

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

“NÓDULO DE TIRÓIDE: PUNÇÃO COM AGULHA FINA”

DISSERTAÇÃO

Mestranda: Maria Heloisa Busi da Silva Canalli

Orientador: Dr. Sérgio Ossamu Ioshii

FLORIANÓPOLIS

1998

MARIA HELOISA BUSI DA SILVA CANALLI

NÓDULO DE TIRÓIDE: PUNÇÃO COM AGULHA FINA

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre no Curso de
Mestrado em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Dr. Sérgio Ossamu Ioshii
Universidade Federal do Paraná

Florianópolis

1998



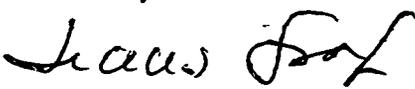
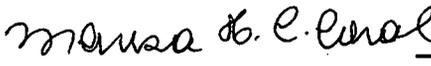
Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia treze de abril de mil novecentos e noventa e oito, às nove horas, no Anfiteatro do Hospital Universitário da UFSC, a aluna do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas – MARIA HELOISA BUSI DA SILVA CANALLI, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada " NÓDULO DE TIRÓIDE: PUNÇÃO COM AGULHA FINA ", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME

CONCEITO

Prof. Sérgio Ossamu Ioshii		<u>A (com louvor)</u>
Prof. Hans Graf		<u>A - com louvor</u>
Prof. Newton Macuco Capella		<u>A c/ louvor</u>
Profa. Marisa Helena César Coral		<u>A, c/ louvor</u>
CONCEITO FINAL:		<u>A, com louvor</u>

Florianópolis, 13 de abril de 1998.


Prof. Sérgio Ossamu Ioshii
Presidente da Comissão Examinadora





Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATA: MARIA HELOISA BUSI DA SILVA CANALLI

A partir das nove horas do dia treze de abril de mil novecentos e noventa e oito, no Anfiteatro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Sérgio Ossamu Ioshii, Hans Graf, Newton Macuco Capella, Marisa Helena César Coral e João Pércles da Silva Júnior como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pela Dra. MARIA HELOISA BUSI DA SILVA CANALLI, intitulada "NÓDULO DE TIRÓIDE: PUNÇÃO COM AGULHA FINA". Após explanação feita pela candidata, a mesma foi argüida pela Comissão Examinadora, sendo APROVADA com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 010/CUn/97 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

NOME:	ASSINATURA	CONCEITO
Prof. Sérgio Ossamu Ioshii		A, com louvor
Prof. Hans Graf		A, com louvor
Prof. Newton Macuco Capella		A c/ louvor.
Profa. Marisa Helena César Coral		A c/ louvor
CONCEITO FINAL:		A, com louvor

Florianópolis, 13 de abril de 1998.

Prof. Sérgio Ossamu Ioshii

Presidente da Comissão Examinadora



**“Existem homens que lutam
um dia e são bons;
existem outros que lutam
um ano e são melhores;
existem aqueles que lutam
muito mais e são muito bons;
porém existem os que lutam
toda a vida,
esses são imprescindíveis.”**

Bertold Brecht

Dedico esta Dissertação

***Ao meu filho, Jonathan,
que desde cedo aprendeu a ser
compreensivo, amigo e amoroso.***

***Ao meu marido, Albino,
fiel companheiro, sempre ajudando a tornar
possíveis todos os caminhos que sigo.***

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sérgio Ossamu Ioshii, pela sua amizade, confiança e estímulos constantes à pesquisa e por seu apoio permanente durante a realização deste trabalho, mesmo à distância. Um exemplo a ser seguido por suas qualidades profissionais e humanas.

Ao Dr. Horácio Shigueru Chikota, pela sua amizade, ensinamentos e interesse especial em citopatologia de tiróide, com dedicação plena nas análises citopatológicas das punções de tiróide e nos diagnósticos histopatológicos.

Ao Dr. Paulo Campos Carneiro, pela sua contribuição na revisão de casos selecionados.

À Dra. Teresa Cristina Santos Cavalcanti, pela amizade e incentivo científico, especialmente em citopatologia de tiróide.

Ao Dr. Waldomiro Dantas, à Dra. Eliana Ternes Pereira e ao Dr. Mário Sérgio Coutinho, coordenadores do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina em suas várias etapas, pela cooperação, bom senso e oportunidade de realizar este trabalho.

Ao Prof. Sérgio de Carvalho e à Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário Polidoro Ernani São Tiago da Universidade Federal de Santa Catarina, pela compreensão e liberação de meus encargos médicos na rotina endocrinológica durante o período dos créditos do Mestrado, à conquista desta etapa em minha formação profissional e pessoal.

A todos os médicos do ambulatório de nosso Hospital e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - Regional de Santa Catarina, pelo encaminhamento de pacientes e confiança neste trabalho.

A todos os residentes de cirurgia geral e médicos cirurgiões gerais e específicos de cabeça e pescoço de nosso Hospital, especialmente ao Dr. Newton

Capella, ao Dr. Gilberto Vaz Teixeira, ao Dr. Alvin Laemmel e ao Dr. Wilmar de Athayde Gerent, pelo assíduo empenho e destreza na realização dos procedimentos cirúrgicos nos pacientes estudados acreditando, em todos os momentos, na execução deste trabalho.

À Profa. Marisa Helena César Coral, à Dra. Mara Eda Kowalski, à Dra. Lireda Meneses Silva e ao Dr. Urubatan Collaço Alberton, pela amizade, compreensão e companheirismo constante que ajudaram a vencer todos os desafios que, em muitas vezes, pareciam intransponíveis.

À Dra. Maria Léa Campos, pelos gestos de estímulo e amizade.

Aos profissionais médicos e técnicos do Serviço de Anatomia Patológica de nosso Hospital, pela imensa cooperação, compreensão e oportunidade de realizar este trabalho.

Aos Laboratórios de Anatomia Patológica Macro e Micro, IDAP e AP, em Florianópolis, e ao Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, pelo apoio e interesse científico sempre presentes.

Ao Serviço de Medicina Nuclear/Radioisótopos e ao Laboratório de Análises Clínicas de nosso Hospital, pelo auxílio na realização das dosagens hormonais e dos anticorpos antitiróideos.

À Clínica de Medicina Nuclear da Casa São Sebastião Ltda., em especial ao Dr. Jucílio de Albuquerque Fernandes e ao Dr. Luiz Henrique Silva, pela colaboração na realização das cintilografias.

Ao Serviço de Radiologia da Clínica Radiológica Dr. Carlos Corrêa, pela cooperação na realização das ultrassonografias, em particular ao Dr. Victor Freitas.

Ao Serviço de Radiologia e de Otorrinolaringologia e de Cabeça e Pescoço, pela grande ajuda nos exames radiográficos e laringoscópicos, respectivamente.

À Profª. Sílvia Modesto Nassar e ao Dr. Gilberto Vaz Teixeira,
pela grande colaboração nas análises estatísticas dos dados.

À secretária Tânia Regina Tavares Fernandes, pela valiosa
dedicação às atividades relativas ao nosso Curso de Mestrado.

À Marli Neves de Almeida, à Maria Gorete Monteguti Savi, à
Sigrid Karin Weiss Dutra e à Maria Raquel de Souza, pela presteza e dedicação nas referências
bibliográficas.

À Dra. Gisah Amaral de Carvalho, pelo estímulo científico e
auxílio na revisão bibliográfica.

À minha família, em especial aos meus pais, José Ricardo e
Marília, aos meus avós, Djanira e João (*in memoriam*) e aos meus irmãos, João Ricardo, José
Mauro e Márcio, pela confiança, carinho e cooperação constantes.

Aos pacientes, que tornaram este trabalho possível e aos quais
devo todo o meu aprendizado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xvi
RESUMO.....	xviii
SUMMARY.....	xix
1. JUSTIFICATIVA.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	07
2.1 Doença Nodular da Tiróide.....	07
2.2 Bócio Nodular e Câncer de Tiróide: Prevalência.....	07
2.3 Doença Nodular de Tiróide Benigna e Maligna: Generalidades e Patogênese.....	11
2.4 Nódulo de Tiróide: Diagnóstico Diferencial.....	13
2.5 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. A História e o Exame Físico.....	15
2.6 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. O Laboratório.....	20
2.7 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. Os Métodos de Imagem.....	21
2.8 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. A Terapia Supressiva.....	25
2.9 Punção de Tiróide com Agulha.....	28
2.9.1 Generalidades Técnicas e Nomenclaturas.....	28
2.9.2 Punção de Tiróide com Agulha Fina: O Histórico.....	30
2.9.3 Punção de Tiróide com Agulha Fina: O Presente.....	38
2.9.3.1 Seu Impacto na Prática Clínica: Selecionando a Malignidade na Doença Nodular da Tiróide.....	38
2.9.3.2 Os Critérios Citopatológicos e a Distribuição dos Resultados.....	40
2.9.3.3 As Limitações do Estudo Citopatológico pela PAF.....	43
2.9.3.4 Estudo Citopatológico: A Amostra Adequada.....	47
2.9.3.5 Complicações da PAF.....	49
2.9.3.6 Métodos Complementares e Utilidades Diversas: Rumo ao Futuro.....	50
2.10 Acompanhamento Clínico dos Pacientes Portadores de Nódulos de Tiróide e Repetidas Punções.....	52
3. OBJETIVOS.....	58
4. METODOLOGIA.....	59
4.1 Considerações Gerais e Desenho do Estudo.....	59
4.2 Coleta de Informações.....	59
4.2.1 Da Condução Principal.....	59
4.2.1.1 Amostra Total.....	59

4.2.1.2 Pacientes com Estudo Histopatológico.....	60
4.2.1.3 Pacientes com Acompanhamento Clínico e Repetidas Punções com Agulha Fina.....	60
4.2.2 Da Condução Complementar.....	61
4.3 Técnica da Punção com Agulha Fina (PAF) – Preparação dos Esfregaços, dos Blocos Celulares e do Material Histopatológico.....	62
4.4 Critérios Citopatológicos para o Material Obtido pela Punção com Agulha Fina.....	68
4.5 Estudo Histopatológico.....	72
4.6 Processamento dos Dados e Análise Estatística.....	73
5. RESULTADOS.....	76
5.1 Considerações Gerais.....	76
5.2 Características da População Submetida ao Estudo Citopatológico através da PAF... ..	78
5.3 Comparação da Clínica dos Pacientes e da Citopatologia com a Histopatologia dos Nódulos – Os Casos com Estudo Histopatológico após a PAF1c.....	89
5.4 Resultados das Repetidas PAFc nos Pacientes sob Seguimento Clínico.....	105
6. DISCUSSÃO.....	119
7. CONCLUSÕES.....	141
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	142
ANEXOS.....	169

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac ≡ Acurácia

Ad. Folicular ≡ Adenoma Folicular

Ad. Hürthle ≡ Adenoma de células de Hürthle

B ≡ benigno(s)

Ca Anaplásico ≡ Carcinoma Anaplásico

Ca Folicular ≡ Carcinoma Folicular

Ca Medular ≡ Carcinoma Medular

Ca Papilar ≡ Carcinoma Papilar

E ≡ Especificidade

E.U.A. ≡ Estados Unidos da América do Norte

FN ≡ Falso(s) Negativo(s)

FP ≡ Falso(s) Positivo(s)

G ≡ *Gauge* ≡ Padrão de medida para agulhas

H.E. ≡ Hematoxilina - Eosina

Histo ≡ Histopatologia

I ≡ indeterminado(s)

IC 95% ≡ Intervalo de Confiança de 95%

IFN ≡ Índice de Falso Negativo

IFP ≡ Índice de Falso Positivo

IS ≡ insatisfatório(s)

L. Folicular ≡ Lesão Folicular

L. Oxifilica ≡ Lesão Oxifilica

M ≡ maligno(s)

M.G.G. ≡ May- Grünwald - Giemsa

N ≡ Número de casos, número de nódulos ou número de pacientes

Obs. ≡ observação(ões)

PAAF ≡ punção aspirativa com agulha fina

PAAFc ≡ citopatologia ou estudo citopatológico através do material obtido pela PAAF

PAAF1c ≡ primeira PAAFc

PAAF2c ≡ segunda PAAFc

PAAF3c ≡ terceira PAAFc

PAF ≡ punção com agulha fina, combinando a técnica aspirativa e não aspirativa; ou sem aspiração; ou incerteza do uso da técnica aspirativa

PAFc ≡ citopatologia ou estudo citopatológico através do material obtido pela PAF

PAF1c ≡ primeira PAFc

PAF2c ≡ segunda PAFc

PAF3c ≡ terceira PAFc

S ≡ Sensibilidade

T3 total ≡ Triiodotironina total

T4 livre ≡ Tetraiodotironina ou tiroxina livre

T4 total ≡ Tetraiodotironina ou tiroxina total

T.L. ≡ Tiroidite Linfocítica

TSH ≡ *Thyroid Stimulant Hormone* ≡ hormônio estimulante da tiróide

T. Subag. ≡ Tiroidite Subaguda

VPP ≡ Valor Preditivo Positivo

VPN ≡ Valor Preditivo Negativo

X^2 ≡ qui-quadrado

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PROCEDIMENTO NA PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA...	65
FIGURA 2 – TRANSFERÊNCIA, DO MATERIAL ASPIRADO, DA AGULHA PARA A LÂMINA.....	66
FIGURA 3 – PROCEDIMENTO DA PUNÇÃO NÃO ASPIRATIVA.....	67
FIGURA 4 – TÉCNICA DE CONFECÇÃO DOS ESFREGAÇOS.....	68
FIGURA 5 – FLUXOGRAMA DA ABORDAGEM DOS 379 PACIENTES SUBMETIDOS À PAF1c DURANTE O ESTUDO.....	77
FIGURA 6 – TEMPO DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE.....	80
FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DAS PAF REALIZADAS POR NÓDULO DE TIRÓIDE SEGUNDO O ANO.....	82
FIGURA 8 – NÚMERO DE PUNÇÕES REALIZADAS PARA CADA NÓDULO DE TIRÓIDE À PAF1.....	83
FIGURA 9 – NÚMERO DE LÂMINAS TOTAIS E REPRESENTATIVAS EFETUADAS À PAF1.....	84
FIGURA 10 – IDADE DOS PACIENTES E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS	92
FIGURA 11 – COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO TEMPO DOS NÓDULOS E A HISTOPALOGIA.....	93
FIGURA 12 – TAMANHO DOS NÓDULOS À PALPAÇÃO E O DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.....	96
FIGURA 13 – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, INCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS COMO MALIGNAS.....	100
FIGURA 14 – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, EXCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS.....	101
FIGURA 15 – VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, INCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS COMO MALIGNAS.....	102
FIGURA 16 – VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, EXCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS...	102
FIGURA 17 – PORCENTAGEM DE NÓDULOS MALIGNOS IDENTIFICADOS POR CATEGORIA CITOPATOLÓGICA NOS 95 PACIENTES COM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO APÓS A PAF1c.....	103
FIGURA 18 – FLUXOGRAMA DO SEGUIMENTO DOS PACIENTES E REPETIDAS PAFc.....	106

FIGURA 19 – INTERVALO DE TEMPO ENTRE AS REPETIDAS PAF.....	109
FIGURA 20 – COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE PUNÇÕES REALIZADAS NA 1ª E ÚLTIMA PAF.....	110
FIGURA 21 – COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE LÂMINAS TOTAIS REALI- ZADAS NA 1ª E ÚLTIMA PAF.....	111
FIGURA 22 – COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE LÂMINAS REPRESENTATI- VAS REALIZADAS NA 1ª E ÚLTIMA PAF.....	111
FIGURA 23 – PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS VERIFI- CADAS EM PAF REPETIDAS NOS NÓDULOS COM PAF1c BENIG- NA.....	116
FIGURA 24 – PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS VERIFI- CADAS EM PAF REPETIDAS.....	116

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – IDADE DOS PACIENTES À PAF1c.....	78
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DA ANAMNESE DOS 379 PACIENTES À PAF1c.....	79
TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DOS SINTOMAS LOCAIS À PAF1c.....	80
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DO EXAME FÍSICO DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE E DA REGIÃO CERVICAL À PAF1c.....	81
TABELA 5 – TAMANHO DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE AO EXAME FÍSICO À PAF1c.....	82
TABELA 6 – RESULTADOS DA PAF1c DE NÓDULOS DE TIRÓIDE NOS 379 PACIENTES (JANEIRO/93 A OUTUBRO/96).....	85
TABELA 7 – CLASSIFICAÇÃO CINTILOGRÁFICA E CATEGORIAS CITOPATOLÓGICAS DOS NÓDULOS À PAF1c.....	86
TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS E CATEGORIAS CITOPATOLÓGICAS DOS NÓDULOS À PAF1c.....	87
TABELA 9 – DIAGNÓSTICO PALPATÓRIO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS NÓDULOS À PAF1.....	88
TABELA 10 – VARIÁVEIS DA ANAMNESE E DISTRIBUIÇÃO CITOPATOLÓGICA CATEGÓRICA (A).....	88
TABELA 10 – VARIÁVEIS DA ANAMNESE E DISTRIBUIÇÃO CITOPATOLÓGICA CATEGÓRICA (B).....	89
TABELA 11 – VARIÁVEIS DO EXAME FÍSICO DO NÓDULO E DA REGIÃO CERVICAL E DISTRIBUIÇÃO CITOPATOLÓGICA CATEGÓRICA....	90
TABELA 12 – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DA ANAMNESE ENTRE OS PACIENTES COM NÓDULOS DE TIRÓIDE BENIGNOS E MALIGNOS.....	91
TABELA 13 – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO EXAME FÍSICO DO NÓDULO DE TIRÓIDE E DA REGIÃO CERVICAL ENTRE OS PACIENTES COM NÓDULOS DE TIRÓIDE BENIGNOS E MALIGNOS.....	95
TABELA 14 – COMPARAÇÃO DA CITOPATOLOGIA COM A HISTOPATOLOGIA NOS 95 PACIENTES COM ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO APÓS A PAF1c.....	97
TABELA 15 – COMPARAÇÃO ENTRE AS PAF1c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE, INCLUINDO-SE OS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS INDETERMINADOS COMO MALIGNOS.....	98
TABELA 16 – COMPARAÇÃO ENTRE A PAF1c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE, EXCLUINDO-SE OS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS INDETERMINADOS.....	98
TABELA 17 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA COMPARAÇÃO ENTRE A PAF1c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE.....	99

TABELA 18 – VARIÁVEIS PARTICIPANTES DA ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR LOGÍSTICA INCLUINDO-SE, OU NÃO, A PAF _{1c} (CITOPATOLOGIA).....	100
TABELA 19 – PREDIÇÃO CLÍNICA DE MALIGNIDADE NOS NÓDULOS COM CITOPATOLOGIA INDETERMINADA SEGUNDO O MODELO DE REGRESSÃO LINEAR LOGÍSTICA.....	104
TABELA 20 – PREDIÇÃO CLÍNICA DE MALIGNIDADE NOS NÓDULOS COM CITOPATOLOGIA INDETERMINADA SEGUNDO O SEXO.....	104
TABELA 21 – CARACTERÍSTICAS DA AMAMNESE DOS PACIENTES SUBMETIDOS A REPETIDAS PAF _c	107
TABELA 22 – CARACTERÍSTICAS DO EXAME FÍSICO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS NÓDULOS SUBMETIDOS A REPETIDAS PAF _c	108
TABELA 23 – RESULTADOS DAS REPETIDAS CITOPATOLOGIAS (PAF _c) NOS CASOS COM CITODIAGNÓSTICO INICIAL BENIGNO E COMPARAÇÃO COM A HISTOPATOLOGIA NOS CASOS OPERADOS.....	112
TABELA 24 – RESULTADOS DAS REPETIDAS CITOPATOLOGIAS (PAF _c) NOS CASOS COM CITODIAGNÓSTICO INICIAL INDETERMINADO E COMPARAÇÃO COM A HISTOPATOLOGIA NOS CASOS OPERADOS.....	115
TABELA 25 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA COMPARAÇÃO ENTRE A ÚLTIMA PAF _c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE.....	118

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar a PAFc (citopatologia do material obtido pela punção com agulha fina) na investigação de nódulos de tiróide atóxicos, únicos ou dominantes, em nosso meio. Analisaram-se os valores diagnósticos clínicos e citopatológicos nos casos com histopatologia após a primeira PAFc (PAF1c). Repetidas PAFc foram efetuadas de rotina no seguimento clínico, excetuando-se os nódulos quentes, com PAF1c insatisfatórias e não mais palpados. Um único operador realizou todas as punções, à palpação, e as avaliações clínicas. Os laudos cito e histopatológicos foram fornecidos pelo mesmo patologista, sem conhecimento prévio dos casos. Análises dos dados clínicos foram efetuadas por testes de qui-quadrado, *t* de Student e regressão linear logística. Várias etapas de regressão linear logística foram efetuadas, com e sem os resultados citopatológicos, e comparações do diagnóstico pela PAF1c, pela clínica e PAF1c + clínica foram realizadas, incluindo-se os casos com PAF1c indeterminadas como malignos ou excluindo-os das análises. As repetidas PAFc foram comparadas. No presente estudo, 379 pacientes realizaram, em média, 4,6 punções/nódulo e 9,0 lâminas representativas à PAF1c, obtendo-se 73,6% das PAF1c benignas, 13,7% indeterminadas, 7,4% malignas e 5,3% insatisfatórias. Noventa e cinco pacientes realizaram estudo histopatológico dos nódulos após PAF1c satisfatórias, sendo 67 benignos e 28 malignos. À análise univariada, sexo masculino; sintomas constitucionais; consistência dura, superfície irregular, nódulo fixo às estruturas cervicais adjacentes; e linfonodomegalia cervical foram os parâmetros significativos para malignidade do nódulo de tiróide. À análise de regressão linear logística, apenas o sexo masculino e a consistência dura foram os determinantes clínicos de malignidade. A sensibilidade, especificidade e acurácia da PAF1c (casos indeterminados como malignos), da clínica e da PAF1c + clínica foram, respectivamente, 96,4%, 61,2% e 71,6%; 85,7%, 79,1% e 81,1%; 85,7%, 94% e 91,6%. Excluindo-se os casos citopatológicos indeterminados, os valores diagnósticos para a PAF1c foram, respectivamente, 95,8%, 97,6% e 97%; sendo superiores àqueles da clínica e inalterados com a combinação da mesma. A PAF1c foi concordante com a histopatologia em 93,7% dos casos. Dos 163 pacientes sob seguimento clínico e repetidas PAFc a intervalos de, em média, 12,4 meses, 152 tinham PAF1c benignas e 11 indeterminadas. Concordância de 92,6% foi observada no total das PAFc repetidas e em 95,4% das previamente benignas. Alteração da PAF1c indeterminada para benigna ocorreu em 5 casos. Dos 28 pacientes operados após repetidas PAFc, malignidade foi confirmada em 1 caso de 2 com citodiagnóstico benigno inicial alterado para maligno, e em 2 casos persistentemente indeterminados. A PAFc foi um método prático, seguro e bem aceito pelos nossos pacientes. Inclusão de dados clínicos melhora a acurácia diagnóstica da PAFc, especificamente quando se consideraram os nódulos indeterminados; contudo, o achado de 90,9% de neoplasias nestes nódulos alerta-nos à consideração cirúrgica. A PAFc foi um instrumental diagnóstico de grande precisão, devendo ser utilizada na avaliação inicial dos nossos pacientes portadores de nódulos de tiróide e repetida no seguimento somente em casos selecionados.

