distingüir entre adenoma e um carcinoma folicular de tireóide. Em contraposição, em regiões de bócio endêmico onde a prevalência de bócios colóides hipercaptantes é maior, espera-se que a PAAF obtenha um material também de origem folicular, mas menos hiperclular e com agrupamentos sugerindo bócio colóide. Esta distinção não é tão clara devido à presença de zonas de hiperplasia nos bócios colóides hipercaptantes e exige alta experiência do citopatologista <sup>(189)</sup>.

Poucos estudos foram realizados com o intuito específico de estudar os achados citopatológicos das PAAF realizadas em nódulos hipercaptantes. Liel *et al.* <sup>(65)</sup>, em 1988, realizaram a PAAF em 24 nódulos hipercaptantes em Israel, obtendo material satisfatório em 22 casos. Destes, 21 amostras sugeriam a presença de um bócio colóide e uma amostra apresentava características foliculares indeterminadas que poderia corresponder a um adenoma.

Walfish *et al.* <sup>(66)</sup>, em 1985, realizaram a PAAF em 12 nódulos hipercaptantes no Canadá. Sua população de pacientes era constituída por casos com

hiperfunção em um nódulo de tireóide predominante, com supressão da função tireoidiana paranodular e contralateral, mas 9 destes possuíam níveis anormais de anticorpos antimicrosossomais e 5 foram considerados como apresentando uma tireoidite linfocítica. O material obtido pela PAAF sugeria uma lesão mista em 42% e sólida em 58%. Obteve-se material satisfatório em todas 7 lesões sólidas, mas este sugeria adenoma em 4 casos e carcinoma em 3 casos. Nas lesões mistas, obteve-se material insatisfatório em 3 casos e 2 amostras sugeriam a presença de um bócio colóide. Três das lesões mistas eram maiores de 3cm, hemorrágicas e recorrentes. Alguns destes pacientes deviam apresentar formas mistas entre doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto e nódulo autônomo, o que pode causar dificuldades na interpretação dos resultados, visto que não havia dados de histopatologia correspondente. Pacientes com doença de Graves que apresentam nódulos de tireóide têm uma maior prevalência de neoplasias malignas, atipias e áreas de epitélio hiperplásico <sup>(189,209)</sup>. Pacientes com tireoidite de Hashimoto também apresentam uma maior prevalência de atipias <sup>(180-182)</sup>.

Gordon *et al.* <sup>(68)</sup>, em 1992, observaram que a PAAF de nódulos hipercaptantes pode modificar o aspecto cintilográfico dos mesmos, gerando lesões menos captantes, mas não relataram nenhum caso de citopatologia com atipias ou sugestiva de malignidade. Em 11 PAAF, obtiveram 1 caso de citopatologia indeterminada sugerindo uma neoplasia folicular. Também observaram que houve uma redução significativa da captação de 3 nódulos hipercaptantes em dois pacientes. Este fenômeno foi atribuído ao trauma sobre o tecido, pois que é conhecida a possibilidade de hemorragia, necrose ou infarto de nódulos tireoidianos após a PAAF <sup>(209)</sup>. É importante salientar que, no fluxograma de investigação do nódulo solitário de tireóide

recomendado atualmente, a cintilografia é realizada somente após a PAAF; nos casos de nódulos suspeitos é que este fenômeno pode acarretar modificações de conduta se ocorrer.

Apesar da reconhecida hipervascularização e predisposição à hemorragia dos nódulos hipercaptantes, apenas a casuística de Walfish *et al.* <sup>(66)</sup> salienta uma maior frequência de material insatisfatório nas PAAF realizadas.

### **1.3.2.7 Estudos que procuraram correlacionar o Teste de Supressão com a Avaliação Funcional da Tireóide**

O teste de supressão descrito por Werner *et al.* <sup>(210)</sup>, em 1955, tinha por objetivo o diagnóstico de hipertireoidismo. Foi utilizado para este fim até que as dosagens hormonais obtivessem maior sensibilidade. Alguns trabalhos foram realizados para correlacionar o teste de supressão com as alterações funcionais em pacientes com bócio nodular.

Evered *et al.* <sup>(201)</sup>, em 1974, estudaram 7 pacientes eutireoideos com NSTH autônomos por se manterem hipercaptantes à cintilografia após supressão com T3. Realizaram a medida da captação após o teste de supressão com T3 em 6 casos e o teste do TRH em todos 7 casos, medindo o TSH por duplo anticorpo. Observaram que o TSH basal medido era indetectável em 4/7 e  $<0,8\text{mIU/L}$  em 5/7 nódulos autônomos. O TSH basal foi  $>0,8\text{mIU/L}$  em um caso onde a captação após supressão com T3 foi menor de 10% e no único caso onde esta não foi medida. O TSH 20' após estímulo com TRH estava bloqueado em 2/7 casos e atenuado nos outros 5/7 casos.

Morgans *et al.* <sup>(211)</sup>, em 1978, realizaram o teste do TRH e o teste de supressão em 62 pacientes eutireoideos com bócio atóxico esporádico. Observaram que 61% dos pacientes obtiveram uma resposta subnormal do TSH ao TRH, mas 74% dos pacientes da amostra possuíam uma supressibilidade normal. Esta disparidade foi atribuída ao aumento da massa tireoidiana, embora supressível. Este fenômeno também pode ser explicado pelo fato de os autores terem considerado normal um aumento do

TSH após TRH acima de 4mIU/L, o que é um valor substancialmente maior do que os 2mIU/L usualmente utilizados. Se fosse utilizado o valor de 2mIU/L, apenas 6 (9,6%) dos pacientes teriam uma resposta subnormal ao TRH.

Osburne *et al.* <sup>(203)</sup>, em 1982, realizaram o teste do TRH e o teste de supressão em 7 adolescentes com bócio nodular autônomo. Observaram uma resposta bloqueada ao TRH no único paciente que possuía apenas o nódulo hipercaptante aparecendo na cintilografia. Observaram uma resposta normal do TSH em dois casos e uma resposta considerada baixa (3,4 a 4,5mIU/L de incremento) nos demais 4 casos .

Földes *et al.* <sup>(212)</sup>, em 1987, realizaram apenas o teste do TRH mensurando o TSH pelo método imunoradiométrico em 57 pacientes com bócio nodular hipercaptante. Eles dividiram estes pacientes em 4 subgrupos. O primeiro era composto de 14 pacientes eutireoideos com nódulos hipercaptantes que não suprimiam a captação do tecido perinodular e que obtiveram um teste do TRH normal. O segundo, de 12 pacientes eutireoideos com nódulos hipercaptantes que suprimiam a captação do tecido perinodular e que obtiveram um teste do TRH normal. O terceiro, de 13 pacientes eutireoideos com nódulos hipercaptantes que suprimiam a captação do tecido perinodular e que obtiveram um teste do TRH bloqueado. E o quarto, de 18 pacientes hipertireoideos com nódulos hipercaptantes que suprimiam a captação do tecido perinodular e que obtiveram um teste do TRH também bloqueado. No primeiro grupo, o nível sérico basal do TSH estava parcialmente suprimido em 2 casos e era menor que 1mIU/L em 10 dos 14 casos. No segundo, o TSH era menor que 0,3mIU/L (limite inferior do normal) em 9 casos e era menor que 1mIU/L em 11 dos 12 casos. No terceiro,

o TSH era menor que 0,3mIU/L em 2 casos e indetectável nos demais. E no quarto, o TSH foi indetectável em todos os casos. Também foram avaliados os níveis séricos basais de 30 controles normais, obtendo-se níveis subnormais de TSH em apenas um caso .

Ward *et al.* <sup>(183)</sup>, em 1993, analisaram retrospectivamente 31 pacientes com bócio uninodular autônomo atóxico em São Paulo. Utilizando uma técnica de TSH não ultra-sensível, não lhes foi possível correlacionar o aspecto cintilográfico com a resposta ao TRH, nem entre o teste de supressão com o teste do TRH. Embora todos 13 pacientes submetidos ao teste de supressão tenham se mostrado autônomos, houve algumas respostas normais ao teste do TRH .

Todos estes trabalhos substanciam a conclusão de Hurley & Becker <sup>(213)</sup>, em 1981: “Deve ser notado que o teste de supressão com T3 e teste de estímulo com TRH nem sempre concordam, porque são baseados em princípios diferentes. É possível ter uma função autônoma da tireóide e ainda observar níveis de hormônios tireoidianos normais ou até baixos. Estes pacientes não irão suprimir sua captação tireoidiana do radiodo após administração de T3, implicando autonomia, mas terão um significativo aumento do TSH sérico após a injeção de TRH, implicando que não há elevação dos níveis séricos de hormônios tireoidianos. No entanto, estes são uma minoria distinta e é razoável realizar o teste estimulatório do TRH primeiro na maioria dos pacientes. Se este é normal e persiste uma forte suspeita da presença de autonomia da função tireoidiana, um teste de supressão com T3 deve ser realizado” .

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS**

Bócio uninodular é aqui definido como a presença de um nódulo único reconhecido à palpação da glândula tireóide.

Nódulo hipercaptante é aqui considerado como um aumento discreto de tecido glandular palpável que concentra o radioisótopo administrado (Iodo 131) em um grau maior do que o tecido circunjacente <sup>(20,183)</sup>.

Como nódulo autônomo, é entendido o nódulo hipercaptante que, submetido ao teste de supressão, mostra atividade independente do controle hipotálamo-hipofisário <sup>(67,184)</sup>.

## **2.2 PREVALÊNCIA RELATIVA DE NÓDULOS DE TIREÓIDE HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS**

### **2.2.1 Exames de Cintilografia de Tireóide**

Para estimar a prevalência relativa de nódulos de tireóide hipercaptantes e autônomos entre os bóciós uninodulares que realizaram cintilografia de tireóide em uma região considerada como relativamente deficiente de Iodo, foram analisadas cintilografias de tireóide realizadas com Iodo 131 nos serviços de medicina nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Hospital Ernesto Dornelles (HED). No HCPA, foram incluídas 233 cintilografias de tireóide realizadas entre maio e setembro de 1994. No HED, foram analisadas 285 cintilografias de tireóide realizadas entre fevereiro e agosto de 1994. Foram avaliadas, por conseguinte, 518 cintilografias com o objetivo de estimar a prevalência relativa de nódulos de tireóide hipercaptantes e autônomos.

A avaliação do percentual de captação de Iodo 131 na região cervical foi realizada com uma dose de 80 $\mu$ Ci (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 Iodo 131, inicialmente prepara-se uma solução padrão contendo 80  $\mu$ Ci 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 a contagem da atividade sobre a região cervical anterior, obedecendo os mesmos critérios da contagem do padrão. O resultado da captação é obtido através da aplicação da fórmula:

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

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 palpatariamente e marcados sobre o mapeamento, para posterior mensuração através de um planímetro transparente.

## **2.3 AVALIAÇÃO FUNCIONAL**

### **2.3.1 Comparação do TSH basal e após o teste do TRH com o teste de supressão em NSTH e correlação entre o TSH basal e após o teste do TRH.**

#### **2.3.1.1 Pacientes**

Para comparar a medida do TSH basal e após o teste do TRH pelo método fluoroimunométrico com o teste de supressão em NSTH na avaliação da presença de autonomia e para correlacionar os resultados do TSH basal com o TSH após estímulo com TRH, foram incluídos neste estudo 23 pacientes com nódulos solitários de tireóide hipercaptantes. Estes pacientes foram selecionados e analisados prospectivamente entre os 31 pacientes que foram referidos por médicos internistas ou por endocrinologistas ao ambulatório de avaliação e seguimento de nódulos de tireóide ligado ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica e ao Serviço de Endocrinologia do HCPA, regularmente às sextas-feiras, entre outubro de 1993 e fevereiro de 1995, para avaliação de bócio nodular. Os critérios de seleção consistiam em apresentar nódulo hipercaptante à cintilografia, não ter apresentado história de cardiopatia isquêmica, arritmias, hipertireoidismo severo ou outra contra-indicação ao uso de hormônio tireoidiano e não ter sido tireoidectomizado no passado. (Ver Anexo 1). Oito pacientes foram excluídos porque apresentavam alguma contra-indicação ao uso de hormônio tireoidiano ou não aceitaram realizar os testes. Todos os demais deram consentimento oral para os exames.

Deste grupo de 31 pacientes com nódulo hipercaptante analisados prospectivamente, 31 foram submetidos à PAAF e 23 submetidos, consecutivamente, a

testes funcionais basais, ao teste do TRH e ao teste de supressão. Sete pacientes foram tireoidectomizados e foram analisados também quanto às alterações histológicas.

Foram, também, incluídos 74 controles em eutireoidismo com nódulos hipocaptantes benignos ou malignos, sólidos ou mistos, para estimar a sensibilidade e a especificidade do TSH basal pelo método fluoroimunométrico (Delfia<sup>®</sup>) no diagnóstico de autonomia. Destes, 21 pacientes foram submetidos ao teste do TRH. Este grupo de pacientes era pareado por idade e sexo em relação ao grupo em estudo.

### 2.3.1.2 Testes Funcionais Basais

A avaliação laboratorial inicial foi composta pela medida dos hormônios tireoidianos séricos, triiodotironina (T3) pelo método de radioimunoensaio (Coat-a-Count<sup>®</sup>) com valores normais entre 86 e 187 ng/dL e tiroxina (T4) pelo método de radioimunoensaio (Coat-a-Count<sup>®</sup>) com valores normais entre 4,5 e 12,5 µg/dL e pela medida do TSH pelo método fluoroimunométrico (Delfia<sup>®</sup>) com valores normais entre 0,3 e 3,8 mIU/L (CV intraensaio de 3,7 a 5,4% e interensaio de 6,0 a 7,4% conforme a faixa de concentração). Quando os níveis de TSH foram relatados pelo laboratório como <0,03 mIU/L, padronizou-se atribuir-lhes o valor de 0,03 mIU/L, para fins de cálculo de correlação ou colocação em gráfico.

Também foram pesquisados os anticorpos antimicrosossomiais pelo método de aglutinação de gelatina (Sera-Tek, Ames<sup>®</sup>) com valor normal da titulação abaixo de 1/100, e anticorpos antitireoglobulina pelo método de aglutinação de gelatina (Sera-Tek, Ames<sup>®</sup>) com valor normal da titulação também abaixo de 1/100.

### 2.3.1.3 Teste do TRH

O teste do TRH foi realizado conforme descrito por Hershman <sup>(142)</sup>. Este teste consistiu na coleta de sangue para mensuração do TSH num momento inicial e em nova coleta 20 minutos após a administração endovenosa de TRH 200µg, adquirido no Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina. Os pacientes foram alertados dos possíveis efeitos colaterais da infusão de TRH: náusea, vermelhidão facial, gosto metálico, desconforto precordial vago, urgência miccional e aumento da pressão sanguínea <sup>(214)</sup>. Foi considerada resposta normal à infusão do TRH haver uma elevação do TSH para valores maiores do que 2 mIU/L <sup>(134)</sup>. Considerou-se ausência de resposta haver uma elevação do TSH para valores menores do que 1 mIU/L <sup>(134,215)</sup>. Valores intermediários foram considerados como respostas parciais <sup>(134,215)</sup>.

#### 2.3.1.4 Teste de Supressão

O teste de supressão foi realizado conforme descrito por Werner <sup>(210,216)</sup>. Este teste consistiu na medida da captação de Iodo 131 em 24 horas, seguida da administração de triiodotironina (Cynomel<sup>®</sup>) 25 µg, de 8 em 8 horas, por 10 dias, e nova medida da captação de Iodo 131 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 <sup>(217)</sup>. Considerou-se resposta normal haver uma diminuição da captação para valores inferiores a 50% do valor basal ou abaixo de 10% <sup>(218)</sup> (critérios de captação), bem como uma supressão difusa da glândula ao mapeamento <sup>(217,219)</sup> (critério cintilográfico).

## **2.4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E CITOPATOLÓGICA NOS NSTH**

### **2.4.1 Pacientes**

Para avaliar os achados histológicos e citopatológicos da PAAF dos NSTH, foram incluídos pacientes com nódulos solitários de tireóide hipercaptantes selecionados por dois meios distintos. No primeiro, nove pacientes foram selecionados por terem apresentado nódulo hipercaptante à cintilografia e terem realizado PAAF como parte da avaliação pré-operatória, entre os 342 pacientes submetidos a cirurgia de tireóide, no período de janeiro de 1987 a dezembro de 1993 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e foram analisados retrospectivamente. No segundo, trinta e um pacientes foram selecionados e analisados prospectivamente entre os pacientes referidos por médicos internistas ou por endocrinologistas ao ambulatório de avaliação e seguimento de nódulos de tireóide. Estes 31 pacientes são os mesmos já descritos no item 2.3.1.1.

Deste grupo de 31 pacientes com nódulo hipercaptante analisado prospectivamente, todos foram submetidos à PAAF, mas somente 7 foram tireoidectomizados e são analisados também quanto às alterações histológicas, em conjunto com os 9 pacientes selecionados retrospectivamente.

## 2.4.2 PAAF

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) foi realizada conforme técnica descrita por Soderstrom, em 1952 <sup>(176)</sup>. A punção constituiu em limpeza da pele com álcool etílico 70%, anestesia da pele e do tecido subcutâneo com xilocaína 2% sem vasoconstrictor (dispensável se usadas agulhas 13x4,5), fixação do nódulo com o segundo e terceiro dedos da mão esquerda e punção com agulha 25x7 adaptada à seringa Plastipak de 10ml. A seringa era acoplada a um aparelho mecânico de sucção (Cameco, Suécia). Após a introdução da agulha, realizava-se a sucção até obter-se material na sua porção transparente. Quando isto não ocorria, faziam-se pequenos movimentos de lateralização ou de avanço e retrocesso. Ao contrário, quando a amostra era muito hemorrágica, realizava-se a punção apenas com agulhas de calibre mais fino (25x6 ou 13x4,5) e movimentos de avanço e recuo com menor ou nenhuma pressão negativa. Após a sucção do material, desconectava-se a agulha do aparelho e, só então, a agulha era retirada do nódulo; enchia-se novamente a seringa com ar, recolocava-se a agulha e, pressionando o êmbolo, colocava-se o material próximo a porção rugosa da lâmina; finalmente fazia-se o esfregaço com outra lâmina de vidro <sup>(220)</sup>. O material era fixado a seco e corado com Giemsa, para ser examinado pela unidade de citopatologia do HCPA.

### **2.4.3 Avaliação Citopatológica da Tireóide**

Os critérios de diagnóstico citopatológico utilizados foram <sup>(177)</sup> :

Amostra insuficiente: hemorragia com escassas células inflamatórias, ausência ou número insuficiente (menos de 8 em 2 lâminas) de agrupamentos de células foliculares

Bócio colóide: células foliculares em quantidade variável, arranjo sincicial, sem atipias; colóide, hemorragia, macrófagos com hemossiderina e células inflamatórias em pequena quantidade.

Sugestivo de Neoplasia: células foliculares sem atipias, em grande quantidade, constituindo quase a totalidade da amostra; ausência total ou quase total de outros elementos celulares. Incluem-se neste grupo os casos em que a morfologia insuspeita impede a diferenciação entre adenoma e carcinoma, sendo necessária a avaliação histológica.

Tireoidite: componente inflamatório proeminente, com células foliculares ocasionalmente atípicas.

Atipias: todo arranjo ou aparência de células foliculares que não correspondem às características morfológicas habituais, mas que não preenchem critérios para neoplasia maligna.

Evidência citopatológica de neoplasia maligna: nos casos com morfologia suficientemente característica, procurou-se especificar o tipo histológico: papilífero, folicular, anaplásico ou outro.

Foram considerados indicativos de cirurgia os casos com os seguintes resultados citopatológicos (positivos): sugestivo de neoplasia folicular, atipias e evidência citopatológica de neoplasia maligna (carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico, carcinoma medular). Os demais diagnósticos foram considerados negativos.

#### **2.4.4 Avaliação Histopatológica da Tireóide**

O estudo histopatológico foi realizado conforme a técnica de inclusão em parafina e coloração por Hematoxilina e Eosina (HE). Os diagnósticos histopatológicos seguiram os critérios do Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) <sup>(221)</sup>. Foram considerados positivos os seguintes resultados: adenomas, carcinoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, carcinoma de Hürthle e outros carcinomas metastáticos ou primários incomuns.

## **2.5 ANÁLISE DAS ALTERNATIVAS DE FLUXOGRAMAS DIAGNÓSTICOS NA AVALIAÇÃO DOS NST.**

### **2.5.1 Pacientes**

Foram utilizados os dados obtidos do item 2.2 “PREVALÊNCIA RELATIVA DE NÓDULOS DE TIREÓIDE HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS”, para estimar a prevalência de pacientes que, tendo um bócio uninodular, apresentam uma cintilografia demonstrando que este nódulo se apresenta hipercaptante, ou não-hipercaptante.

Foram utilizados os dados obtidos dos itens 2.2 e 2.3 - “AVALIAÇÃO FUNCIONAL”, para estimar a prevalência de pacientes que, tendo um bócio uninodular hipercaptante à cintilografia, apresentam um teste de supressão demonstrando autonomia.

Foram utilizados os dados obtidos do item 2.4 - “AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E CITOPATOLÓGICA NOS NSTH”, para estimar os resultados que seriam obtidos na PAAF de nódulos autônomos, se estes não tivessem sido identificados pela cintilografia.

Foram utilizados os dados obtidos em 228 pacientes submetidos à cirurgia de tireóide por bócio uninodular e, destes, 181 submetidos à PAAF antes da cirurgia, dentre os 342 pacientes tireoidectomizados no período de janeiro de 1987 a

dezembro de 1993 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a fim de estimar os resultados de patologia e citopatologia de pacientes com bócio nodular. Em especial, procurou-se definir o que ocorreria, se os pacientes fossem inicialmente submetidos à PAAF e obtivessem um resultado do exame citopatológico sugestivo de neoplasia folicular, pois estes pacientes deveriam seguir para a cintilografia. A questão a ser resolvida é se a cintilografia realizada apenas neste subgrupo identificará a maioria dos nódulos únicos hipercaptantes e autônomos.

Foram utilizados os dados obtidos nos 23 pacientes com nódulos hipercaptantes mais os dados de 74 controles com nódulos hipocaptantes benignos ou malignos, sólidos ou mistos, analisados no item 2.3, para estimar a sensibilidade e a especificidade do TSH basal pelo método fluoroimunométrico (Delfia<sup>®</sup>) no diagnóstico de autonomia. Foram analisadas a sensibilidade e a especificidade do TSH em dois pontos de corte: TSH<0,3mIU/L (limite inferior do normal) e TSH<0,6mIU/L (ponto abaixo do qual a sensibilidade para diagnóstico de autonomia foi de 100%).

### **2.5.2 Fluxogramas de diagnóstico e tratamento do NST**

Foram elaborados 6 fluxogramas de diagnóstico diferencial para 1000 pacientes teóricos com nódulo único ao exame clínico que se apresentassem sem nenhum exame prévio realizado, tendo por base os dados obtidos como descrito acima.

O primeiro fluxograma é descrito como seleção inicial pela cintilografia de tireóide e inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos e cintilografia. Os pacientes com nódulos hipercaptantes são submetidos ao teste de supressão e os pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos à PAAF. Os pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os pacientes com nódulos diagnosticados como supressíveis são submetidos à PAAF. Os resultados da PAAF são classificados como malignos, suspeitos, benignos e insuficientes. Os pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos malignos, suspeitos e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente conforme a patologia diagnosticada não é considerado. Os pacientes com nódulos benignos são submetidos a tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH).

O segundo fluxograma é descrito como seleção inicial pela cintilografia de tireóide e provas funcionais (TSH). É idêntico ao primeiro fluxograma, exceto que os pacientes com TSH subnormal ( $<0,3\text{mIU/L}$ ) e cintilografia, demonstrando um nódulo

hipercaptante, são considerados autônomos, independentemente da realização de um teste de supressão. Os pacientes com nódulos hipercaptantes e TSH>0,3mIU/L são submetidos ao teste de supressão de forma igual à descrita no primeiro fluxograma.

O terceiro fluxograma é descrito como seleção inicial pela PAAF e inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos e PAAF. Os resultados da PAAF são classificados como malignos, suspeitos, benignos e insuficientes. Os pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos suspeitos são submetidos à cintilografia. Os pacientes com nódulos hipercaptantes são submetidos ao teste de supressão, e os pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos à cirurgia. Os pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os pacientes com nódulos diagnosticados como supressíveis são submetidos à cirurgia. Portanto, os pacientes com nódulos malignos, suspeitos não-autônomos e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente conforme a patologia diagnosticada não é considerado. Os pacientes com nódulos benignos são submetidos a tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com com provas funcionais basais (T4 e TSH).

O quarto fluxograma é descrito como seleção inicial pela PAAF e auxiliado pelas provas funcionais (TSH). É idêntico ao terceiro fluxograma, exceto que os pacientes com citopatologia suspeita que se submeteram a uma cintilografia de tireóide demonstrando um nódulo hipercaptante e apresentaram um TSH subnormal

(<0,3mIU/L) são considerados autônomos, independentemente da realização de um teste de supressão. Os pacientes com nódulos hipercaptantes e TSH>0,3mIU/L são submetidos ao teste de supressão de forma igual à descrita no terceiro fluxograma.

O quinto fluxograma é descrito como seleção inicial pelo TSH ou proposição 1 e inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH) e pesquisa de anticorpos antitireoidianos. Se o TSH for <0,3mIU/L, o próximo exame solicitado é uma cintilografia e segue o primeiro fluxograma. Se o TSH for >0,3mIU/L, o próximo exame solicitado é a PAAF e segue o terceiro fluxograma.

O sexto fluxograma é descrito como seleção inicial pelo TSH ou proposição 2 e é igual ao quinto, porém com um ponto de corte do TSH igual a 0,6mIU/L.

### **2.5.3 Análise dos custos dos 6 fluxogramas descritos**

Utilizou-se a tabela da Associação Médica Brasileira (AMB) para atribuir os custos de consultas, exames diagnósticos, cirurgia ou outra forma de tratamento. A cirurgia é o item com maior variabilidade de custos, mas padronizou-se que a cirurgia realizada seria uma tireoidectomia parcial realizada por um cirurgião e dois auxiliares, com anestesia de porte 3 da tabela AMB, com 3 horas de bloco, 4 horas de sala de recuperação e internação de 2 dias. Não foram considerados os exames pré-operatórios e os realizados durante a internação, como a congelação e estudo histológico, o acompanhamento clínico, nem as possíveis complicações. Os itens diagnósticos foram agrupados com a consulta subsequente para simplificar. Também agrupou-se o custo da PAAF com o da citopatologia. A PAAF foi considerada como sendo realizada duas vezes para aqueles pacientes cujo resultado foi repetidamente insuficiente para o diagnóstico. Considerou-se apenas uma punção, se esta obteve material adequado. Os tratamentos subsequentes ao diagnóstico e/ou cirurgia foram classificados em acompanhamento de autonomia, que inclui uma consulta trazendo um T4 e um TSH; tratamento supressivo que inclui pelo menos duas consultas em um ano trazendo um T4 e um TSH; revisão pós-operatória, que inclui uma consulta trazendo um T4 e um TSH. (ver Tabela 2).

Tabela 2. Custos das consultas, exames, cirurgia e tratamentos clínicos nos casos de bócio uninodular segundo a Tabela AMB.

---

<b><u>Procedimento</u></b>	<b><u>Custo</u> <sup>(+)</sup></b>
Consultas	80 CH
Testes de Função (T4+TSH)	150 CH
PAAF*	400 CH
Cintilografia I-131*	375 CH
Cirurgia	3161 CH
Tratamento Supressivo*	460 CH
Acompanhamento de Autonomia*	230 CH
Revisão Pós-operatória*	230 CH

---

(+) Custo expresso em CH (Coeficiente de honorários médicos da Tabela AMB).

(\*) Custo do exame acrescido da consulta subsequente.

## 2.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

A comparação entre grupos foi feita com o teste Mann-Whitney para 2 amostras não-pareadas e o teste de Kruskal-Wallis para mais de 2 amostras não-pareadas. Foi utilizado o teste de Fisher para diferença de proporções. As correlações foram feitas com teste de Spearman<sup>(222)</sup>. Os cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e de acurácia foram feitos conforme teoria de probabilidade aplicada a testes diagnósticos<sup>(223)</sup>. Foi utilizado o valor de  $p < 0,05$  para considerar os achados significativamente diferentes.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 EXAMES DE CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE**

Foram analisadas 518 cintilografias da tireóide: 233 realizadas no HCPA e 285 no HED. 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 ( $<20\text{cm}^2$ ), bócio difuso, bócio multinodular, bócio uninodular e tireóide impalpável (ver Tabela 3). A proporção de homens e mulheres e a média de idade dos pacientes de cada diagnóstico cintilográfico são mostrados na Tabela 4.

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 Iodo 131 em 24 horas foi, respectivamente,  $23,86\text{cm}^2$  e 25,2%. 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 Iodo 131 em 24 horas de, respectivamente,  $28,9 \pm 11,9\%$ ,  $24,9 \pm 9,4\%$  e  $23,51 \pm 10,9\%$  e com uma proporção de

mulheres por homem com estes diagnósticos de, respectivamente, 10,5:1, 12,0:1 e 7,3:1 (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 bócio uninodulares hipercaptantes em cada instituição são descritos na Tabela 5.

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 e os outros sete eram supressíveis.

Tabela 3. Resultados das 518 cintilografias de tireóide analisadas

---

	<u>Número de Casos</u>	<u>Percentual</u>
Normal	82	15,8%
Bócio Difuso	67	12,9%
Bócio Multinodular	120	23,2%
Bócio Uninodular	231	44,6%
Impalpáveis	18	3,5%

---

Tabela 4. 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.

Tabela 5. A frequência relativa de cada tipo de nódulo por instituição.

---

<b>Bócio Uninodular</b>	HCPA	HED	Total
Número de Exames	92	139	231
Nódulos Hipercaptantes	24	22	46
Nódulos Normocaptantes	9	43	52
Nódulos Hipocaptantes	59	74	133

---

### **3.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO NSTH: COMPARAÇÃO DO TSH BASAL E APÓS ESTÍMULO COM TRH PELO MÉTODO FLUROIMUNOMÉTRICO COM O TESTE DE SUPRESSÃO E CORRELAÇÃO ENTRE TSH BASAL E APÓS TRH**

Foram incluídos nesta análise: o grupo de 23 pacientes com nódulos hipercaptantes submetidos, consecutivamente, a testes funcionais basais, ao teste do TRH e ao teste de supressão no período do estudo e o grupo de 74 controles com nódulos hipocaptantes benignos ou malignos, sólidos ou mistos, submetidos a testes funcionais basais e, destes, 21 submetidos ao teste do TRH e caracterizados como subgrupo controle, selecionados entre os pacientes referidos por médicos internistas ou por endocrinologistas ao ambulatório de avaliação e seguimento de nódulos de tireóide ligado ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica e ao Serviço de Endocrinologia do HCPA. A Tabela 6 mostra as principais características dos 23 pacientes com nódulos hipercaptantes.

Havia 21 mulheres ( $41,6 \pm 11,1$  anos, extremos de 28 a 76 anos) e 2 homens (59 e 64 anos) que possuíam nódulos de tireóide hipercaptantes com diâmetros entre 1,1 e 7,0cm. Havia 71 mulheres ( $41,6 \pm 12,7$  anos, extremos de 9 a 73 anos) e 3 homens (23, 40 e 30 anos) que possuíam nódulos de tireóide hipocaptantes com diâmetros entre 0,9 e 6,5cm. no grupo controle. O subgrupo-controle que realizou o teste do TRH consistia em 20 mulheres ( $38,5 \pm 11,5$  anos, extremos de 19 a 65 anos) e em 1 homem (23 anos) que possuíam nódulos de tireóide hipocaptantes com diâmetros entre

1,0 e 6,5cm. Não havia diferença estatística entre a média de idade de ambos os grupos de mulheres e proporções dos dois sexos.

No grupo em estudo, encontraram-se níveis médios de T3 de  $133 \pm 32$  ng/dL, de T4 de  $9,1 \pm 2,7$  µg/dL, de TSH 0' de  $0,78 \pm 0,65$  mIU/L e de TSH 20' de  $8,64 \pm 8,34$  mIU/dL. No grupo-controle encontraram-se níveis médios de T3 de  $137 \pm 30$  ng/dL, de T4 de  $9,1 \pm 1,9$  µg/dL, de TSH 0' de  $1,42 \pm 0,87$  mIU/L e, no subgrupo-controle, TSH 0' de  $1,29 \pm 0,64$  mIU/L e TSH 20' de  $11,81 \pm 6,65$  mIU/dL. Detectou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média de TSH 0' do grupo em estudo e do grupo-controle ( $p = 0,0079$ ) ou do subgrupo-controle ( $p = 0,0078$ ). Não havia diferença entre as médias de T3, T4 e TSH 20'.

Baseado nos testes de função tireoidiana basais realizados nos 23 pacientes com nódulos hipercaptantes, 1 paciente apresentava hipertireoidismo por ter um nível de T4 elevado e 7 pacientes apresentavam TSH subnormal. No grupo controle, 3 pacientes apresentavam hipertireoidismo por ter um nível de T4 elevado e 6 pacientes apresentavam TSH subnormal

Dos 23 Testes do TRH realizados em pacientes com nódulos hipercaptantes, 5 (21,7%) pacientes com TSH basal  $\leq 0,04$  mIU/L não obtiveram uma resposta normal do TSH, 2 pacientes com TSH basal inferior ao normal apresentaram uma resposta normal, embora limítrofe e 16 pacientes com TSH basal normal obtiveram

respostas normais ao estímulo do TRH. Da mesma forma, dos 21 Testes do TRH realizados em pacientes com nódulos hipercaptantes, 2 pacientes com TSH basal inferior ao normal apresentaram uma resposta normal, embora limítrofe e 19 pacientes com TSH basal normal obtiveram respostas normais ao estímulo do TRH. Os níveis de TSH 0' e TSH 20' correlacionam-se com  $r = 0,91$  ( $p < 0,001$ ) no grupo de nódulos hipercaptantes e com  $r = 0,69$  ( $p < 0,001$ ) no grupo controle (ver Figuras 1 e 2).

Todos 23 pacientes com nódulos hipercaptantes submeteram-se ao Teste de Supressão com T3: 11 casos foram diagnosticados como nódulos supressíveis; 10 casos demonstraram autonomia pelos critérios cintilográficos e de captação e 2 casos, apenas pelo critério cintilográfico.

Analisando-se os 10 pacientes com nódulos autônomos pelo critério de captação e os 13 pacientes com nódulos supressíveis, bem como os controles (ver Tabela 7), não se encontrou diferença entre os níveis médios de T4 entre os três grupos. Os níveis de T3 foram significativamente menores nos pacientes com nódulos supressíveis do que nos controles ( $p = 0,017$ ) ou do que nos pacientes com nódulos autônomos ( $p = 0,004$ ). Não houve diferença nos níveis TSH basal ou após TRH entre os pacientes com nódulos supressíveis e os controles, porém encontrou-se níveis de TSH basal e após TRH significativamente menores nos pacientes com nódulos autônomos do que nos pacientes com nódulos supressíveis ( $p < 0,0001$ ) e controles ( $p < 0,0001$ ).

Observou-se que 7 (70%) dos 10 pacientes com nódulos hipercaptantes autônomos, nenhum dos 13 pacientes com nódulos hipercaptantes supressíveis e 6 (8,1%) dos 74 pacientes com nódulos hipocaptantes apresentavam TSH < 0,3 mIU/L (limite inferior do normal). Também observou-se que 100% dos pacientes com nódulos autônomos possuíam TSH < 0,6 mIU/L e que este ponto de corte melhor diferenciaria os grupos porque nenhum dos 13 pacientes com nódulos hipercaptantes supressíveis e apenas 12 (16,2%) dos 74 pacientes com nódulos hipocaptantes apresentavam TSH < 0,6 mIU/L. Analisando-se as proporções de pacientes com TSH < ou > 0,3 mIU/L ou TSH < ou > 0,6mIU/L em cada grupo, observou-se que as proporções de pacientes com nódulos supressíveis ou controles não diferem estatisticamente, mas que os pacientes com nódulos hipercaptantes autônomos têm uma maior proporção de valores de TSH < 0,3mIU/L e TSH<0,6mIU/L do que os pacientes com nódulos supressíveis e controles com valores de p, respectivamente, de  $p = 0,003$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$ .

As correlações entre níveis hormonais basais e TSH após estímulo com TRH com os percentuais de captação de Iodo 131 em 24h basal e após supressão são mostrados na Tabela 8. Foi possível correlacionar apenas os níveis basais de T4 com os percentuais de captação de Iodo 131 em 24h basal. Os níveis basais de T3 e de TSH e o TSH 20' após estímulo com TRH correlacionam-se de forma estatisticamente significativa com os percentuais de captação de Iodo 131 em 24h após supressão com T3 no grupo de nódulos hipercaptantes. Em especial, detectou-se uma significativa correlação entre TSH 0' e TSH 20' com o nível de captação sob supressão com, respectivamente  $r = - 0,82$  ( $p < 0,001$ ) e  $r = - 0,79$  ( $p < 0,001$ ) (ver Figuras 3 e 4). Também foi possível demonstrar uma significativa correlação entre TSH 0' e o

percentual de redução da captação pós-supressão com  $r = 0,81$  ( $p < 0,001$ ) (ver Figura 5).

Para se analisar a qualidade dos diferentes exames no diagnóstico de autonomia, considerando-se o teste de supressão como o padrão ouro deste diagnóstico, observou-se que em 23 nódulos hipercaptantes, 12 apresentaram autonomia pelo critério cintilográfico, mas só 10 (43,5%) pelos critérios de captação. Destes últimos, todos apresentaram TSH basal  $<0,6$  mIU/L, 7 apresentaram TSH basal subnormal e só 5 apresentaram resposta bloqueada ao TRH (figura 6). No grupo controle, 12/74 (16,2%) apresentaram TSH basal  $<0,6$  mIU/L, 6/74 (8,1%) apresentaram TSH basal subnormal e nenhum dos 21 que realizaram o teste do TRH apresentou resposta bloqueada (figura 6). Portanto, considerando-se o teste de supressão como padrão ouro do diagnóstico de autonomia em casos de bócio nodular hipercaptante, observa-se que a presença de um TSH  $<0,6$ mIU/L, um TSH subnormal e o teste do TRH com resposta bloqueada são exames com uma sensibilidade de, respectivamente, 100%, 70% e 50%, e especificidade de, respectivamente 83,8%, 91,9% e 100% no presente estudo.

Tabela 6. Descrição dos pacientes com nódulo hipercaptante submetidos as provas de avaliação funcional.

Nome Sexo e Idade		Cintilografia e Teste de Supressão	Captação Basal e Após Cynomel <sup>®</sup>	Estado Funcional Basal (T3 - T4)	Teste do TRH (TSH basal e pós estímulo)
ACP (fem)	57a	Nódulo 1,6x1,5cm Hipercaptante e Autônomo	33%→11%	Eutireoideo 134 ng/dl 10,7µg/dl	0,22→2,3 mIU/dl
BG (fem)	41a	Nódulo 3,2cm Hipercaptante e Supressível	40%→04%	Eutireoideo 161 ng/dl 9,3 µg/dl	1,1→11,4 mIU/dl
CASC (fem)	38a	Nódulo 2,0x1,5cm Hipercaptante e Supressível	37%→02%	Eutireoideo 111 ng/dl 8,8 µg/dl	1,3→9,3 mIU/dl
DG (masc)	64a	Nódulo 6,0x7,0cm Hipercaptante e Autônomo	66%→39%	Hipertireoideo 110 ng/dl 19 µg/dl	< 0,03→ 0,04 mIU/dl
ES (fem)	40a	Nódulo 1,4x1,3cm Hipercaptante e Supressível	22%→08%	Eutireoideo 112 ng/dl 7,5 µg/dl	0,87→11,3 mIU/dl
FS (fem)	28a	Nódulo 2,8x2,2cm Hipercaptante e Supressível	35%→05%	Eutireoideo 104 ng/dl 9,1 µg/dl	0,78→11,4 mIU/dl
FTPM (fem)	51a	Nódulo 1,5cm Hipercaptante e Autônomo	34%→24%	Eutireoideo 130 ng/dl 7,5 µg/dl	0,13→2,1 mIU/dl
HMC (fem)	30a	Nódulo 1,9x1,2cm Hipercaptante e Supressível	36%→03%	Eutireoideo 154 ng/dl 9,1 µg/dl	0,48→8,7 mIU/dl
IFW (fem)	44a	Nódulo 3,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	30%→24%	Eutireoideo 164 ng/dl 6,8 µg/dl	< 0,03→ 0,04 mIU/dl
IP (fem)	42a	Nódulo 3,0x2,8cm Hipercaptante e Supressível	24%→01%	Eutireoideo * 8,6 µg/dl	1,9→25,4 mIU/dl
JPV (fem)	26a	Nódulo 4,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	40%→33%	Eutireoideo 182 ng/dl 7,3 µg/dl	< 0,03→< 0,03 mIU/dl
LJAS (masc)	59a	Nódulo 3,6x3,5cm Hipercaptante e Supressível	27%→08%	Eutireoideo 122 ng/dl 9,2 µg/dl	0,68→5,60 mIU/dl

\* Teste não realizado

Tabela 6. Descrição dos pacientes com nódulo hipercaptante submetidos as provas de avaliação funcional (cont.).

Nome Sexo e Idade		Cintilografia e Teste de Supressão	Captação Basal e Após Cynomel <sup>®</sup>	Estado Funcional Basal (T3 - T4)	Teste do TRH (TSH basal e pós estímulo)
LLS (fem)	42a	Nódulo 2,5x2,3cm Hipercaptante e Autônomo	38% → 30%	Eutireoideo 125 ng/dl 9,1 µg/dl	0,58 → 6,40 mIU/dl
MC (fem)	31a	Nódulo 4,0x3,3cm Hipercaptante e Autônomo	39% → 31%	Eutireoideo 148 ng/dl 10,3 µg/dl	0,54 → 5,60 mIU/dl
MC (fem)	51a	Nódulo 4,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	23% → 23%	Eutireoideo 217 ng/dl 6,8 µg/dl	< 0,03 → < 0,03 mIU/dl
MDM (fem)	44a	Nódulo 2,9x2,0cm Hipercaptante e Supressível	31% → 01%	Eutireoideo 87 ng/dl 9,2 µg/dl	1,5 → 14,9 mIU/dl
MHD (fem)	39a	Nódulo 5x3cm Hipercaptante e Autônomo	33% → 26%	Eutireoideo 153 ng/dl 12 µg/dl	0,04 → 0,08 mIU/dl
NSP (fem)	48a	Nódulo 2,8x3,0cm Hipercaptante e Supressível	42% → 03%	Eutireoideo 95 ng/dl 7,5 µg/dl	1,3 → 16,5 mIU/dl
RBS (fem)	36a	Nódulo 3,0x2,5cm Hipercaptante e Autônomo	35% → 34%	Eutireoideo 167 ng/dl 11,8 µg/dl	0,57 → 4,80 mIU/dl
RCO (fem)	37a	Nódulo 2,5x2,5cm Hipercaptante e Supressível	27% → 07%	Eutireoideo 128 ng/dl 5,8 µg/dl	1,1 → 13,3 mIU/dl
TAL (fem)	76a	Nódulo 2,5x2,2cm Hipercaptante e Supressível	22% → 05%	Eutireoideo 105 ng/dl 8,9 µg/dl	1,1 → 5,1 mIU/dl
TP (fem)	37a	Nódulo 4,5x4,3cm Hipercaptante e Supressível	46% → 06%	Eutireoideo 117 ng/dl 9,6 µg/dl	0,96 → 11,5 mIU/dl
VCS (fem)	36a	Nódulo 1,1x2,2cm Hipercaptante e Supressível	23% → 02%	Eutireoideo 101 ng/dl 5,8 µg/dl	2,7 → 33 mIU/dl

Tabela 7. Níveis basais de T3, T4 e TSH em cada tipo de nódulo hipercaptante e controles com nódulos hipocaptantes à cintilografia.

<b>Hormônios</b>	<b>Autônomos</b>	<b>Supressíveis</b>	<b>Controles</b>	<b>Kruskal-Wallis</b>
T3 (ng/dL)	153 ± 31	116 ± 22	137 ± 30	p = 0,01
T4 (µg/dL)	10,1 ± 3,7	8,3 ± 1,3	9,1 ± 1,9	NS
TSH 0'(mIU/L)	0,22 ± 0,24	1,21 ± 0,58	1,42 ± 0,87	p < 0,001
TSH 20'(mIU/L)	2,14 ± 2,56	13,64 ± 7,77	11,81 ± 6,65	p < 0,001

NS = Não Significativo

Tabela 8. Correlações entre níveis hormonais basais e TSH após estímulo com TRH com os percentuais de captação de Iodo 131 em 24h basal e após supressão com T3 nos 23 nódulos hipercaptantes.