Unitermos: punção com agulha fina; nódulo de tiróide.

SUMMARY

The purpose of the study was to evaluate the use of fine-needle puncture or aspiration cytopathology (FNPC) in non-toxic, solitary or dominant thyroid nodule investigation in our environment. The values of cytopathological and clinical diagnoses were evaluated in cases with histopathological study after the first FNPC (FNPC1c). Repeated FNPC were carried out in the follow-up routine, except for cases of hot nodules, inadequate FNPC1c, and nodules no longer palpable. A single operator carried out all punctures, by palpation, and clinical evaluations. Cytopathological and histopathological results were performed by a same pathologist who had no previous knowledge of the cases. Clinical data were analyzed by chi-square tests and Student's *t* - test and logistic linear regression. Several stepwise logistic linear regression were performed, with and without cytopathological results, and diagnostic comparisons between the FNPC1c, clinical data and clinical data + FNPC1c were performed, including cases with FNPC1c indeterminate as malignant or excluded from the analysis. Repeated FNPC were compared. In current study, 379 patients performed an average of 4.6 punctures/nodule and 9.0 representative glass slides to FNPC1c, obtaining 73.6% benign FNPC1c, 13.7% indeterminate, 7.4% malignant and 5.3% unsatisfactory. Ninety five patients realized histopathological study of the nodules after adequate FNPC1c, being 67 and 28 of them benign and malign, respectively. By univariate analysis, male sex; constitutional symptoms; hard consistency, irregular surface, tissue fixation of the nodule; and cervical lymphadenopathy were the significant parameters to establish the malignancy of the thyroid nodule. By logistic linear regression analysis, only male sex and hard consistency were the clinical determinants of malignancy. The sensibility, specificity and accuracy of FNPC1c (nodules indeterminate included as malignant nodules) of clinical and FNPC1c + clinical were, respectively, 96.4%, 61.2%, and 71.6%; 85.7%, 79.1%, and 81.1%; 85.7%, 94%, and 91.6%. Excluding the indeterminate cytopathological cases, the diagnostic values for FNPC1c were, respectively, 95.8%, 97.6%, and 97%; being superior to those of clinical values and unaltered when combined to them. FNPC1c was concordant with the histopathology in 93.7% of the cases. From 163 patients submitted to follow-up and repeated FNPC, at mean intervals of 12.4 months, 152 had benign FNPC1c and 11 indeterminate. A concordance of 92.6% was observed from the total of repeated FNPC and in 95.4% of the previously benign ones. Alteration from indeterminate FNPC1c to benign occurred in 5 cases. From the 28 patients operated after repeated FNPC, malignancy was confirmed in 1 case out of 2 with initial benign cytodiagnostic altered to malignant, and in 2 persistently indeterminate cases. The FNPC was a simple and safe method, and well accepted by our patients. The inclusion of clinical data improved diagnostic accuracy of FNPC, specifically when indeterminate nodules were considered; however, the finding of neoplasm in 90.9% of these nodules warn us to consider surgery. The FNPC was a diagnostic instrumental of great accuracy and must be utilized in the initial evaluation of patients with thyroid nodules and repeated in clinical follow-up only on selected cases.

Keywords: fine needle aspiration cytology; thyroid nodule.

1. JUSTIFICATIVA

Médicos necessitam conhecer e tratar a doença nodular de tiróide¹ por diversas razões. O nódulo tireóideo é um problema clínico comum, compreendendo um grande número de moléstias com diferentes comportamentos biológicos, desde um simples bócio colóide até um câncer indiferenciado e agressivo (CROCKFORD e BAIN, 1974; FAGIN, 1992; MAZZAFERRI, 1992; BURCH, 1995; HURLEY e GHARIB, 1995). Assim sendo, como abordar tais pacientes?

O medo da existência de malignidade em nódulos da tiróide existe, mas não é fundamentado pelas estatísticas mundiais, as quais acusam predominância de patologias benignas (TAN e GHARIB, 1997). Além do mais, muitos pacientes com nódulos malignos, se forem diagnosticados precocemente, poderão ser curados. Na última década, a mortalidade provocada por estes tumores malignos sofreu significativo declínio, decorrente do diagnóstico precoce associado à terapêutica efetiva .

O bócio nodular muitas vezes é um achado de exame físico e a sua abordagem é muito variada, sendo importante a consideração do valor da acurácia dos diferentes métodos diagnósticos (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a, b; JONES *et al.*, 1990; MAZZAFERRI, 1992; RIDGWAY, 1992; JONES, 1995; SINGER *et al.*, 1996). Antes do desenvolvimento da cintilografia e da ultrassonografia de tiróide, apenas as características clínicas eram utilizadas para distinguir os pacientes candidatos à cirurgia. Usando somente a clínica, cerca de 9% dos pacientes com nódulo de tiróide foram falsamente considerados portadores de patologia benigna, culminando em atraso no diagnóstico de doença maligna (GRANT *et al.*, 1989). Os determinantes clínicos de malignidade em nódulo de tiróide são controversos na literatura e dependentes da experiência do médico assistente, das características pertinentes da população

¹Em dicionários de termos médicos e de língua portuguesa e em artigos médicos nacionais observamos várias formas gráficas para a palavra tiróide e suas correlatas, como: tiróide, tireóide; tiróideo, tiroidiano, tireoideano, tireoidiano, tiroideano. Estudos de etimologia da palavra são controversos quanto à grafia correta, contudo em dicionários de língua portuguesa e de termos médicos nota-se tendência à forma gráfica tiróide e tiróideo. Assim, optamos pela utilização da grafia tiróide e, para as suas correlatas, tiróideo (a, os, as).

sob estudo e da prevalência regional de câncer de tiróide (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; HAMMING *et al.*, 1990; BELFIORE *et al.*, 1992; LAYFIELD *et al.*, 1992; ONGPHIPHADHANAKUL *et al.*, 1992; BURCH, 1995).

Atualmente, na presença de um paciente com nódulo tiróideo o médico requisita uma série de exames complementares, não percebendo o incremento nos custos da investigação (ROMALDINI, 1993; HAMBERGER *et al.*, 1982; VAN HERLE *et al.*, 1982; WARD *et al.*, 1993; GHARIB e GOELLNER, 1993; GHARIB, 1994; WOEBER, 1995; MAXWELL *et al.*, 1996).

Em muitos hospitais, quase todos os pacientes portadores de bócio nodular, sem nenhuma das características clínicas sugestivas de câncer, são selecionados para tiroidectomia somente mediante a análise da cintilografia ou da ultrassonografia de tiróide. Cuidadosa análise destes últimos exames tem indicado uma pobre relação com a etiologia da doença nodular de tiróide (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981b; BORGES e PAULA, 1981; SCHWARTZ *et al.*, 1982; VAN HERLE *et al.*, 1982; BURCH, 1995). As dosagens hormonais e a avaliação do título ou dosagem dos anticorpos antitiróideos podem esclarecer acerca do metabolismo da glândula tiróide e da presença de tiroidite de Hashimoto, respectivamente. Entretanto, estes procedimentos não são suficientes para se estabelecer a verdadeira etiologia do nódulo, pois muitas vezes existe concomitância de doenças benignas e malignas (RIDGWAY, 1992; BURCH, 1995). A terapia com hormônio tiróideo com finalidade diagnóstica, buscando encontrar diminuição de um nódulo benigno, enquanto o maligno cresce ou não responde, é muito controversa na literatura (BURCH, 1995).

O dilema é: trata-se de câncer? Quais destes nódulos deverão ser operados?

A introdução da PAFc foi o marco na abordagem das doenças de tiróide. A PAFc transformou-se, hoje, na pedra fundamental do diagnóstico de nódulos da tiróide. Antes do seu advento, a excisão cirúrgica de qualquer nódulo tiróideo vagamente suspeito era a regra (CRILE JR. e DEMPSEY, 1949; CERISE, RANDALL e OCHSNER, 1952; HOFFMAN, THOMPSON e HEFFRON, 1972; SOLOMON, 1993).

A prevalência de neoplasias malignas em produtos de tiroidectomia é muito variável na literatura e segundo FIALHO *et al.* (1978) oscila entre 1,6% e 17% (valor médio de 6,5%). Considerando-se somente os nódulos hipocaptantes (frios), esta prevalência varia de

2% a 28% (ABU-NEMA, AYYASH e TIBBLIN, 1987), fato muito relevante quando se preconiza o tratamento cirúrgico de todos os casos.

A técnica da PAF conforme abordada na literatura é de fácil aplicabilidade, sendo de uso ambulatorial e com raras complicações. Mesmo ainda não sendo um método perfeito, vários estudos vêm revelando notáveis resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia, permitindo classificar o material obtido do nódulo tireóideo, em geral, como: maligno, suspeito (indeterminado), benigno ou insatisfatório (VAN HERLE *et al.*, 1982; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; GHARIB e GOELLNER, 1993; SOLOMON, 1993; GHARIB, 1997). Seu uso não se limita à diferenciação entre processos benignos e malignos, mas determina sempre que possível, a natureza do processo patológico em estudo (CARNEIRO, 1988; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992).

Apesar da longa experiência dos centros europeus e americanos com a utilização da PAFc, este método tem recebido pouco reconhecimento no Brasil, principalmente no nosso Estado. Infelizmente a PAFc de tireóide em poucos centros é considerada um exame de rotina, apesar de sua excelente relação custo-benefício (ROMALDINI, 1993; WARD *et al.*, 1993). Antes da introdução da PAFc no diagnóstico pré-operatório a incidência de câncer de tireóide no material cirúrgico variava de 1% a 30% (MILLER, HAMBURGUER e KINI, 1979; COLACCHIO, LOGERFO e FEIND, 1980; REEVE *et al.*, 1986; WARD *et al.*, 1993). Com o emprego rotineiro da PAFc no diagnóstico pré-operatório, a incidência de câncer passou a variar de 17% a 51% (HAMBERGER *et al.*, 1982; GHARIB e GOELLNER, 1993), valorizando o papel da PAFc na seleção de pacientes encaminhados à cirurgia por suspeita de malignidade (MAZZAFERRI, 1993; GHARIB, 1994).

Tendo em vista as características médicas assistenciais de nosso Hospital (Hospital Universitário Polidoro Ernani São Tiago da Universidade Federal de Santa Catarina), o uso rotineiro da PAFc de tireóide pode aprimorar e acelerar o diagnóstico dos pacientes portadores de bócio nodular. Simultaneamente, pode permitir uma melhor seleção dos candidatos à cirurgia, minimizando a ansiedade dos médicos e a angústia dos pacientes em relação à conduta a ser tomada.

A partir do final de 1989, aproximadamente após 40 anos da introdução sueca do método, incorporamos o uso sistemático da PAFc de tireóide no Serviço de Endocrinologia e Metabologia integrado ao Serviço de Anatomia Patológica deste Hospital. Anteriormente, a

PAF era esporadicamente realizada por alguns de nossos cirurgiões. De 1989 até 1993, a PAF foi efetuada no Ambulatório do Serviço de Endocrinologia e o material encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica. No início do ano de 1994, criou-se o Ambulatório de Punção com Agulha Fina no Serviço de Anatomia Patológica, mantendo-se a integração com o Serviço de Endocrinologia e Metabologia. Trabalhou-se essencialmente com a PAFc como o primeiro passo na abordagem dos pacientes portadores de bócio nodular palpável aliada ao julgamento clínico (baseado nos determinantes de malignidade dos nódulos relatados na literatura).

A comparação das PAFc em lesões tireóideas com as suas respectivas histopatologias (adotadas como padrão ouro) tem sido analisada em vários trabalhos (HAMBURGER e HAMBURGER, 1986; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992; GHARIB e GOELLNER, 1993; MANDREKER *et al.*, 1995). Tais estudos sempre enfatizam que cada centro hospitalar deva avaliar a sua experiência com a PAFc nas patologias tireóideas. BOEY, HSU e COLLINS (1986) afirmaram que os resultados da PAAFc devam ser interpretados juntos com as informações clínicas. SANDERS *et al.* (1996) também foram concordantes com esta atitude e salientaram a necessidade de cada serviço avaliar os seus resultados com contínuo controle de qualidade.

Quando o resultado citopatológico é maligno, a cirurgia é indicada e quando insatisfatório, a repetição da punção é mandatória. Existem controvérsias quanto à conduta nos casos de citopatologias suspeitas (ou indeterminadas, como as lesões foliculares hipercelulares, com atipias celulares, ou quando as características citopatológicas determinantes de uma malignidade não podem ser estabelecidas), principalmente na ausência de fatores de risco para malignidade da lesão (MILLER, HAMBURGER e KINI, 1979; BLOCK, DAILEY e ROBB, 1983; GHARIB *et al.*, 1984; GOELLNER *et al.*, 1987; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e KEYHANI, 1988; SUEN, 1988; HARACH, 1989; DE JONG *et al.*, 1990; HAMBURGER, KAPLAN e HUSAIN, 1991; BUSSENIERS e OERTEL, 1993; CERSOSIMO *et al.*, 1993; GARDNER, DUCATMAN e WANG, 1993; GHARIB, 1994). Nestes casos, vários autores postulam diretamente a cirurgia (MILLER, HAMBURGER e KINI, 1979; BLOCK, DAILEY e ROBB, 1983; GHARIB *et al.*, 1984; GOELLNER *et al.*, 1987; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e KEYHANI, 1988; DE JONG *et al.*, 1990; CERSOSIMO *et al.*, 1993; GHARIB, 1994). Alguns investigadores

recomendam uma triagem com terapia supressiva de 6 a 8 meses e repetição de PAAFc na tentativa de melhor definir estas lesões, antes de se considerar a indicação cirúrgica (OERTEL, 1996). Outros recomendam repetir PAAFc, com ou sem terapia supressiva, para aprimorar o diagnóstico antes da decisão cirúrgica (FROST e SIDAWY, 1995). Na presença de citopatologias benignas em pacientes com suspeita clínica de malignidade (paciente jovem, sexo masculino, história de exposição à irradiação, paralisia de cordas vocais, linfonodomegalia suspeita, nódulo duro, de superfície irregular e/ou fixo), alguns autores indicam a cirurgia sem demora (CUSICK *et al.*, 1990; HAMMING *et al.*, 1990; GHARIB, 1994) pois, mesmo nas mãos de citopatologistas muito experientes, uma taxa de falso negativo de 5% a 10% (excluindo-se os carcinomas ocultos) é relatada (MANDREKER *et al.*, 1995).

Estudos de seguimento de pacientes portadores de nódulos de tiróide com citodiagnóstico benigno, com média de acompanhamento variando de 6 a 11 anos, vêm confirmando a segurança do método na triagem dos candidatos à cirurgia (GRANT *et al.*, 1989; KUMA *et al.*, 1994). Repetidas PAFc, como reforço ao citodiagnóstico inicial, têm demonstrado consistência em seus resultados (ASTORGA *et al.*, 1985; HAMBURGER, 1987; MOLINS *et al.*, 1987; DURÁN GARCÍA *et al.*, 1988; SANTAMARÍA SANDI *et al.*, 1989; REEVE *et al.*, 1992; DWARAKANATHAN *et al.*, 1993; LUCAS *et al.*, 1995; MOROSINI *et al.*, 1996), embora alguns autores preconizem esta conduta para a redução de casos citopatológicos falsos negativos independentemente de dados clínicos sugestivos de malignidade do nódulo tiróideo (ASTORGA *et al.*, 1985; HAMBURGER, 1987; DWARAKANATHAN *et al.*, 1993) ou, na dependência da avaliação clínica durante o seguimento (GHARIB, 1997; LUCAS *et al.*, 1995; MOROSINI *et al.*, 1996). WIERSINGA (1995) propõe, em seu serviço, repetir a palpação e a punção dos nódulos tiróideos após um ano do citodiagnóstico benigno inicial e interroga se uma terceira punção é capaz de corrigir substancialmente as taxas de falsos negativos.

A combinação da PAFc com os dados clínicos tem garantido significativa redução nos custos para detecção de nódulos malignos de tiróide. Um estudo na *Mayo Clinic* estimou que quinze milhões de dólares poderiam ser poupados anualmente se os pacientes sem consideráveis fatores de risco e com citopatologia benigna recebessem uma abordagem conservadora (HAMBERGER *et al.*, 1982). Estes achados são de grande valor econômico,

principalmente porque observamos que é grande a frequência de bócios em certas regiões de nosso país e baixo o poder aquisitivo de nossa população.

Tal fato reforça a nossa idéia de desenvolver a avaliação do estudo citopatológico pela PAF aliado aos determinantes clínicos de malignidade em nossos pacientes portadores de nódulos de tiróide, com a análise das repetidas PAF no seguimento clínico, face ao valor que isto se configura na prática.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Nodular da Tiróide

O termo doença nodular da tiróide é utilizado para caracterizar a glândula tiróide que apresenta um ou mais nódulos em seu parênquima (GHARIB e GOELLNER, 1988; GHARIB, 1997).

A origem latina da palavra nódulo é *nodus* e, tradicionalmente, era interpretada como uma complicação que requer intervenção divina (HOFFMAN, THOMPSON e HEFFRON, 1972). Na língua portuguesa significa um pequeno nó, mas no vocabulário médico seria uma massa circunscrita de tecido diferenciado¹. Do ponto de vista clínico, o nódulo tiróideo é um termo genérico, correspondendo à tumefação na glândula.

Esta pode ser a manifestação de uma gama de moléstias, desde uma patologia benigna a um câncer agressivo e letal. Tal condição permanece como um problema clínico comum e controverso (GHARIB e GOELLNER, 1988; GREENSPAN, 1991; MAZZAFERRI, 1992; GHARIB, GOELLNER e JOHNSON, 1993; BURCH, 1995; GHARIB, 1997).

2.2 Bócio Nodular e Câncer de Tiróide: Prevalência

A prevalência de nódulos de tiróide depende da população sob estudo e da sensibilidade do método de detecção (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHAKEYHANI, 1988; GREENSPAN, 1991; GHARIB, 1994; BURCH, 1995). Estudos epidemiológicos nos E.U.A. estimam que 4% a 7% dos adultos tenham nódulos palpáveis na

¹ STEDMAN DICIONÁRIO MÉDICO. 23. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979. v. 2, p.

tiróide (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; VAN HERLE *et al.*, 1982; ROJESKI e GHARIB, 1985).

MORTENSEN, WOOLNER e BENNETT (1955) estudaram 821 necrópsias de indivíduos sem história prévia de doença tiróidea, encontrando um ou mais nódulos de tiróide palpáveis em 21% dos casos. Os mesmos autores, à histopatologia, observaram nódulos em 49,5% desses indivíduos. A prevalência de nódulos em tiróide clinicamente normal aumentava com o avançar da idade, e mais do que 50% dos pacientes portavam nódulos em torno dos 50 anos de idade.

Em estudo realizado em 5.127 indivíduos na cidade de *Framingham (Massachusetts)*, nódulos tiróideos palpáveis (de 1 a 3 cm) foram encontrados em 218 adultos (4,2%) entre 30 e 59 anos, sendo 6,4% em mulheres e 1,5% em homens. Aproximadamente, três quartos dos indivíduos tinham nódulo solitário e, um quarto, múltiplos nódulos (VANDER, GASTON e DAWBER, 1968).

BRANDER *et al.* (1991), utilizando o método ultrassonográfico, encontraram nódulos tiróideos em 21,3% de indivíduos adultos assintomáticos.

Dos 77 nódulos bem visualizados à ultrassonografia de alta resolução, 43 não foram percebidos ao exame físico da tiróide, sendo que 14 destes mediam mais do que 2 cm em diâmetro (BRANDER *et al.*, 1992).

WITTERICK *et al.* (1993) ao estudarem pacientes submetidos à cirurgia para nódulos clinicamente solitários, verificaram que a palpação não havia detectado 58% e 78% de nódulos adicionais nas peças cirúrgicas, respectivamente de tiroidectomia parcial e total. Neste mesmo estudo, a ultrassonografia pré-operatória também não diagnosticou 41% e 58% dos nódulos presentes quando analisados à histopatologia, respectivamente de tiroidectomia parcial e total. No trabalho de PRICE, HORVATH e MOORE JR. (1993), um ou mais nódulos adicionais foram encontrados em 40% e 54,5% de pacientes com nódulos solitários ao exame físico, respectivamente utilizando a ultrassonografia e o exame anatomopatológico (tiroidectomia total).

EZZAT *et al.* (1994) compararam o método palpatório da glândula tiróide com o ultrassonográfico de alta resolução em 100 pacientes assintomáticos encontrando nódulos tiróideos em 21% e 67% dos pacientes, respectivamente.

Em 1995, TOMIMORI *et al.* realizaram uma pesquisa ultrassonográfica de anormalidades tiróideas em 547 indivíduos (380 mulheres e 167 homens), entre 27 a 58 anos de idade, sem história familiar ou prévia de patologia de tiróide e provenientes de área urbana com relativa baixa ingestão de iodo. Os autores encontraram tiróide normal à ultrassonografia de alta resolução em 240 indivíduos (44%), mas detectaram doença tiróidea nodular em 90 casos (17%) e outras anormalidades ecográficas no restante (39%). Em 18 casos, os nódulos tiróideos mediram entre 1,5 a 1,8 cm à ultrassonografia; 11 destes não foram evidenciados à palpação.

TAN, GHARIB e READING (1995) analisaram a acurácia da palpação com os achados ultrassonográficos, concluindo que: a palpação é menos sensível para identificar nódulos múltiplos; um nódulo solitário à palpação representa uma glândula multinodular em cerca de 50% dos pacientes; a palpação garante o diagnóstico de nódulos quando estes possuem, ao menos, 1 cm em diâmetro.

Em 1997, TAN e GHARIB efetuaram uma extensa revisão bibliográfica a respeito de “incidentalomas” de tiróide (nódulos não palpáveis, mas visualizados aos exames de imagem). A prevalência para tais nódulos variou de 30% a 60% em estudos de necrópsia; de 19% a 67% em trabalhos prospectivos de pacientes selecionados randomicamente; e de 13% a 50% em estudos comparativos entre a palpação e a ultrassonografia. Interessantemente, o risco para a malignidade em nódulos assintomáticos e situados em tiróide não irradiada foi de 0,45% a 13% (média = 3,9%). Diante de tal fato, os autores postularam uma conduta mais conservadora para estes nódulos.

No global, estudos de necrópsia e ultrassonografia mostram índices de até 50% de nódulos tiróideos na população geral, uma freqüência dez vezes maior do que na palpação (GHARIB *et al.*, 1987; MAZZAFERRI, 1993; GHARIB, 1994).

A prevalência de nódulos tiróideos aumenta linearmente com o avançar da idade, sendo mais elevada nas mulheres, notoriamente entre 49 a 58 anos, com a razão sexo feminino/masculino variando de 1,2/1 a 4,3/1 (MORTENSEN, WOOLNER e BENNETT, 1955; VANDER, GASTON e DAWBER, 1968; CHRISTENSEN *et al.*, 1984b; BRANDER *et al.*, 1989; MAZZAFERRI, 1993). Os nódulos são, também, mais comuns em pessoas de regiões com deficiente aporte de iodo (BELFIORE *et al.*, 1992), e de mais baixa prevalência em negros (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988).

Nos E.U.A., a prevalência anual de nódulos tireóideos palpáveis é de aproximadamente 0,1%, o equivalente a 250.000 novos nódulos por ano (GHARIB e GOELLNER, 1988; GHARIB, 1994).

A exposição à irradiação cérvico-facial aumenta a incidência de nódulos benignos e malignos. Anormalidades tireóideas palpáveis ocorrem em 20% a 30% da população exposta à irradiação (ROJESKI e GHARIB, 1985; TAN e GHARIB, 1997).

A prevalência anual de câncer de tireóide na população geral nos E.U.A. é 0,004% (GHARIB, 1994; BELFIORE *et al.*, 1995; JONES, 1995; BEHNIA e GHARIB, 1996). No ano de 1996, a estimativa para novos casos de câncer de tireóide foi de 15.600 (4.000 em homens e 11.600 em mulheres), com cerca de 1.210 óbitos (440 em homens e 770 em mulheres) decorrentes desta doença nos E.U.A. (PARKER *et al.*, 1996). Apenas 5% a 15% dos nódulos tireóideos detectados clinicamente são malignos. Porém, muitas estimativas são oriundas de séries cirúrgicas que selecionam pacientes com maior potencial de malignidade, ou seja, a verdadeira incidência de câncer de tireóide deve ser menor (ROGERS, ASPER e WILLIAMS, 1947; CRILE JR. e DEMPSEY, 1949; CERISE, RANDALL e OCHSNER, 1952; HALL *et al.*, 1989; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; MAZZAFERRI, 1992; RIDGWAY, 1992; GHARIB, 1994). Nódulos hipofuncionantes (frios) operados possuem uma taxa de 1,5 a 38,1% de malignidade, a qual depende de diferentes critérios de seleção dos pacientes à cirurgia e a fatores genéticos e ambientais determinantes do risco de câncer em pacientes com nódulo tireóideo (KATZ e ZAGER, 1976; ABU-NEMA, AYYASH e TIBBLIN, 1987). Muitas pessoas têm carcinomas de tireóide clinicamente silenciosos: até 35% das glândulas removidas em autópsia ou à cirurgia contêm carcinomas ocultos (menores do que 1,5 cm de diâmetro e geralmente papilares), de importância clínica não inteiramente definida (ROJESKI e GHARIB, 1985; LANG, BORRUSCH e BAUER, 1988; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; PELIZZO *et al.*, 1990; MAZZAFERRI, 1993). Alguns trabalhos relatam que óbitos por carcinoma de tireóide ocorrem com menor frequência em áreas com alta incidência de carcinoma oculto de tireóide (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988). Hoje, existe um consenso de que estes tumores incidentais não têm a mesma importância clínica do que os tumores clinicamente aparentes e a sua abordagem deve ser mais conservadora, embora nem

sempre eles sejam inócuos (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; PELIZZO *et al.*, 1990; GIUFFRIDA e GHARIB, 1995; TAN e GHARIB, 1997).

2.3 Doença Nodular de Tiróide Benigna e Maligna: Generalidades e Patogênese

O volume tiróideo, quando medido por ultrassonografia, nos indivíduos de áreas não deficientes em iodo é 8,7 +/- 3,9 ml nas mulheres e 12,7 +/- 4,4 ml nos homens; a diferença relacionada à maior massa corporal nos homens (GREENSPAN, 1991). O aumento da glândula tiróide (normalmente 15 a 20g em adultos) pode ser generalizado ou focal. Os aumentos generalizados podem ser assimétricos, o lobo direito tendendo a ser maior do que o esquerdo. Os bócios podem estar associados à secreção hormonal aumentada, normal ou diminuída, dependendo do distúrbio de base. O aumento focal usualmente reflete doença não neoplásica ou neoplásica benigna e, raramente, uma condição maligna; patologia benigna, algumas vezes, é responsável por hipersecreção hormonal e hipertiroidismo (como no caso de adenoma folicular funcionante), embora a patologia maligna raramente produza alterações hormonais (MACIEL, 1992; BURCH, 1995). Insuficiência vascular local na glândula tiróide pode levar à necrose e cicatrização nodular com formação de septos fibrosos, os quais isolam as áreas nodulares. Então, um aumento difuso da glândula pode culminar em bócio multinodular (BERGHOUT, 1990; GREENSPAN, 1991).

Para TEUSCHER *et al.* (1988), o conceito patogênico da formação do bócio está baseado em três pontos principais: 1) heterogeneidade do bócio; 2) autonomia de crescimento e função e 3) dissociação de crescimento e função no tecido do bócio humano.

Os mecanismos de formação e crescimento de um nódulo tiróideo são pobremente conhecidos, sendo o TSH o maior estimulador e regulador da função da célula folicular tiróidea diferenciada. Contudo, a função do TSH como um fator de crescimento tiróideo tem sido controversa (FAGIN, 1992). O bócio nodular pode ter origem de um fator de crescimento tiróideo intrínseco (um oncogene induzindo um tumor) ou de um fator estimulante externo, como a hipersecreção de TSH e a irradiação ionizante (GREENSPAN, 1991). Por muitos anos, assumiu-se que a causa do bócio era a síntese prejudicada de tiroxina, resultando em hipersecreção de TSH e hiperplasia tiróidea. Fatores tais como deficiência de iodo, substâncias

bociogênicas na dieta, linfócitos antitiróideos ativados ou anticorpos antitiróideos e disormonogênese poderiam diminuir a síntese de tiroxina, aumentar o TSH e resultar na formação do bócio (GREENSPAN, 1991; GHARIB, 1997).

STUDER *et al.* (1992) estudaram a histomorfologia e a imunohistoquímica de bócios nodulares humanos, concluindo que o crescimento de nódulos ocorre por proliferação episódica de grupos heterogêneos de células epiteliais das quais se originam novos folículos, embora não se conheçam os mecanismos moleculares governantes destes processos de crescimento.

KOPP *et al.* (1994) afirmaram que nódulos monoclonais e policlonais podem coexistir em bócios multinodulares e que os nódulos monoclonais podem se originar de diferentes células foliculares.

Amostras teciduais de bócios multinodulares e adenomas tiróideos frios exibem uma dissociação de algumas atividades enzimáticas dependentes do TSH (SCHÜRCH *et al.*, 1990; MASINI-REPISO *et al.*, 1994).

Recentemente, vários fatores de crescimento além do TSH foram identificados, como: imunoglobulinas estimulantes do crescimento, fator de crescimento epidérmico, fatores de crescimento similares à insulina, interleucina-1, interferon- γ e fator- β transformante do crescimento (GHARIB, 1997).

FAGIN (1992) acredita que muitos nódulos tiróideos solitários são neoplasias clonais, indicando que eles se originam de um precursor celular único, o qual obteve a vantagem de crescer através de mutações somáticas de genes críticos responsáveis pela regulação do crescimento.

Alguns nódulos tiróideos malignos (carcinomas da tiróide humana) são claramente causados por exposição radioativa, particularmente o tipo histopatológico papilar. Também, tumores tiróideos malignos estão associados a síndromes genéticas e antígenos de histocompatibilidade, mutações ou recombinações gênicas, envolvendo oncogenes (fatores de crescimento, receptores dos fatores de crescimento) e antioncogenes, a alterações na expressão de moléculas de adesão (*Integrina e Cadherina-E*) e a fatores ambientais ou geográficos (KATZ e ZAGER, 1976; AIN, 1995; SERINI *et al.*, 1996; YOUNES, ROBINSON e DELBRIDGE, 1996; GHARIB, 1997).

Mutações nos oncogenes *ras* são igualmente prevalentes tanto em neoplasias tireóideas benignas como nas malignas e aparecem como um evento precoce (GREENSPAN, 1991; STUDER, 1992; SOARES e SOBRINHO-SIMÕES, 1995).

O risco de um adenoma folicular sofrer degeneração maligna existe, mas é desconhecido (FAGIN, 1992; MAZZAFERRI, 1993; YOUNES, ROBINSON e DELBRIDGE, 1996).

Alterações específicas envolvendo determinados oncogenes ou protooncogenes, ou mesmo, uma seqüência de mutações nos genes têm sido demonstradas em estudos patogênicos dos tumores malignos da glândula tireóide. Estas várias modificações gênicas podem culminar na transformação de uma neoplasia benigna em um tumor maligno, de alta agressividade e mortalidade. Associações com modificações gênicas ou anormalidades cromossômicas estruturais ou numéricas específicas são mais freqüentes em determinadas neoplasias malignas, como a constante detecção do protooncogene *ret* em muitos casos de carcinoma medular de tireóide; a presença da translocação *ret/PTC* e do oncogene *trk* (tirosinoquinase) recombinado em vários carcinomas papilares de tireóide; e mutações em genes supressores de tumores, como o *p53*, em câncer papilar e anaplásico de tireóide (FAGIN, 1992; SOARES e SOBRINHO-SIMÕES, 1995; YOUNES, ROBINSON e DELBRIDGE, 1996).

2.4 Nódulo de Tireóide: Diagnóstico Diferencial

Qualquer doença da tireóide pode se apresentar sob a forma de um ou mais nódulos (vide anexo 3), o que torna o diagnóstico diferencial complexo (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993; ROJESKI e GHARIB, 1995; BURCH, 1995). Dos nódulos cirurgicamente removidos, 42% a 77% são nódulos colóides (não neoplásicos), 15% a 40% são adenomas e 8% a 17% são carcinomas (MAZZAFERRI, 1993).

Entre os principais diagnósticos histopatológicos destacam-se: bócio ou nódulo colóide ou adenomatoso, adenoma folicular e de células de Hürthle, cisto tireóideo, tiroidites (linfocítica ou de Hashimoto e subaguda), carcinomas (papilar, folicular, de células de Hürthle, medular, anaplásico), linfoma e metástases.

Constituindo cerca de 40% a 60% dos nódulos de tiróide, o nódulo colóide é composto principalmente de colóide e algumas células foliculares. Ele é pouco demarcado do restante da glândula, pois não há uma cápsula completa e as células são muito similares àquelas do parênquima adjacente (ROLLA, 1995; SINGER, 1996).

Aproximadamente 30% dos nódulos benignos são adenomas, os quais apresentam uma aparência uniforme, diferente do restante da glândula, sendo bem demarcados por cápsula fibrosa. Um adenoma simples tem folículos de tamanho normal delineados por células foliculares bem diferenciadas e preenchidos com colóide (ROJESKI e GHARIB, 1985; ROLLA, 1995). Os adenomas fetais são mais celulares, consistindo em microfóliculos e raro colóide, enquanto os adenomas embrionários e trabeculares são constituídos por células foliculares pouco diferenciadas (atípicas). Os tumores de células de Hürthle (ou de células oxifílicas) podem ser adenomas ou carcinomas, na dependência de achados de invasão de cápsula ou de vasos sangüíneos. Os nódulos colóides e adenomas simples não possuem potencial para microinvasão; os adenomas microfoliculares e de células de Hürthle podem ser microinvasivos em 5% dos casos; e, os adenomas atípicos, em 25% dos casos. Estes últimos podem se tornar invasivos mesmo sem microinvasão inicial aparente (ROJESKI e GHARIB, 1985; ROLLA, 1995). Para outros autores, como SILVERMAN *et al.* (1986), o potencial biológico para malignidade em neoplasias “benignas” de células de Hürthle não está definido.

O carcinoma papilar é a neoplasia maligna mais freqüente, constituindo cerca de 75% a 80% dos carcinomas primários da tiróide. O carcinoma folicular corresponde a 15%, o medular a 5% e o anaplásico a 3% de todas as malignidades da tiróide (FRAZELL e FOOTE JR., 1958; ROJESKI e GHARIB, 1985; SOLOMON, 1993; AIN, 1995; ROLLA, 1995).

O comportamento de um nódulo maligno depende de suas características histopatológicas, da idade do paciente e do estadiamento do tumor à época do diagnóstico (MAZZAFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993).

Diante da presença de um nódulo tiróideo, a dificuldade maior é afastar uma malignidade: trata-se de câncer?

2.5 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. A História e o Exame Físico

De interesse na história e no exame físico do paciente portador de nódulo é procurar ou afastar fatores de risco para malignidade da lesão. Como muitas particularidades existem, a observação clínica atenta dos profissionais envolvidos com a abordagem da lesão nodular de tiróide é mandatória.

Autores postularam que nenhum achado isolado de anamnese ou exame físico fornece forte evidência a favor de um processo maligno, assim como nenhum fator único afasta a possibilidade de câncer (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; LAYFIELD *et al.*, 1992; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993). Mesmo com estes conhecimentos, ainda hoje, os importantes aspectos da história e do exame físico alertando à malignidade são: idade < 20 ou > 60 anos; sexo masculino; história familiar de carcinoma; exposição à irradiação ionizante; sintomas compressivos; crescimento rápido; nódulos de diâmetro > 3,5 cm; nódulo único; nódulo muito firme a duro; fixação às estruturas adjacentes; linfonodomegalia regional; metástases à distância (PSARRAS *et al.*, 1972; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; OLAVARRIETA, 1992; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993).

Pacientes da raça negra tiveram taxa mais baixa de malignidade em nódulo de tiróide do que caucasianos (KATZ e ZAGER, 1976).

A história de um nódulo de longa duração não pode ser assumida como reveladora de uma lesão benigna. Carcinoma diferenciado de tiróide foi relatado, freqüentemente, como uma patologia de crescimento lento (ROJESKI e GHARIB, 1985; BURCH, 1995; LASSALETTA ATIENZA *et al.*, 1997). “Um nódulo maligno pode estar presente por anos antes do diagnóstico ser estabelecido; conseqüentemente, um nódulo de longa duração requer avaliação idêntica àquela para um nódulo recente” (ROJESKI e GHARIB, 1985).

Na literatura existe muita controvérsia na consideração de sintomas locais (tais como: disfagia, dispnéia, disfonia e dor) como indicadores de invasão tecidual decorrente de uma lesão maligna, pois lesões benignas, como bócios multinodulares, também podem ser responsáveis por tais sintomas (ROJESKI e GHARIB, 1985; HAMMING *et al.*, 1990; LAYFIELD *et al.*, 1992; LASSALETTA ATIENZA *et al.*, 1997). “O bócio, dependendo do

seu volume e extensão, pode comprimir estruturas adjacentes no pescoço ou mediastino” (MILLER, 1985; GREENSPAN, 1991).

Mesmo um nódulo de crescimento rápido e doloroso pode ser causado por uma patologia benigna, como um adenoma com degeneração hemorrágica ou cistificação (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a). A incidência de carcinoma nos pacientes com sintomas compressivos variou de 0% a 36% (WALFISH *et al.*, 1977; ROJESKI e GHARIB, 1985; ONGPHIPHADHANAKUL *et al.*, 1992; LASSALETTA ATIENZA *et al.*, 1997), enquanto menos de 5% dos pacientes com câncer de tiróide apresentaram sintomas locais (HOFFMAN, THOMPSON e HEFFRON, 1972). A baixa especificidade dos sintomas locais foi enfatizada, em 1952, por CERISE, RANDALL e OCHSNER, os quais relataram que 4 de 10 pacientes com bócio em associação com paralisia de cordas vocais portavam lesões benignas de tiróide. Nos pacientes com sintomas locais a incidência de carcinoma foi de 5,1% no estudo de SMEDS *et al.* (1984). Disfunção do nervo laríngeo recorrente, quando presente, resultou de patologia benigna em 17 a 50% dos casos (HAMMING *et al.*, 1990; LAYFIELD *et al.*, 1992).

Perda de peso ocorreu em 20% dos 30 casos de câncer de tiróide e a malignidade foi mais freqüente no lobo direito da glândula (em 60% dos casos) no estudo de OLAVARRIETA *et al.* (1992), com análise de 298 pacientes operados por nódulo único frio. Sintomas constitucionais e o local do nódulo não foram de valor para diferenciar patologias malignas das benignas em 149 pacientes com lesões de tiróide, estudados retrospectivamente e com controle cirúrgico por LAYFIELD *et al.* (1992).

Uma história familiar de doença tiróidea benigna é tranqüilizadora, mas a existência de outros membros da família com câncer de tiróide eleva a suspeita clínica de carcinoma medular de tiróide, ou mesmo, do tipo papilar de tiróide (FAGIN, 1997). Certas síndromes clínicas de caráter familiar estão associadas a uma maior probabilidade de malignidade no nódulo de tiróide em questão, como a síndrome de Gardner (compreendendo pólipos de cólon e tumores benignos, com ocorrência aumentada de nódulos de tiróide benignos e malignos) e a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (carcinoma tiróideo medular-100%, hiperparatiroidismo-60% e feocromocitoma-10%) ou a neoplasia endócrina múltipla tipo 2B (*idem a anterior*, porém sem o acometimento das paratiróides, e podendo-se encontrar ganglioneuromas de mucosas, características marfanóides, manchas “café com leite”, neuromas cutâneos ou neurofibromas com pigmentação ao redor) (ROJESKI e GHARIB, 1985; BURCH, 1995).

Condições tireóideas benignas, como tiroidite de Hashimoto, nódulo hiperfuncionante ou doença de Graves não implicam que um determinado paciente não possa ser portador de nódulo tireóideo maligno concomitante (HOFFMAN, THOMPSON e HEFFRON, 1972; MAZZAFERRI, 1990; KINI, 1993).

Pacientes com nódulos de tireóide e história prévia de irradiação cérvico-facial na infância ou adolescência (como para terapêutica de acne facial e hiperplasia/hipertrofia do timo, tonsilas e adenóides) apresentaram uma prevalência de malignidade nestes nódulos de 30% a 50%, com predominância do tipo histopatológico papilar (ROSEN *et al.*, 1983; SARNE e SCHNEIDER, 1995). Em uma revisão realizada por DEGROOT (1989), cerca de 5 lesões nodulares malignas ocorrerão por ano em um milhão de pessoas expostas a 1 rad de radiação à glândula tireóide. Com doses significativas (200-500 rads), nodularidade aparece na taxa de 2% ao ano e carcinoma na taxa de 0,5% ao ano. Malignidades atingem um pico de incidência entre 15 a 25 anos após a exposição. Com doses de irradiação muito altas a incidência de nódulos e câncer diminui significativamente. Indivíduos cujas glândulas receberam cerca de 1000 rads estão incluídos no grupo de alto risco para aparecimento de lesão nodular de tireóide e câncer.

A consistência dura de um nódulo alerta quanto à possibilidade de uma lesão maligna (HAMMING *et al.*, 1990), mas bóciós, adenomas ou cistos calcificados podem ser rígidos, o mesmo ocorrendo para a tiroidite de Hashimoto nodular e tiroidite de Riedel. Esta penúltima condição pode cursar com aparente aderência às estruturas vizinhas do pescoço e a última, ser localmente infiltrativa. Tais características clínicas são erroneamente interpretadas como provenientes de processos malignos da tireóide. Por outro lado, os carcinomas papilares e adenocarcinomas foliculares bem diferenciados podem ser macios à palpação, ou seja, nódulos malignos podem sofrer necrose, tornando-se parcialmente císticos e elásticos à palpação (MAZZAFERRI, 1993; OERTEL, 1996). Cerca de 45% dos nódulos malignos foram duros, mas 8% a 11% das malignidades tireóideas nodulares foram macias/elásticas (YAO, 1977).

Nódulo fixo às estruturas cervicais adjacentes também serviu como determinante clínico de malignidade (YAO, 1977; HAMMING *et al.*, 1990).

Irregularidade na superfície do nódulo foi apontada como fator indicativo de nódulo maligno (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; ONGPHIPHADHANAKUL *et al.*,

1992). Nódulos com superfícies irregulares foram encontrados em 10% de 101 lesões benignas e em 39% de 28 nódulos malignos no estudo de ONGPHIPHADHANAKUL *et al.* (1992).