---

	<u>Captação Basal</u>	<u>Spearman</u>	<u>Captação pós Supressão</u>	<u>Spearman</u>
<b>T3 Basal</b>	r = 0,05	NS	r = 0,56	p = 0,006
<b>T4 Basal</b>	r = 0,45	p < 0,05	r = 0,30	NS
<b>TSH Basal</b>	r = -0,20	NS	r = -0,82	p < 0,001
<b>TSH pós TRH</b>	r = -0,07	NS	r = -0,79	p < 0,001

---

NS = Não Significativo

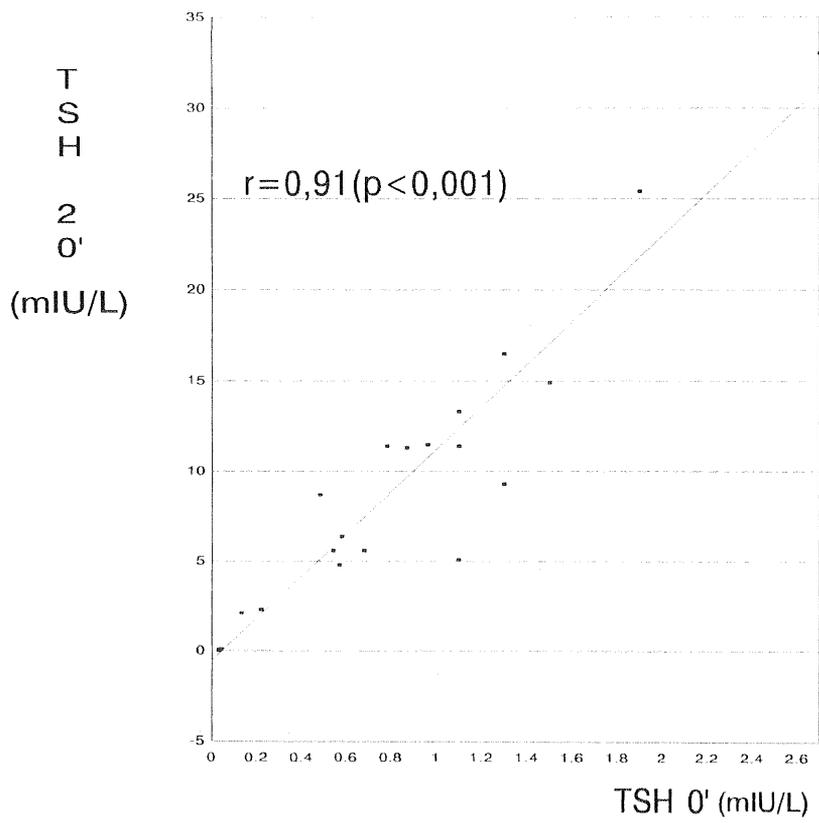


Figura 1. Correlação entre TSH basal e após TRH 200µg em nódulos hipercaptantes.

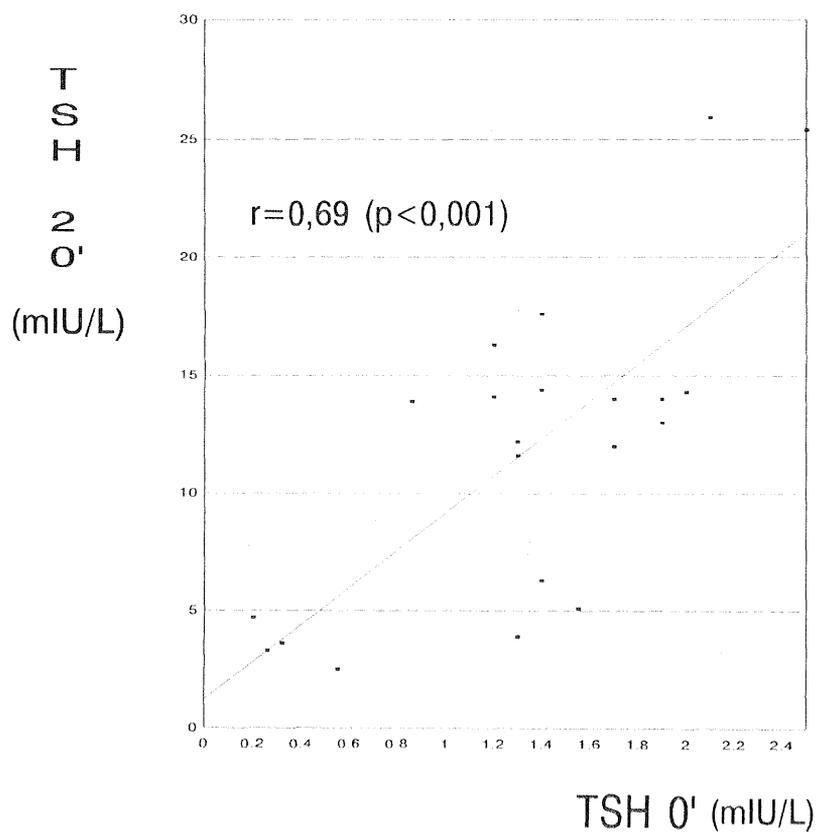


Figura 2. Correlação entre TSH basal e após TRH 200µg em nódulos hipocaptantes.

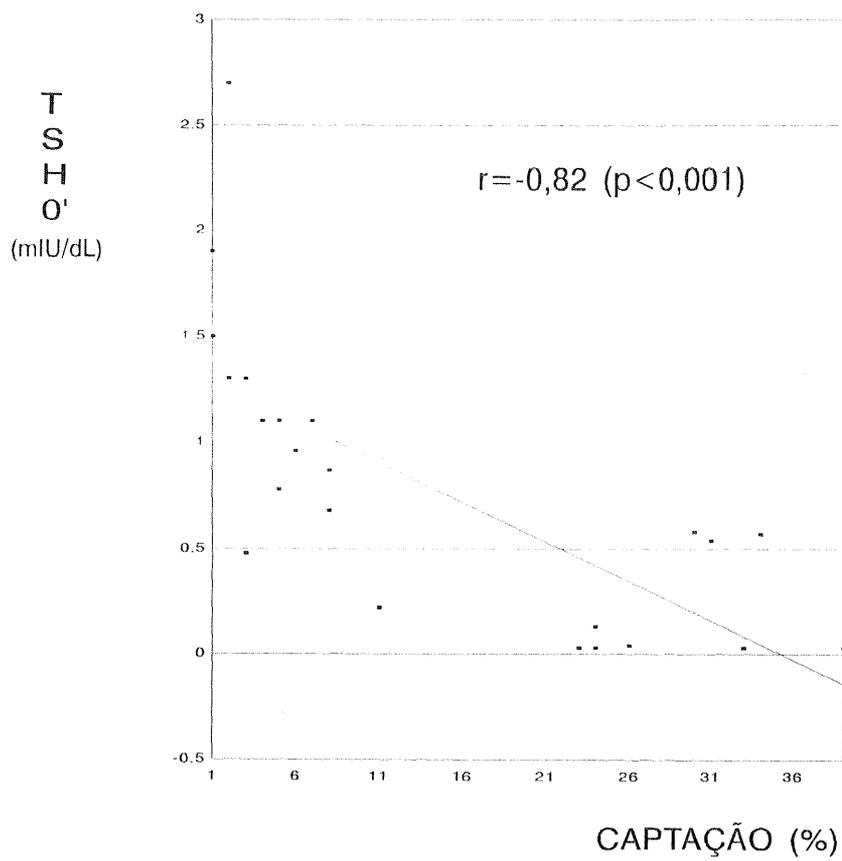


Figura 3. Correlação entre TSH basal e captação de Iodo 131 após supressão com T3.

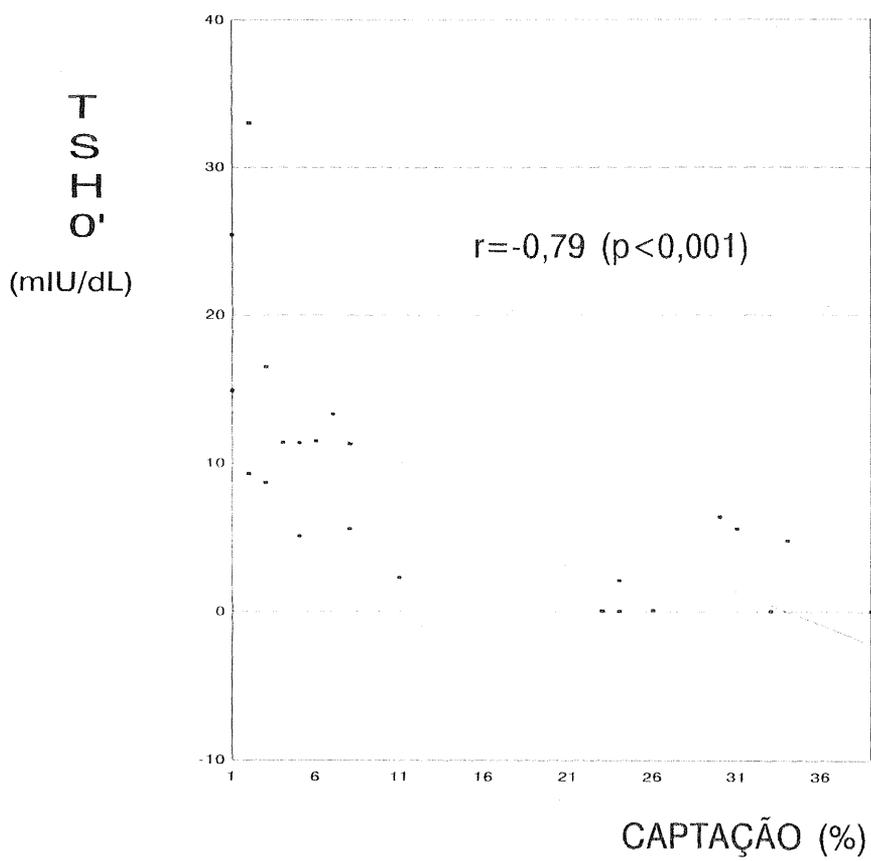


Figura 4. Correlação entre TSH após TRH 200µg e captação de Iodo 131 após supressão com T3

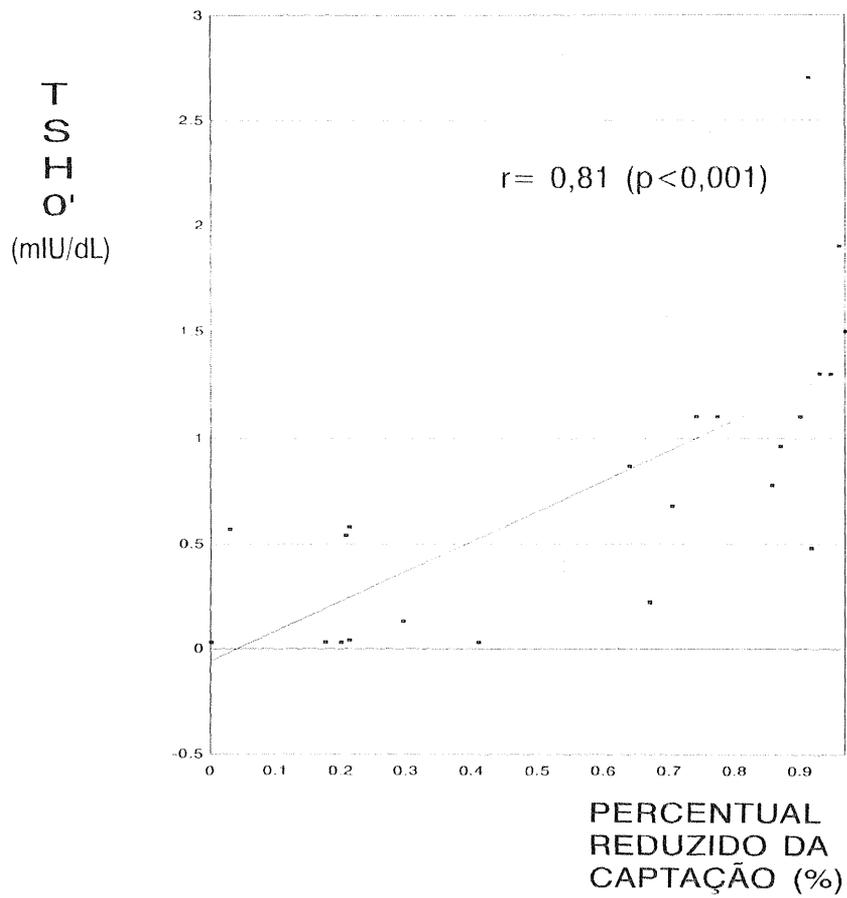


Figura 5. Correlação entre TSH basal e o percentual de redução da captação de Iodo 131 após supressão com T3

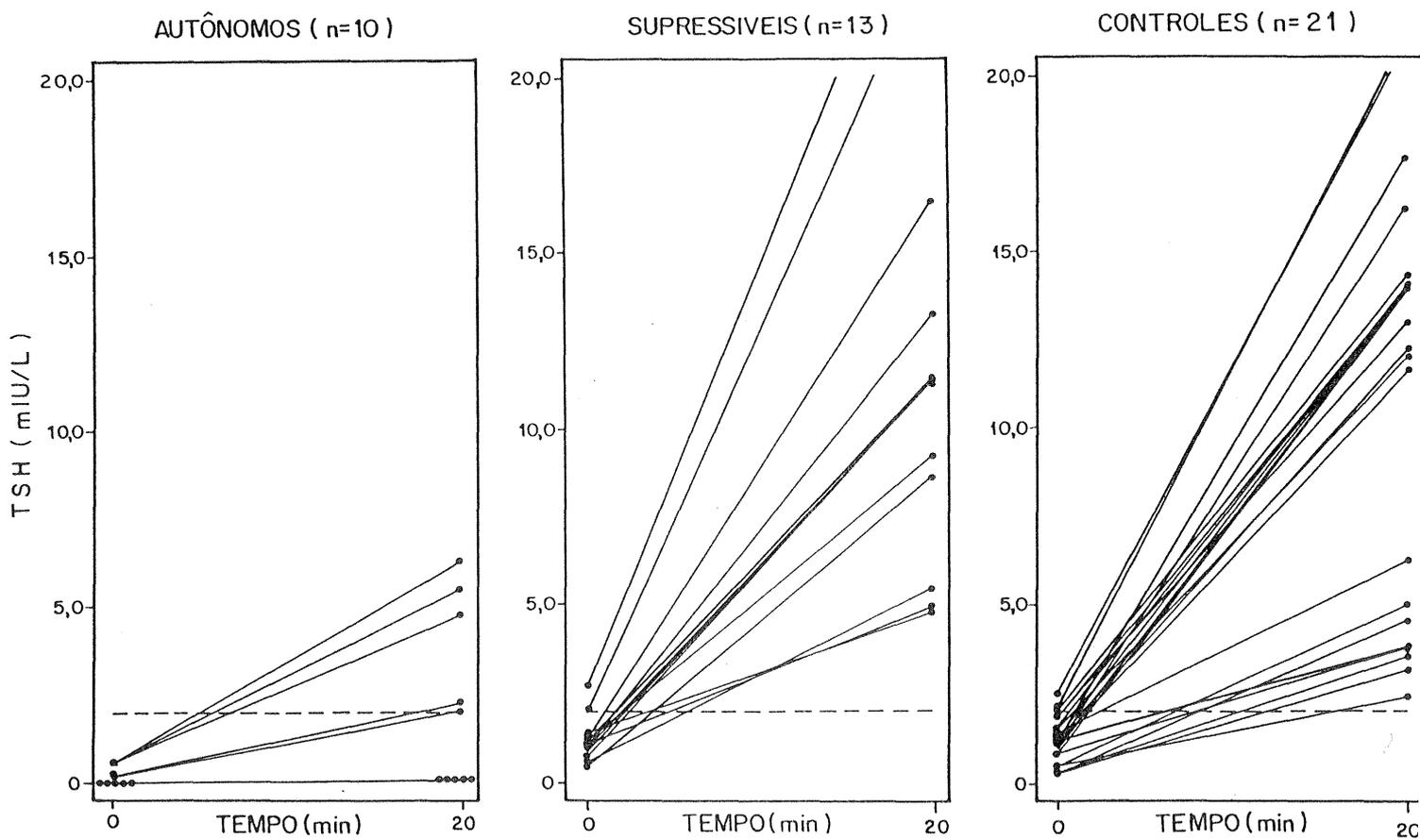


Figura 6. Evolução do TSH após estímulo com TRH 200µg em nódulos hipercaptantes autônomos e supressíveis e nódulos hipocaptantes controles

### **3.3 AVALIAÇÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E CITOPATOLÓGICOS DA PAAF NOS NSTH**

#### **3.3.1 Citopatologia de Nódulos Hipercaptantes da Tireóide**

Foi incluído nesta análise o grupo de 31 pacientes com nódulos hipercaptantes submetidos à PAAF, selecionados entre os pacientes referidos por médicos internistas ou por endocrinologistas ao ambulatório de avaliação e seguimento de nódulos de tireóide ligado ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica e ao Serviço de Endocrinologia do HCPA. A tabela 9 mostra as principais características desses 31 pacientes.

Havia 29 mulheres (19 a 79a) e 2 homens (59 e 64a) que possuíam nódulos de tireóide hipercaptantes com diâmetros entre 1,0 e 7,0cm. Em 4 ocasiões o aspirado da PAAF continha líquido de degeneração cística, configurando lesões de padrão misto. Baseado nos testes de função tireoidiana basais, 7 pacientes apresentavam TSH subnormal. Vinte e três pacientes foram submetidos ao Teste de Supressão com T3, foram diagnosticados 10 casos com autonomia funcional e 13 casos com supressibilidade.

Das 31 PAAF realizadas, foi obtido material adequado para o diagnóstico citopatológico em 25 (80,64%) pacientes. Todos esses casos sugeriam a presença de bócio colóide e nenhuma amostra apresentava evidências citopatológicas de neoplasia

maligna de tireóide ou atípias. Também não houve descrição de infiltrado linfocítico associado.

Observou-se que em 6 casos a amostra foi repetidamente (>2 vezes) insuficiente e em 4 casos, só foi possível obter material adequado na segunda PAAF. Os casos de material insatisfatório inicial corresponderam a 32,3% do total das punções realizadas, 50% das PAAF em nódulos mistos, 42,8% em pacientes com TSH subnormal, 35,7% em nódulos autônomos e 27,3% em nódulos supressíveis (NS).

Considerando-se o resultado final das várias PAAF realizadas, observa-se que os casos de material repetidamente insatisfatório corresponderam a 19,36% das amostras, mas estes ocorreram em 30% dos casos de nódulos autônomos e apenas em 7,7% dos casos de nódulos supressíveis (NS).

Tabela 9. Resultados das 31 PAAF analisadas

Nome Sexo e Idade		Cintilografia	Padrão	Estado Funcional	Citopatologia
ACP (fem)	57a	Nódulo 1,6x1,5cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
BG (fem)	41a	Nódulo 3,2cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
CASC (fem)	38a	Nódulo 2,0x1,5cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	1x Material Insatisfatório e após Negativo para células malignas
CIMP (fem)	39a	Nódulo 2,0x1,6cm Hipercaptante	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
CDR (fem)	21a	Nódulo 1,2x1,0cm Hipercaptante	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
DG (masc)	64a	Nódulo 6,0x7,0cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Hipertireoideo	Negativo para células malignas
DV (fem)	52a	Nódulo 2,4x2,0cm Hipercaptante	Sólido	Eutireoideo	2x Material Insatisfatório
EAM (fem)	70a	Nódulo 2,0cm Hipercaptante	Misto	Eutireoideo	2x Material Insatisfatório
ES (fem)	40a	Nódulo 1,4x1,3cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	3x Material Insatisfatório
FAD (fem)	44a	Nódulo 3,5x2,5cm Hipercaptante	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
FS (fem)	28a	Nódulo 2,8x2,2cm Hipercaptante e Supressível	Misto	Eutireoideo	Negativo para células malignas
FTPM (fem)	51a	Nódulo 1,5cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	1x Material Insatisfatório e após Negativo para células malignas
HMC (fem)	30a	Nódulo 1,9x1,2cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
IFW (fem)	44a	Nódulo 3,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
ISA (fem)	43a	Nódulo 3,5x3,5cm Hipercaptante	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
IP (fem)	42a	Nódulo 3,0x2,8cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas

Tabela 9. Resultados das 31 PAAF analisadas (cont.)

Nome Sexo e Idade		Cintilografia	Padrão	Estado Funcional	Citopatologia
JPV (fem)	26a	Nódulo 4,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Misto	Eutireoideo	Negativo para células malignas
LJAS (masc)	59a	Nódulo 3,6x3,5cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
LLS (fem)	42a	Nódulo 2,5x2,3cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
MC (fem)	31a	Nódulo 4,0x3,3cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	2x Material Insatisfatório
MC (fem)	51a	Nódulo 4,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	2x Material Insatisfatório
MDM (fem)	44a	Nódulo 2,9x2,0cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	1x Material Insatisfatório e após Negativo para células malignas
MHD (fem)	39a	Nódulo 5,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	2x Material Insatisfatório
MSR (fem)	53a	Nódulo 2,0x2,0cm Hipercaptante	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
NSP (fem)	48a	Nódulo 2,8x3,0cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
RBS (fem)	36a	Nódulo 3,0x2,5cm Hipercaptante e Autônomo	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
RCO (fem)	37a	Nódulo 2,5x2,5cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
SZF (fem)	19a	Nódulo 3,7x2,4cm Hipercaptante	Misto	Eutireoideo	1x Material Insatisfatório e após Negativo para células malignas
TAL (fem)	76a	Nódulo 2,5x2,2cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
TP (fem)	37a	Nódulo 4,5x4,3cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas
VCS (fem)	36a	Nódulo 1,1x2,2cm Hipercaptante e Supressível	Sólido	Eutireoideo	Negativo para células malignas

### **3.3.2 Histopatologia de Nódulos Hipercaptantes da Tireóide e sua correlação com a citopatologia.**

Foram incluídos nesta análise dois grupos de pacientes selecionados por meios distintos. O primeiro grupo foi constituído por 9 pacientes selecionados dentre os 342 submetidos à tireoidectomia, de janeiro de 1987 a dezembro de 1993, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por apresentarem nódulo hipercaptante à cintilografia e terem realizado PAAF como parte da avaliação pré-operatória. O segundo grupo foi constituído por 7 pacientes selecionados dentre os 31 encaminhados ao ambulatório de avaliação e seguimento de nódulos de tireóide, de outubro de 1993 a fevereiro de 1995, para avaliação de bócio nodular, por apresentarem nódulo hipercaptante à cintilografia, terem sido submetidos à PAAF e sido, subseqüentemente, tireoidectomizados. A Tabela 10 mostra as principais características desses 16 pacientes.

O estudo histopatológico destes 16 pacientes evidenciou 1 (6,25%) caso de carcinoma papilar, 3 (18,75%) casos de adenoma folicular e 12 (75%) casos de bócio colóide.

Havia 6 casos de nódulos autônomos e, destes, 4 eram casos de bócio colóide e 2 eram adenomas foliculares. Havia 6 casos de NSTH supressíveis e, destes, havia um caso de carcinoma papilar, um caso de adenoma e 4 casos de bócio colóide. Havia 4 pacientes que não foram avaliados quanto à presença de autonomia.