Linfonodomegalia cervical foi encontrada em 24% a 33% dos pacientes com câncer papilar de tiróide, levando a um parâmetro clínico mais específico, às custas de baixa frequência ou sensibilidade ao exame físico (MCCONAHEY *et al.*, 1986; BURCH, 1995).

O bócio multinodular representou 30% a 60% dos nódulos palpáveis, com uma taxa de câncer variando de 3% a 13%, sendo menor do que àquela encontrada nos nódulos únicos (9% a 25%) ao exame físico (CRILE JR. e DEMPSEY, 1949; CERISE, RANDALL e OCHSNER, 1952). Trabalhos mais recentes enfatizaram frequências similares de câncer de tiróide entre pacientes com nódulos únicos ou múltiplos à palpação (MCCALL *et al.*, 1986; DE LOS SANTOS *et al.*, 1990; BELFIORE *et al.*, 1992; LAYFIELD *et al.*, 1992; MAZZAFERRI, 1993; GIUFFRIDA e GHARIB, 1995).

BELFIORE *et al.* (1992) indicaram que o risco de câncer em paciente com bócio nodular variou de acordo com a carência de iodo na dieta, sexo e idade do paciente, mas não em relação à multinodularidade palpável. Neste trabalho, o risco de câncer foi maior em pacientes com nódulos frios do sexo masculino; em mulheres de áreas sem carência em iodo; em pacientes com menos de 30 anos ou mais de 60 anos. A relevância da idade e do sexo como fatores de risco para câncer de tiróide foi realizada por análise de regressão logística aplicada a 792 casos enviados à cirurgia mediante prévia PAFc (BELFIORE *et al.*, 1992; BELFIORE *et al.*, 1995). A proporção mais baixa de malignidade (2,9%) foi observada nos pacientes de 31 a 40 anos; duplicando (6,5%) nos indivíduos com idade menor ou igual a 20 anos e em seis vezes mais (16,4%) na idade superior a 70 anos. Nódulo frio em paciente de sexo masculino foi duas vezes mais maligno do que no feminino (8,2% *versus* 4,2%).

HAMMING *et al.*, em 1990, providenciaram dados interessantes na relação entre a clínica e a histopatologia dos nódulos tiróideos operados. Os pacientes com alta suspeita clínica para câncer (neoplasia endócrina múltipla na família; rápido crescimento tumoral; nódulo muito firme; fixação às estruturas adjacentes; paralisia de corda vocal; linfonodomegalia regional; metástases à distância) tinham 71% de incidência de câncer no nódulo, embora aqueles com suspeita clínica moderada (idade inferior a 20 anos e superior a 60 anos; história de irradiação cervical; nódulo solitário e sexo masculino; fixação duvidosa; diâmetro maior do que 4 cm e parcialmente cístico) e baixa (todas as demais apresentações)

tinham, respectivamente, 14% e 11% de incidência de câncer. Surpreendentemente, a observação de dois ou mais fatores clínicos de alta suspeita elevava a incidência de câncer para 100%, enquanto o somatório de fatores clínicos de moderada ou baixa suspeita não modificava a previsão clínica de câncer. Contrariamente, doença nodular tireóidea benigna foi encontrada em 29% dos pacientes com linfonomegalia cervical palpável, em 50% dos pacientes com nódulos de consistência dura e em 29% dos casos com aparente fixação nodular às estruturas adjacentes.

FARIA JR. *et al.* (1982) observaram, em estudo de 350 bócios nodulares atóxicos operados, que nódulos fixos e linfonomegalia foram importantes parâmetros de malignidade.

Uma história de doença tireóidea benigna e nódulo duro à palpação foram fatores preditivos significativos para nódulo benigno e maligno, respectivamente, segundo CHRISTENSEN *et al.* (1984a), em estudo de 100 pacientes selecionados para a cirurgia. De acordo com este estudo, outros foram efetuados em moldes semelhantes, somente empregando-se análise univariada a procura de determinantes clínicos de risco para nódulo de tireóide maligno. Assim, GELDERBLOM *et al.* (1990) analisaram os fatores de risco como sexo, idade, sintomas locais e irradiação cérvico-facial anterior; apenas a idade superior a 60 anos e o sexo masculino foram significativos em seus 65 pacientes operados. Para LAYFIELD *et al.* (1992), a presença de linfonomegalia cervical foi o único parâmetro significativo a favor de um processo tireóideo maligno em seus 149 casos estudados. HOLLEMAN, HOEKSTRA e RUITENBERG (1995) não encontraram diferença significativa entre nódulo benigno e maligno através da avaliação de 53 pacientes, posteriormente operados, empregando os fatores de risco de malignidade para o nódulo (crescimento rápido, queixas compressivas locais, idade superior a 60 anos e sexo masculino). No estudo de LASSALETTA-ATIENZA *et al.* (1997), em revisão de 250 pacientes operados, linfonomegalia, fixação dos nódulos às estruturas cervicais e paralisia de cordas vocais foram os fatores clínicos mais associados à malignidade de tireóide.

2.6 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. O Laboratório

Os exames hormonais para avaliação da função tiróidea são apontados como de valor limitado no diagnóstico diferencial dos bóciós nodulares. Nódulos tiróideos malignos ou benignos usualmente são associados a exames hormonais normais (ROJESKI e GHARIB, 1985; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993).

Segundo GUARDA e BASKIN (1987), RAVINSKY e SAFNECK (1988) e SINGER, (1996), pacientes com hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto podem apresentar nódulo tiróideo dominante. Este pode ser um carcinoma papilar. Do mesmo modo, o diagnóstico de linfoma deve ser lembrado em glândulas com crescimento progressivo, difuso ou irregular em pacientes ditos portadores de tireoidite de Hashimoto. “Até 22% de pacientes com tireoidite de Hashimoto continham neoplasias associadas” (SUEN e QUENVILLE, 1983; KINI, 1993). Também, pacientes com hipertireoidismo por doença de Graves podem ter um nódulo frio de tiróide associado e este pode ser um câncer. “Assim, estes casos devem ser avaliados com atenção” (LIVADAS, PSARRAS e KOUTRAS, 1976; MAZZAFERRI, 1990; RIDGWAY, 1992).

Similarmente, a titulação ou a dosagem de anticorpos antitiróideos (antimicrosomal, antiperoxidase e antitiroglobulina) não foi capaz de distinguir os nódulos benignos dos malignos (GUARDA e BASKIN, 1987; BURCH, 1995; SINGER, 1996).

Vários autores expuseram que os níveis séricos de tiroglobulina não são de relevância no diagnóstico diferencial de doença nodular benigna e maligna (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, 1993; SINGER, 1996). ONGPHIPHADHANAKUL *et al.* (1992) não comprovaram melhora na acurácia diagnóstica das variáveis clínicas de suspeita de nódulo maligno quando a concentração de tiroglobulina sérica foi associada na análise.

A tiroglobulina pode estar elevada em muitos pacientes portadores de carcinoma diferenciado da tiróide, porém outras doenças tiróideas também cursam com valores elevados da mesma. A medida da tiroglobulina tem sido útil no seguimento dos pacientes com câncer de tiróide (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; CHRISTENSEN *et al.*, 1984a; SINGER, 1996).

Calcitonina sérica pode estar elevada em cerca de 75% dos pacientes com carcinoma medular de tiróide, devendo ser medida quando na suspeita de presença de

neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e tipo 2B ou história familiar de câncer medular (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, 1993; SINGER, 1996).

No estudo italiano de PACINI *et al.* (1994), a dosagem de calcitonina foi solicitada na rotina de investigação dos pacientes portadores de nódulos de tiróide permitindo o diagnóstico precoce do carcinoma medular esporádico e revelando uma alta taxa desta malignidade na população avaliada (1,4% dos pacientes com nódulos).

No trabalho francês de RIEU *et al.* (1995), quatro de 469 pacientes com doença nodular de tiróide tinham níveis elevados de calcitonina basal. Carcinoma medular foi encontrado na histopatologia em todos os quatro pacientes.

Na França, NICCOLI *et al.* (1997) estudaram 1.167 pacientes tireoidectomizados devido à doença nodular de tiróide encontrando uma prevalência de carcinoma medular de 1,37%, a qual atingiu 41,1% quando o nível basal de calcitonina foi anormal (3% do total dos pacientes).

Na prática médica, contudo, a solicitação da dosagem sérica de calcitonina (basal ou pós-estímulo com pentagastrina, empregando ensaios sensíveis e específicos) eleva os custos da abordagem da doença nodular de tiróide. Estudos abrangendo áreas geográficas diversas tornam-se necessários à identificação de diferenças regionais em prevalência para o carcinoma medular, garantindo ou não, o valor da dosagem de calcitonina na rotina da abordagem de nódulo de tiróide (DUNN, 1994; HORVIT e GAGEL, 1997).

2.7 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. Os Métodos de Imagem

A cintilografia de tiróide, usada por vários profissionais como o primeiro exame para a avaliação de nódulos tiróideos, classifica os nódulos em frios ou hipocaptantes, mornos ou normocaptantes e quentes ou hipercaptantes. O conhecimento de que o tecido maligno de tiróide concentra muito menos iodo radioativo do que o tecido normal foi difundido a partir de 1939, mas somente em 1951, os nódulos foram classificados de acordo com a capacidade de captar o iodo radioativo. Desde esta época, as lesões frias foram consideradas suspeitas para malignidade (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988).

Estudos em bócios nodulares enfatizaram que as células foliculares são heterogêneas, gerando clones celulares os quais podem manter ou não a capacidade de captar iodo e sintetizar hormônio formando, respectivamente, os nódulos quentes e frios (SCHÜRCH *et al.*, 1990; GREENSPAN, 1991).

Muitos artigos descreveram diversos radioisótopos para obtenção de imagens de nódulos tiróideos, porém os dois mais comumente usados são o ^{131}I , ^{123}I e o ^{99}Tc (GIUFFRIDA e GHARIB, 1995; BURCH, 1995; GALLOWAY e SMALLRIDGE, 1996). A principal limitação da cintilografia, independente do isótopo usado, é não poder diferenciar nódulos benignos dos malignos (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993; GHARIB, 1994; GIUFFRIDA e GHARIB, 1995). Na revisão de ASHCRAFT e VAN HERLE (1981b), mais de 5.000 pacientes foram submetidos à cirurgia independentemente do estado funcional do nódulo. Dentre estes, 84% eram lesões frias, 10,5% mornas e 5,5% quentes. Existia malignidade em 16% dos nódulos frios, em 9% dos mornos e em 4% dos quentes.

A grande maioria dos nódulos de tiróide benignos e malignos aparece como lesão hipocaptante à cintilografia; assim, o achado de um nódulo frio tem baixa especificidade (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981b; CHRISTENSEN *et al.*, 1984a; LAYFIELD *et al.*, 1992).

A frequência de malignidade em nódulos hipocaptantes extirpados cirurgicamente variou de 1,5% a 38,1% (KATZ e ZAGER, 1976; ABU-NEMA, AYYASH e TIBBLIN, 1987).

RIDGWAY (1992) procura investigar nódulos mornos igualmente àqueles frios após não se evidenciar autonomia do nódulo com o teste de supressão; pois o achado de um nódulo quente (autônomo) reduz substancialmente a probabilidade de câncer, porém não a exclui (ROJESKI e GHARIB, 1985; RIDGWAY, 1992; LAYFIELD *et al.*, 1992; MAZZAFERRI, 1993; GIUFFRIDA e GHARIB, 1995). Entretanto, nódulos frios contidos em bócio multinodular tóxico ou doença de Graves podem ser câncer (MAZZAFERRI, 1990; RIDGWAY, 1992).

Na tentativa de melhorar a sensibilidade e a especificidade da cintilografia na avaliação dos nódulos tiróideos, outros isótopos ou radionuclídeos (Césio-131, Gálio-67,

Tálio-201, Selenometionina-75, Americium-241, Tecnécio *Sestamibi*) têm sido usados, mas nenhum deles modificou de modo significativo a acurácia diagnóstica da cintilografia, principalmente no que se refere à relação custo-benefício (SHULKIN e SHAPIRO, 1990; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; MAZZAFERRI, 1993; GALLOWAY e SMALLRIDGE, 1996).

Introduzida em 1965, a ultrassonografia é hoje amplamente usada para estudar a tiróide; mede o tamanho da glândula e documenta o número, as dimensões e o caráter físico dos nódulos tiróideos. Classifica os nódulos como lesões sólidas, císticas ou mistas com mais de 90% de precisão (VAN HERLE *et al.*, 1982; JAMES e CHARBONEAU, 1985; ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; MAZZAFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993).

Em cerca de 1.000 pacientes que realizaram ultrassonografia convencional e tiveram seus nódulos excisados, à ultrassonografia pré-operatória, 69% dos nódulos eram sólidos, 19% císticos e 12% mistos. Na cirurgia, 21% das lesões sólidas, 12% das lesões mistas e 7% das lesões císticas foram malignas (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988). “Líquido cístico, presente em 1/3 de todos as lesões de tiróide, estava associado com nódulo maligno em 13% dos casos” (HSU e BOEY, 1987).

Para DE LOS SANTOS *et al.* (1990) a probabilidade de uma lesão cística ser maligna é idêntica a de uma lesão sólida.

A ultrassonografia tem utilidade na detecção de nódulos não palpáveis em tiróide previamente irradiada, na diferenciação de massas cervicais tiróideas de extratiróideas, no acompanhamento de nódulos tiróideos benignos e na medição do volume da glândula. Esta modalidade é mais sensível na detecção de nódulos tiróideos e apresenta melhor relação custo-benefício em comparação à cintilografia, à tomografia computadorizada e à ressonância nuclear magnética (JAMES e CHARBONEAU, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; SHULKIN e SHAPIRO, 1990; BURCH, 1995).

A ultrassonografia de alta resolução detecta lesões de 1 mm, revela que aproximadamente 40% dos pacientes com nódulos clinicamente solitários podem ter múltiplas lesões pequenas, provavelmente de natureza benigna, e observa a raridade de lesões puramente

císticas (JAMES e CHARBONEAU, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; SHULKIN e SHAPIRO, 1990; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993).

OKAMOTO *et al.* (1994) relataram a importância da experiência em cada instituição com a análise ultrassonográfica detalhada, considerando-se também a categoria histopatológica das lesões nodulares tireóideas. Contudo, nenhum critério ultrassonográfico específico, até o momento, distinguiu os nódulos tireóideos benignos dos malignos. Em sua maior parte, os nódulos malignos são hipoecóicos em comparação com o restante da glândula, em razão do seu grau de necrose ou de sua arquitetura desordenada. Ao contrário, a maioria das lesões benignas é hiperecóica e, muitas vezes, tem calcificação periférica e um halo, admitido como indicativo de uma lesão benigna (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988). Infelizmente, esses critérios não são específicos, tanto os carcinomas tireóideos papilares como os foliculares podem ser circundados por um halo e, inversamente, lesões benignas podem ser hipoecóicas. A presença de microcalcificações à ultrassonografia apresenta alta especificidade às custas de baixa sensibilidade, diminuindo substancialmente a acurácia deste achado como critério de malignidade (VAN HERLE *et al.*, 1982; JAMES e CHARBONEAU, 1985; ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988).

CLARK, CRONAN e SCOLA (1995), em dados preliminares, enfatizaram o valor limitado do padrão de vascularização à ultrassonografia com *color Doppler*, como parâmetro na diferenciação de nódulos malignos dos benignos.

Além da radiografia convencional, outras técnicas de imagem mais onerosas como a xerorradiografia, tomografia computadorizada cervical, ressonância magnética e angiografia não demonstraram vantagens na distinção de nódulos malignos e benignos (AGGARWAL *et al.*, 1989; SHULKIN e SHAPIRO, 1990; BURCH, 1995). A termografia é empregada com sucesso em pouquíssimos centros no diagnóstico diferencial entre nódulos benignos e malignos da tireóide, especialmente pela falta de disponibilidade de aparelhos adequados (MACIEL, 1992). Outros autores não comentaram sobre as vantagens da termografia na detecção de nódulos malignos de tireóide na prática médica (ROJESKI e GHARIB, 1985; SHULKIN e SHAPIRO, 1990; BURCH, 1995). Também, a ressonância magnética por próton pareceu

promissora em diagnosticar lesão maligna de tiróide, mas sobreposição de resultados ocorreu entre o tecido tiróideo normal e as neoplasias foliculares (LEAN *et al.*, 1995).

2.8 Nódulo de Tiróide: Selecionando a Malignidade. A Terapia Supressiva

Durante muitos anos, os médicos têm usado hormônio tiróideo na triagem diagnóstica de nódulos de tiróide e como tratamento. Há muitas controvérsias no uso de hormônio tiróideo como modalidade diagnóstica (GIUFRIDA e GHARIB, 1995; BELFIORE *et al.*, 1995; BURCH, 1995; BLUM, 1995; ROLLA, 1995; GHARIB, 1997). A própria patogênese e a história natural dos nódulos tiróideos benignos é incerta, em parte porque a definição citopatológica de nódulo colóide benigno pode ser empregada tanto para o nódulo colóide hiperplásico (adenomatoso) ou para o adenoma simples (MAZZAFERRI, 1993; ROLLA, 1995). Muitos nódulos frios mudam pouco a curto prazo, mas podem aumentar, diminuir ou desaparecer, talvez pelas próprias características das células foliculares, heterogêneas por natureza, ocasionando diferentes subtipos de nódulos frios e sólidos, com distintos comportamentos evolutivos (STUDER, PETER e GERBER, 1989; MAZZAFERRI, 1993).

De 82 pacientes com nódulos hipofuncionantes que foram acompanhados prospectivamente, 28% sofreram reduções maiores ou iguais a 50% no tamanho do nódulo, em 6 meses a 3 anos de seguimento (MAZZAFERRI, 1993).

RALLISON *et al.* (1991) estudaram a prevalência, incidência e regressão de anormalidades tiróideas em uma população (3.121 pacientes) observada por 20 anos a partir da adolescência. Encontraram regressão espontânea em 60% dos bócios dos adolescentes na idade de 30 anos, mais notaram que 20% destes bócios persistiram nos adultos como bócio simples ou colóide, tiroidites ou neoplasias. Dos 22 pacientes com nódulos tiróideos na adolescência, 2 tiveram desaparecimento completo dos nódulos, 3 foram considerados portadores de variante nodular normal da glândula e os restantes exibiram uma variedade de condições patológicas nodulares (carcinoma papilar em 3 casos; neoplasia benigna em 6 casos; 4 pacientes com bócio colóide ; 2 pacientes com cisto; 1 caso de hipertrofia de um lobo por

agenesia do outro; 1 paciente não reexaminado). Concluíram que os distúrbios tireóideos são dinâmicos e mutáveis em forma, persistência, aparecimento e desaparecimento.

O hormônio tireóideo exógeno reduz os níveis de TSH o que implica na diminuição do estímulo para o crescimento das células tireóideas e para produção de seus hormônios (GREENSPAN, 1991). GHARIB *et al.* (1987) comentam que o primeiro estudo a demonstrar a redução de bócios com hormônio exógeno foi efetuado em 1953, indicando que o bócio era um processo fisiológico ao invés de neoplásico. Todavia, o TSH não é o único fator de crescimento tireóideo; outros fatores podem atuar direta ou indiretamente, como as imunoglobulinas e oncogenes ativados (GREENSPAN, 1991; BLUM, 1995; GHARIB, 1997). Não se conhecem as interações do tratamento supressivo sobre os outros fatores de crescimento envolvidos (GREENSPAN, 1991; BLUM, 1995; GHARIB, 1997).

O fato da persistência do crescimento do nódulo apesar do uso da terapia hormonal supressiva como critério de malignidade é, ainda hoje, muito controverso. Também, existem várias condições que dificultam discernir os nódulos benignos dos malignos: a hemorragia em um nódulo benigno ocasionando aumento no tamanho deste nódulo, falsamente interpretado como maligno; uma atrofia do parênquima da glândula adjacente à malignidade ou reabsorção de líquido conduzindo à falsa impressão de diminuição do nódulo; até 20% dos nódulos diminuem espontaneamente após dois anos, provavelmente devido à diminuição na irrigação sangüínea; alguns carcinomas diferenciados podem depender do TSH para o seu crescimento e este, ocasionalmente, poderá ser retardado pela administração de hormônio tireóideo (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHAKEYHANI, 1988; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; ROLLA, 1995).

Aproximadamente 13% a 15% das malignidades de tireóide podem diminuir com o uso da terapia supressiva (DEGROOT *et al.*, 1990). ROJESKI e GHARIB (1985) revisaram estudos de casuísticas pequenas nos quais todos os pacientes com nódulos solitários que não responderam à terapia supressiva submeteram-se à cirurgia, encontrando uma incidência de malignidade de 20% a 40%. Em outros trabalhos revisados, a abordagem cirúrgica foi prestada a pacientes selecionados com nódulos solitários que não responderam à terapia supressiva, encontrando uma incidência de malignidade de 12% a 15% (ROJESKI e GHARIB, 1985). Em nódulos indeterminados, uma triagem com terapia supressiva e análise citopatológica prévia e

após a supressão não evidenciou alterações citopatológicas expressivas; não sendo útil na elucidação de casos com citodiagnósticos difíceis (FROST e SIDAWY, 1995). Em análise matemática detalhada, a não redução do tamanho do nódulo em terapia supressiva aumentou apenas marginalmente a probabilidade de câncer (de 10% para 10,7%) (MOLITCH *et al.*, 1984).

Alguns estudos reportaram uma incidência de 30% a 60% de casos com diminuição ou completo desaparecimento espontâneo de nódulos com citopatologia benigna prévia (GHARIB *et al.*, 1987; KUMA *et al.*, 1994; LA ROSA *et al.*, 1995). A taxa de sucesso da terapia supressiva (diminuição no tamanho ou volume do nódulo \geq 50%) tem variado de 0% a 68% em diferentes trabalhos (ROJESKI e GHARIB, 1985; GHARIB *et al.*, 1987; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; LA ROSA *et al.*, 1995). MAZZAFERRI (1993), BURCH (1995) e GHARIB (1997) relataram que estudos com duração de 6 meses a 3 anos não verificaram alterações significativas nos tamanhos dos nódulos entre os grupos que receberam tiroxina e aqueles com placebo. Quando dados viáveis de vários estudos foram combinados, menos do que 20% dos nódulos tratados mostraram regressão. Recentemente, o estudo de ALVES *et al.* (1997) demonstrou que a terapia supressiva com tiroxina não foi de maior eficácia do que a simples observação clínica nos nódulos com PAAFc benigna.

Os vários trabalhos que avaliaram a terapêutica supressiva em nódulos tireóideos benignos aplicaram metodologias diversas, incluindo definição imprecisa do tipo do nódulo (colóide, hiperplásico ou adenomatoso, inflamatório, com ou sem predomínio de fibrose, calcificação ou alterações císticas; autônomo ou não), do número (solitário ou dominante), do tamanho e da medição (ultrassonográfica e/ou palpatória). Assim, os resultados foram diferentes, ocorrendo incertezas sobre a dose de hormônio necessária, o preparado (triiodotironina, tiroxina ou iodo), a duração da terapia supressiva e sobre o critério adequado da resposta (ROJESKI e GHARIB, 1985; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI, 1988; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; BLUM, 1995; LA ROSA *et al.*, 1995). Como revisado por BURCH (1995), muitos autores não usaram as medidas ultrassonográficas objetivas, nem determinações ultrasensíveis do TSH para documentar a supressão da glândula. A idade dos pacientes e a duração do

nódulo são outros fatores que não têm recebido cabível atenção na maioria dos estudos e, segundo a impressão de ROLLA (1995), “quanto mais tempo tiver o nódulo e mais idoso for o paciente, mais resistente o nódulo será à terapia supressiva”. Provavelmente, resultados diferentes da terapia supressiva, em alguns estudos, decorram de diferenças geográficas em patologias e ingestão de iodo (BURCH, 1995; ROLLA, 1995).

Como a tirotoxicose é um fator de risco para osteoporose, salienta-se o cuidado com a administração excessiva de tiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Diminuição da densidade óssea em um ou alguns sítios ósseos tem sido relatada em alguns estudos, mas não em outros, em mulheres tratadas com tiroxina para nódulos benignos ou câncer (DIAMOND, NERY e HALES, 1990; STALL *et al.*, 1990; GREENSPAN *et al.*, 1991; ROSS, 1991; WARTOFSKY, 1995). Outro efeito colateral potencialmente importante da terapia supressiva é seu efeito cardíaco, aumentando a frequência cardíaca e as contrações supraventriculares. A fibrilação atrial é uma consequência conhecida do hipertireoidismo clínico ou subclínico (BURCH, 1995; ROLLA, 1995; GHARIB, 1997). O risco de fibrilação atrial é três vezes maior no idoso com níveis suprimidos de TSH (SAWIN *et al.*, 1994).

2.9 Punção de Tiróide com Agulha

2.9.1 Generalidades Técnicas e Nomenclaturas

A necessidade de informação mais precisa quanto à etiologia das lesões, nódulos, massas ou aumento difuso da tiróide levou à prática de métodos diagnósticos pré-operatórios que estudam cito ou histopatologicamente tais alterações na glândula (CLARK *et al.*, 1991; ORELL *et al.*, 1992a).

De modo geral, existem duas técnicas que permitem a obtenção de material tiróideo para análise (MILLER, 1985; CLARK *et al.*, 1991; CARPI *et al.*, 1996):

- a) punção com agulha fina² (de 20G a 25G) ou com agulha grossa³ (de 15G a 18G).
- b) “biópsia cirúrgica” ou com agulha de corte ou trocarte (agulhas de 14G: *Vim-Silverman*⁴, *Tru-Cut* ou *Menghini*).

A punção com agulha fina ainda pode ser do tipo aspirativa e não aspirativa (ou por capilaridade). Em geral, a punção com agulha fina ou grossa possibilita material (esfregaços) para estudo citopatológico, enquanto a “biópsia cirúrgica”, para análise histopatológica (MILLER, HUMBURGER e KINI, 1979; LÖWHAGEN, *et al.*, 1979; VAN HERLE *et al.*, 1982; LEVER, TROTT e WEBB, 1984; CLARK *et al.*, 1991; ORELL *et al.*, 1992a). O termo punção ou aspiração é mais apropriado para a técnica que não realiza incisão ou perfuração extrema na pele sobre a lesão a ser investigada, retratando assim, um procedimento não cirúrgico por natureza (OERTEL, 1996). Autores também empregam as siglas *ABC* (*Aspiration Biopsy Cytology*), *FNA* (*Fine Needle Aspiration* ou *Fine Needle Aspiration Biopsy*), *FNB* (*Fine Needle Aspiration and Biopsy*), *FNAC* (*Fine Needle Aspiration Cytology*) e o termo “citopatologia aspirativa com agulha fina” para retratar, no mesmo contexto, o estudo citopatológico como método diagnóstico possível através da técnica de punção aspirativa com agulha fina (LÖWHAGEN *et al.*, 1979; GOELLNER *et al.*, 1987; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; GODINHO-MATOS, KOCJAN e KURTZ, 1992; MACIEL, 1992).

Quando são confeccionados blocos celulares com o material obtido pela punção com agulha fina ou grossa, estes são avaliados no contexto histopatológico (KUNG e YUEN, 1989; HAAS, TRUJILLO e KUNSTLE, 1993; DOMÍNGUEZ *et al.*, 1995; ZEPPA *et al.*, 1996).

Na punção aspirativa se utiliza a agulha acoplada em seringa de cinco, dez ou vinte mililitros e esta é inserida ou não, a uma pistola (manopla) para mais fácil manuseio do operador.

² Agulha fina varia de 20G a 25G, com 0,6 a 0,8 mm de diâmetro externo e de 1 a 20 cm de comprimento (LINSK e FRANZEN, 1983). HANBIDGE *et al.* (1995) usam agulhas mais finas, com 0,4 mm de diâmetro externo (27G).

³ Agulha grossa varia de 15G a 18G, com 1,4 a 0,9 mm de diâmetro externo (CLARK *et al.*, 1991).

⁴ Agulhas introduzidas por SILVERMAN, em 1938, destinadas à biópsia de tiróide, possuindo 1,6 mm de diâmetro externo (FERRAZ *et al.*, 1968).

O princípio é realizar a coleta do material sob vácuo, após a introdução da agulha na lesão (CLARK *et al.*, 1991; SOLOMON, 1993). Anestesia local pode ou não ser realizada (LEVER, TROTT e WEBB, 1984; SOLOMON, 1993; HAMBURGER, 1994; OERTEL, 1995). Quando não se utiliza anestesia local, alguns autores recomendam a aplicação de gelo ao local a ser puncionado (SOLOMON, 1993, OERTEL, 1995). Na punção não aspirativa (punção percutânea ou por capilaridade) não se emprega a pressão negativa, podendo a agulha ser manuseada diretamente pela mão do puncionador ou mediante o uso de uma seringa ou manopla (SANTOS e LEIMAN, 1988; CLARK *et al.*, 1991; PIRAÍNO *et al.*, 1992; ORELL *et al.*, 1992b; SOLOMON, 1993; CARVALHO, 1994; OERTEL, 1996). Os esfregaços, preparados à maneira daqueles para análise do sangue periférico, permitem o estudo citopatológico (LÖWHAGEN *et al.*, 1981; ASP *et al.*, 1987; GOELLNER *et al.*, 1987; CARNEIRO, 1988; CLARK *et al.*, 1991; MACIEL, 1992; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; SOLOMON, 1993). Para assegurar o local a ser puncionado, principalmente em lesões pouco ou não palpáveis, alguns praticantes utilizam a ultrassonografia como guia à técnica de punção aspirativa com agulha fina (GOBIEN, 1979; COCHAND-PRIOU *et al.*, 1994; TAKASHIMA, FUKUDA e KOBAYASHI, 1994).

A biópsia com agulha de corte (trocarte), pela qual se obtém fragmentos de tecido para estudo histopatológico, é mais invasiva e assim, com indicações mais restritas (ROSEN *et al.*, 1981; CLARK *et al.*, 1991; VASSALLO *et al.*, 1997). Alguns autores só a realizam quando a punção com agulha fina proporciona material duvidoso para o diagnóstico citopatológico e é essencial a obtenção deste na condução do caso (LOGGERFO, 1994; LIU *et al.*, 1995).

2.9.2 Punção de Tiróide com Agulha Fina: O Histórico

As bases da técnica de punção com agulha fina, como praticada hoje, foram sustentadas por estudiosos na última metade do século XIX, quando poucos casos foram publicados (BOTTLES *et al.*, 1986).

MORENO (1987) e FRABLE (1989) ressaltam que KUN foi o primeiro a utilizar a técnica de punção aspirativa em nódulos mamários, em 1847.

KOSS *et al.* (1984), relatam que PAGET, em 1853, já usava aspirados de tumores de mama para exame microscópico e que HIRSCHFELD, em *Berlin*, diagnosticou um linfoma de pele, também através de um aspirado, em 1912.

GUTHRIE (1921), do *Johns Hopkins Hospital (Baltimore)*, empregava a técnica de punção (com agulha de 21G acoplada a uma seringa de 2 ml) para o diagnóstico de infecções e malignidades em linfonodos e cita que os britânicos, GREIG e GRAY (1904), utilizavam a punção em linfonodos para diagnóstico de tripanossomíase.

DUDGEON e PATRICK (1927), na *Great Britain*, propuseram a punção com agulha em tumores como um método rápido de diagnóstico microscópico. Similarmente, em 1930, o emprego da técnica de punção (ou melhor, punção-biópsia) em diferentes tecidos através de punção e aspiração com agulha grossa (18G) foi descrita por MARTIN (cirurgião de cabeça e pescoço) e ELLIS (auxiliar técnico) no *Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases* (o atual *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, em *New York*). Estes autores realizaram estudo citopatológico e histopatológico do material obtido em 65 casos, sendo 3 em tiróide, demonstrando a utilidade do método. O patologista STEWART, em 1933, também no *Memorial Hospital*, estudou 45 casos de punção de tiróide com agulha grossa e demonstrou o seu valor em neoplasias pouco diferenciadas, relatando a dificuldade em discernir as neoplasias bem diferenciadas dos processos hiperplásicos e, também, as tiroidites dos linfomas. Em 1944, LIPTON e ABEL descreveram o uso da técnica, utilizando agulha grossa na avaliação do hipertireoidismo.

O procedimento descrito por todos os autores acima compreendia: pequenas incisões na pele para facilitar a introdução da agulha grossa, a qual era acoplada a uma seringa de 20 ml; anestesia local; espessos esfregaços secos ao ar e corados com hematoxilina e eosina para estudo citopatológico; fragmentos de tecido fixados em formalina e processados como uma biópsia para análise histopatológica.

A punção-biópsia, como realizada no *Memorial Hospital*, tinha vantagens e limitações (KOSS, WOYKE e OLSZEWSKI, 1984). A principal vantagem era proporcionar uma abordagem padronizada e direta das lesões sem necessidade de instrumentos especiais ou complexos. As desvantagens consistiam no uso de aspirados espessos, com pouca qualidade citopatológica para permitir um diagnóstico que, na maioria das vezes, era efetuado pela análise dos fragmentos teciduais, resultando em considerável atraso.

Assim, após a experiência inicial, a técnica de punção foi pouco utilizada pelos médicos norte-americanos por questões relacionadas ao trauma, instrumentação e medo do implante de câncer, incertezas nos achados citopatológicos e maior credibilidade obtida nos cortes por congelação (FRAZZELL e FOOTE JR., 1958; ROSEN *et al.*, 1981; KOSS, WOYKE e OLSZEWSKI, 1984; CLARK *et al.*, 1991).

Por outro lado, durante os anos de 1940 e 1950, uma escola de punção aspirativa se desenvolveu na Europa baseada no uso de agulhas finas, tendo hematologistas e clínicos como fundadores, ressaltando-se DUTCH, LOPES-CARDOZO e SÖDERSTRÖM (KOSS, WOYKE e OLSZEWSKI, 1984). Tais profissionais foram inspirados pelo trabalho de MANNHEIM (1931), um dos seguidores de HIRSCHFELD e conhecedor da técnica aplicada no *Memorial Hospital*, o qual propôs o uso de uma agulha fina (1 mm em diâmetro externo) para a aspiração e relatou os achados em 43 tumores pessoalmente aspirados.

PIAGGIO BLANCO, PASEYRO e GROSSO, em 1948, realizaram estudo analítico da citologia de tiróide normal e patológica, obtendo material citopatológico através da PAAF de peças operatórias ou de pacientes. O uso da PAAFc na rotina pré-operatória em patologias de tiróide foi documentado por SÖDERSTRÖM (1952), o qual atribuiu a TEMPKA, ALEKSANDROWICZ e TILL, os primeiros relatos da avaliação citopatológica dos aspirados tiróideos. SÖDERSTRÖM testou o método em 100 pacientes com bócio, utilizando agulhas de 0,4 a 0,8 mm de diâmetro, demonstrando que o material obtido foi satisfatório em 77% dos esfregaços.

SMITH *et al.* (1959) publicaram trabalho demonstrando a experiência com a PAAFc em diversas lesões, inclusive 13 em glândula tiróide. Concluíram que o método é acurado, simples e que o diagnóstico poderia ser estabelecido em até 30 minutos após a sua execução.

A partir desta data, vários trabalhos foram publicados dando ênfase à esta técnica. EINHORN e FRANZÉN (1962) demonstraram o valor da PAAFc no diagnóstico pré-operatório de câncer de tiróide, enquanto MYREN e SIVERTSSEN (1962), na tirotóxicose. NILSSON e PERSSON (1964) utilizaram a PAAFc no diagnóstico de bócio em adolescentes e PERSSON (1967) nas tiroidites. ZAJICEK, um dos primeiros patologistas a abraçar a PAAFc em colaboração com FRANZÉN do *Karolinska Hospital*, aplicou requisitos científicos

rigorosos para definir critérios diagnósticos precisos e para determinar a acurácia diagnóstica em uma variedade de condições citopatológicas, na década de setenta (ORELL *et al.*, 1992a).

Em 1974, LÖWHAGEN e SPRENGER analisaram a viabilidade e o poder diagnóstico de critérios citopatológicos estudados e estabelecidos de aspirados de 60 tumores de tiróide. LÖWHAGEN *et al.* (1979) abordaram com entusiasmo a experiência com mais de 18.000 PAAFc em diversas patologias tiróideas. Estes autores compararam os achados citopatológicos obtidos pela PAAF com os histopatológicos em 412 pacientes operados, obtendo 2,2% de falsos negativos e 0% de falsos positivos.

BRIFFOD, GENTILE e HÉBERT introduziram a técnica de punção não aspirativa, a partir de 1970. Durante os primeiros nove anos, a punção não aspirativa com agulha fina foi utilizada para o diagnóstico em linfonodos e nódulos subcutâneos no seguimento de pacientes que realizaram terapia para câncer de mama. Conforme tais autores, os resultados iniciais indicaram boa concordância entre a citopatologia e a histopatologia, obtendo-se esfregaços mais adequados do que com a punção aspirativa (BRIFFOD, GENTILE e HÉBERT, 1982).

Passo a passo, o estudo citopatológico do material obtido através da PAAF conquistou informação morfológica necessária para prever com grande precisão o tipo de patologia tiróidea, antecedendo um procedimento cirúrgico. Devido à facilidade de realização, ao uso ambulatorial, sem preparo prévio ou mesmo anestesia, à alta acurácia, ao baixo custo e à rapidez de interpretação, a PAAFc recebeu grande aceitação e a idéia foi amplamente difundida entre os países escandinavos e, posteriormente, em toda a Europa. Tal método possibilitava rápida triagem e era diagnóstico em grande número de casos.

A técnica de PAAF em lesões tiróideas, sob os moldes europeus, foi repensada e reconquistada nos países norte-americanos na década de setenta (CLARK *et al.*, 1991; SOLOMON, 1993). Antes disso, houve receio tanto por parte dos clínicos como dos patologistas, em aceitar o fato de que se poderia obter diagnóstico seguro com amostras tão pequenas de tecido, ou seja, com alguns grupos celulares (FRAZELL e FOOTE JR., 1958; FRABLE, 1976). A coloração de M.G.G., empregada pelos europeus, não era tão familiar aos norte-americanos (MILLER, 1987). FRAZELL e FOOTE JR. (1958) publicaram um trabalho que abalou a credibilidade da punção aspirativa. Estes autores relataram uma alta taxa de falsos negativos (26,4%) em carcinoma papilar de tiróide nas biópsias com agulha grossa, dando

maior valor à congelação. O estudo de BOEHME *et al.* (1964) empregando biópsia com agulha grossa em peças cirúrgicas demonstrou uma acurácia de apenas 52% para o método. Alguns trabalhos alertaram para o perigo de implante de tecido canceroso no trajeto de agulhas grossas (de 15 a 20G) e de agulhas de *Vim-Silverman* (BLUM, 1977). Somente em dois pacientes, em séries de 2.000 e 1.200 biópsias, foram relatados implantes cancerosos em trajeto cutâneo da agulha de *Vim-Silverman* (CRILE JR. e HAWK JR., 1973; WANG, VICKERY JR. e MALOOF, 1976). Assim, os norte-americanos limitaram o uso diagnóstico da PAAF baseados em estudos que empregavam a punção-biópsia com agulha grossa e a “biópsia cirúrgica” com agulha de *Vim-Silverman*, com detalhes técnicos diferentes, não sendo cabível generalizar os fatos observados à PAAF. Também, trabalhos com resultados menos favoráveis não desencorajaram o uso dos procedimentos com agulha grossa ou “biópsia cirúrgica”. Então, CROCKFORD e BAIN (1974), no Canadá, relataram suas experiências com a PAAFc. Eles mostraram resultados semelhantes aos dos autores escandinavos, acreditando que o procedimento tinha valor prático diagnóstico e sem riscos para o paciente. Essa opinião foi reforçada por outros médicos canadenses, os quais também avaliaram a eficácia da PAAFc associada à ultrassonografia como WALFISH *et al.*, em 1977. Estes autores estudaram 150 casos de nódulos císticos e sólidos, solitários e hipofuncionantes, encontrando 83 casos (92%) com material adequado para estudo citopatológico. Nos casos operados e com amostras citopatológicas adequadas, a acurácia para diferenciar nódulos benignos dos malignos foi 95% para lesões sólidas e 88% para lesões císticas ou mistas.

Nos E.U.A., FRABLE (1976) e GERSHENGORN *et al.* (1977), publicaram suas experiências com a técnica de PAAF para citodiagnóstico de tumores. Os últimos autores avaliaram especificamente nódulos tireóideos hipofuncionantes em 50 pacientes e referiram amostras satisfatórias em 97%, com 3% de falsos negativos, 10% de falsos positivos e acurácia de 86,7% (interpretando as citopatologias suspeitas como positivas para malignidade e excluindo os carcinomas ocultos). Concluíram que o método é seguro, com excelente aceitação do paciente e efetivo para uma seleção pré-operatória. Os melhores resultados foram obtidos com nódulos sólidos entre 1 e 3 cm, sendo a acurácia menor em nódulos que se submeteram à degeneração cística e naqueles maiores do que 3 cm.

MILLER, HAMBURGER e KINI, em 1979, compararam os resultados da utilização da PAAFc e do material obtido pela biópsia com agulha grossa para a seleção pré-

operatória em 455 nódulos tiróideos hipocaptantes e sólidos ou mistos com aqueles em 1.094 nódulos previamente avaliados por métodos clínicos. Evidenciaram o grande impacto: o número de pacientes operados com suspeita de câncer foi reduzido à metade, enquanto a porcentagem de achado de câncer nas peças cirúrgicas foi duplicada. Ainda, sugeriram que a PAAFc deveria ser usada como exame de triagem em todos os nódulos, indicando a análise do material obtido pela biópsia com agulha grossa para informação adicional. Alguns autores concordaram com o valor diagnóstico da PAAFc, mas não com a substituição da biópsia com agulha grossa ou da “biópsia cirúrgica” pela PAAFc (SCHWARTZ *et al.*, 1982). Em uma revisão empregando a PAAFc e a “biópsia cirúrgica” (com agulha de *Tru-Cut*) em 300 nódulos solitários de tiróide verificou-se a incapacidade da PAAFc em discernir hiperplasia adenomatosa de adenoma verdadeiro, enquanto a “biópsia cirúrgica” não pode ser realizada em 69% das lesões sólidas devido ao pequeno tamanho dos nódulos (menores do que 1,5 cm) (LOGERFO *et al.*, 1982). Autores sustentaram a idéia de realizar biópsia com agulha grossa ou “cirúrgica” e PAAFc concomitantes na investigação de nódulos tiróideos, objetivando uma melhor distinção entre as lesões foliculares hiperplásicas ou suspeitas (BOEY *et al.*, 1984; BROUGHAN e ESSELSTYN JR., 1986; BOEY, HSU e COLLINS, 1986; LOGERFO, 1994; LIU *et al.*, 1995; CARPI *et al.*, 1996). O estudo de NISHIYAMA *et al.* (1986), comparando a PAAFc com o procedimento com agulha grossa, encontrou que a primeira detectou mais câncer, produziu menos material inadequado e acarretou menos complicações. Os adenomas colóides costumam ser muito elásticos ou macios dificultando a realização da “biópsia cirúrgica”, mas são facilmente amostrados com a PAAF (ROSS, 1991). MILLER (1985) refere restringir a biópsia com agulha grossa a nódulos maiores do que 2 a 2,5 cm, somente para os seguintes casos: (1) se a PAAFc não mostrar resultados satisfatórios, (2) se a PAAFc for considerada como suspeita para carcinoma folicular, (3) se for necessário proceder um diagnóstico diferencial para uma PAAFc suspeita de linfoma em glândula com tiroidite autoimune ou suspeita de carcinoma medular e (4) no caso de um grande nódulo que possa ser uma neoplasia pleomórfica e folicular, evitando-se o erro de amostragem. Para certos estudiosos, o material obtido pela biópsia com agulha grossa não apresentou qualquer vantagem diagnóstica em relação à PAAFc nos casos de lesões foliculares (BOEY *et al.*, 1984; MILLER, KINI e HAMBURGER, 1985; NISHIYAMA *et al.*, 1986). Recentemente, VASSALLO *et al.* (1997) não referiram diferença estatisticamente significativa entre o valor

diagnóstico da PAAFc e do material obtido pela punção-biópsia com agulha de *Menghini* em patologia de tiróide.