Portanto, não houve nenhum caso de carcinoma em nódulo autônomo e o teste de supressão não foi capaz de distinguir adenomas de bócios colóides, pois ambos podem se comportar de forma autônoma.

Das 16 PAAF realizadas antes da cirurgia, 13 (81,25%) pacientes obtiveram material adequado para o diagnóstico citopatológico: 3 (23,08%) amostras apresentavam evidências citopatológicas de neoplasia maligna de tireóide ou atipias e 10 (76,92%) sugeriam benignidade. Entre os 3 casos de citopatologia positiva, houve 1 caso de carcinoma papilar e 1 caso de adenoma folicular considerados como neoplasia. Também houve 1 (33,3%) caso operado por apresentar atipias o qual não foi confirmado como neoplásico pelo exame histopatológico, configurando uma especificidade de 90,0% (IC = 73,7 a 100%). Houve 1 (10%) caso de adenoma folicular entre os 10 pacientes operados por outros motivos que não a citopatologia, configurando uma sensibilidade de 66,67% (IC = 35,3 a 98,0%). Vide Tabela 11, para os dados de valor preditivo e acurácia.

Tabela 10. Resultados das 16 tireoidectomias analisadas.

Nome Sexo e Idade		Cintilografia	Citopatologia	Histopatologia	Motivo da Cirurgia
AP (fem)	76a	Nódulo 5,5x3,5cm Hipercaptante	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Sintomas Compressivos
ARS (fem)	19a	Nódulo 1,2cm Hipercaptante	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Sintomas Compressivos
BD (masc)	44a	Nódulo 2,7x1,6cm Hipercaptante	Negativo para células malignas com Atípias	Bócio Colóide	Citopatologia Sugestiva de Atípias
BG (fem)	41a	Nódulo 3,2cm Hipercaptante e Supressível	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Estética
FS (fem)	28a	Nódulo 2,2x2,8cm Hipercaptante e Supressível	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Aumento de Volume Nodular no Seguimento
IFW (fem)	44a	Nódulo 3,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Negativo para células malignas	Adenoma Folicular	Hipertireoidismo
JPV (fem)	26a	Nódulo 4,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Hipertireoidismo
MC (fem)	31a	Nódulo 4,0x3,3cm Hipercaptante e Autônomo	Material Insatisfatório	Bócio Colóide	Estética
MHD (fem)	39a	Nódulo 5,0x3,0cm Hipercaptante e Autônomo	Material Insatisfatório	Adenoma Folicular	Hipertireoidismo
MJM (fem)	37a	Nódulo 5,0x5,0cm Hipercaptante e Supressível	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Sintomas Compressivos
MM (fem)	57a	Nódulo 5,5x4,0cm Hipercaptante e Autônomo	Material Insatisfatório	Bócio Colóide	Hipertireoidismo
NR (fem)	33a	Nódulo 1,0x1,0cm Hipercaptante e Supressível	Compatível com Neoplasia Papilar	Carcinoma Papilar	Citopatologia Sugestiva de Neoplasia Papilar
NRR (fem)	47a	Nódulo 3,0x1,5cm Hipercaptante e Supressível	Compatível com Neoplasia Folicular	Adenoma Folicular	Citopatologia Sugestiva de Neoplasia Folicular
SLCP (fem)	50a	Nódulo 3,0x1,3cm Hipercaptante	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Sintomas Compressivos
SS (fem)	44a	Nódulo 6,0x5,0cm Hipercaptante e Autônomo	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Sintomas Compressivos
TP (fem)	37a	Nódulo 4,5x4,3cm Hipercaptante e Supressível	Negativo para células malignas	Bócio Colóide	Sintomas Compressivos

Tabela 11. Resultados do exame citopatológico em 13 pacientes tireoidectomizados.

	<b>Histopatologia Positiva</b>	<b>Histopatologia Negativa</b>
<b>Citopatologia Positiva</b>	2	1
<b>Citopatologia Negativa</b>	1	9

<b>Sensibilidade:</b>	<b>66,7%</b>
<b>Especificidade:</b>	<b>90,0%</b>
<b>Valor Preditivo +:</b>	<b>66,6%</b>
<b>Valor Preditivo -:</b>	<b>90,0%</b>
<b>Acurácia:</b>	<b>84,6%</b>

### **3.4 RESULTADOS OBTIDOS EM 228 PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS E, DESSES, 181 SUBMETIDOS À PAAF ANTES DA CIRURGIA NO HCPA.**

Procurou-se definir o que ocorreria se os pacientes fossem inicialmente submetidos à PAAF e obtivessem um resultado do citopatológico sugestivo de neoplasia folicular, pois somente estes pacientes deveriam seguir para a cintilografia segundo o fluxograma que inicia pela PAAF (item 2.5.2). A questão a ser resolvida é se a cintilografia realizada apenas neste subgrupo identificará a maioria dos nódulos únicos hipercaptantes e autônomos. Para resolver esta questão, procurou-se definir os diagnósticos histológicos encontrados em pacientes que obtivessem um resultado do citopatológico sugestivo de neoplasia folicular. Também procurou-se definir o percentual de pacientes com nódulos hipercaptantes em cada diagnóstico histológico respectivo, em especial, nos bócios colóides e nos adenomas foliculares.

Em 342 pacientes submetidos à cirurgia de tireóide, no período de janeiro de 1987 a dezembro de 1993, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, havia 228 casos de bócio uninodular. Nestes, 181 pacientes foram submetidos à PAAF antes da cirurgia. Observou-se que o diagnóstico citopatológico de evidência de neoplasia maligna ocorreu em 17,1% dos casos (n=31); benignidade, em 38,1% dos casos (n=69); amostra insuficiente para o diagnóstico em 23,8%, dos casos (n=43) e amostra com características sugestivas de neoplasia, em 21,0% dos casos (n=38). Neste último grupo de 21,0% (n=38), o exame histopatológico evidenciou carcinomas em 14 casos (7,7% do total de 181 pacientes submetidos à PAAF), adenomas em 14 casos (7,7% do total),

bócios colóides em 9 casos (5% do total) e tireoidite em 1 caso (0,6% do total). Ver Figura 7.

Nas 228 tireoidectomias por bócio uninodular, o estudo histopatológico evidenciou 131 casos de bócio colóide (57,5%), 37 casos de adenoma (16,2%), 52 casos de carcinoma (22,8%) e 8 casos de tireoidite (3,5%). Ver Figura 7.

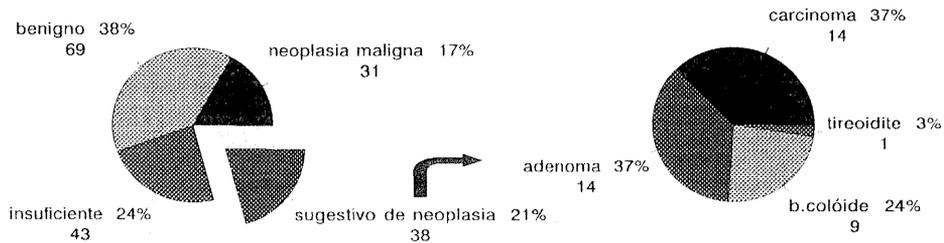
Como foi descrito no item 3.3.2, a tireoidectomia dos 16 nódulos hipercaptantes evidenciou que 18,75% eram adenomas (3/16), 75% eram bócios colóides (12/16) e 6,25% eram carcinoma papilar (1/16), não havia nenhum caso de carcinoma folicular. Ver Figura 7.

A partir desses dados, formulou-se a hipótese de que, se 19,9% dos nódulos únicos submetidos a cintilografia (item 3.1) são hipercaptantes e destes 18,75% são adenomas (item 3.3.2), então cerca de 3,73% dos nódulos únicos são adenomas hipercaptantes. Da mesma forma, se 75% dos nódulos hipercaptantes são bócios colóides, então cerca de 14,93% dos nódulos únicos são bócios colóides hipercaptantes.

Como foi descrito acima, 16,2% dos nódulos analisados nas 228 tireoidectomias por bócio uninodular eram casos de adenoma e estimou-se que 3,73% dos nódulos únicos seriam adenomas hipercaptantes. Logo, imagina-se que 23% (3,73/16,2) dos adenomas são hipercaptantes à cintilografia. Também, 57,5% dos nódulos analisados nas 228 tireoidectomias eram casos de bócio colóide e estimou-se

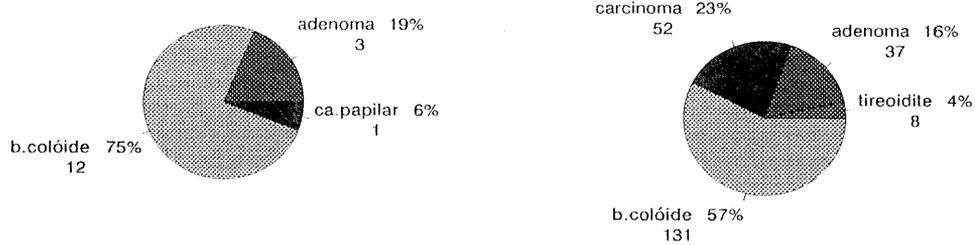
que 14,93% dos nódulos únicos seriam colóides e hipercaptantes. Logo, imagina-se que 25,9% (14,93/57,5) dos bócios colóides são hipercaptantes à cintilografia.

Retornando-se aos resultados do estudo histopatológico nos 21% (n=38) de nódulos com características citopatológicas sugestivas de neoplasia folicular das 181 PAAF realizadas, extrapolou-se que, nos 7,7% (n=14) de casos de carcinoma e no único (0,6%) caso de tireoidite, a cintilografia evidenciaria lesões hipocaptantes em todos, que nos 7,7% (n=14) de casos de adenoma, a cintilografia evidenciaria lesões hipercaptantes em 23% destes, ou seja, 1,8% do total de pacientes, e que, nos 5% (n=9) de casos de bócio colóide, a cintilografia evidenciaria lesões hipercaptantes em 25,9% destes, ou seja 1,3% do total. Portanto, somente 3,1% do total de casos teriam uma citopatologia com características sugestivas de neoplasia e seriam hipercaptantes à cintilografia realizada posteriormente. Este percentual é bastante inferior aos 19,9% de casos de nódulos hipercaptantes descritos no item 3.1. Esta inferência é corroborada pelos achados descritos no item 3.3.1, onde nenhuma das 31 PAAF realizadas em NSTH evidenciou uma citopatologia com características sugestivas de neoplasia.



Citopatologia nas 181 PAAF realizadas nos 228 casos de tireoidectomia

Histopatologia nos 38 casos com citopatologia sugestiva de neoplasia



Histopatologia nos 16 casos de nódulos hipercaptantes

Histopatologia nas 228 tireoidectomias

Figura 7. Resultados da PAAF e histopatologia nas 228 tireoidectomias por bócio uninodular realizadas no HCPA entre 1987 e 1993 e nos 16 nódulos hipercaptantes operados

### **3.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DAS ALTERNATIVAS DE FLUXOGRAMAS DIAGNÓSTICOS NA AVALIAÇÃO DOS NST**

#### **3.5.1 Resultados encontrados nos bócio uninodulares frente aos diferentes exames realizados**

Para elaboração de fluxogramas do diagnóstico diferencial do NST foram utilizados os dados descritos anteriormente e a seguir resumidos. Assumiram-se duas premissas que serão utilizadas nos fluxogramas. A primeira, de que pacientes que obtivessem material repetidamente (mais de duas vezes) insuficiente à PAAF seriam submetidos à cirurgia. A segunda, que pacientes com diagnóstico citológico de benignidade receberiam tratamento supressivo.

Como foi descrito no item 3.1 - “EXAMES DE CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE”, 19,9% das cintilografias realizadas entre os bócio uninodulares evidenciaram casos de nódulos hipercaptantes.

Como foi descrito no item 3.1 - “EXAMES DE CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE” e no 3.2 - “AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO NSTH: COMPARAÇÃO DO TSH BASAL E APÓS ESTÍMULO COM TRH PELO MÉTODO FLUROIMUNOMÉTRICO COM O TESTE DE SUPRESSÃO E CORRELAÇÃO ENTRE TSH, BASAL E APÓS TRH” foram autônomos, respectivamente, 50% (7/14) e 43,5% (10/23) dos pacientes que, tendo um bócio uninodular hipercaptante à

cintilografia, realizaram um teste de supressão. Utilizando a média ponderada, estima-se que, pelo menos 45,9% dos nódulos hipercaptantes seriam autônomos.

Como foi descrito no item 3.3 - “AVALIAÇÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E CITOPATOLÓGICOS DA PAAF NOS NSTH”, 30% das PAAF realizadas nos NSTH resultaram em material repetidamente insuficiente para o diagnóstico citopatológico e estes pacientes teriam sido submetidos à cirurgia. Cerca de 70% resultaram em material compatível com bócio colóide e estes pacientes teriam sido inadequadamente submetidos a um tratamento supressivo se não tivessem sido identificados pela cintilografia.

Como foi descrito no item 3.4 “RESULTADOS OBTIDOS EM 228 PACIENTES TIREOIDECTOMIZADOS E DESSES 181 SUBMETIDOS A PAAF ANTES DA CIRURGIA NO HCPA”, analisando-se os resultados do exame histológico dos pacientes com um resultado citopatológico sugestivo de neoplasia folicular e extrapolando o comportamento cintilográfico destes, observa-se que somente 3,2% dos casos de nódulos únicos teriam uma citopatologia com características sugestivas de neoplasia e seriam hipercaptantes à cintilografia realizada posteriormente.

Foram utilizados os dados analisados no item 3.2 “AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO NSTH: COMPARAÇÃO DO TSH BASAL E APÓS ESTÍMULO COM TRH PELO MÉTODO FLUROIMUNOMÉTRICO COM O TESTE DE SUPRESSÃO E CORRELAÇÃO ENTRE TSH BASAL E APÓS TRH” para estimar a sensibilidade e especificidade do TSH basal pelo método fluoroimunométrico (Delfia<sup>®</sup>) no diagnóstico

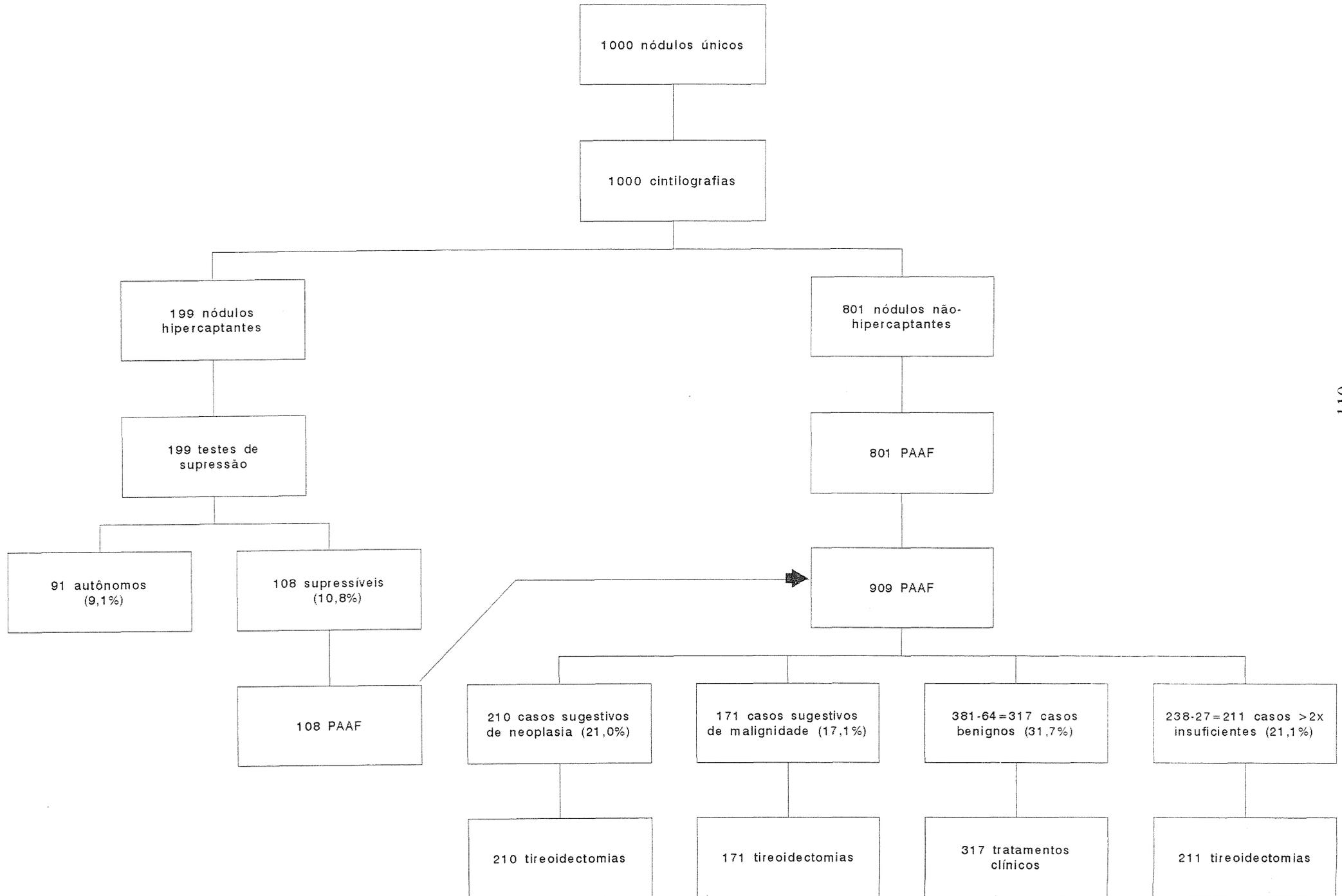
de autonomia. Foram calculadas a sensibilidade e a especificidade do TSH em dois pontos de corte: TSH<0,3mIU/L (limite inferior do normal) e TSH<0,6mIU/L (ponto abaixo do qual a sensibilidade para diagnóstico de autonomia foi de 100%). Portanto, considerando-se o teste de supressão como padrão-ouro do diagnóstico de autonomia em casos de bócio nodular hipercaptante, observa-se que a presença de um TSH <0,6mIU/L e um TSH <0,3mIU/L são exames com uma sensibilidade de, respectivamente, 100% e 70%, e uma especificidade de, respectivamente, 83,8% e 91,9% no presente estudo.

### **3.5.2 Fluxogramas de diagnóstico e tratamento do NST**

Foram elaborados 6 fluxogramas de diagnóstico diferencial para 1000 pacientes teóricos com nódulo único que se apresentassem sem nenhum exame prévio realizado, em base nos dados obtidos como descrito acima. Cada fluxograma começa pela seleção inicial de um exame diagnóstico: cintilografia, PAAF ou TSH. Atente-se para o fato de que 2 grupos devem ser identificados. O primeiro consiste em cerca de 5 a 10% dos pacientes com NST que contêm tecido neoplásico maligno. O segundo consiste em cerca de 9% dos pacientes com NST autônomos, cujo risco de malignidade é mínimo.

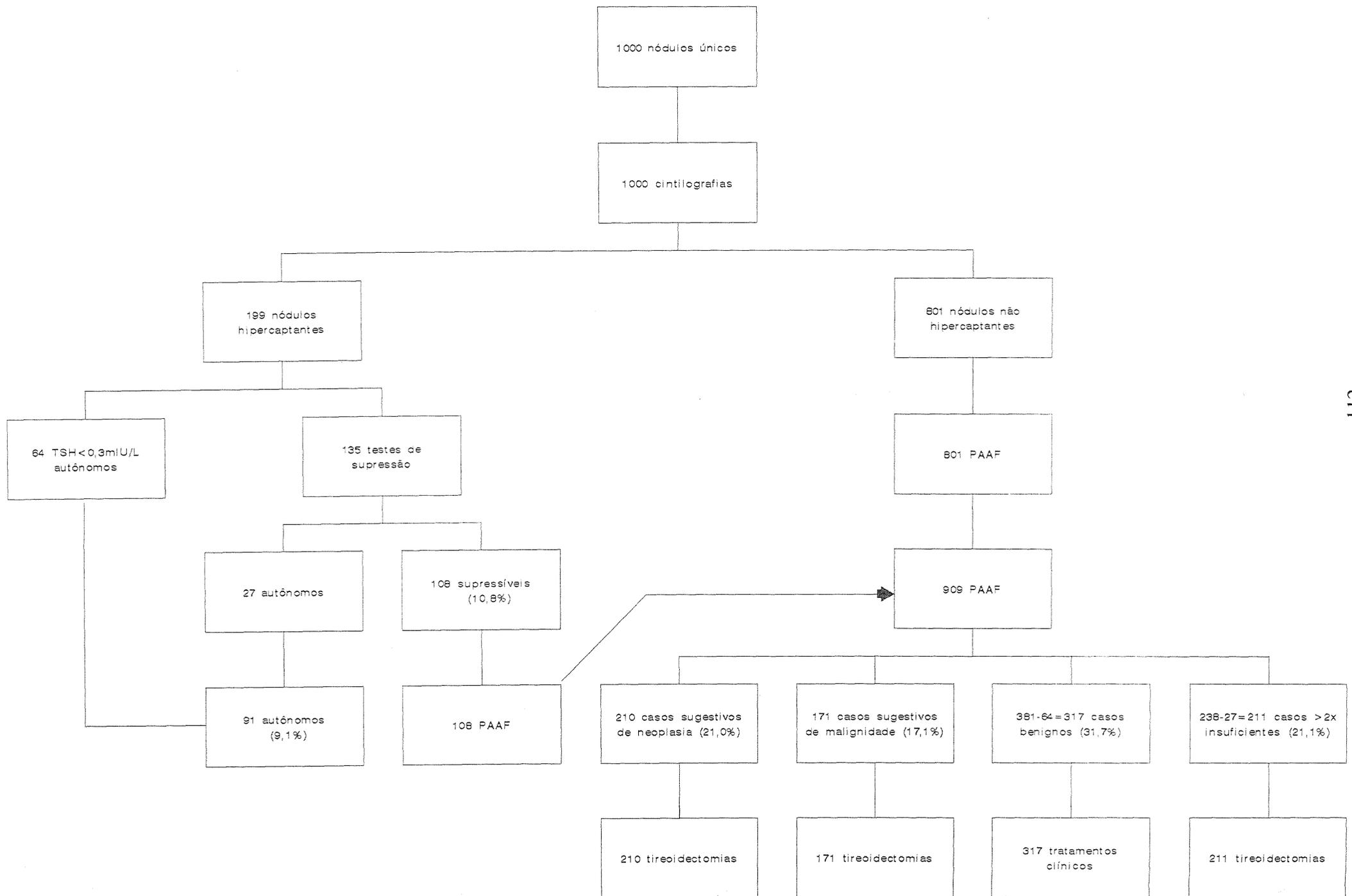
O primeiro fluxograma é descrito como seleção inicial pela cintilografia de tireóide e inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos e cintilografia em 1000 pacientes teóricos. Os 199 pacientes com nódulos hipercaptantes são submetidos ao teste de supressão e os 801 pacientes com nódulos não-hipercaptantes submetem-se à PAAF. Os 91 pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os 108 pacientes com nódulos supressíveis se submetem à PAAF. Os resultados da PAAF são classificados como malignos (171), suspeitos (210), benignos (381 menos os 64 casos identificados como autônomos = 317) e insuficientes (238 menos os 27 casos identificados como autônomos = 211). Os 211 pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos sugestivos de malignidade (171), suspeitos (210) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente (211) são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente conforme a patologia diagnosticada não é considerado. Os 317 pacientes com nódulos benignos são submetidos a tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH). Ver Fluxograma 1.

# Fluxograma 1. Seleção inicial pela cintilografia.



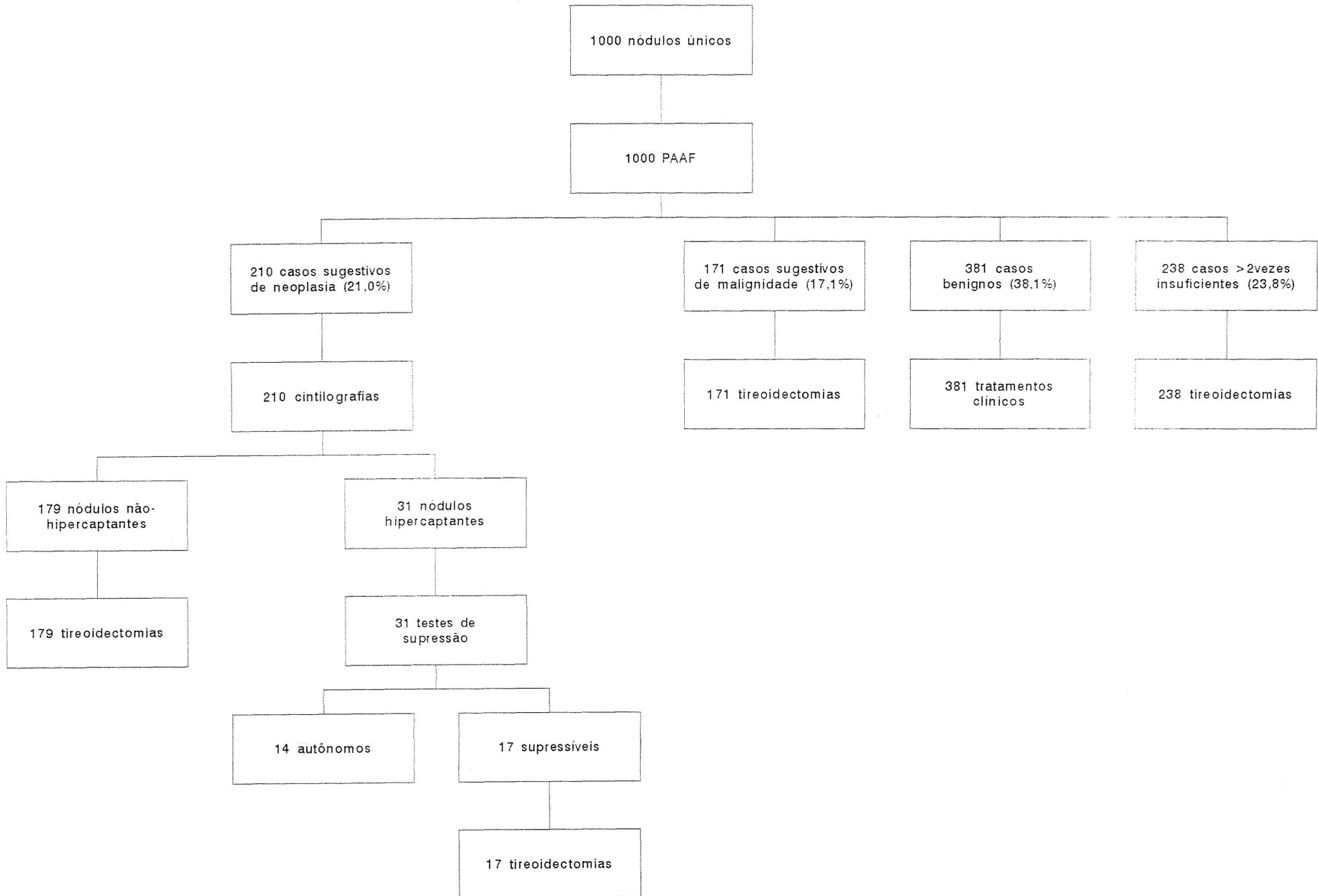
O segundo fluxograma é descrito como seleção inicial pela cintilografia de tireóide e provas funcionais (TSH). Este inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos e cintilografia em 1000 teóricos pacientes. Os 199 pacientes com nódulos hipercaptantes são avaliados conforme o TSH basal. Os 64 pacientes com TSH subnormal ( $<0,3\text{mIU/L}$ ) e cintilografia, demonstrando um nódulo hipercaptante, são considerados autônomos. Os 135 pacientes com TSH basal  $>0,3\text{mIU/L}$  são submetidos ao teste de supressão e os 801 pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos à PAAF. O teste de supressão identifica 27 outros casos de autonomia. Os 91 pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os 108 pacientes com nódulos diagnosticados como supressíveis são submetidos à PAAF. Os resultados da PAAF são classificados como malignos (171), suspeitos (210), benignos (381 menos os 64 casos identificados como autônomos = 317) e insuficientes (238 menos os 27 casos identificados como autônomos = 211). Os 211 pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos sugestivos de malignidade (171), suspeitos (210) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente (211) são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente, conforme a patologia diagnosticada, não é considerado. Os 317 pacientes com nódulos benignos são submetidos a tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH). Ver Fluxograma 2.

Fluxograma 2. Seleção inicial por cintilografia e TSH < 0,3 mIU/L.



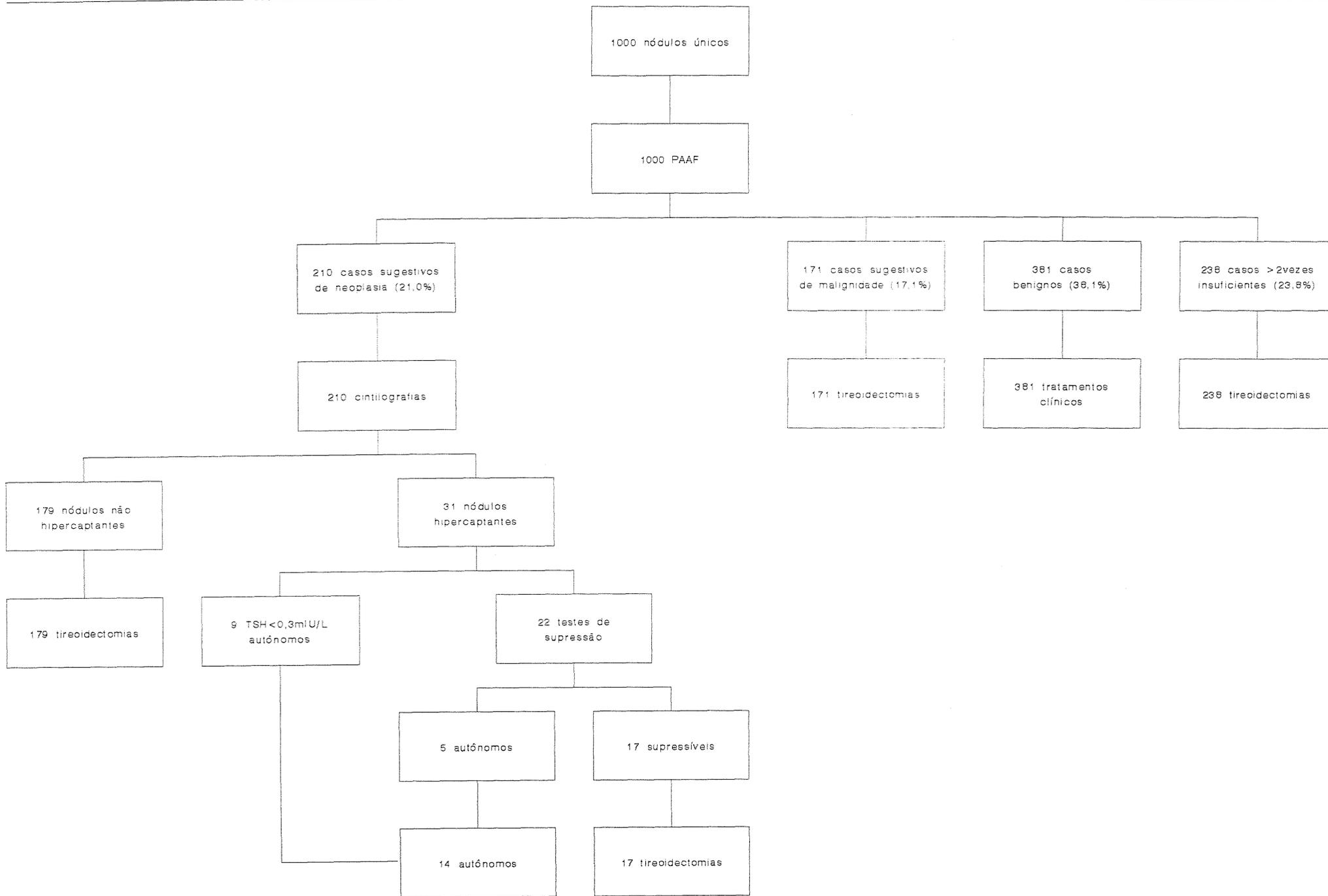
O terceiro fluxograma é descrito como seleção inicial pela PAAF e inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos e PAAF em 1000 teóricos pacientes. Os resultados da PAAF são classificados como sugestivo de malignidade (171), suspeitos (210), benignos (381) e insuficientes (238). Os pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os 210 pacientes com nódulos suspeitos são submetidos à cintilografia. Os 31 pacientes com nódulos hipercaptantes são submetidos ao teste de supressão e os 179 pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos à cirurgia. Os 14 pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os 17 pacientes com nódulos diagnosticados como supressíveis são submetidos à cirurgia. Portanto, os pacientes com nódulos sugestivos de malignidade (171), suspeitos não-autônomos (196) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente (238) são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente conforme a patologia diagnosticada não é considerado. Os 381 pacientes com nódulos benignos são submetidos a tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH). Neste último grupo devem estar cerca de 77 pacientes com nódulos benignos, mas autônomos, que seriam inadequadamente submetidos a tratamento supressivo. Ver Fluxograma 3.

### Fluxograma 3. Seleção inicial pela PAAF.



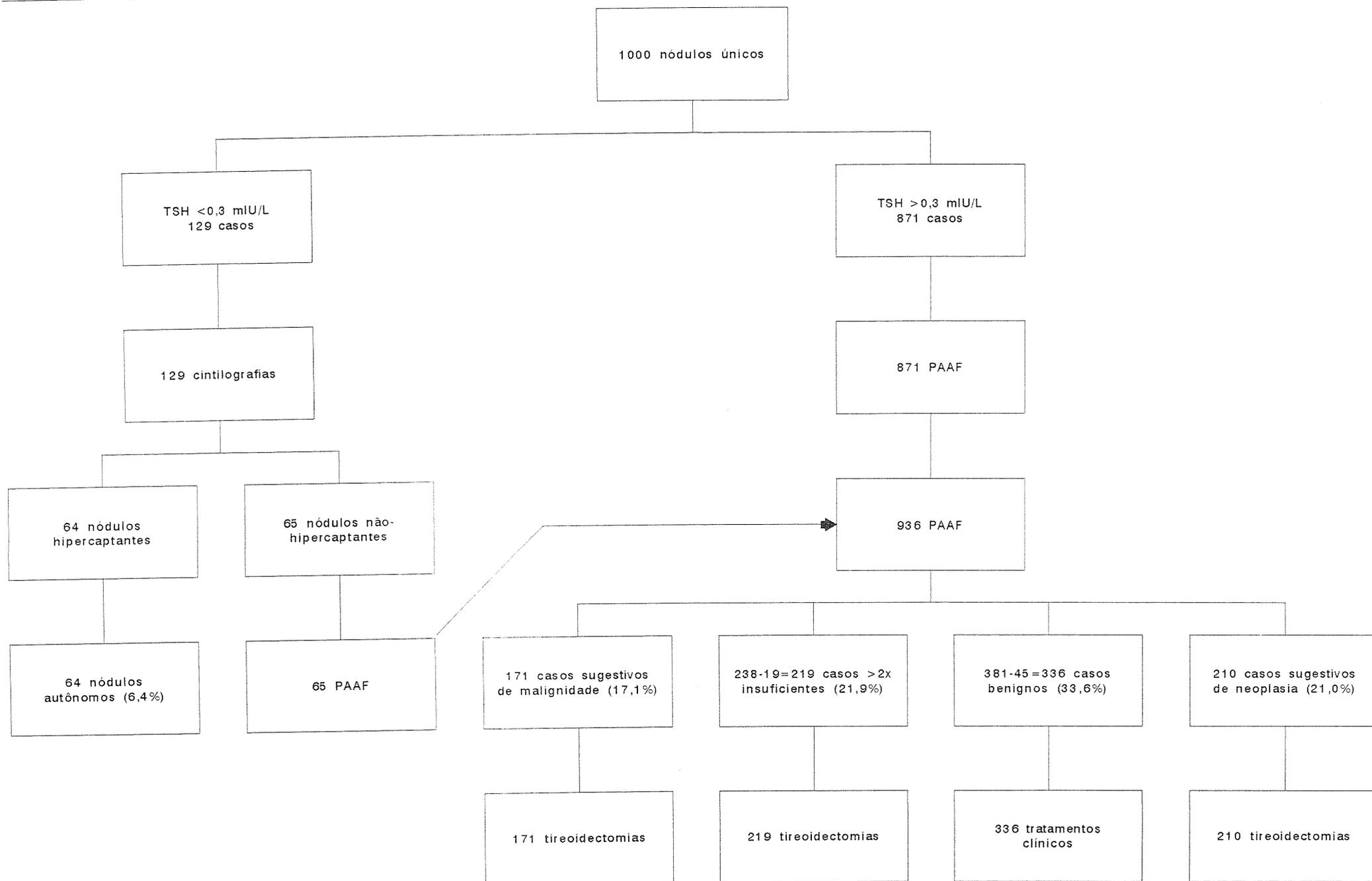
O quarto fluxograma é descrito como seleção inicial pela PAAF e auxiliado pelas provas funcionais (TSH). Este inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos e PAAF em 1000 pacientes teóricos. Os resultados da PAAF são classificados como sugestivo de malignidade (171), suspeitos (210), benignos (381) e insuficientes (238). Os pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os 210 pacientes com nódulos suspeitos são submetidos a cintilografia. Os 31 pacientes com nódulos hipercaptantes são avaliados conforme o TSH basal. Os 9 pacientes com TSH subnormal ( $<0,3\text{mIU/L}$ ) e cintilografia demonstrando um nódulo hipercaptante são considerados autônomos. Os 22 pacientes com TSH basal  $>0,3\text{mIU/L}$  são submetidos ao teste de supressão e os 179 pacientes com nódulos não-hipercaptantes são submetidos à cirurgia. O teste de supressão identifica 5 outros casos de autonomia. Os 14 pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os 17 pacientes com nódulos diagnosticados como supressíveis são submetidos à cirurgia. Portanto, os pacientes com nódulos sugestivos de malignidade (171), suspeitos não-autônomos (196) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente (238) são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente, conforme a patologia diagnosticada, não é considerado. Os 381 pacientes com nódulos benignos são submetidos ao tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH). Neste último grupo devem estar cerca de 77 pacientes com nódulos benignos, mas autônomos, que seriam inadequadamente submetidos a tratamento supressivo. Ver Fluxograma 4.

Fluxograma 4. Seleção inicial pela PAAF, auxiliada por TSH < 0,3 mIU/L



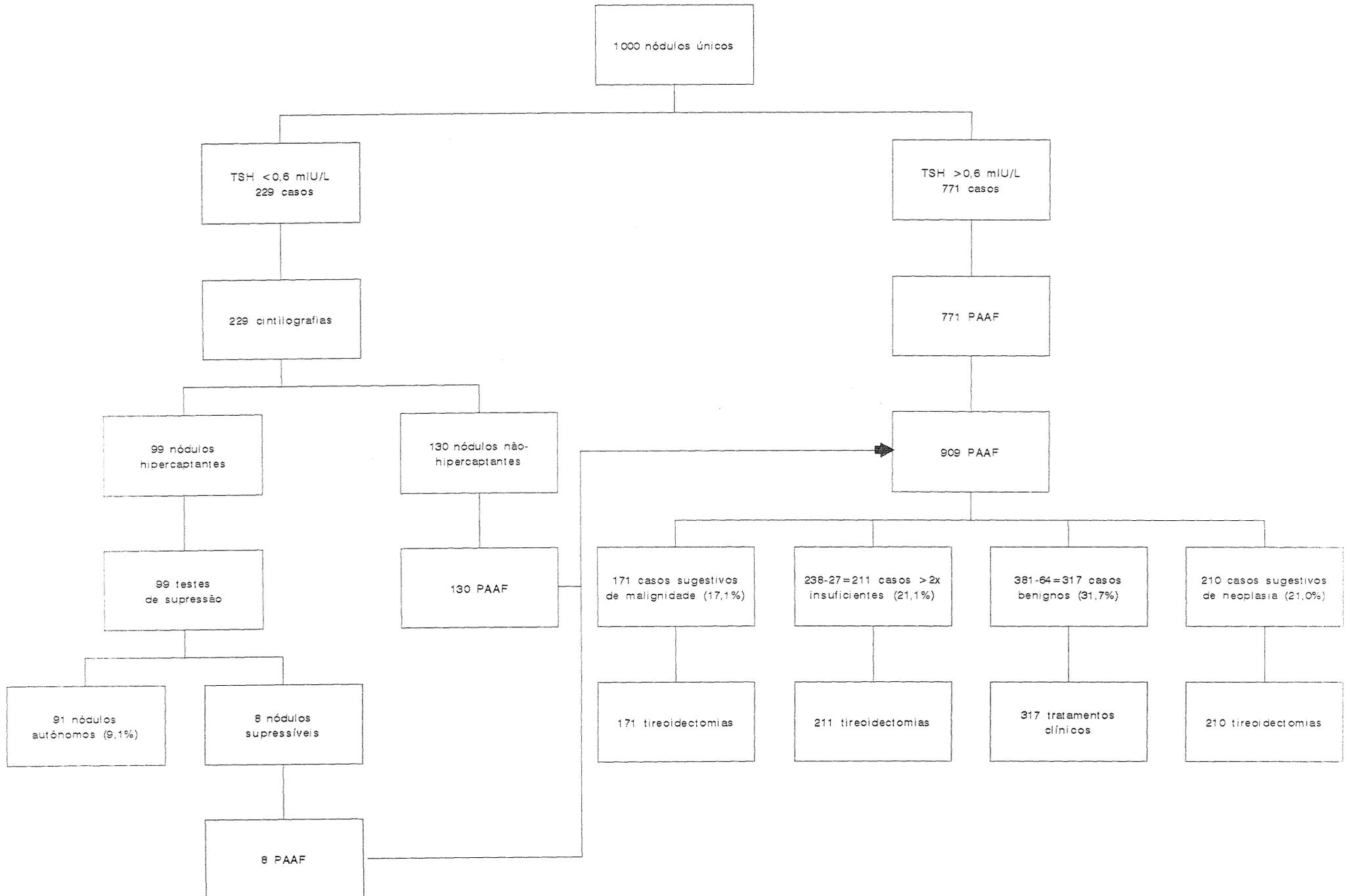
O quinto fluxograma é descrito como seleção inicial pelo TSH ou Proposição 1. Inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH) e pesquisa de anticorpos antitireoidianos em 1000 pacientes teóricos. O TSH seria  $<0,3$  mIU/L em cerca de 70% dos 91 nódulos autônomos (64 casos), 0% dos 108 NSTH supressíveis e cerca de 8,1% dos 801 NST não-hipercaptantes (65 casos). Neste primeiro grupo o próximo exame solicitado seria uma cintilografia. Haveria 64 pacientes com NSTH. A presença de um TSH  $<0,3$  mIU/L mais a de um nódulo hipercaptante à cintilografia tornam praticamente desnecessária a confirmação de autonomia pelo teste de supressão. Estes 64 pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os 65 pacientes com NST não-hipercaptantes seriam submetidos à PAAF. Também, os 871 pacientes com TSH  $>0,3$  mIU/L seriam submetidos à PAAF. Nas 936 PAAF realizadas, os resultados seriam classificados como sugestivo de malignidade (171), suspeitos (210), benignos (381 menos os 45 casos identificados como autônomos = 336) e insuficientes (238 menos os 19 casos identificados como autônomos = 219). Os 219 pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos sugestivos de malignidade (171), suspeitos (210) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente (219) são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente, conforme a patologia diagnosticada, não é considerado. Os 336 pacientes com nódulos benignos são submetidos a tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH). Neste último grupo devem estar cerca de 27 pacientes com nódulos benignos, mas autônomos, que seriam inadequadamente submetidos a tratamento supressivo. Ver Fluxograma 5.

Fluxograma 5. Seleção inicial pelo TSH <0,3 mIU/L.



O sexto fluxograma é descrito como seleção inicial pelo TSH ou Proposição 2. Inicia com provas funcionais basais (T4 e TSH) e pesquisa de anticorpos antitireoidianos em 1000 teóricos pacientes. O TSH seria  $<0,6\text{mIU/L}$  em cerca de 100% dos 91 nódulos autônomos (91 casos), 7,7% dos 108 NSTH supressíveis (8 casos) e cerca de 16,2% dos 801 NST não-hipercaptantes (130 casos). Neste primeiro grupo, o próximo exame solicitado seria uma cintilografia. Haveria 99 pacientes com NSTH que seriam submetidos ao teste de supressão. Os 91 pacientes com nódulos diagnosticados como autônomos reconsultariam após 1 ano com provas funcionais basais (T4 e TSH). Os 8 pacientes com NSTH supressíveis seriam submetidos à PAAF. Os 130 pacientes com NST não-hipercaptantes seriam submetidos à PAAF. Também, os 771 pacientes com TSH  $>0,6\text{mIU/L}$  seriam submetidos à PAAF. Nas 909 PAAF realizadas, os resultados da seriam classificados como sugestivo de malignidade (171), suspeitos (210), benignos (381 menos os 64 casos identificados como autônomos = 317) e insuficientes (238 menos os 27 casos identificados como autônomos = 211). Os 211 pacientes cuja PAAF obteve material insuficiente são repuncionados. Os pacientes com nódulos sugestivos de malignidade (171), suspeitos (210) e cuja PAAF obteve material repetidamente insuficiente (211) são submetidos à cirurgia e reconsultam após esta com provas funcionais basais (T4 e TSH). O manejo subsequente, conforme a patologia diagnosticada, não é considerado. Os 317 pacientes com nódulos benignos são submetidos ao tratamento supressivo e reconsultam após 3 e 6 meses com provas funcionais basais (T4 e TSH). Não haveria nenhum paciente com nódulo benigno e autônomo neste último grupo. Ver Fluxograma 6.