Resumidamente, a PAAF demonstrou ter importantes vantagens em relação à biópsia com agulha grossa ou “cirúrgica” (LINSK e FRANZEN, 1983; MILLER, 1985; NISHIYAMA *et al.*, 1986; SILVERMAN, 1986; HAMBURGER, 1988; GHARIB e GOELLNER, 1993; SOLOMON, 1993; GHARIB, 1994; VASSALLO *et al.*, 1997):

- a) sua técnica é mais fácil de se aprender;
- b) pode-se coletar material de nódulos pequenos, com 1 cm de diâmetro ou menos;
- c) esfregaço pode ser corado e examinado enquanto o paciente espera, e no caso de material inadequado, pode-se repetir o procedimento imediatamente;
- d) as complicações são raras;
- e) os citopatologistas adquirem habilidade em interpretar o material obtido, sem dificuldades, e em reduzido espaço de tempo.

Na década de 80, observou-se um aumento na popularidade da PAAFc em patologias tiróideas, o que se refletiu no número de artigos publicados. Na *Acta Cytologica*, 7 artigos sobre PAAFc foram publicados em 1972, ao passo que em 1984, o número de trabalhos publicados subiu para 49 (BOTTLES *et al.*, 1986).

No Brasil, as primeiras publicações sobre citopatologia de tiróide datam de 1978, tendo como pioneiros FIALHO *et al.*, os quais ressaltaram a importância do citodiagnóstico de tiróide e abordaram os aspectos citopatológicos peculiares de 16 casos de patologia cirúrgica e de autópsia. Em 1981, BORGES e PAULA apresentaram os resultados da comparação do exame citopatológico obtido pela PAAF com o exame anatomopatológico em 100 pacientes portadores de nódulos tiróideos frios. Relataram a incidência de 8% de casos de malignidade, sendo o diagnóstico correto pela PAAFc em 6 dos 8 casos, não tendo observado casos falsos positivos. Os autores julgaram o método como um recurso valioso para o endocrinologista, o cirurgião e o paciente. NOVELLINO *et al.* (1982), com a finalidade de divulgar o método no Brasil, analisaram as suas indicações, vantagens e desvantagens, bem como descreveram, detalhadamente, a técnica por eles empregada. ROHDE *et al.* (1984) relataram um caso falso positivo e dois casos falsos negativos (todos os três no grupo citopatológico de lesão folicular) em 109 pacientes puncionados. SILVA *et al.*, em 1986, realizaram PAAFc em peças cirúrgicas

de 17 casos de lesões tiróideas, analisando os aspectos citopatológicos (ao confrontar com os achados histopatológicos), não se preocupando com a aferição da acuidade dos mesmos. Apontaram a importância deste método diagnóstico em patologias tiróideas. CARNEIRO (1988), em São Paulo, comparando a citopatologia e a histopatologia em 459 casos de lesões tiróideas, obteve taxas de 6,7% de falsos negativos, 0,3% de falsos positivos, 97,3% de valor preditivo positivo e 97,7% de valor preditivo negativo.

Internacionalmente, nem todas as publicações foram favoráveis à PAAFc. BLUM (1984) questionou se a PAAFc realmente reduziria o número de cirurgias e se os achados citopatológicos de doença benigna afastariam a suspeita clínica de malignidade. Este autor também recomendou cirurgia para todos os nódulos citopatologicamente benignos que não reduziram de volume com a terapia supressiva com tiroxina e para todos aqueles com história de exposição à irradiação de cabeça e pescoço. RAMACCIOTTI *et al.* (1984) usaram as mesmas indicações para cirurgia conforme o autor anterior; a PAAFc não melhorou a seleção clínica. Eles operaram 50% de seus pacientes; somente 20% tinham malignidade e referiram 9% de diagnósticos falsos negativos. Tais autores notificaram que a PAAFc teve precisão limitada em seus 218 casos abordados, com 111 submetidos à cirurgia. Todos os seus pacientes realizaram apenas duas punções por nódulo tiróideo, o que poderia ter proporcionado uma amostra não muito adequada, segundo as observações de HAMBURGER e HAMBURGER (1986). Então, para RAMACCIOTTI *et al.* (1984) os laudos citopatológicos obtidos pela PAAFc deveriam ser utilizados somente como parte da avaliação clínica global, no que discordaram HAMBURGER e HAMBURGER (1986), postulando um grande aumento de cirurgias desnecessárias com tal conduta. HAJDU e MELAMED (1984) consideraram que apenas os resultados positivos para a malignidade tinham valor. Na revisão de MOLITCH *et al.* (1984), técnicas de análise de decisão foram aplicadas para métodos alternativos de investigação e tratamento de nódulos tiróideos frios. Estes autores concluíram que, em termos de qualidade e expectativa de vida, houve pouca diferença entre os resultados da investigação para ambos, cirurgia imediata ou terapia supressiva após resultado da PAAFc, embora esta última opção tenha sido um pouco superior. CUSICK *et al.*, já em 1990, também demonstraram receios da utilização da PAAFc como critério cirúrgico para nódulos tiróideos solitários. Eles estudaram 283 pacientes com aspirados satisfatórios e que foram operados encontrando baixas taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia; respectivamente, 76%, 58% e 69%. Os autores verificaram que a PAAFc serviu apenas de mais um passo

complementar à abordagem diagnóstica de nódulos tireóideos, não se devendo descartar malignidade perante resultados citopatológicos negativos. Ironicamente, eles referiram uma diminuição em 21% de cirurgias para nódulos tireóideos solitários através da seleção citopatológica.

Apesar destes relatos negativos, a abundância de experiências favoráveis à utilização da PAAFc como método diagnóstico culminou em sua aceitação e divulgação mundial. O valor da PAFc para a avaliação de nódulos de tireóide depende do contexto clínico no qual ela é usada e da relativa acurácia de técnicas diagnósticas alternativas. Em centros especializados, a PAFc está sendo utilizada como o primeiro teste pré-operatório em busca de uma malignidade em todo e qualquer nódulo palpável (LAYFIELD, 1992; LAYFIELD, 1993; SOLOMON, 1993; GHARIB, 1994).

2.9.3 Punção de Tireóide com Agulha Fina: O Presente

2.9.3.1 Seu Impacto na Prática Clínica: Selecionando a Malignidade na Doença Nodular da Tireóide

É difícil estimar a influência da PAAFc na abordagem diagnóstica do paciente portador de nódulo tireóideo. Ultrapassou-se o período no qual a cirurgia para o bócio nodular era realizada não só com o intuito terapêutico, mas mormente, com a finalidade diagnóstica. Muitos centros que usufruem da PAAFc comentaram uma redução de 35% a 75% no número de pacientes operados, enquanto apontam duplicar ou triplicar o achado histopatológico de câncer e reduzir substancialmente os custos de investigação (MILLER, HAMBURGER e KINI, 1979; HAMBERGER *et al.*, 1982; BLOCK *et al.*, 1983; GHARIB *et al.*, 1984; FITZPATRICK, NAVIN e FUKUNAGA, 1986; REEVE *et al.*, 1986; MORAYATI e FREITAS, 1991; MAZZAFERRI, 1992; RIDGWAY, 1992; GHARIB e GOELLNER, 1993; SOLOMON, 1993; WARD *et al.*, 1993; GHARIB, 1994; WOEBER, 1995). A PAAFc foi estritamente eficiente, economizando em média, 400 a 750 dólares na avaliação de cada paciente (MILLER, HAMBURGER e KINI, 1979; VAN HERLE *et al.*, 1982; HAMBERGER *et al.*, 1982; WOEBER, 1995).

“A PAAFc sendo não onerosa e praticamente isenta de complicações, vem providenciando informação direta e específica dos nódulos tiróideos” (MILLER, HAMBURGER e KINI, 1979; HAMBERGER, 1982; REEVE *et al.*, 1986; CLARK *et al.*, 1991; GHARIB e GOELLNER, 1993). BISI *et al.* (1990), em São Paulo, confirmaram o valor e a facilidade de tal método inclusive no diagnóstico de nódulos tiróideos em crianças e adolescentes. HARACH (1989) e HARACH, ZUSMAN e SARAVIA DAY (1992) verificaram a aceitação da PAAFc como uma modalidade diagnóstica e seletiva dos pacientes à cirurgia em áreas de bócio endêmico.

LAYFIELD *et al.* (1992), em estudo de 149 casos, não encontraram nenhum critério clínico, laboratorial ou por método de imagem capaz de selecionar os pacientes com bócio nodular à realização da PAAFc. Concluíram que todos os nódulos tiróideos palpáveis deveriam ser submetidos à PAAFc como modalidade diagnóstica inicial.

CUSICK *et al.* (1990) salientaram que, embora a PAAFc venha se consagrando segura e eficaz na determinação da natureza das lesões tiróideas, ela não é um método perfeito, não está isenta de erros e não substitui o valor da histopatologia.

Ao se comparar os resultados citopatológicos obtidos pela PAAF com os histopatológicos (empregando-se a histopatologia como o padrão ouro), sua acurácia pode alcançar 97%, a sensibilidade variar de 65% a 98%, e a especificidade, entre 72% a 100% (CLARK *et al.*, 1991; GODINHO-MATOS, KOCJAN e KURTZ, 1992; GHARIB, 1994). Taxas de 1% a 11% de falsos negativos e de 0% a 10% de falsos positivos foram relatadas (GHARIB *et al.*, 1984; HAMBURGER, 1987; MAZZAFERRI, 1992; RIDGWAY, 1992; GHARIB e GOELLNER, 1993; MAZZAFERRI, 1993; SOLOMON, 1993; GHARIB, 1994). Estudiosos comentam, ainda hoje, que tais discrepâncias nos resultados dependem: da experiência e do intercâmbio entre o profissional que executa a PAAF, do citopatologista que interpreta os esfregaços e do médico que assiste o paciente; da metodologia para a obtenção do material; do método de análise dos dados, quando amostras citopatológicas suspeitas são aceitas, ou não, como positivas para malignidade; de erros de amostragem; e da prevalência de carcinomas de tiróide na população estudada (ASP *et al.*, 1987; MAZZAFERRI, 1992; GHARIB, 1994; BURCH, 1995, GHARIB, 1997).

2.9.3.2 Os Critérios Citopatológicos e a Distribuição dos Resultados

A terminologia para os laudos citodiagnósticos obtidos pela PAAF não é uniforme nos vários serviços de citopatologia (HAMBURGER *et al.*, 1989; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992). MANDREKER *et al.* (1995) apontaram a dificuldade em se comparar os resultados da análise estatística entre os diferentes trabalhos devido à utilização de critérios citopatológicos diversos.

Segundo GHARIB *et al.* (1984), MACIEL (1992), AGRAWAL (1995), GHARIB (1997), os resultados das PAAFc são estabelecidos, obedecendo a quatro categorias básicas: benignos (nenhuma evidência de malignidade: bócio, tiroidites); suspeitos ou indeterminados (incluíram as lesões ou neoplasias foliculares e de células de Hürthle e os aspirados com muitas atipias celulares e/ou com características sugestivas mas não conclusivas de uma determinada neoplasia maligna); malignos (aspirados com características definitivas de carcinoma papilar, anaplásico, medular ou metastático e linfoma); e insatisfatórios (esfregaços contendo raras células foliculares ou acelulares, hemorrágicos, com células foliculares degeneradas, material necrótico ou líquido cístico). Autores abordaram as lesões foliculares ou de células de Hürthle separadamente, interpretando-as como esfregaços equívocos ou indeterminados (KLEMI, JOENSUU e NYLAMO, 1991; SOLOMON, 1993). Outros centros utilizaram classificações mais elaboradas, interpretando os laudos citopatológicos sob uma abordagem histopatológica (LÖWHAGEN, 1981; ASTORGA *et al.*, 1985; HARACH, 1989; BUSSENIERS e OERTEL, 1993; OERTEL, 1996). Assim, os aspirados satisfatórios foram subdivididos em: bócio ou nódulo colóide ou nódulo hiperplásico ou adenomatoso; tiroidite de Hashimoto; tiroidite subaguda; lesão (tumor) folicular e de células de Hürthle, lesões suspeitas (atipias celulares) e lesões compatíveis com carcinoma papilar, medular, anaplásico, linfoma e metástase. Autores como HARACH (1989) e HAMBURGER *et al.* (1989) subdividiram as lesões foliculares, na tentativa de melhor diferenciar as lesões foliculares benignas das malignas. À semelhança destes, SUEN (1988) propôs uma subclassificação das lesões foliculares sob uma visão histopatológica, em: grupo I (adenoma simples, adenoma colóide, bócio nodular hiperplásico); grupo II (adenoma microfolicular, adenoma trabecular, alguns carcinomas foliculares) e grupo III (carcinoma folicular, adenoma atípico; alguns adenomas microfoliculares e trabeculares). LA ROSA *et al.* (1991) separaram os esfregaços em: amostra maligna; folicular tipo I (provável carcinoma folicular); folicular tipo II (lesão altamente suspeita: adenoma atípico e

neoplasia de células de Hürthle); folicular tipo III (provável adenoma folicular); benigna (bócio colóide ou adenomatoso, tiroidite, cisto) e inadequada.

A distinção entre um bócio nodular colóide de um adenoma macrofolicular não tem sido muito utilizada na prática, ambos sendo considerados como uma lesão folicular com abundante colóide e celularidade pouco expressiva (ROJESKI e GHARIB, 1985; ROLLA, 1995; OERTEL, 1996).

DWARAKANATHAN *et al.* (1989) classificaram os esfregaços satisfatórios das lesões tiróideas como benignos (bócio nodular e tiroidites), possivelmente malignos (lesões foliculares ou de células de Hürthle) e, provavelmente malignos (malignidade definida ou suspeita). HAMBURGER e HAMBURGER (1986) utilizaram esta mesma classificação objetivando testar a acurácia relativa do diagnóstico citopatológico com o clínico na avaliação das lesões tiróideas. Aplicando tal critério, os autores obtiveram uma frequência maior de malignidade nos pacientes operados, restringindo-se o número de cirurgias desnecessárias. Estes resultados foram superiores aos de GHARIB *et al.* (1984), na *Mayo Clinic*, os quais empregaram a classificação citopatológica em categorias benigna, suspeita, maligna e insatisfatória.

BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO (1992) adotaram a classificação em “padrões celulares”, sugerindo ao clínico um leque de diagnóstico diferencial entre os achados citopatológicos e as possíveis entidades histopatológicas cabíveis àquela lesão. Resumidamente, os autores englobaram: padrão inflamatório (tiroidite de Hashimoto, tiroidite linfocítica não especificada, tiroidite subaguda); padrão papilar (características citopatológicas do carcinoma papilar); padrão folicular (lesões foliculares como os adenomas ou adenocarcinomas foliculares, lesões hiperplásicas ou adenomatosas; núcleo irregular e cromatina granular sugerindo uma condição neoplásica); padrão de Hürthle (encontrado nas neoplasias de células de Hürthle ou oxifílicas), padrão indiferenciado (carcinomas indiferenciados) e padrão medular (com as características citopatológicas do carcinoma medular clássico ou o diagnóstico é por exclusão).

MANIGLIA, PONTES e SOARES (1992) classificaram as amostras pelo método de Papanicolaou conforme: Classe I, refere-se à ausência de células atípicas; Classe II, com células atípicas sem sinais de malignidade; Classe III, presença de células atípicas com sinais de

malignidade; Classe IV, citopatologia sugestiva de malignidade; e Classe V, citopatologia conclusiva de malignidade.

De acordo com BURCH (1995), quanto mais requintada a classificação citopatológica, mais complexo se torna o seu uso na prática.

Duas revisões da literatura sobre a PAAFc enfatizaram que as amostras citopatológicas são benignas em 70% dos casos, malignas em 4%, suspeitas em 10%, e insatisfatórias em 17% (CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; GHARIB e GOELLNER, 1993).

LA ROSA *et al.* (1991) comentam que os resultados ideais devem ser calculados em estudos não selecionados de pacientes com nódulos de tiróide. Para isto, todos os pacientes com PAAFc devem ser operados para permitir a comparação com a histopatologia adotada como padrão ouro. “Tal fato é impraticável na maioria dos serviços e coloca em risco cirúrgico muitos pacientes com nódulos benignos” (MANDREKER *et al.*, 1995).

HAWKINS *et al.* (1987) realizaram PAAFc em 1.399 casos de bócio nodular e difuso, conseguindo 415 pacientes para comparação histopatológica. Eles trabalharam estatisticamente os diagnósticos citopatológicos suspeitos como positivos ou negativos para malignidade, em etapas separadas. NISHIYAMA *et al.* (1986) e PEPPER, ZWICKLER e ROSEN (1989) consideraram os suspeitos como positivos para malignidade. HALL *et al.* (1989) calcularam os dados estatísticos sob dois aspectos; um, interpretando as neoplasias foliculares como histopatologicamente benignas, e o outro, tratando tais neoplasias como malignas. MILLER, HAMBURGER e KINI (1979) e SILVERMAN *et al.* (1986) abordaram estatisticamente os adenomas como verdadeiros positivos para a malignidade. ALTAVILLA, PASCALE e NENCI (1990) não incluíram as lesões suspeitas, as amostras inadequadas ou os adenomas nos cálculos estatísticos. TSUNG (1988) e GRANT *et al.* (1989) efetuaram os cálculos estatísticos incluindo os esfregaços suspeitos como positivos para malignidade ou excluindo-os da análise. Assim, os trabalhos que consideraram os casos suspeitos como positivos para a malignidade obtiveram um maior número de falsos positivos, o que diminuiu a especificidade do método. Por outro lado, quando os casos suspeitos foram considerados como negativos, ocorreu um maior número de falsos negativos e, conseqüentemente, uma diminuição na sensibilidade.

Trabalhos com grande número de PAAFc (em torno de 15.000 a 20.000) foram relatados (LÖWHAGEN *et al.*, 1981; GHARIB, 1997). GHARIB, GOELLNER e JOHNSON (1993) analisaram retrospectivamente todos os esfregaços obtidos na *Mayo Clinic (Minnesota)* em período aproximado de doze anos, encontrando 10.971 casos consecutivos de PAAFc de tiróide. Amostras insatisfatórias ocorreram em 2.292 casos (21%), resultados negativos em 7.071 casos (64%), positivos em 416 casos (4%) e suspeitos em 1.192 (11%). Comparação com os achados histopatológicos foi possível em 1.750 casos operados, encontrando-se: 98% de sensibilidade, 99% de valor preditivo de resultado citopatológico positivo, 50% de valor preditivo de um resultado citopatológico positivo ou suspeito, 2% de falsos negativos, 0,7% de falsos positivos, 98,5 % de acurácia, e obtendo-se 39% de câncer à cirurgia.

Em outra revisão com 18.183 PAAF, comentada por GHARIB (1994), a sensibilidade da PAAFc variou de 65% a 98% (média, 83%), a especificidade de 72% a 100% (média, 92%), a acurácia em torno de 95%. A porcentagem de nódulos operados nestes 18.183 pacientes foi apenas 17%; atingindo 32% de casos malignos à cirurgia.

O **anexo 4**, adaptado da revisão de GHARIB e GOELLNER (1993), resume estudos importantes, em vários países, demonstrando o valor diagnóstico do método de PAFc.

2.9.3.3 As Limitações do Estudo Citopatológico pela PAF

Até o momento, as limitações diagnósticas da PAFc foram dependentes da experiência do profissional que realiza a punção, da própria natureza das lesões (como os nódulos hipervascularizados, císticos, hiperplásicos ou nódulos adenomatosos, as lesões foliculares ou de células de Hürthle) e da experiência do citopatologista. “Quanto maior for a experiência do puncionador e do citopatologista, melhor será a qualidade do método” (MILLER, HAMBURGER e KINI, 1979; ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981; LÖWHAGEN *et al.*, 1981; VAN HERLE, 1982; DEGROOT, 1986; HAMBURGER e HAMBURGER, 1986; BASKIN e GUARDA, 1987; GHARIB, GOELLNER e JOHNSON, 1993; MAZZAFERRI, 1993).

Os principais erros diagnósticos decorrentes da PAAFc, citados na literatura, foram devido às interpretações citopatológicas incorretas, aos erros de amostragem e à

obtenção de material inadequado (HALL *et al.*, 1989). GHARIB, GOELLNER e JOHNSON (1993), em sua revisão com 11.000 PAAFc, observaram que os erros de amostragem ou de obtenção de material inadequado foram mais comuns do que erros de interpretação citopatológica, no que concordaram outros estudiosos (CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; CARAWAY, SNEIGE e SAMAAAN, 1993). Mas, para SIDAWY, DEL VECCHIO e KNOLL (1997) erros de interpretação citopatológica ocorreram em 52%, esfregaços inadequados em 44% e erros de amostragem em 4%.

Com o desígnio de minimizar tais erros, alguns autores foram rigorosos quanto à exigência do profissional que executa a PAAF. VAN HERLE *et al.* (1982) postularam a necessidade do profissional realizar de 100 a 200 punções durante um período curto de tempo para torná-lo hábil; e para manter a experiência, cerca de 10 punções por semana são necessárias. HALL *et al.* (1989) demonstraram que a freqüência de punções realizadas em determinado período de tempo foram mais importantes em diminuir o material inadequado do que o número de anos com experiência na técnica. BURCH *et al.* (1996) verificaram uma significativa correlação negativa entre material insatisfatório e número de punções realizadas, abordando 27 praticantes de PAAF, os quais realizaram 3 ou mais PAAF durante o período de estudo. Seis de sete praticantes com uma taxa de material insatisfatório de 50% ou mais efetuaram, em média, menos do que cinco aspirados por ano. Porém, estudos realizados em centros hospitalares de médio e de pequeno porte, com profissional executando menos punções por ano, obtiveram resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia semelhantes aos dos grandes centros (ASP *et al.*, 1987; PEPPER, ZWICKLER e ROSEN, 1989; HAAS, TRUJILLO e KUNSTLE, 1993; MERCHANT *et al.*, 1995). Portanto, segundo estes autores, parece ser importante restringir o procedimento a poucos operadores no intuito de adquirir e manter a experiência com a técnica.