Fluxograma 6. Seleção inicial pelo TSH <0,6 mIU/L.



### **3.5.3 Análise dos custos dos 6 fluxogramas descritos**

Ao final de cada fluxograma contabilizou-se o número de procedimentos realizados em cada grupo de pacientes e utilizou-se a tabela da AMB para atribuir os custos destes procedimentos como o de consultas, exames diagnósticos, cirurgia ou outra forma de tratamento. A Tabela 12 mostra o número de procedimentos e a média de custo por paciente.

Tabela 12. Número e custos dos procedimentos realizados em cada grupo de 1000 pacientes teóricos com NST avaliados por seis diferentes fluxogramas diagnósticos.

Procedimento Inicial	FLUXOGRAMAS: Número de Procedimentos					
	Custo dos Procedimentos (+)					
	Cintilografia	Cintilografia e TSH<0,3mIU/L	PAAF	PAAF e TSH<0,3mIU/L	TSH<0,3mIU/L Proposição 1	TSH<0,6mIU/L Proposição 2
Consultas	<u>0</u> 0	<u>0</u> 0	<u>0</u> 0	<u>0</u> 0	<u>1.000</u> 80.000	<u>1.000</u> 80.000
Testes de Função (T4+TSII)	<u>1.000</u> 150.000	<u>1.000</u> 150.000	<u>1.000</u> 150.000	<u>1.000</u> 150.000	<u>1.000</u> 150.000	<u>1.000</u> 150.000
PAAF*	<u>1.120</u> 448.000	<u>1.120</u> 448.000	<u>1.238</u> 495.200	<u>1.238</u> 495.200	<u>1.155</u> 462.000	<u>1.120</u> 448.000
Cintilografias com <sup>131</sup> Iodo *	<u>1.199</u> 449.625	<u>1.135</u> 425.625	<u>241</u> 90.375	<u>232</u> 87.000	<u>129</u> 48.375	<u>328</u> 123.000
Cirurgias	<u>592</u> 1.871.312	<u>592</u> 1.871.312	<u>605</u> 1.912.405	<u>605</u> 1.912.405	<u>600</u> 1.896.600	<u>592</u> 1.871.312
Tratamentos Supressivos *	<u>317</u> 145.820	<u>317</u> 145.820	<u>381</u> 175.260	<u>381</u> 175.260	<u>336</u> 154.560	<u>317</u> 145.820
Seguimento de Autonomia *	<u>91</u> 20.930	<u>91</u> 20.930	<u>14</u> 3.220	<u>14</u> 3.220	<u>64</u> 14.720	<u>91</u> 20.930
Revisão Pós-operatória *	<u>592</u> 136.160	<u>592</u> 136.160	<u>605</u> 139.150	<u>605</u> 139.150	<u>600</u> 138.000	<u>592</u> 136.160
Custo Total por Paciente	3.221,85	3.197,85	2.965,61	2.962,24	2.944,26	2.975,22

(+) Custo expresso em CH (Coeficiente de honorários médicos da Tabela AMB)

(\*) Custo do exame acrescido da consulta subsequente

## 4. DISCUSSÃO

Os achados do presente trabalho indicam que os nódulos hipercaptantes de tireóide têm uma prevalência relativa de aproximadamente 20% dos casos entre as cintilografias realizadas e que pouco menos da metade destes são autônomos, quando avaliados com um teste de supressão. Valores basais de TSH sérico menores de 0,3 mIU/L são compatíveis com o diagnóstico de autonomia em nódulos hipercaptantes com uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 91,9%. Estes nódulos não apresentam amostras citopatológicas compatíveis com o diagnóstico de neoplasia folicular e são constituídos por tecido de bócio colóide em aproximadamente 2/3 dos casos. Para facilitar a discussão, estes achados serão elaborados separadamente. Por fim, será feita uma análise de algumas alternativas de avaliação diagnóstica dos casos de bócio uninodular, visando à valorização dos casos de nódulo hipercaptante e dos testes funcionais basais.

#### 4.1 ESTIMATIVA DA PREVALÊNCIA RELATIVA DE NST HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS ENTRE OS BÓCIOS UNINODULARES SUBMETIDOS À CINTILOGRAFIA

A medida 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. De modo geral, a prevalência de nódulos de tireóide é estimada em termos clínicos em torno de 4% da população adulta <sup>(1)</sup>. A prevalência relativa de nódulos hipercaptantes e autônomos também varia com a idade, o sexo e a origem da população estudada. Estes são mais freqüentes na população mais idosa <sup>(200)</sup>, feminina <sup>(200)</sup> e em zonas com deficiência de iodo <sup>(7)</sup>.

A prevalência relativa de 19,9% de nódulos hipercaptantes, entre os 231 pacientes com bócio uninodular submetidos à cintilografia neste estudo, encontra-se entre os percentuais mais elevados descritos na literatura. Van Herle *et al.* <sup>(5)</sup> estimam que cerca de 13% dos nódulos sejam hipercaptantes, baseado na revisão de literatura. Walfish *et al.* <sup>(66)</sup> estimam esta proporção em 15-20% baseado em trabalhos próprios <sup>(38,191,192)</sup>. Sandler *et al.* <sup>(20)</sup> estimam esta proporção entre 6,6 e 25% <sup>(166-168)</sup>. Somente as casuísticas de Perlmutter *et al.* <sup>(21)</sup> de 28,7%, nos Estados Unidos, e de Burkell <sup>(24)</sup> de 36,3%, no Canadá, superam o percentual encontrado.

Este achado é compatível com a classificação de nosso Estado como zona de bócio endêmico, onde é maior a prevalência de nódulos hipercaptantes <sup>(7)</sup>. 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 <sup>(7)</sup>. Este fenômeno foi identificado por Lisboa <sup>(84)</sup>, onde o bócio foi encontrado em cerca de 11% de um grupo de crianças escolares avaliadas no Rio Grande do Sul.

O percentual de 50% de nódulos hipercaptantes que eram autônomos, entre os 14 pacientes submetidos ao teste de supressão com T3, é similar aos 43,5% encontrados nos 23 pacientes com nódulos hipercaptantes também submetidos ao teste de supressão, porém analisados prospectivamente. Há apenas um estudo que avaliou este aspecto: Sheline *et al.* <sup>(197)</sup> observaram que todos os 15 pacientes com nódulos hiperfuncionantes submetidos a um teste de supressão com T3 permaneciam 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 <sup>(207)</sup>, resultantes de uma hiperatividade localizada e compensadora do déficit funcional do restante da glândula como descrita por Hamburger <sup>(200)</sup>. Neste caso, deveria haver a concomitância de uma tireoidite crônica. No entanto, todos os casos apresentavam anticorpos antimicrosossomais (AAM) negativos, o que torna a presença de uma tireoidite crônica bem menos provável, visto que, nesta entidade clínica, cerca de 90% dos casos apresenta AAM positivos. Outra explicação para este achado é o aspecto da hiperfunção localizada sem preencher

critérios para o diagnóstico de autonomia. Este fato ocorre em uma fase inicial da história natural dos bóciós, como explicaram Blum *et al.* <sup>(208)</sup> 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 realização do exame cintilográfico, visto que nódulos situados em uma porção mais central da glândula são descritos como “nódulo situado em zona de maior acúmulo de radiodo”, mas foram interpretados como hipercaptantes neste estudo, até que houvesse a confirmação de sua natureza hiperfuncionante através de um teste de supressão.

## 4.2 AVALIAÇÃO FUNCIONAL DOS NST HIPERCAPTANTES E AUTÔNOMOS

Nos exames funcionais basais já é possível observar que o grupo de nódulos hipercaptantes possui um nível médio de TSH significativamente inferior ao grupo de nódulos não-hipercaptantes. Tal diferença ficou mais nítida quando selecionou-se o subgrupo de pacientes com nódulos hipercaptantes autônomos. Este fenômeno deve-se à maior atividade funcional deste grupo e pode refletir uma primeira evidência laboratorial de hipertireoidismo eminente, onde é possível observar um TSH ultrasensível subnormal ou uma resposta atenuada do TSH ao TRH <sup>(200,201,203)</sup>. Estes fenômenos costumam ocorrer mesmo na presença de níveis normais de T3 e T4 <sup>(73,200,204-206)</sup>.

Não obstante a diferença das médias de TSH entre os grupos, observou-se um percentual considerável (8,1%) de pacientes com nódulos hipercaptantes do grupo controle com níveis de TSH subnormais (<0,3mIU/L). Estes pacientes podem estar apresentando pequenas áreas de tecido com função autônoma que são imperceptíveis à cintilografia, ou fazerem parte de um subgrupo de pacientes que apresenta TSH subnormal devido a outros motivos como descrito abaixo. Morgans *et al.* <sup>(211)</sup>, em 1978, já haviam observado, através de um ensaio não-imunoradiométrico do TSH, que alguns pacientes com bócio atóxico esporádico apresentam supressão do TSH ao estímulo com TRH. Ehrmann *et al.* <sup>(158)</sup>, em 1989, descrevem que em 161/1043 dosagens do TSH detectadas no laboratório onde o TSH estava suprimido, não havia referência a

hipertireoidismo em até 17% dos casos, numa população heterogênea de pacientes internados e ambulatoriais. Este fenômeno pode ser causado por drogas <sup>(146-149)</sup>, doença psiquiátrica aguda <sup>(150,151)</sup> ou idade avançada do paciente <sup>(152-154)</sup>. Todos estes fatores são mais comuns em pacientes internados em hospital <sup>(155,156)</sup>.

Nos testes do TRH realizados, observou-se um alto e significativo nível de correlação entre TSH basal e TSH 20' após estímulo com TRH, tanto no grupo de nódulos hipercaptantes como no grupo controle. Isto já foi amplamente demonstrado em outros estudos <sup>(71,136,142)</sup>. No entanto, observa-se que o grau de autonomia necessário para supressão da resposta do TSH ao TRH é superior ao necessário para que se obtenha a supressão do TSH basal para níveis subnormais. Somente os 5 casos com TSH basal menor ou igual a 0,04mIU/L obtiveram resposta bloqueada ao teste estimulatório com TRH. Este fenômeno de atenuação da resposta ao TRH somente nos extremos do estado funcional também já havia sido descrito <sup>(71,136)</sup>. Daí decorre que, utilizando-se métodos ultra-sensíveis para medir o TSH, o teste do TRH é um método mais específico, mas menos sensível do que a medida do TSH basal no diagnóstico precoce da autonomia ou do hipertireoidismo <sup>(136)</sup>.

Um modo clássico, embora sujeito a vários fatores de interferência, de se medir o grau de autonomia da tireóide é o teste de supressão com T3 <sup>(210,216)</sup>. Procurou-se avaliar o grau de autonomia da tireóide através da mensuração do valor absoluto de captação residual após supressão. Observou-se que os níveis basais de T3 e de TSH e os níveis de TSH 20' após estímulo com TRH correlacionam-se de forma significativa com

os percentuais de captação de Iodo 131 em 24h após supressão com T3 no grupo de nódulos hipercaptantes. É interessante salientar que a captação residual após supressão correlaciona-se melhor com os níveis hormonais do que com o nível de captação basal: visto que o primeiro deve refletir o grau de autonomia e o segundo deve refletir a função global, autônoma ou não. Isto poderia explicar o fato do T4 sérico correlacionar-se apenas com a captação basal. Já em 1985, Studer *et al.* <sup>(225)</sup> descreviam graficamente (Figura 8) que, à medida que a função autônoma progredia, haveria uma redução dos níveis de TSH e da contribuição relativa da fração de tireóide normal para com a produção global de hormônios tireoidianos. No entanto, considerava-se que o TSH diminuiria para níveis subnormais somente quando a produção de hormônios tireoidianos se elevasse para níveis suprafisiológicos. Com a utilização de um ensaio ultra-sensível de TSH, encontrou-se uma diminuição significativa do TSH basal em pacientes com níveis normais de hormônios tireoidianos. Isto sugere que a produção autônoma de hormônios tireoidianos é capaz de interagir com o eixo hipotálamo-hipofisário de alguma forma ainda não conhecida, mas sinalizando que não há necessidade de estimulação tireoidiana através do TSH. Este fato poderia ser utilizado como um marcador sérico da autonomia e introduzido nos fluxogramas-diagnósticos como um instrumento valioso.

O mesmo fenômeno também já havia sido observado por Földes *et al.* <sup>(212)</sup>, em 1987, porém não através de uma análise de correlação. Estes observaram que, analisando-se o grau de função autônoma pela aparência cintilográfica de nódulos hipercaptantes, pela avaliação da resposta ao teste do TRH e pela mensuração dos

hormônios tireoidianos, era possível detectar uma diminuição progressiva do TSH basal, à medida que havia progressão da função autônoma.

Visto que é possível correlacionar o grau de função autônoma com a mensuração do TSH basal ou do TSH 20' após estímulo, procurou-se analisar a sensibilidade destes testes em relação ao teste-padrão para avaliar autonomia, ou seja, o Teste de Supressão. Assim como Evered *et al.* <sup>(201)</sup> observaram que o TSH basal medido por duplo anticorpo era indetectável em 4/7 pacientes e  $<0,8\text{mIU/L}$  em 5/7 pacientes eutireoideos com NSTH autônomo, também Földes *et al.* <sup>(212)</sup> observaram que o TSH basal era  $<1\text{mIU/L}$  em 11/12 casos com nódulo hipercaptante com supressão da captação perinodular e teste do TRH normal e que o TSH basal era  $<0,3\text{mIU/L}$  em todos 13 casos de nódulo com as mesmas características e resposta ao teste do TRH bloqueada. Foi possível demonstrar, neste estudo que o TSH era  $<0,6\text{mIU/L}$  em todos os casos e  $<0,3\text{mIU/L}$  em 70% dos 10 casos de nódulos hipercaptantes confirmados como autônomos pelo teste da supressão. Como foi descrito acima, embora a medida do TSH 20' após estímulo seja mais específica para o diagnóstico de autonomia, só foi possível encontrar uma resposta ao teste do TRH bloqueada ( $\text{TSH}<2\text{mIU/L}$ ) em 5/10 casos. Resultado similar ao de Evered *et al.* <sup>(201)</sup> que encontrou o TSH 20' após estímulo com TRH bloqueado em 2/7 casos e atenuado nos outros 5/7 casos.

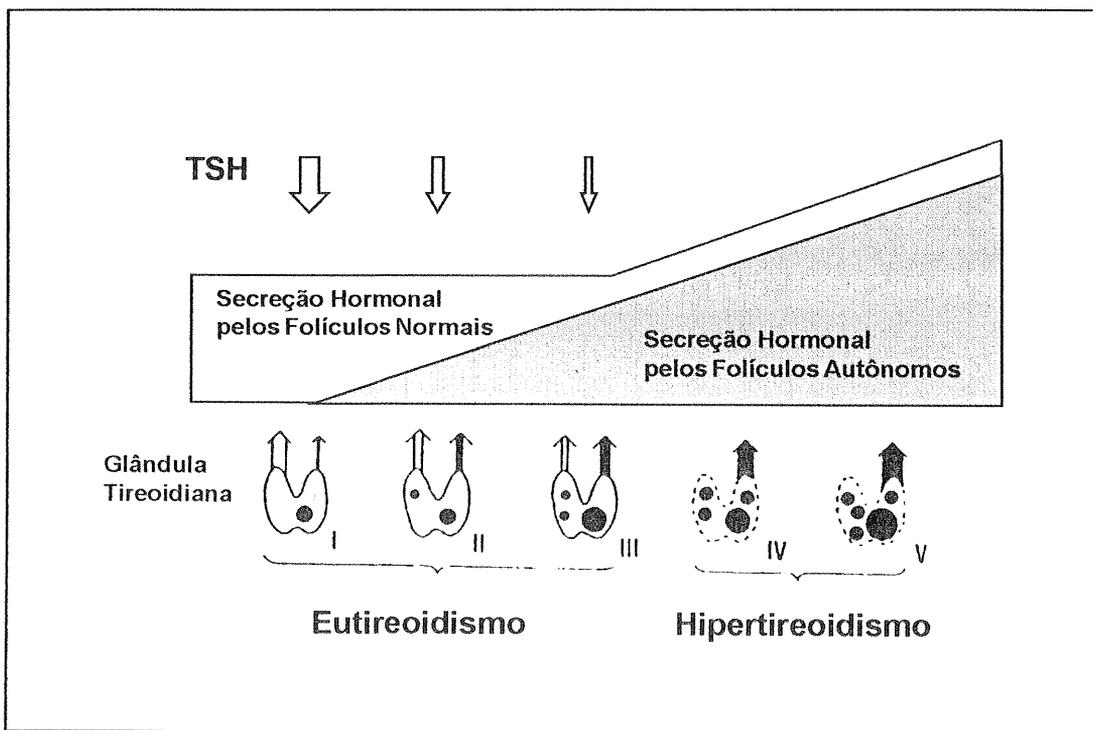


Figura 8. Evolução do TSH basal a medida que progride a função autônoma da glândula tireóide (adaptada de Studer *et al.* <sup>(225)</sup>).

### 4.3 AVALIAÇÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E CITOPATOLÓGICOS DA PAAF NOS NSTH

Uma vez que os achados citopatológicos da PAAF de nódulos hipercaptantes irão refletir os achados histopatológicos dos mesmos, iniciamos comparando estes últimos com os descritos na literatura.

Apesar do pequeno número de casos submetidos à tireoidectomia, a proporção encontrada de 3 casos de adenomas foliculares para 12 casos de bócio colóide nos 16 pacientes com nódulos hipercaptantes operados está em concordância com os 42 casos de adenomas e 207 casos de bócios colóides nas 342 tireoidectomias, em geral realizadas no HCPA entre 1987 e 1993. Esta maior proporção de casos de bócio colóide em relação aos casos de adenomas foliculares parece refletir a região de onde os pacientes procedem. O Rio Grande do Sul é um estado caracterizado por ser zona de bócio endêmico até um passado recente, onde há uma maior proporção de bócios colóides <sup>(2)</sup>, carcinomas foliculares e anaplásicos <sup>(100-105)</sup> e nódulos hipercaptantes <sup>(6,7)</sup>. Também na Suíça, considerada zona de bócio endêmico, Ramelli *et al.* <sup>(188)</sup>, analisando 60 nódulos excisados para autoradiografia, identificaram apenas um caso de adenoma.

Os nódulos de tireóide crescem pela geração de novos folículos, a partir das células epiteliais com potencial natural de crescimento, excedendo o da maioria das outras células foliculares <sup>(226)</sup>. Os novos folículos gerados não participam do metabolismo do iodo de uma forma homogênea. Pelo contrário, alguns folículos podem

ter um alto “turnover” do iodo, enquanto que outros folículos frios organificam muito pouco iodo. Na maioria dos bócios, os folículos frios e quentes se apresentam de forma misturada gerando um aspecto moteado à cintilografia. Em alguns casos, folículos com aumentado “turnover” do iodo encontram-se agrupados, gerando um nódulo hipercaptante causado por bócio colóide. A autonomia de crescimento e função destes folículos é caracterizada pela presença de alta capacidade residual de atividade replicante e de iodinação na ausência do estímulo do TSH. No entanto, esta autonomia é compatível com a presença de intensa sensibilidade de resposta ao estímulo do TSH. Portanto, a presença de áreas de autonomia associada ao estímulo prolongado do TSH mais elevado em zonas com deficiência de iodo poderia predispor ao surgimento de bócios multinodulares, assim como uma maior incidência de nódulos únicos hipercaptantes.

Entre os 6 nódulos operados após confirmação de autonomia, houve uma maior proporção de adenomas foliculares (33%). A proporção de adenomas encontrada é semelhante aos 28,6% relatados por Ward *et al.* <sup>(46)</sup>, em 7 casos operados em São Paulo, e se situa de forma intermediária em relação aos 63,3% de casos de adenoma folicular descritos por Smith *et al.* <sup>(58)</sup>, aos 100% descritos por Horst *et al.* <sup>(6)</sup> ou aos 83% descritos por Goretsky *et al.* <sup>(59)</sup> e opostos aos 4% descritos por Campbel *et al.* <sup>(189)</sup> em nódulos autônomos. Estas proporções discrepantes certamente refletem as diferentes populações estudadas e critérios para classificação de adenoma como descreve Campbel *et al.* <sup>(189)</sup>.

Os adenomas foliculares têm sua patogênese pouco esclarecida. Embora sejam compostos por células foliculares geralmente monoclonais <sup>(187)</sup>, existem áreas heterogêneas em termos de crescimento e parâmetros funcionais <sup>(227)</sup>. Muitos destes contêm mutações dos ras oncogenes. As proteínas ras estão envolvidas com as proteínas G da membrana e, portanto, com a transdução de sinais originados da interação de complexos ativador-receptor desconhecidos. Embora exista consenso de que estas mutações sejam ao menos um dos primeiros eventos no caminho da transformação de uma célula tireoidiana normal em neoplásica, estas são detectadas em menos de 50% dos casos <sup>(228)</sup>. Embora os recentes achados dos efeitos de vários citoquinas, fatores de crescimento e neurotransmissores sobre a tireóide, o TSH e o seu receptor constituem o principal fator regulador da tireóide <sup>(229)</sup>. Cerca de 25% dos adenomas hiperfuncionantes contêm mutações do Gs- $\alpha$ , com potencial para hiperativação do AMP cíclico e simultânea hiperestimulação de função e crescimento celular <sup>(228)</sup>. Estas foram encontradas em 3/11 casos de adenomas foliculares por Parma *et al.*, em 1993 <sup>(230)</sup>, e em 3/37 casos semelhantes por Russo *et al.* <sup>(231)</sup>, em 1995. Estas mutações podem inclusive causar hipertireoidismo em recém-nascidos <sup>(232)</sup> e serem identificadas através da análise do RNAm de material obtido por PAAF <sup>(233)</sup>.

O único caso de carcinoma entre os 16 pacientes analisados consistia em um nódulo pequeno (1,0 x 1,0cm), situado numa porção central da glândula e descrito como em “zona de maior acúmulo do radiodo” no laudo cintilográfico, numa paciente feminina de 33 anos. Este nódulo era supressível e poderia, inclusive, não aparecer hipercaptante se situado na periferia da glândula como referido por Sobel *et al.* <sup>(55)</sup>, mas

essa dúvida só poderia ser resolvida por uma cintilografia realizada de forma oblíqua ou por um estudo radioautográfico da lesão nodular como referido por Michigishi *et al.*<sup>(52)</sup>. Nenhum carcinoma foi diagnosticado nos nódulos com autonomia confirmada.

O estudo citopatológico, realizado nestes 16 pacientes com nódulos hipercaptantes operados, obteve resultados de sensibilidade (66,7%) semelhantes aos encontrados nos 255 (68,7%) pacientes submetidos à PAAF antes da cirurgia, entre 1987 e 1993 no HCPA. A especificidade foi ainda superior (90,0% vs 71,6%), confirmando a hipótese de que, ressalvadas as limitações do exame citopatológico ainda existentes, pode-se esperar que o resultado citopatológico de nódulos hipercaptantes reflita a natureza histopatológica dos mesmos.

Houve 31 pacientes com nódulos hipercaptantes analisados prospectivamente após a PAAF, dos quais sete se submeteram a cirurgia e foram analisados também quanto aos achados histológicos dentro do grupo de 16 pacientes descritos acima. Nestes 31 pacientes, o material obtido da PAAF foi adequado em 80,6% dos casos e todos esses casos sugeriam a presença de bócio colóide. Se o estudo citopatológico está refletindo adequadamente a natureza histopatológica nestes casos, pode-se concluir que a proporção de adenomas é muito menor entre os nódulos hipercaptantes que não estão sendo submetidos a cirurgia. Estes achados são semelhantes aos descritos por Liel *et al.*<sup>(65)</sup>, onde 91,6% das 24 amostras obtidas de nódulos hipercaptantes foram adequadas e 95,5% delas sugeriam a presença de bócio colóide, mas estão em desacordo com os resultados de Walfish *et al.*<sup>(66)</sup>, onde 75% das 12

amostras obtidas de nódulos hipercaptantes foram adequadas, mas somente 22,2% destas sugeriam a presença de bócio colóide, enquanto que as 77,8% restantes sugeriam alguma forma de neoplasia. No entanto, 9 dos 12 pacientes de Walfish possuíam níveis anormais de anticorpos antimicrosomais e 5 foram considerados como apresentando alguma forma de tireoidite linfocítica. Alguns destes pacientes deviam apresentar formas mistas entre doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto e nódulo autônomo, o que pode causar dificuldades na interpretação dos resultados, visto que não havia dados de histopatologia correspondente. Pacientes com doença de Graves que apresentam nódulos de tireóide têm uma maior prevalência de neoplasias malignas, atipias e áreas de epitélio hiperplásico <sup>(189,209)</sup>. Pacientes com tireoidite de Hashimoto também apresentam uma maior prevalência de atipias <sup>(180-182)</sup>.

#### **4.4 AVALIAÇÃO DOS FLUXOGRAMAS ELABORADOS**

Os fluxogramas de diagnóstico diferencial, elaborados neste estudo a partir dos dados obtidos, permitiram uma visão mais ampla e objetiva dos resultados que seriam encontrados a partir dos diferentes modos de selecionar os pacientes. Isto também permitiu uma visão mais crítica a respeito da qualidade da seleção obtida, custos e número de pacientes submetidos a cirurgia.

Os dados não fundamentados deste estudo permitiram desenvolver seis fluxogramas teóricos com duas premissas básicas. A primeira, de que pacientes que obtivessem material repetidamente (mais de duas vezes) insuficiente à PAAF seriam submetidos a cirurgia. A segunda, que pacientes com diagnóstico citológico de benignidade receberiam tratamento supressivo.

Considerou-se que o diagnóstico de autonomia é necessário para que se considere mínima a possibilidade de neoplasia maligna com maior repercussão clínica, visto que, a exemplo do que ocorreu com um dos 16 casos de nódulos hipercaptantes analisados histologicamente, existe a possibilidade de uma neoplasia maligna situar-se em área de maior acúmulo de radiodo e ser falsamente interpretada como benigna. Acredita-se que a possibilidade deste fenômeno ocorrer em concomitância com um verdadeiro nódulo autônomo ou junto a um nódulo autônomo confirmado é bastante menor, embora não impossível,

Nos seis fluxogramas teóricos desenvolvidos, considerando-se basicamente o número de indicações cirúrgicas, os casos de falha em diagnosticar um nódulo como autônomo e os custos, pode-se concluir que o fluxograma 1, com seleção inicial pela cintilografia, resulta em menor número de cirurgias, melhor seleção dos nódulos não-hipercaptantes para tratamento supressivo, porém com o maior custo por paciente.

O fluxograma 3 com seleção inicial pela PAAF resulta em um maior número de cirurgias, pior seleção dos nódulos não-hipercaptantes para tratamento supressivo e realiza um procedimento invasivo numa parcela significativamente maior da população, para reduzir em 8,6% o custo médio por paciente, visto que 1 procedimento cirúrgico a mais é suficiente para pagar pelo menos 8,4 cintilografias de tireóide.

Os fluxogramas 2 e 4 demonstram que o uso do TSH basal subnormal como um marcador de autonomia, substituindo o teste de supressão nos nódulos hipercaptantes que tivessem um TSH basal subnormal, pode reduzir muito pouco os custos, utilizando-se os fluxogramas tradicionais, 1 e 3, respectivamente.

Os fluxogramas 5 e 6 são inovadores e necessitam passar da teoria à prática para demonstrarem sua eficiência, mas parecem trazer os benefícios de ambos os fluxogramas tradicionais. Utilizando-se um ponto de corte de TSH no limite do valor normal -  $TSH=0,3mIU/L$  - (Fluxograma 5), pode-se selecionar um grupo de pacientes que englobaria cerca de 70% dos nódulos autônomos e cerca de 8% de nódulos não-hipercaptantes. Este fluxograma tem o menor custo teórico e uma seleção superior ao

fluxograma 3, mas ainda inferior à do fluxograma 1. Utilizando de um ponto de corte de TSH=0,6mIU/L (Fluxograma 6), pode-se selecionar um grupo de pacientes que englobaria todos os nódulos autônomos e cerca de 16% dos nódulos não-hipercaptantes. O ponto de corte utilizado no fluxograma 6 foi arbitrário e utilizado porque selecionaria todos os casos de autonomia presentes neste estudo. É possível, como sugerido pelos achados de Földes *et al.* <sup>(212)</sup> que encontraram TSH<1,0mIU/L em 11/12 casos de nódulos hipercaptantes com supressão do tecido perinodular e teste do TRH normal, que o verdadeiro ponto de corte para englobar todos os casos de autonomia seja um pouco mais alto. Se isso for verdadeiro, também haverá uma maior sobreposição de valores de TSH com os encontrados nos nódulos não-hipercaptantes e será necessário um maior número de cintilografias. Mesmo que isso ocorra, os custos ainda serão menores do que fazer cintilografias em todos os pacientes, a seleção dos pacientes será melhor do que a realizada através da PAAF e tão eficiente quanto a seleção inicial pela cintilografia com um custo aproximadamente 8% menor. Portanto, parece, salvo melhor juízo, que o fluxograma 6 foi a melhor maneira de selecionar os pacientes com as características definidas neste estudo.

Os resultados deste estudo substanciam a hipótese de Roti *et al.* <sup>(50)</sup> de que a realização da PAAF antes da cintilografia não tenha realmente uma melhor relação custo-benefício, visto que é provável que a cirurgia seja recomendada mais freqüentemente, embora não por citopatologias indeterminadas como sugeriram Roti *et al.* <sup>(50)</sup>, mas sim pelos casos de PAAF com amostras repetidamente insuficientes.

Espera-se que o melhor entendimento dos mecanismos biológicos dos sistemas de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide possam dar sustentação teórica e confirmem os achados funcionais descritos neste estudo. Da mesma forma, espera-se que os achados descritos possam contribuir para o melhor entendimento da situação e comportamento dos nódulos hipercaptantes e, em especial, os nódulos autônomos e que as sugestões de fluxogramas de investigação do nódulo solitário de tireóide possam facilitar a vida de pacientes, médicos e instituições, diminuindo o número de procedimentos invasivos, falsos diagnósticos e custos.

## 5. CONCLUSÕES

1 - Os nódulos solitários de tireóide hipercaptantes (NSTH) corresponderam a 19,9% dos casos de bóciós uninodulares submetidos a cintilografia de tireóide e, destes, cerca de 45,9% comportavam-se de forma autônoma quando avaliados por um teste de supressão com T3.

2 - A mensuração pelo método fluoroimunométrico de um TSH basal  $<0,6\text{mIU/L}$ , TSH basal  $<0,3\text{mIU/L}$  ou um TSH 20' após estímulo com TRH  $<2,0\text{mIU/L}$  diagnosticou a presença de função autônoma em um NST com uma sensibilidade de, respectivamente, 100%, 70% e 50% e uma especificidade de, respectivamente, 83,8%, 91,9% e 100% no presente estudo. O TSH basal correlacionou-se com o TSH 20' após estímulo com TRH com um alto ( $r = 0,91$ ) e significativo ( $p < 0,001$ ) nível de correlação, tanto nos NSTH como nos controles.

3 - Os casos de NSTH submetidos à PAAF apresentaram um resultado citopatológico sugestivo da presença de bócio colóide em todos os casos de material adequado e analisados prospectivamente e foram causados por adenoma folicular em apenas 19% dos casos submetidos a cirurgia.

4 - Nos 6 fluxogramas teóricos de diagnóstico diferencial desenvolvidos neste estudo, demonstrou-se que a seleção inicial pela PAAF diminui os custos, porém leva a uma pior seleção dos pacientes para tratamento supressivo e a um maior número de cirurgias. A seleção inicial pela cintilografia de tireóide com Iodo 131 foi mais eficiente, porém apresenta os maiores custos. A seleção inicial dos pacientes pela mensuração do TSH  $<0,6\text{mIU/L}$  foi tão eficiente quanto à realizada pela cintilografia inicial, mas quase tão econômica quanto a realizada pela PAAF inicial.

## 6. RESUMO

A doença nodular da tireóide ocorre clinicamente em uma parcela significativa da população. Em regiões de bócio endêmico, esta ocorre com maior frequência, bem como se constata uma maior prevalência de nódulos solitários de tireóide hipercaptantes (NSTH). A conduta dominante dos tireoidologistas é de iniciar a avaliação dos nódulos de tireóide pela punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Este procedimento é controverso em casos de NSTH porque são geralmente benignos, mas poderiam gerar resultados falso-positivos. Para identificar os NSTH, necessita-se da cintilografia de tireóide aumentando os custos. O objetivo deste trabalho foi: estimar a prevalência relativa de nódulos hipercaptantes e autônomos em uma região considerada como relativamente deficiente de Iodo; comparar a medida do TSH basal e após o teste do TRH com o teste de supressão com T3 em NSTH na avaliação da presença de autonomia e correlacionar os resultados dos testes do TRH com a medida do TSH basal pelo método fluoroimunométrico em NSTH e controles; avaliar os achados citopatológicos da PAAF dos NSTH e correlacioná-los com os achados de histopatologia destes; e com base nos dados acima, analisar as alternativas do emprego dos procedimentos diagnósticos utilizados na avaliação do NST. Foi realizada uma estimativa da prevalência relativa dos NSTH e NSTH autônomos em 518 pacientes submetidos à cintilografia de tireóide. Foram avaliados os aspectos funcionais de 23 casos de NSTH e 74 controles com nódulos hipocaptantes, especialmente o valor diagnóstico do TSH basal em relação à presença de autonomia. Foram avaliados, prospectivamente, os achados citopatológicos de 31 casos de NSTH. Em 16 casos de NSTH, dentre os quais 9

em comum com o grupo de 31 pacientes avaliados pela PAAF, submetidos a cirurgia, analisou-se os achados histopatológicos. Conjugaram-se os dados obtidos para elaborar 6 fluxogramas teóricos que permitissem analisar as possibilidades de ordenamento dos métodos de diagnóstico diferencial. Demonstrou-se que os NSTH compõem uma parcela de 19,9% dos nódulos solitários à cintilografia, e destes 45,9% eram autônomos. Os 31 casos de NSTH apresentaram achados citopatológicos sugestivos de bócio colóide em todos os casos, com amostras adequadas analisadas prospectivamente. Entre os 16 casos de NSTH operados, havia 19% de casos constituídos por adenoma folicular e 75%, por bócio colóide. Considerando-se o teste de supressão como padrão-ouro do diagnóstico de autonomia, foi observado que o achado de um TSH  $<0,6$  mIU/L e de um TSH  $<0,3$  mIU/L são dados sugestivos da presença de autonomia com uma sensibilidade de 100% e 70% e uma especificidade de 83,8% e 91,9%. Este estudo sugere que os fluxogramas de diagnóstico diferencial devam iniciar pela cintilografia nos casos de TSH  $<0,6$  mIU/L, para melhor selecionar os pacientes com NSTH autônomos.

## 7. SUMMARY

Thyroid nodular disease occurs clinically in a significant portion of the population. In endemic goiter regions, it occurs with a higher frequency, as well as there is a higher prevalence of hyperfunctioning solitary thyroid nodules (HSTN). Most thyroidologists agree that the fine-needle aspiration biopsy (FNAB) should be the first exam recommended for the thyroid nodule evaluation. There is much controversy about this procedure in HSTN because they are generally benign, but the results could be false-positive. It is necessary, however, to make a thyroid scan to identify the HSTN, increasing the costs. The aim of this study was to make an estimation of the relative prevalence of hyperfunctioning and autonomous nodules in a region considered as relatively iodine deficient; to compare measurements of basal TSH and TSH after stimulus with TRH to the T3 suppression test in HSTN for the evaluation of autonomy and to make a correlation between the results of TRH tests and basal TSH measured by the fluoroimmuno-metric method in HSTN and controls; to evaluate the citopathological findings of FNAB on HSTN and to make a correlation between them and their histopathological findings; and to use the data obtained to analyze all the possibilities in ordering the diagnostic exams. It was done an estimation of the relative prevalence of HSTN and autonomous HSTN among 518 patients submitted to thyroid scanning. The functional characteristics of 23 cases of HSTN and 74 controls with hypofunctioning nodules were evaluated, specially the diagnostic power of basal TSH to recognize the presence of autonomy. Citopathological findings of 31 cases of HSTN were evaluated prospectively. In 16 surgical cases of HSTN, 9 in common with the 31 patients

submitted to FNA, the histopathological findings were evaluated. All this obtained data were used for creating 6 theoretic fluxograms, which permitted analyzing all the possibilities in ordering the diagnostic exams. It was shown that HSTN nodules corresponds to 19,9% of the solitary thyroid nodules submitted to scanning. From this fraction 45,9% were autonomous HSTN. The 31 cases of HSTN presented citopathological findings suggestive of colloid goiter in all prospectively analyzed cases with good specimens. Among the 16 surgical patients with HSTN, there were 19% of cases caused by follicular adenoma and 75% of cases caused by colloid goiter. Considering the suppression test as the gold standard for the diagnosis of autonomy, it was observed that the finding of a TSH  $<0,6\text{mIU/L}$  or TSH  $<0,3\text{mIU/L}$  was suggestive of the presence of autonomy with a sensibility of 100% and 70% and a specificity of 83,8% and 91,9%. This study suggests that the differential diagnosis fluxogram should begin by the scanning in cases where the TSH  $<0,6\text{mIU/L}$  for better selection of the patients with autonomous HSTN.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Ramalingaswami V. Endemic goiter in Southeast Asia fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1973; 78:277-283.
3. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-59.
4. 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.
5. VanHerle AJ, Rich P, Ljung BME et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96: 221-222.
6. Horst W, Rosler H, Schneider C, Labhart A. 306 Cases of toxic adenoma: clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology: results of  $^{131}\text{I}$  and surgical treatment. *J Nucl Med* 1967; 8: 515-28.
7. 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.
8. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ et al. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasm on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150:113-16.

9. Nelson RL, Wahner HW, Gorman CA. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88: 41-44.
10. Belfiore A, LaRosa GL, LaPorta GA, Giufrida D, Milazzo G, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-9.
11. Mazzaferri EL, Santos ET, Keyhani SR: Solitary thyroid nodules: diagnosis and management. *Med Clin North Amer* 1988; 72: 1177-1211.
12. Gharib H, Goellner JR. Fine-Needle Aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-89.
13. Christensen SB, Bondesom L, Ericsson UB, Lindholm K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine needle biopsy, and serum thyroglobulin. *ACTA Chir Scand*, 1984; 150: 433-439.
14. Molitch ME, Beck JR, Dreisman M, et al. The cold thyroid nodule: Analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocrine Reviews* 1984; 5: 185-199.
15. Burrow GN. The thyroid: nodules and neoplasia. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw Hill Book Co, 1981, p. 351.
16. Burrow GN. Nodular goiter and thyroid cancer. In: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R (eds). *Thyroid function and disease*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1989, p. 152.
17. Larsen PR. The thyroid. In: Wyngaarden JB, Smith LH, 18<sup>o</sup> ed., Philadelphia: WB Saunders Co. 1988, p.1315.

18. Rojesky MT, Gharib H. Nodular thyroid disease - evaluation and management. N Engl J Med, 1985; 313: 428-436.
19. Ridgway EC. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. J Clin Endocrinol Metabol, 1992; 74: 231-235.
20. 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. p107-148.
21. Perlmutter 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.
22. Shimaoka K, Sokal JE. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by scintiscan. Arch Intern Med 1964; 114: 36-39.
23. Dische S. The radioisotope scan applied to the detection of carcinoma in thyroid swelling. Cancer 1964; 17: 463-479.
24. Burkell CC. The value of isotope scanning in the problem of solitary thyroid adenoma. J Can Assoc Radiol 1961; 12:42-46.
25. Johnson PC, Beierwaltes WH. Reliability of thyroid scintiscanning nodular goiters in judging the presence or absence of carcinoma. J Clin Endocrinol 1955; 15: 865.
26. Groesbeck HP. Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic nodules. 1. The preoperative diagnosis of thyroid carcinoma. Cancer 1959; 12: 1 .
27. Meadows PM. Scintillation scanning in the management of clinically single thyroid nodules. JAMA 1961; 177: 229-234.
28. Börner W, Lautsch M, Moll E, et al. Die diagnostische Bedeutung des "kalten knotens" in Schilddrussenszintigramm. Med Welt 1965; 17:892-897.

29. Attie JN. The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules. *Surgery* 1960; 47: 611-614.
30. Horst W. Radiojod in diagnostik und therapie der schilddrusenneoplasmen. In Schweigk H, Turba F (eds). *Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologic, Diagnostik und Therapie*. Berlin. Springer-Verlag, 1961, p.886.
31. Zukschwerdt L, Bay V. Die gezielte operations-thechnik in Niechtenterniegebiet (mit besonderer Berücksichtigung des Adenom problems). *Wien Med Wochenschr* 1963; 113: 823-826.
32. Crile G Jr, Hawk WA Jr: Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 241-245.
33. Miller JM, Hamburger JI, Kini S: Diagnosis of thyroid nodules: use of fine-needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 1979; 241: 481-484.
34. Miller JM. Introduction. In: Kini SR (ed). *Guides to clinical aspiration biopsy of thyroid*. New York: Igaku-Shoin, 1987. p. 1.
35. 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.
36. Block MA, Miller JM, Kini SR. Potential impact of needle biopsy on surgery for thyroid nodules. *World J Surg*. 1980; 4: 737-745.
37. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid thyroid practice and cost of care. *Am J Med*. 1982; 73: 381-384.
38. Bottles K, Miller TR, Cohen MB, Ljung BM. Fine-needle aspiration biopsy. Has its time come? *Am J Med*. 1986; 81: 525-531.

39. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HTG, Miskin M, Rosen IB. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assesment and management of the hypofunctional thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1977; 87: 270-274.
40. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. Diagnosis of thyroid nodules. Use of Fine-needle aspiration and needle biopsy. *JAMA*. 1979; 241: 481-484.
41. Dwarakanathan AA, Ryan WG, 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.
42. 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.
43. Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 97-99.
44. 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.
45. Blum M, Rotschild M. Improved nonoperative diagnosis of the solitary cold thyroid nodule. *JAMA*. 1980; 243: 242-245.
46. Ward LS, Carneiro MCO, Toledo AJO, Furlanetto RP, Maciel RMB. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tireóide como método único indicativo de cirúrgia: análise de custo-benefício. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1993; 37: 18-22.

47. Gharib H, Goellner JR, Zinmeister AR, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 25-28.
48. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levotyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70-75.
49. Reverter JI, Lucas A, Salinas I, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol.* 1992; 36: 25-28.
50. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormones. *Endocrine Reviews.* 1993; 14: 401-423.
51. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 492-502.
52. Michigishi T, Mizukami Y, Shuke N, et al. An autonomously functioning thyroid carcinoma associated with euthyroid Grave's disease. *J Nucl Med* 1992; 33: 2024-2026.
53. Katagiri M, Suzuki S, Sadahiro S, et al. Accumulation of iodine-131 and technetium-99m pertechnetate in thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 276-279.
54. Intenzo CM, Park CH, Cohen SN. Thyroid carcinoma presenting as an autonomously functioning thyroid nodule. *Clin Nucl Med* 1990; 15: 313-314.
55. Sobel RD, Liel Y, Goldstein J. Papillary carcinoma and the solitary autonomously functioning nodule of the thyroid. *Isr J Med Sci,* 1985; 21: 878-882.

56. Jayaram G, Kakar A, Prakash R. Papillary carcinoma arising in sublingual ectopic thyroid concentrating both Tc-99m pertechnetate and I-131. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 381-383.
57. Pacini F, Elisei R, DiCoscio GC, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*, 1988; 11: 107-112.
58. Smith M, McHenry C, Jaroz H, et al. Carcinoma of the thyroid in patients with autonomous nodules. *Am Surg* 1988; 54: 448-449.
59. 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.
60. Croom RD, Thomas CG, Reddick RL, Tawil MT. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. *Surgery* 1987; 102: 1101- 1108.
61. Papini E, Bacci V, Panunzi C, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 507-513.
62. Cooper DS. Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 331-334.
63. Boguszewski C, Graf H, Pedrazani M. Avaliação do tratamento supressivo com levotiroxina na doença nodular de tireóide. *Arq Bras Endocrinol* 1994; 38: 68.
64. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, et al. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995; 122: 1-8.
65. Liel Y, Zirkin HJ, Sobel RJ. Fine needle aspiration of the hot thyroid nodule. *ACTA Cytologica* 1988; 32: 866-867.

66. Walfish PG, Strawbridge HT, Rosen IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery* 1985; 98: 1179-1188.
67. 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.
68. Gordon DL, Wagner RT, Dillehay GL, et al. The effect of fine needle aspiration biopsy on the thyroid scan. *Clin Nucl Med*, 1993; 18: 495-497.
69. Hay ID, Klee GG. Thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1988; 17: 473-509.
70. Nicoloff JT, Spencer CA. The use and misuse of sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:553-8.
71. Spencer CA, Schwarzbein D, Gutler RB, LoPresti JS, Nicoloff JT. Thyrotropin (TSH) - releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 494-98.
72. Vieira JGH, Kunni IS, Nishida IS, Matsumara LK, Russo EMK, Maciel RMB. Desenvolvimento e aplicação de um método imunofluorométrico para a dosagem de tiroxina humana (TSH) no soro e em sangue total colhido em papel de filtro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1992; 36: 7-12.
73. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1089-1093.
74. Woeber KA. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North Amer* 1995; 75: 357-363.
75. Tong K. Solitary thyroid nodules. Letter to the editor. *N Eng J Med* 1993; 329: 360.