A PAFc foi suficientemente sensível para a identificação do carcinoma papilar e de malignidades menos comuns, como nos carcinomas anaplásicos. Aproximadamente 90% a 94% dos carcinomas papilares foram corretamente identificados pelo citodiagnóstico (HAMBURGER e HAMBURGER, 1986; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; GHARIB e GOELLNER, 1993; GHARIB, 1994). Mas, interpretação incorreta da hiperplasia papilar nos aspirados de área hiperplásica de bócio nodular pode conduzir ao falso diagnóstico de papilas verdadeiras do carcinoma papilar (HAMBURGER e HAMBURGER, 1986; HARACH,

ZUSMAN e SARAVIA DAY, 1992). FIORELLA *et al.* (1993) evidenciaram achados citopatológicos compatíveis com carcinoma papilar (agregados papilares com sobreposição nuclear, sulcos nucleares e corpos psamomatosos) relacionados a áreas hiperplásicas papilares multicêntricas de um bócio multinodular, contribuindo para um resultado citopatológico falso positivo.

Na maioria da literatura, a PAFc foi menos acurada para as lesões tiróideas dominadas por elementos foliculares - as lesões indeterminadas ou suspeitas -, sendo difícil a distinção entre o adenoma folicular do adenocarcinoma folicular bem diferenciado e de casos da variante folicular do carcinoma papilar. Assim, na vigência do laudo de lesão folicular ou de células de Hürthle, alguns autores preconizaram a necessidade do estudo anatomopatológico para determinar a presença de invasão capsular e/ou de vasos, o que confirma o diagnóstico de carcinoma folicular ou de células de Hürthle, respectivamente (BLOCK, DAILEY e BOBB, 1983; GHARIB *et al.*, 1984; CARNEIRO, 1988; HALL, *et al.*, 1989; KUNG e YUEN, 1989; DE JONG, *et al.*, 1990; RAVINSKY e SAFNECK, 1990; MACIEL, 1992; MAZZAFERRI, 1992; CARAWAY, SNEIGE e SAMAAN, 1993; CERSOSIMO *et al.*, 1993; SOLOMON, 1993). GARDNER, DUCATMAN e WANG (1993) observaram que o carcinoma folicular é encontrado nas lesões microfoliculares, mas não nas macrofoliculares e criaram parâmetros citopatológicos úteis na distinção destes tipos de lesões foliculares. Mas, citopatologistas também experientes enfatizaram as dificuldades na interpretação dos esfregaços de lesões foliculares, mesmo empregando subclassificações citopatológicas criteriosas (KINI, MILLER e HAMBURGER, 1981a; SUEN, 1988). RAVINSKY e SAFNECK (1990) reavaliaram 28 aspirados de lesões citopatologicamente indeterminadas a procura de particularidades para discernir bócios nodulares hiperplásicos de neoplasias foliculares. Infelizmente, critérios citopatológicos para distinguir tais lesões não foram encontrados. Para HAMBURGER e HAMBURGER (1986), os achados de malignidade puderam ser óbvios em 70% dos casos de carcinoma folicular; os restantes tinham laudo citopatológico de adenoma folicular. Somente 1% a 2% dos carcinomas foliculares bem diferenciados apresentaram citodiagnóstico de bócio nodular. HARACH, ZUSMAN e SARAVIA DAY (1992) demonstraram a dificuldade em discernir, citopatologicamente, os bócios nodulares hiperplásicos das neoplasias foliculares em áreas bociogênicas, assim como algumas lesões inflamatórias. Além do mais, a diferenciação entre adenoma folicular e carcinoma folicular pela histopatologia é freqüentemente difícil, com

discordâncias entre patologistas em até 74% dos carcinomas foliculares (HALL *et al.*, 1989; DE JONG *et al.*, 1990).

As características citopatológicas da tiroidite linfocítica (tiroidite de Hashimoto) revelaram-se bastante peculiares, embora incertezas ocorreram para diferenciá-las dos aspirados de linfoma de tiróide ou associação de ambos (SUEN e QUENVILLE, 1983; KINI, MILLER e HAMBURGER, 1981b; CLARK *et al.*, 1991; SOLOMON, 1993). Também, resultados falsos positivos para carcinoma papilar e, menos freqüentemente, para carcinoma medular foram observados (GUARDA e BASKIN, 1987; SINGER, 1996). Dificuldades freqüentes foram encontradas no diagnóstico diferencial de esfregaços dominados por células de Hürthle constituintes da tiroidite de Hashimoto daqueles oriundos de neoplasias de células de Hürthle, ou associação de ambos (KINI, MILLER e HAMBURGER, 1981b; GUARDA e BASKIN, 1987; RAVINSKY e SAFNECK, 1988; GONZALEZ, WANG e DUCATMAN, 1993; NGUYEN *et al.*, 1997).

Outros problemas diagnósticos citados na literatura (KINI, MILLER e HAMBURGER, 1981a; JAYARAM, 1985; HALL *et al.*, 1989; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992; ORELL *et al.*, 1992c) referiram-se aos achados citopatológicos similares oriundos de aspirados de patologias tiróideas diversas, como: esfregaços de padrão oxifílico da variante oxifílica do carcinoma papilar, erroneamente interpretados como citopatológico de neoplasia oxifílica; aspirados de certos carcinomas medulares contendo células foliculares atípicas com inclusões citoplasmáticas intranucleares, falsamente interpretados como citopatológico de carcinoma papilar; e, a presença de alguns esfregaços de carcinoma medular contendo inúmeras células tipo oxifílicas, incorretamente interpretados como citopatológico de neoplasia oxifílica. Em verdade, a citopatologia do carcinoma medular pode ser extremamente difícil por suas variadas características celulares similares a outras neoplasias, muitas vezes sendo necessário associar métodos imunológicos (imunoperoxidase para calcitonina) para esclarecimento diagnóstico (CAMARGO, 1988; BISI, CAMARGO E LONGATTO FILHO, 1992; SOLOMON, 1993).

Certas limitações para a obtenção de citodiagnósticos corretos pela PAF, sob palpação, relacionaram-se a erros de amostragem ou material inadequado, provenientes de nódulos grandes (> 3 cm) e predominantemente císticos, lesões pequenas (< 1,5 cm) e lesões retroesternais ou posteriores à glândula (GARDINER *et al.*, 1986; GHARIB, 1994). Nódulos

puramente císticos raramente foram malignos, mas 25% dos carcinomas papilares apresentaram elementos císticos e o líquido extraído foi predominantemente sangüinolento (DE LOS SANTOS *et al.*, 1990; MAZZAFERRI, 1992; MAZZAFERRI, 1993). MEKO e NORTON (1995) relataram taxas de falsos negativos para nódulos grandes (≥ 3 cm), mistos e grandes e mistos de 17%, 25% e 30%, respectivamente, comparadas com 0%, 9% e 17% para nódulos pequenos (≤ 3 cm), sólidos e sólidos com 3 cm ou mais, respectivamente. Estes autores realizaram três aspirações separadas em locais distintos do nódulo, obtendo-se seis esfregaços no total, além de lâminas que foram preparadas com o material sobrenadante do fluido aspirado e centrifugado. Em decorrência da mais alta prevalência de malignidade nestes nódulos, tais autores passaram a indicar mais cirurgia como uma melhor opção para nódulos grandes e/ou mistos, independentemente dos achados citopatológicos.

A necessidade de se efetuar um número considerável de punções para a obtenção de amostras representativas, especialmente nestas lesões grandes e/ou mistas, foi postulada por HAMBURGER (1994). Também, a realização de punção guiada por ultrassonografia para se atingir as porções sólidas destas lesões tem sido considerada, buscando-se esfregaços com celularidade folicular e redução nas taxas de falsos negativos (GHARIB, 1994).

2.9.3.4 Estudo Citopatológico: A Amostra Adequada

Autores comentaram que “a qualidade dos esfregaços analisados é de importância fundamental para a redução de erros diagnósticos. Como as células cancerosas só podem ser obtidas de uma lesão maligna, poucas células malignas são adequadas para o citodiagnóstico de câncer, mas um número semelhante de células benignas podem ser inadequadas para descartá-lo, tendo em vista que nódulos malignos possuem células benignas adjacentes ao tumor; estas células benignas podem ser as únicas aspiradas” (HAMBURGER e HUSAIN, 1988; CARAWAY, SNEIGE e SAMAAN, 1993; HAMBURGER, 1994).

Profissionais como BOEY *et al.* (1984), GAGNETEN *et al.* (1987), HAMBURGER e HUSAIN (1988), MACIEL (1992) e SOLOMON (1993) preconizaram um mínimo de 3 a 6 punções por nódulo para obtenção de amostras mais adequadas. No entanto,

outros autores consideraram adequado realizar apenas de 1 a 2 punções no mesmo nódulo e apresentaram números variáveis de diagnósticos errôneos (SCHWARTZ *et al.*, 1982; NORTON *et al.*, 1982; SUEN e QUENVILLE, 1983; RAMACCIOTTI *et al.*, 1984; ANDERSON e WEBB, 1987; GOELLNER *et al.*, 1987; HAWKINS *et al.*, 1987). JAYARAM (1985) realizou 2 a 3 punções por nódulo, observando boa amostragem das lesões com esta conduta.

Em 1988, HAMBURGER e HUSAIN reportaram a necessidade de se realizar várias punções no mesmo nódulo, no mínimo seis, com o intuito de diminuir o número de resultados falsos negativos. Em 1989, HAMBURGER *et al.* reforçaram a idéia de múltiplas punções por nódulo. Tal fato foi evidenciado porque em 77% dos casos, as primeiras 2 a 4 aspirações providenciaram material satisfatório, mas nos 23% restantes, 6 a 8 punções foram necessárias. Assim, estabeleceram o critério de amostra citopatológica adequada para excluir malignidade nos nódulos tireóideos: presença de ao menos seis grupos de células benignas, no mínimo em dois esfregaços distintos e não conter células suspeitas ou malignas.

Outros autores só consideraram os esfregaços adequados para permitir um diagnóstico quando estes continham seis ou mais grupos de células foliculares e, em cada grupo, no mínimo dez células preservadas (GOELLNER, 1987; GRANT *et al.*, 1989; GHARIB, GOELLNER e JOHNSON, 1993). Segundo BURCH (1995), ao menos dois esfregaços com sete ou mais grupos de dez ou mais células foram necessários para considerar uma amostra adequada. MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGHA-KEYHANI (1988) e CARUSO e MAZZAFERRI (1991) foram mais criteriosos, somente considerando o material suficiente se este fosse composto de seis esfregaços propriamente preparados contendo dez a quinze grupos de células foliculares. ORELL *et al.* (1992c) exigiram mais de doze grupos de células foliculares benignas para um esfregaço ser verdadeiramente satisfatório; abundante colóide também foi de importância para o diagnóstico preciso de um nódulo colóide benigno. MACDONALD e YAZDI (1996) solicitaram, no mínimo, a presença de 8 a 10 fragmentos de células foliculares bem preservadas em, ao menos, dois esfregaços para que o material fosse considerado adequado. SIDAWY, DEL VECCHIO e KNOLL (1997) consideraram o material adequado quando encontraram um mínimo de dez grupamentos de células foliculares bem preservadas com, ao menos, vinte células em cada grupamento, em dois ou mais esfregaços.

Os métodos de coloração dos esfregaços obtidos para estudo citopatológico variaram de acordo com a preferência e a experiência do citopatologista e de uma necessidade específica para determinado diagnóstico (KOSS, STANISLAW e OLSZEWSKI, 1984; CARNEIRO, 1988). Em geral, os esfregaços obtidos foram secos ao ar e corados pelas técnicas de colorações hematológicas modificadas, como a de M.G.G., e/ou fixados imediatamente em álcool 95° e corados pela técnica de Papanicolaou. Outras colorações foram utilizadas, como a de H.E. e Carnoy, assim como técnicas específicas (Vermelho Congo, Mucicarmin, Fontana Masson, imunoperoxidase para vários antígenos) (REEVE *et al.*, 1986; CARNEIRO, 1988; BISI, CAMARGO E LONGATTO FILHO, 1992). O material obtido de lesões císticas ou de lavados da seringa e/ou agulhas pode ser devidamente preparado para análise citopatológica ou histopatológica, quando confeccionados blocos celulares (KOSS, WOYKE e OLSZEWSKI, 1984; HSU e BOEY, 1987; CARNEIRO, 1988; ORELL *et al.*, 1992b; MEKO e NORTON, 1995; ZEPPA *et al.*, 1996).

2.9.3.5 Complicações da PAF

As complicações com a punção com agulha fina com ou sem aspiração foram raras, ocorrendo em torno de 2%, mas não levando a conseqüências sérias. As complicações mais freqüentes e de caráter transitório relatadas foram: dor local leve; equimoses; pequenos hematomas; inadvertida punção traqueal, da artéria carótida, da veia jugular, do nervo laríngeo recorrente (com paralisia transitória das cordas vocais); lipotímia (MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS, ROFAGHA-KEYHANI, 1988; GHARIB, 1994; BURCH, 1995; SINGER, 1996).

HAAS (1982) relatou um caso de edema agudo de toda a glândula tiróide após PAAF (com agulha de 22G) para um nódulo tiróideo apenas, seguindo-se de total recuperação da glândula em poucos minutos.

LEVER *et al.* (1983) revelaram pacientes com aumentos transitórios nos níveis da tiroglobulina sérica imediatamente após a realização da PAAF, indicando dano celular.

HALES e HSU (1990) relataram um caso de implante de carcinoma papilar no trajeto da agulha após a PAAF utilizando agulha de 25G. Este medo porém, é incabível, sendo um acontecimento raríssimo e irrelevante clinicamente (SINGER, 1996).

Em casos raros, geralmente neoplasias, ocorreu infarto seguido de fibrose após a PAAF, em geral, com agulhas de 23G. “Este fato pode obscurecer o laudo citopatológico no caso da necessidade de nova PAAF ou mesmo, não permitir um diagnóstico histopatológico” (JONES, PITTMAN e SANDERS, 1985; LAYFIELD e LONES, 1991; GORDON *et al.*, 1993a; PINTO, COUTO e MANDREKER, 1996). GORDON *et al.*(1993a) também relataram um caso de artefato histopatológico de invasão capsular ocasionado pela PAAF em um adenoma folicular.

KOBAYASHI *et al.*(1992) publicaram a ocorrência de tirotóxicose transitória em 5 casos após PAAF (com agulhas de 18G a 23G) de cistos de tiróide, inferindo-se um processo inflamatório como a causa do distúrbio funcional. GORDON *et al.* (1993b) também presumiram a possibilidade de tiroidite pós-PAAF, ao detectarem casos de diminuição da captação de radioisótopo em nódulos tiróideos funcionais, logo após a punção.

2.9.3.6 Métodos Complementares e Utilidades Diversas: Rumo ao Futuro

Em nódulos muito pequenos ou lesões mistas, a utilização da PAF (com ou sem aspiração) sob visualização ultrassonográfica tem possibilitado o diagnóstico em 50% das citopatologias previamente inconclusivas (GHARIB, 1994). Alguns autores, em geral radiologistas, utilizam de rotina a PAFc sob guia ultrassonográfico, alegando diminuir os esfregaços insatisfatórios, possibilitando atingir melhor as partes sólidas de nódulos mistos e fugir das áreas calcificadas. Porém as taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia do método, quando comparado à histopatologia, não têm sido diferentes daquelas encontradas com o uso da PAFc sob palpação (COCHAND-PRIOLLET *et al.*, 1994; HOLLEMAN, HOEKSTRA e RUITENBERG, 1995). COCHAND-PRIOLLET *et al.* (1994) encontraram, em seus 132 casos de nódulos hipofuncionantes submetidos à PAFc sob ultrassonografia e operados, uma taxa de 95%, 87,7% e 89%, para sensibilidade, especificidade e acurácia, respectivamente; enquanto HOLLEMAN, HOEKSTRA e RUITENBERG (1995), com seus 53 casos com PAAFc sob ultrassonografia e operados, taxas de 84%, 52% e 65%, respectivamente.

Objetivando-se um diagnóstico citopatológico cada vez mais preciso, vários avanços técnicos aliados à citopatologia estão sendo efetuados e incluem: avaliação imunocitoquímica, análise morfométrica, microscopia eletrônica, preparação de blocos celulares e análise do *DNA* (ácido desoxirribonucleico) a partir do material aspirado (BÄCKDAHL *et al.*, 1987; KUNG e YUEN, 1989; TANI e SKOOG, 1989; YAM, 1990; CLARK *et al.*, 1991; ZEPPA *et al.*, 1996).

SASSI *et al.* (1989) realizaram avaliação morfométrica computadorizada das células tiróideas obtidas dos aspirados de adenomas e carcinomas e observaram diferenças nucleares significativas entre os dois grupos. Contudo, a grande variação das medidas nucleares limita o emprego da análise morfométrica nas PAF em investigações individuais.

A análise de ploidia do *DNA*, na esperança de diferenciar lesões tiróideas foliculares benignas das malignas, não garantiu bons resultados em muitos estudos. Por outro lado, estudos imunocitoquímicos têm sido empregados nos aspirados para demonstrar: presença de tiroglobulina em lesões metastáticas de origem tiróidea; positividade para a calcitonina e a cromogranina-*a* nos esfregaços do carcinoma medular de tiróide; e na diferenciação de tireoidite linfocítica do linfoma de tiróide, ou associação de ambos (BÄCKDAHL *et al.*, 1987; CARNEIRO, 1988; TANI e SKOOG, 1989; SOLOMON, 1993; COLLINS *et al.*, 1995; TUNG, CHANG e HSIEH, 1995).

Técnica de reação imunológica através de anticorpo monoclonal para demonstrar a presença de peroxidase nas células tiróideas evidenciou, com consistência, que as lesões benignas apresentaram reação positiva em 80% a 100% das células e as malignas, em menos de 80% das células (DE MICCO, 1993).

CAMARGO *et al.* (1996) observaram que a reatividade imunológica à lactoferrina estava fortemente associada com a proliferação neoplásica, permitindo a sua aplicação como um marcador auxiliar para distinguir lesões tiróideas benignas das malignas nos esfregaços obtidos pela PAF. Também, a pesquisa de atividade da enzima *dipeptidyl aminopeptidase IV*, evidenciada por meio de coloração específica de esfregaços obtidos de lesões tiróideas, demonstrou ser um indicador seguro de benignidade quando resultados negativos foram obtidos (IWABUCHI *et al.*, 1996).

Em centros mais avançados, a PAF tem possibilitado a obtenção de material celular para diversos estudos sofisticados, novamente na tentativa de discernir nódulos malignos de benignos, especialmente nos casos com citodiagnósticos indeterminados, empregando a ressonância magnética por próton (LEAN *et al.*, 1995) e PCR (reação em cadeia pela polimerase transcriptase reversa); esta última, em busca de marcadores genéticos (oncogenes) relacionados à malignidade e sua patogenia (WEISS *et al.*, 1996).

Na prática, a PAF pode providenciar material para uma análise mais específica em busca de características citopatológicas auxiliares na previsão dos nódulos que melhor responderão à terapia supressiva, enquanto esta é ainda controversa na literatura. Presença de abundante colóide e alterações degenerativas estão diretamente relacionadas à maior probabilidade do nódulo sofrer redução sob terapia supressiva, o contrário para a predominância de hiperplasia e fibrose (LA ROSA *et al.*, 1996).

A PAAF permite esvaziar os cistos de tiróide e, em alguns estudos, a injeção percutânea de etanol tem possibilitado uma nova forma de terapia, tanto para as lesões císticas como para os nódulos tóxicos ou nódulos benignos frios (JENSEN e RASMUSSEN, 1976; SARDA *et al.*, 1988; GOLETTI *et al.*, 1994; ZINGRILLO *et al.*, 1996; MONZANI *et al.*, 1997).

2.10 Acompanhamento Clínico dos Pacientes Portadores de Nódulos de Tiróide e Repetidas Punções

Um elemento esquecido na avaliação da fidelidade da PAFc é a análise dos estudos de seguimento.

ASTORGA *et al.* (1985) repetiram a PAAFc, a intervalos anuais, em 95 pacientes com citodiagnóstico inicial de bócio nodular colóide, obtendo discordância de laudos em 7,3% dos casos no primeiro ano; detectando apenas um caso de carcinoma medular, o qual foi confirmado à histopatologia. No segundo ano, dos oito pacientes que realizaram a terceira PAAFc, nenhum obteve alteração do laudo inicial.

BOEY, HSU e COLLINS (1986) acompanharam 365 pacientes com laudo citopatológico e histopatológico benigno ou insatisfatório, respectivamente pela PAAF e

“biópsia cirúrgica”, em média de 2 anos e meio. Destes pacientes, 38 foram à cirurgia posteriormente e encontrou-se malignidade em 2 casos, contribuindo para 0,5% de falsos negativos. Neste trabalho, punções repetidas com agulha fina foram recomendadas para os pacientes com nódulos persistentes por mais do que 3 meses. Quarenta e seis pacientes consentiram a repetição das punções, mas os autores não comentaram a respeito dos laudos citopatológicos repetidos. É interessante o fato de apenas 12,6% de seus pacientes consentirem a segunda punção. Talvez isto decorra da lembrança do procedimento de “biópsia cirúrgica” concomitante à primeira PAAF.

HAMBURGER (1987) reviu sua experiência com repetidas punções com agulha fina e calibrosa em 246 pacientes em intervalo médio de 2,39 anos. O diagnóstico inicial foi inalterado em 85% dos pacientes em punções repetidas. Em 205 pacientes com citopatologia benigna inicial, a repetição da punção confirmou o diagnóstico prévio em 91% dos casos. O diagnóstico foi alterado para suspeito em 12 pacientes (5 destes pacientes operaram, 1 caso de câncer foi encontrado). Em outros 6 pacientes, o diagnóstico modificou para provavelmente maligno (destes, 5 operaram e todos confirmaram a malignidade). Quatorze pacientes cujas punções repetidas mantiveram o diagnóstico benigno inicial operaram, e todas as lesões foram realmente benignas. Dezenove lesões com o primeiro citodiagnóstico “possivelmente maligno” mantiveram o mesmo laudo; 5 foram operadas e todas foram benignas. Dezoito nódulos mudaram o laudo de “possivelmente maligno” para benigno; 2 operaram e todos foram benignos. Apesar destes resultados, este autor recomenda a prática de repetir PAFc no seguimento de nódulos de tiróide inicialmente benignos na tentativa de corrigir diagnósticos falsos negativos.