76. Mazzaferri EL. Solitary thyroid nodules. Author's reply. *N Engl J Med* 1993; 329: 361.
77. Greer MA. Thyroid nodules: Surgery is usually not necessary. In Ingelfinger FJ, Elbert RV, Finland M, et al (eds). *Controversy in internal medicine II*. Philadelphia, WB Saunders, 1974, p.421.
78. DeGroot LJ. Most solitary thyroid nodules should be removed. In Ingelfinger FJ, Elbert RV, Finland M, et al (eds). *Controversy in internal medicine II*. Philadelphia, WB Saunders, 1974, p.421.
79. Ashcraft MW, VanHerle AJ. Management of Thyroid Nodule I: History and physical examination, blood tests, x-ray tests, and ultrasonography. *Head and Neck Surg* 1981; 3 :216-.
80. Sokal JE. The problem of malignancy in nodular goiter: recapitulation and a challenge. *JAMA* 1959; 170: 405-412.
81. Matovinovic J, Hayner NS, Epstein FH, Kjelsberg MO. Goiter and other thyroid diseases in Tecumseh, Michigan. *JAMA* 1965; 192: 134-140.
82. Rallisom ML, Dobyns BM, Keating FR Jr et al. Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975; 233: 1069-1072.
83. Trowbridge FL, Matovinovic J, McLaren GD, et al. Iodine and goiter in children. *Pediatrics* 1975; 56: 82-90.
84. 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.
85. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 1270-1280.

86. Ezzart S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas - prevalence by ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-40.
87. Christensen SB, Bondeson L, Ericsson UB et al. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy, and serum thyroglobulin. A prospective study of 100 surgically treated patients. *ACTA Chir Scand* 1984; 150: 433-439.
88. Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL et al. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am J Med* 1977; 63: 967-978.
89. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977; 7: 481-493.
90. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. *Surg Forum* 1954; 5: 659-663.
91. Rice CO. Incidence of nodules in the thyroid: a comparative study of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters postoperatively removed. *Arch Surg* 1932; 24: 505-515.
92. Lever EG, Refetof S, Straus FH II, Nguyen M, Kaplan EL. Coexisting thyroid and parathyroid disease - are they related? *Surgery* 1983; 94: 893-900.
93. Brander A, Viikingkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in middle-age women with no previous thyroid disease. *Radiology* 1989; 173: 507-510.
94. Brander A, Viikingkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683-687.

95. Horlocker TT, Hay JE, James EM, Reading CC, Charboneau JW. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. In Medeiros-Neto G, Gaitan E (eds). *Frontiers in thyroidology*. New York. Plenum Medical Books. 1986, p.1309.
96. Walker J, Findlay D, Amar SS, et al. A prospective study of thyroid ultrasound scan in the clinically solitary thyroid nodule. *Br J Radiol* 1985; 58: 617-619.
97. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985; 155: 187-191.
98. National Cancer Institute: National Cancer Institute (Division of Cancer Prevention and Control): 1986 Annual Statistics Review. NIH Publication No. 87-2789. Bethesda, Maryland, National Institute of Health, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1986.
99. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics. *CA* 1986; 36: 9-25.
100. Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer* 1969; 32: 230-239.
101. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O et al. Thyroid cancer in an iodide rich area: A histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-222.
102. Migliavaca A, Guimarães JR, Benfica FS, Ferreira JCT, Deos MF, Vaz M. Cirurgia de Tireóide no Hospital de Clínicas. *Rev HCPA* 1988; 8:140-45.
103. Almeida JS, Biegler RS, Coutinho LMB. Freqüência das neoplasias malignas primárias da tireóide. *Rev AMRIGS* 1988; 32: 237-242.
104. Moraes IV. Carcinomas diferenciados de tireóide: Características clínicas e métodos diagnósticos das metástases. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1993.

105. Zelmanovitz F, Golbert L, Gus P, Gross JL. Papel da congelação e da citopatologia no diagnóstico das neoplasias da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Em análise para publicação.
106. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM et al. Classification and progression of thyroid carcinoma. A study of 855 cases observed in a 30 year period. *Am J Surg* 1961; 102: 354-387.
107. Woolner LB et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: A study of 140 cases observed in a 30 year period. *J Clin Endocrinol* 1960; 20: 89-105.
108. Sampson RJ. Prevalence and significance of occult thyroid cancer. In DeGroot LJ, Frohman LA, Kaplan EL et al (eds). *Radiation-associated thyroid carcinoma*. New York, Grune Straton, 1977, p.137.
109. Hazard JB, Kaufman N. A survey of thyroid glands obtained at autopsy in a so-called goiter area. *Am J Clin Pathol*, 1952; 22: 860-865.
110. Hull OH. Critical analysis of two-hundred twenty-one thyroid glands. *Arch Pathol*, 1955; 59: 291-311.
111. Brierre JT, Dickson LG. Clinically unsuspected thyroid diseases. *GP*, 1964; 30: 94-98.
112. Farooki MA. Epidemiology and pathology of cancer of the thyroid. *Int Surg*, 1969; 51: 232-243 e 317-333.
113. Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompsom NW. Prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In DeGroot LJ, Frohman LA, Kaplan EL et al (eds). *Radiation-associated thyroid carcinoma*. New York, Grune Straton, 1977, p.123.

114. Ygawa K, Takahashi S, Murata T. Clinicopathological study of latent thyroid carcinoma, abstracted. Proceedings of Japanese Cancer Association. The 25th Annual Meeting, December, 1966. p106-107
115. Sampson RJ, Ky CR, Buncher CR, et al. Thyroid carcinoma in Hyroshima and Nagasaki. JAMA 1969; 209: 65-70.
116. Fukunaga FH, Lockett LJ. Thyroid carcinoma in the japanese in Hawaii. Arch Pathol, 1971; 92: 6-13.
117. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. Cancer 1975; 36 (3): 1095-1099.
118. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. Cancer 1990; 65: 1173-1179.
119. Balazs G, Krasznai G. Postmortem-Untersuchung des okkulten Schilddrusenkarzinomts in kropfendemischen Gebieten. Wien Klin Wochenschr 1974; 86: 339-344.
120. Lang W, Borrush H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. Am J Clin Pathology 1988; 90: 72-76.
121. Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults: A systematic autopsy study in Finland. Cancer 1986; 58: 715-719.
122. Sobrinho-Simões MA, Sambade MA, Gonçalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: A study from Oporto, Portugal. Cancer 1979; 43: 1702-1706.
123. Bondeson L, Ljungberg O. Occult papillary carcinoma of the thyroid in the young and the aged. Cancer 1984; 53: 1790-1792.

124. Harach HR, Franssila KO, Vasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*, 1985; 56: 531-538.
125. Ottino A, Pianzola HM, Castelletto RH. Occult papillary thyroid carcinoma at autopsy in La Plata, Argentina. *Cancer* 1989; 64: 547-xxx.
126. Furlanetto TW, Zelmanovitz F. Doenças da Tireóide. In Souza CEL, Berger HM (eds.). *Medicina Interna: do diagnóstico ao tratamento*. Artes Médicas, Porto Alegre, 1995. p.394-402.
127. Gross JL, Zelmanovitz F, Lisboa H. Bócio. In Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ (eds). *Medicina Ambulatorial -- Conduas Clínicas em Atenção primária*. Artes Médicas, Porto Alegre, 1995. No prelo.
128. Ramana L, Waxman AD, Brachman MB, et al. Correlation of thyroglobulin measurements and radiodine scans in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer*, 1985; 55:1525-1529.
129. Bayer MF. Effective laboratory evaluation of thyroid status. *Med Clin North Amer*, 1991; 75:1-26.
130. Hullin DA, McGrane MTG, Pugh R, Davis SJ. Simultaneous free thyroxine and thyrotropin measurement as a strategy for thyroid function testing. *J Clin Immunoassay*, 1989; 12:106-110.
131. Ross DS. New sensitive immunoradiometric assays for thyrotropin. *Ann Intern Med* 1986; 104: 718-720.
132. Caldwell G, Kellet HA, Gow SM et al. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet* 1985; 1: 1117-9.

133. Spencer CA, Nicoloff JT. Serum TSH measurement: A 1990 status report. *Thyroid Today* 1990; 13: 1-12.
134. Klee GG, Hay ID. Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing: proposed criteria for analytic performance and clinical utility. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 461-71, 1987.
135. Abboud CF. Laboratory diagnosis of hypopituitarism. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 35-48.
136. Los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1989; 149: 526-532.
137. Spencer CA. Thyroid profiling for the 1990's: free T4 estimate or TSH sensitive measurement. *J Clin Immunoassay* 1989; 12: 82-89.
138. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J et al: Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.
139. Biondi B, Fazio S, Carela C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 334-338.
140. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
141. Baran DT, Braverman LE. Thyroid hormones and bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1182-1183.
142. Hershman JM, Pittman LA. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 31: 457-460, 1970

143. Chailurkit LD, Rajatanavin R. Comparison of basal serum TSH concentration by immunoradiometric assay and TRH stimulation test in the diagnosis of thyroid dysfunction. *J Med Assoc Thai* 1990; 73: 329-334.
144. Roden M, Nowotny P, Vierhapper H, Waldhausl W. Diagnostic relevance of suppressed basal concentrations of TSH compared with negative TRH test in detection and exclusion of hyperthyroidism. *ACTA Endocrinologica (Compenh)* 1991; 124: 136-142.
145. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, et al. Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 989-997.
146. Re RN, Kourides IA, Ridgway EL, et al. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 338-346.
147. Kapstein EM, Klezky OA, Spencer CA, et al. Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary functions in normal males. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 488-491.
148. Florsheim WH, Kozbur X. Physiological modulation of thyrotropin secretion by somatostatin and thyroliberin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 72: 603-609.
149. Zaninovich AA, Boado R, Degrossi O, et al. Inhibition of thyroid iodine release by estrogens in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 533-537.
150. Grossman A, Stubbs WA, Gaillard RC, et al. Studies of the opiate control of prolactin, GH and TSH. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 381-386.

151. Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1214-1222.
152. Spencer CA, Eigen A, Shen D, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987; 33: 1391-1396.
153. Van Coevorden A, Laurent E, Decoster C, et al. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 177-185.
154. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PWF, Hershman J. Low serum thyrotropin (Thyroid-Stimulating Hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165-168.
155. Simons RJ. Thyroid dysfunction in the elderly. *J Clin Immunoassay*, 1989; 12:100-105.
156. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric TSH assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 453-460.
157. Kaplan MM, Hamburger JI. Nonthyroid causes of abnormal thyroid function test data. *J Clin Immunoassay*, 1989; 12: 90-99.
158. Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH. Limitations of use of a sensitive assay for serum thyrotropin in the assessment of thyroid status. *Arch Intern Med* 1989; 149: 369-372.
159. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 764-769.

160. Espinosa RJ, Llhanos JO, Brugues JM, Callul CL, Rius MC. Sensitive immunoradiometric assay (IRMA) for serum thyrotropin may be insufficient to make thyrotropin-Releasing-Factor test unnecessary. (letter) *Clin Chem* 1985; 31: 1081-1082.
161. Kirkegaard C, Bregengard C. Is the TRH test necessary. (letter) *Lancet* 1985; 1: 222.
162. Semple GG, Slater SD, Reid AM, Glen ACM. A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone. (letter) *Br Med J (Clin Res)* 1985; 290: 69-70.
163. Wang CA, Vickery AL, Maloof F. The role of fine needle biopsy in evaluating solitary cold thyroid nodules. In Robbins J, Braverman LE (eds). *Thyroid Research*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1976. p568.
164. Psarra A, Papadopoulos SN, Livada D, et al. The single thyroid nodule. *Br J Surg* 1974; 59: 545-548.
165. Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, et al. Papillary thyroid carcinomas. The impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977; 56: 171-196.
166. Jackson IMD, Thomson JA. The relationship of carcinoma to the single thyroid nodule. *Br J Surg* 1967; 54: 1007-1009.
167. Sisson JC, Bartold SP, Bartol SL. The dilemma of the solitary thyroid nodule: Resolution through decision analysis. *Sem Nucl Med* 1978; 8: 59-71.
168. Goldsmith SJ. Thyroid in vivo tests of function and imaging. In Rothfeld B (ed). *Nuclear medicine endocrinology*. Philadelphia, Lippincott, 1978, p.19.
169. Roualle HLM. The solitary thyroid nodule and thyrotoxicosis. *Br J Surg* 1949; 36: 312.

170. 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. *Arch. Intern. Med.*, 149:594-96, 1989.
171. Gross JL, Zelmanovitz W, Zelmanovitz F, Azevedo MJ. Punção aspirativa com agulha fina de nódulos de tireóide: Análise da eficácia em 101 casos estudados. *R. AMRIGS*, 36(2):85-90, 1992.
172. Hamburger JI, Hamburger SW. Fine needle biopsy of the thyroid nodules: Avoiding the pitfalls. *NY. State J. Med.*, 86:241-49, 1986.
173. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N. Engl. J. Med.*, 328:553-59, 1993.
174. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HTG, Miskin M., Rosen IB. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunction thyroid nodule. *Ann. Intern. Med.*, 87:270-74, 1977.
175. Dwarakanathan AA, Ryan WG, Staren ED, Martirano M, Economou SG. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Diagnostic accuracy when performing a moderate number of such procedures. *Arch. Intern. Med.*, 149: 2007-9, 1989.
176. Sodestrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A preliminary report. *Acta Med. Scand.*, 144:235-44, 1952.
177. Kini SR. Adequacy, reporting system, and cytopreparatory technique. In: Kini SR ed. *Guides to Clinical Aspiration Biopsy of Thyroid*. New York: Igaku-Shoin, 1987, p. 13.
178. Lowhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems JS.

- aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg. Clin. North Am.*, 59:3, 1979.
179. Gershengorn MC, McClung MR, Chu EW, Hanson TAS, Weitraub BD, Robbins J. Fine-needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. *Ann. Intern. Med.*, 87:265-69, 1977.
180. Kini SR Thyroiditis. In: Kini SR ed. *Guides to clinical aspiration biopsy of thyroid*. New York: Igaku-Shoin, 1987, p. 235.
181. Wortsman J, Dietrich J, Apesus J, Folse R. Hashimoto's thyroiditis simulating cancer of the thyroid. *Arch. Surg.*, 116:386-88, 1981.
182. Segal K, Bassat MB, Avraham A, Har-El G, Sidi H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid. *Int. Surg.* 70:205-09, 1985.
183. Ward LS, Furlanetto RP, Maciel RMB. Bócio uninodular autônomo atóxico: Estudo retrospectivo de 31 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 37: 75-79, 1993
184. Van Sande J, Lamy F, Lecocq R, et al. Patogenesis of autonomous thyroid nodules: In vitro study of iodine and adenosine 3'5'- monophosphate metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 570-579, 1988.
185. Rosai J, Caranguiu ML, DeLellis RA. Follicular adenoma. In: Rosai J, Caranguiu ML, DeLellis RA. *Atlas of Tumor Pathology - Tumors of the Thyroid*. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 19-20, 1992.
186. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. *Histological typing of thyroid tumors*. 2 nd ed. Berlin. Springer-Verlag 1988. p.5.
187. Thomas GA, Williams D, Williams ED. The clonal origin of thyroid nodules and

- adenomas. *Am J Pathol* 1989; 134: 141-147.
188. Ramelli F, Studer H, Bruggisser D. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. *Am J Pathol* 1982; 109: 215-223.
189. Campbel WL, Santiago HE, Perzin KH, Johnson PM. The autonomous thyroid nodule: Correlation of scan appearance and histopathology. *Radiology* 1973; 133-138.
190. Messaris G, Kyriakou K, Vasilopoulos P, Tountas C. The single thyroid nodule and carcinoma. *Br J Surg* 1974; 61: 943-944.
191. 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.
192. Walfish PG. New approaches to thyroid nodules. *Drug Ther* 1983; 13: 104-18.
193. Silverstein GE, Burke G, Cogan R. The natural history of the autonomously hyperfunctioning thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1967; 67: 539-548.
194. Lobo LCG, Rosenthal D, Fridman J. Evolution of autonomous thyroid nodules. In Cassano C, Andreoli M (eds) *Current topics in thyroid research*. Academic Press, New York, 1965. p.892.
195. Ferraz A, Medeiros-Neto GA, Toledo AC, Kiefer J. Autonomous thyroid nodules. I. A clinical classification and use of a diagnostic index. *J Nucl Med* 1972; 13: 733-737.
196. Wiener JD, De Vries AA. On the natural history of Plummer's disease. *Clin Nucl Med* 1979; 4: 181-190.

197. Sheline GE, McCormack K. Solitary hyperfunctioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metabol* 1960; 20: 1401-1410.
198. Atkins HL. The thyroid. In Freeman LM, Johnson PM (eds). *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging*. Orlando. Grune-Stratton Inc, 1984, p.1275.
199. Sandrock D, Olbrich T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma.
200. Hamburger JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsh's disease. *Endocrine Reviews* 1987; 8:439-447.
201. Evered DC, Clark F, Petersen VB. Thyroid function in euthyroid subjects with autonomous thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3: 149.
202. Hollander CS, Mitsuma T, Nihei N, et al. Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. *Lancet* 1972; 1: 609-611.
203. Osburne RC, Goren EN, Bybee DE, Johnsonbaugh RE. Autonomous thyroid nodules in adolescents: clinical characteristics and results of TRH testing. *J Pediatr* 1982; 100: 383-386.
204. Carpi A, Bianchi R, Zucchelli GC, et al. Thyroid hormone concentrations and inhibition of thyroid stimulating hormone secretion in euthyroid subjects with autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Clin Invest* 1977; 7: 421.
205. Burman KD, Earll JM, Johnson MC, Wartovsky L. Clinical observations on solitary autonomously thyroid nodule. *Arch Intern Med* 1974; 134: 915-919.
206. Miller JM. Plummer's disease. *Med Clin North Amer* 1975; 59: 1203-1217.
207. Miller M, Hamburger JI. The thyroid scintigram. The hot nodule. *Radiology* 1965; 84: 66-74.

208. Blum M, Seltzer TF, Campbel CC, Burroughs VJ. Evaluation of euthyroid solitary autonomous nodule of the thyroid gland. JAMA 1982; 247: 1991-1993.
209. Kini SR. Guides to Clinical Aspiration Biopsy of Thyroid. New York: Igaku-Shoin, 1987.
210. Werner SC, Spooner M. A new and simple test for hyperthyroidism employing I-triiodothyronine and the 24 hour <sup>131</sup>I uptake method. Bull NY Acad Med 31:137-145, 1955.
211. Morgans ME, Thompson BD, Whitehouse SA. Sporadic non-toxic goitre: an investigation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axys. Clin Endocrinol (Oxf) 1978; 8: 101-108.
212. Foldes CS, Bános J, Csillag P, et al. Examination of serum thyrotropic hormone level by "supersensitive" immunoradiometric assay in functioning thyroid adenoma. ACTA Med Hung 1987; 44: 329-336.
213. Hurley JR, Becker DV. Thyroid supression and stimulation testing: The place of scanning in the evaluation of nodular thyroid disease. Semin Nucl Med 1981; 11: 149-160.
214. Borowski GD, Garofaro CD, Rose LI, Levy RA. Blood pressure response to thyrotropin-releasing hormone in euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 58: 197-200, 1984.
215. Toft AD. Thyrotropin: assay, secretory physiology, and testing of regulation. In Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbars's The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia. JB Lippincott Co, 1991, p. 287-305.

216. 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* 35: 57-61, 1956.
217. 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.
218. 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
219. Datz FL. *Handbook of Nuclear Medicine*. Mosby, St Louis, 1993.
220. LiVolsi VA. *Surgical pathology of the thyroid*. W.B.Saunders, Philadelphia, 1990.
221. Rosai J, Caranguiu ML, DeLellis RA. Classification of thyroid tumors. In: Rosai J, Caranguiu ML, DeLellis RA. *Atlas of Tumor Pathology - Tumors of the Thyroid*. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 19-20, 1992.
222. Berquó ES, Pacheco de Souza JM, Gotlieb SLD: *Bioestatística*. São Paulo. Ed. Pedagógica Universitária 1981.
223. Sox HC: Probability theory in the use of diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1986; 104: 60-66.
224. Stanbury JB, Ermans AM, Hetzel BS, Querido A. The public health significance and prevention of endemic goiter and cretinism. *WHO Chron* 1974; 28: 220.
225. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Toxic nodular goiter. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 351-372.

226. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Follicular function does not parallel follicular growth in human multinodular goiter. In Medeiros-Neto G, Gaitan E (eds). *Frontiers in thyroidology*. New York. Plenum Medical Books. 1986, p.957.
227. Gerber H, Peter HJ, Studer H et al. Apparently clonal thyroid adenomas may contain heterogeneously growing and functioning cell subpopulations In Medeiros-Neto G, Gaitan E (eds). *Frontiers in thyroidology*. New York. Plenum Medical Books. 1986, p.901.
228. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease. Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1398-1400.
229. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocrine Reviews* 1992; 13: 596-611.
230. Parma J, Duprez L, Van Sande et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning adenomas. *Nature* 1993; 365: 649-651.
231. Russo D, Arturi F, Wicker R et al. Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1347-1351.
232. Kopp P, Van Sande J, Parma J et al. Brief report: Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 332: 150-154.
233. Porcellini A, Ciullo I, Laviola L et al. Novel mutation of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identification by fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 657-661.

## ANEXO 1

NOME \_\_\_\_\_ NUMERO \_\_\_\_\_

REGISTRO \_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_ SEXO F (1) M (2)

HISTORIA FAMILIAR EM PARENTE DE 1º GRAU: SIM (1) NAO (2)

CRECIMENTO ATIVO: SIM (1) NAO (2) ANOS DE DIAGNX : \_\_\_\_\_

TRATAMENTOS PREVIOS \_\_\_\_\_

### EXAMES BASAIS:

T3 \_\_\_\_\_ T4 \_\_\_\_\_ TSH \_\_\_\_\_ AAM \_\_\_\_\_ AAT \_\_\_\_\_

CAPTAÇÃO \_\_\_\_\_ CINTILOGRAFIA \_\_\_\_\_

CITOLOGIA \_\_\_\_\_

T3 \_\_\_\_\_ T4 \_\_\_\_\_ TRH P/ TSH 0' \_\_\_\_\_ TSH 20' \_\_\_\_\_

### APOS 10 DIAS DE T3:

CAPTAÇÃO \_\_\_\_\_ CINTILOGRAFIA \_\_\_\_\_