MOLINS *et al.*, em 1987, não evidenciaram nenhum caso de câncer em 59 pacientes com nódulos solitários de tiróide e PAAF benigna seguidos por 5 anos. Também, o laudo de bócio nodular manteve-se inalterado em 80 punções repetidas anualmente de 67 pacientes com permanência ou aumento nodular (67 pacientes realizaram a segunda punção e 13, a terceira punção).

Alteração citopatológica inicial de bócio colóide para laudo indeterminado (proliferação folicular) ocorreu em 23% de 74 pacientes com repetidas PAAFc (DURÁN GARCÍA *et al.*, 1988). Os autores encontraram 3 carcinomas diferenciados nos 10 casos que operaram após a mudança do citodiagnóstico, contribuindo para 4% de falsos negativos

(3/74). Em 12 pacientes com o primeiro laudo citopatológico de lesão folicular (proliferação folicular), 7 (58%) mantiveram este diagnóstico e 5 (42%) mudaram para bócio nodular. Quatro dos 5 pacientes operados (80%) com persistência do citodiagnóstico de lesão folicular demonstraram carcinomas diferenciados à histopatologia. Adicionalmente, em 26 casos com PAAFc inicial insatisfatória, a repetição de punção permitiu amostra adequada em 84,6% dos casos, detectando-se citodiagnóstico de bócio em 18 (69,2%) e lesão folicular em 4 (15,4%).

GRANT *et al.* (1989), acompanharam 641 pacientes submetidos à PAAFc e operados ou com seguimento clínico (com ou sem repetição de punção) por 6,1 anos, em média. O seguimento clínico foi efetuado através de revisão de prontuários, telefonemas ou envio de correspondência ao paciente ou ao médico assistente nos casos de citopatologia benigna inicial. Dos 24 casos de citopatologia maligna, todos foram malignos à cirurgia; dos 83 pacientes com lesões suspeitas, 19 (23%) provaram malignidade; e dos 95 aspirados insatisfatórios, 3 (3%) foram malignos. Dos 439 pacientes com citodiagnóstico benigno inicial, apenas 3 (0,7%) foram falsos negativos, avaliados à cirurgia ou pelo seguimento clínico. Este trabalho, respeitável pela casuística e tempo de seguimento, não apresentou clareza em seu protocolo de seguimento, principalmente quanto às repetidas punções, quando indicadas.

No estudo de seguimento clínico de JULIAN *et al.* (1989), 54 pacientes portadores de nódulos solitários ou múltiplos com PAAFc inicial benigna foram reavaliados de 16 a 92 meses (57 meses, em média). Durante tal período de revisão, os autores verificaram resolução ou diminuição dos nódulos em 63,5% dos pacientes. Adicionalmente, 4 pacientes repetiram PAAFc, mas não houve modificação do citodiagnóstico original.

Cento e seis pacientes portadores de nódulos solitários, frios e com citodiagnóstico de bócio colóide foram seguidos de 1 a 3 anos (1,83 anos, em média) sem qualquer terapia por SANTAMARÍA SANDI *et al.* (1989). Repetição de PAAFc foi realizada em 72 pacientes cujos nódulos aumentaram ou mantiveram-se estáveis à palpação. Em 92% dos casos, a PAAFc repetida não modificou o laudo benigno original; aqui incluídos os casos com aumento nodular. Seis destes pacientes foram operados demonstrando-se adenomas foliculares em 4 casos e nódulos colóides, em 2. Nos 8% dos casos cujas PAAFc foram alteradas para suspeitas para neoplasia folicular (pela hiperplasia folicular), adenomas foliculares foram evidenciados em todos, à histopatologia.

CAPLAN *et al.* (1991) relataram, muito sumariamente, um aumento na detecção de câncer de tiróide com a rotina de repetir PAAFc em 12 meses, ou antes se o nódulo cresce, baseados no acompanhamento de 56 casos de lesões inicialmente benignas.

LA ROSA *et al.* (1991) preconizaram a repetição de PAFc de nódulos clínica e citopatologicamente benignos que não diminuem com tratamento supressivo com levotiroxina em período de um ano, mas não comentaram a respeito das alterações citodiagnósticas, se houveram.

PIROMALLI *et al.* (1992) acompanharam 537 pacientes com citodiagnósticos benignos em intervalos de 6 meses e nenhuma malignidade foi clinicamente detectada durante um período de seguimento de 2 a 10 anos (4,5 anos, em média). Repetidas punções, se efetuadas, não foram enfatizadas.

CERSOSIMO *et al.* (1993) revisaram a experiência da *Mayo Clinic* com 208 casos de citopatologias suspeitas não submetidos à cirurgia imediata (até 30 dias do citodiagnóstico). Surpreendentemente, os resultados de repetidas punções em 41 pacientes modificaram para benignos em 54%, porém os achados histopatológicos não se acharam disponíveis à maioria dos pacientes durante o período de seguimento. Eles verificaram que nenhum achado clínico ou laboratorial acuradamente previu a presença de processo maligno nos pacientes com citopatologia suspeita. Devido à prevalência de 29% de carcinoma nas peças cirúrgicas correspondentes aos achados citopatológicos suspeitos, os autores propuseram cirurgia imediata sem a necessidade de repetir a punção.

DWARAKANATHAN *et al.* (1993) repetiram PAAFc em 196 nódulos benignos a intervalo mínimo de 3 meses (6 meses, em média), confirmando o laudo inicial em 93%. Dezesete dos 183 pacientes com repetidas PAAFc benignas operaram devido ao surgimento de suspeita clínica de malignidade ou por opção do paciente; malignidade foi encontrada em 1 cisto recorrente. Dos treze pacientes com alteração citopatológica em PAAFc repetidas, 9 tiveram nódulos classificados como “possivelmente malignos”; 6 destes operaram, evidenciando-se 1 caso maligno. Em 4 nódulos, a segunda PAAFc modificou para “provavelmente maligna”; todos foram operados, encontrando-se 3 casos malignos. Sob estes resultados, os autores postularam a rotina de repetição da PAAFc para melhorar a sua acurácia.

GHARIB, em 1994, propôs a repetição de PAAFc nos achados citopatológicos não diagnósticos, em cistos recidivantes, no seguimento de nódulo benigno, em nódulos "crescendo" e no paciente clinicamente suspeito com citodiagnóstico benigno inicial. Quando o material foi insatisfatório, a repunção possibilitou um diagnóstico em 50% dos casos (GHARIB, 1994).

Uma abordagem aparentemente lógica é observar e repetir punções nos pacientes do grupo de baixo risco (mulheres com nódulos estáveis, acima de 60 anos de idade) e indicar cirurgia àqueles do grupo de alto risco (homem jovem com nódulo frio crescendo) (GHARIB, 1994).

KUMA *et al.* (1994) realizaram um estudo de seguimento de onze anos, envolvendo 134 pacientes dos 532 com nódulos de tiróide citopatologicamente benignos pela PAAFc inicial. A primeira avaliação e a de seguimento, bem como a PAAF dos nódulos com ou sem guia ultrassonográfico foram realizadas pelos mesmos dois tiroidologistas e o estudo citopatológico por apenas um citopatologista. Houveram 86 nódulos únicos, 14 múltiplos e 34 císticos. Observaram diminuição ou desaparecimento em 42% a 79% dos nódulos benignos, respectivamente, nódulos únicos ou múltiplos e císticos, sem qualquer terapia. Notoriamente, a incidência de câncer de tiróide em nódulos com citopatologia benigna prévia foi menor do que 1% (ou seja, 0,9%).

Repetidas PAAFc, a intervalos de 1 mês a 8 anos, permitiram classificar corretamente 3 de 14 nódulos sob terapia supressiva e 2 de 2 nódulos sem supressão, todos com citodiagnóstico prévio indeterminado e operados após a repetição da segunda PAAFc (FROST e SIDAWY, 1995). Assim, estes autores recomendaram repetir PAAFc na tentativa de se obter mais material elucidativo de um citodiagnóstico inicial difícil, independentemente da resposta terapêutica à supressão.

LA ROSA *et al.* (1995) repetiram PAAFc em 42 nódulos com laudo benigno inicial, mas que não reduziram substancialmente de tamanho em 1 ano com ou sem terapia supressiva. Em todos os casos, o citodiagnóstico original foi confirmado.

LUCAS *et al.* (1995) avaliaram os resultados de repetidas PAAFc em 116 pacientes femininas, portadoras de bócio nodular único ou dominante, frios, predominantemente sólidos, com PAAFc benigna inicial e sem qualquer alteração no tamanho

ou consistência do nódulo durante o seguimento. Nenhum caso citopatológico maligno foi encontrado em PAAFc repetidas após 1 ano.

SANDERS *et al.* (1996) revisaram 899 aspirados de nódulos de tiróide realizados de 1981 a 1990. Trezentos e quarenta e cinco casos foram operados, dos quais 188 (34%) foram malignos. A especificidade da PAAFc foi de 97%, a sensibilidade de 92%, com 8% de falsos negativos e 3% de falsos positivos. Quando o aspirado foi benigno, mas a lesão foi clinicamente suspeita, um câncer foi encontrado na cirurgia em 13% dos casos. Digno de nota foi o achado de câncer em 1,3 % dos pacientes observados por um mínimo de 5 anos. Todos estes casos possuíam laudos citopatológicos não diagnósticos. Porém, durante tal período de seguimento, nenhum dos pacientes com lesão citopatológica e clinicamente benigna demonstrou câncer.

Repetidas punções foram realizadas, em mínimo de 6 meses a 1 ano, em 471 lesões nodulares de tiróide inicialmente benignas (MOROSINI *et al.*, 1996). O laudo citopatológico categórico foi alterado em apenas 15 casos (3,2%); 8 casos, para laudo indeterminado (suspeito) e 7, para insatisfatório. Dos 32 casos inicialmente indeterminados, 29 (90,6%) passaram para a categoria benigna. Neste estudo, um adicional de 205 pacientes obtiveram citopatologia inicial insatisfatória (não diagnóstica). A repetição de PAFc, em 6 meses, possibilitou diagnosticar 123 casos (60% dos 205 insatisfatórios), classificando 120 como benignos e 3, como indeterminados. Nenhuma malignidade foi verificada à histopatologia nos 14 casos operados devido à segunda PAFc indeterminada; adenoma folicular foi demonstrado em 12, e tiroidite de Hashimoto, nos 2 casos restantes.

Os estudos acima, quando avaliados em conjunto, indicaram uma taxa de falso negativo da ordem de 1% a 4% no grupo de pacientes com PAFc inicial benigna.

Esta revisão esclarece a importância de assumir e investir a PAFc frente aos pacientes portadores de nódulos tiróideos, especialmente em nossa população carente, com dificuldades na obtenção de exames complementares e nos retornos às consultas médicas. A PAFc, como primeiro ou único recurso na abordagem de lesões tiróideas aliada ao julgamento e acompanhamento clínico, minimizaria os gastos nos serviços de saúde, mantendo-se a segurança diagnóstica que tal instrumental vem demonstrando na literatura. É com esta relevância que manifesto grande interesse na avaliação das punções com agulha fina na assistência de nossos pacientes portadores de nódulos de tiróide.

3. OBJETIVOS

GERAL:

- Avaliar a utilização da punção com agulha fina e decorrente estudo citopatológico (PAFc) na abordagem de pacientes portadores de nódulos de tiróide atóxicos, únicos ou dominantes, em nosso meio.

ESPECÍFICOS:

- Comparar os resultados da PAFc com os histopatológicos nos casos operados ou com material anatomopatológico disponível para estudo.
- Verificar os determinantes clínicos para nódulo tiróideo maligno, baseados na literatura, nos pacientes com estudo histopatológico, analisando os seus valores diagnósticos e comparando-os aos diagnósticos obtidos pela PAFc.
- Avaliar os resultados de PAFc repetidas nos nódulos de pacientes sem clínica altamente sugestiva de malignidade e com PAFc inicial benigna ou indeterminada, quanto à mudança do diagnóstico prévio durante o seguimento clínico.

Em caráter complementar, descrevem-se:

- As características da anamnese e exame físico da população total submetida à PAFc.
- Os exames complementares, casos realizados pelos pacientes, como: dosagem sérica dos hormônios de tiróide, anticorpos antitiróideos, cintilografia e ultrassonografia de tiróide, exames radiológicos e laringoscópicos.

4. METODOLOGIA

4.1 Considerações Gerais e Desenho do Estudo

Foram estudados os pacientes adultos portadores de nódulos tireóideos palpáveis, únicos ou dominantes e não tóxicos, submetidos ao estudo citopatológico do material obtido pela punção com agulha fina do nódulo sob palpação, no período de janeiro de 1993 a outubro de 1996. No ano de 1993, os pacientes foram assistidos no Ambulatório do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Polidoro Ernani São Tiago da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis. A partir de 1994, os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Punção com Agulha Fina pertencente ao Serviço de Anatomia Patológica e integrado ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do referido Hospital. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética deste Hospital (vide anexo 2). Seu desenho foi descritivo e prospectivo.

4.2 Coleta de Informações

4.2.1 Da Condução Principal

4.2.1.1 Amostra Total

- a) Os dados de anamnese e exame físico dos pacientes foram coletados pelo pesquisador, conforme o **anexo 1** (onde algumas variáveis foram dicotomizadas; as respostas não conhecidas sendo registradas como negativas).
- b) A PAF do nódulo de tireóide foi realizada somente pelo pesquisador (com treinamento prévio) e o estudo citopatológico efetuado pelo patologista e citopatologista, Dr. Horácio

Shigueru Chikota (H.S.C.), o qual também ficou responsável pelos laudos anatomopatológicos, quando solicitados.

- c) Critérios de Inclusão e Exclusão: participaram do estudo os pacientes adultos, com nódulos tireóideos únicos ou dominantes. Foram excluídos os casos com hipertireoidismo clínico e/ou laboratorial decorrente de nódulo quente (tóxico) e pacientes com nódulos não palpáveis. Os pacientes cujos laudos citopatológicos mantiveram-se constantemente insatisfatórios (inadequados), mesmo repuncionados em curto período de tempo, foram instruídos a realizar nova PAFc sob ultrassonografia e estes dados não foram abordados.

4.2.1.2 Pacientes com Estudo Histopatológico

- a) Os dados clínicos, citopatológicos e histopatológicos foram analisados e comparados nos casos submetidos ao estudo histopatológico após a PAF1c.

4.2.1.3 Pacientes com Acompanhamento Clínico e Repetidas Punções com Agulha Fina

- a) Os dados de seguimento (variáveis de seguimento) foram coletados pelo pesquisador, conforme o **anexo 1**.
- b) Critérios de Inclusão e Exclusão: PAFc repetidas foram efetuadas nos pacientes portadores de nódulos de tireóide com citodiagnósticos iniciais benignos ou indeterminados, sem evidência clínica altamente sugestiva de malignidade [conforme definida por HAMMING *et al.* (1990): neoplasia endócrina múltipla na família; rápido crescimento tumoral; nódulo muito firme; fixação às estruturas adjacentes; paralisia de corda vocal; linfonomegalia regional; metástases à distância] e que não optaram por cirurgia após a PAF1c e esclarecimentos diagnósticos. A PAFc não foi repetida nos pacientes com nódulos sabidamente hipercaptantes à cintilografia de tireóide com ^{131}I e, obviamente, nos casos cujos nódulos não foram mais palpados.
- c) As repetidas PAF foram realizadas pelo pesquisador, no mesmo nódulo anteriormente puncionado, com intervalo de seis meses, no mínimo. O citopatologista (H.S.C.) forneceu

os laudos citopatológicos das punções repetidas, sem conhecimento prévio do(s) laudo(s) anterior(es).

Os pacientes puderam optar por cirurgia a qualquer instante do seguimento, salvo os casos que, na ocasião, apresentaram contraindicação clínica.

Embora alguns pacientes, sem contraindicação clínica, utilizaram levotiroxina sódica na tentativa de diminuir (suprimir) o nódulo, não foi nosso objetivo comparar as respostas terapêuticas entre nódulos com e sem supressão.

4.2.2 Da Condução Complementar

Os resultados de exames complementares, caso solicitados durante o estudo, foram coletados conforme o **anexo 1**:

- a) Dosagem dos hormônios tireóideos: efetuada no Serviço de Medicina Nuclear/Radioisótopos de nosso Hospital. O T3 total e o T4 total foram determinados pelo método de radioimunoensaio, utilizando-se estojos comerciais da *Biodata Diagnostics* (Roma). O T4 livre e o TSH foram determinados pelo método radioimunológico, com estojos comerciais da *CIS bio internacional* (França). Os valores referenciais foram: T3 total: 0,8 a 2,0 ng/ml; T4 total: 45 a 125 ng/ml; T4 livre: 0,8 a 2,5 ng/dl; TSH: 0,25 a 4,5 uUI/ml (com limite de detecção do TSH de 0,03 uUI/ml).
- b) Titulação ou dosagem de anticorpos antitiróideos (antimicrosomal, antitiroglobulina, antiperoxidase): realizada no Laboratório de Análises Clínicas de nosso Hospital. Devido aos problemas inerentes do serviço e ao tempo da pesquisa, os *kits*, a metodologia e os referenciais variaram. Os resultados foram apenas comentados e interpretados, principalmente, mediante a necessidade clínica.
- c) Cintilografia de tiróide com ^{131}I e captação do ^{131}I nas 24 horas: efetuada na Clínica de Medicina Nuclear São Sebastião Ltda, em Florianópolis. O exame foi realizado na posição anterior, 24 horas após a administração de uma dose oral de 100 uCi de iodo radioativo (^{131}I). Utilizou-se o cintilador *Magna Scanner 500 Picker* com o cintilograma feito com colimador convergente para radiação de alta energia, com 31 furos, a uma velocidade

constante de 30 cm/minuto. Quando necessário, realizamos teste de supressão do nódulo, repetindo-se a cintilografia e a captação de ^{131}I nas 24 horas após o paciente ter tomado levotiroxina (200 ug/dia durante quatro a seis semanas) ou triiodotironina (75 ug/dia durante sete a dez dias).

- d) Ultrassonografia de tiróide: realizada na Clínica Radiológica Dr. Carlos Corrêa, em Florianópolis, principalmente pelo Dr. Victor Freitas. Utilizou-se o aparelho da marca *Aloka Echo Camera - SSD 650* com um transdutor linear de 7,5 MHz.
- e) Radiografia de tórax; tomografia computadorizada cervical e/ou torácica; laringoscopias: as laringoscopias foram realizadas nos serviços de Otorrinolaringologia e de Cabeça e Pescoço em nosso Hospital; os exames radiológicos simples foram realizados no Serviço de Radiologia de nosso Hospital e, os restantes, na Clínica Radiológica Dr. Carlos Corrêa, em Florianópolis.

4.3 Técnica da Punção com Agulha Fina (PAF) - Preparação dos Esfregaços, dos Blocos Celulares e do Material Histopatológico

A técnica da PAF, efetuada em nosso Hospital, assemelha-se àquela empregada por LÖWHAGEN *et al.* (1981). A coloração dos esfregaços citopatológicos, a preparação dos blocos celulares e do material histopatológico seguem a rotina do nosso Serviço de Anatomia Patológica baseada em KOSS, WOYKE e OLSZEWSKI (1984), KINI (1987), ORELL *et al.* (1992b), MICHALANY (1980).

Os materiais básicos utilizados são:

- a) Agulha fina descartável de 22G1(0,7 mm de diâmetro externo e 2,5 cm de comprimento), 23G1 (0,6 mm de diâmetro externo e 2,5 cm de comprimento) ou 24G3/4 (0,55 mm de diâmetro externo e 2,0 cm de comprimento);
- b) Seringa descartável de 10 ml;
- c) Pistola (manopla) para a realização de pressão negativa. Instrumento ao qual se adapta a seringa, obtendo-se pressão negativa com apenas uma das mãos;

- d) Lâmina de vidro com uma extremidade fosca para identificação do paciente e registro do número equivalente ao ato da punção;
- e) Algodão e gaze embebidos em álcool 92,8° para assepsia local;
- f) Algodão e gaze secos para a realização de suave pressão local pós-punção;
- g) Tubo de plástico (ou porta-lâminas) contendo álcool 95° para fixação dos esfregaços, os quais são submetidos à coloração pelo método de Papanicolaou, e das agulhas, cujos conteúdos são utilizados para a confecção de blocos celulares.

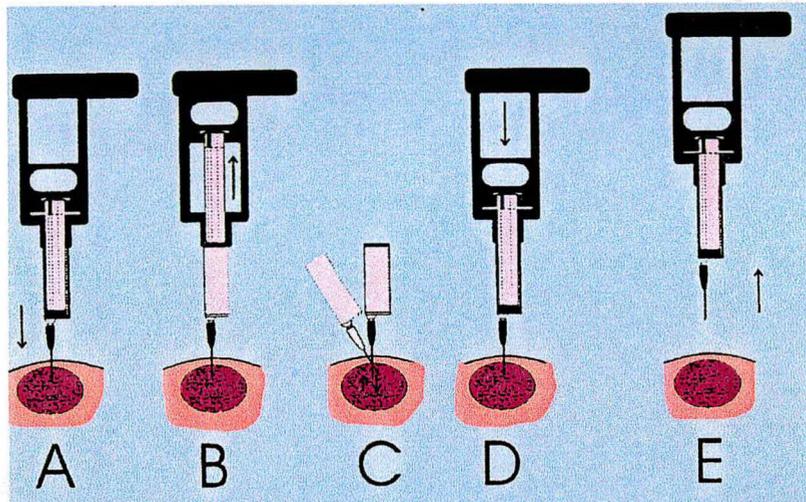
A PAF é realizada ambulatorialmente, informando-se ao paciente da simplicidade e rapidez da técnica, com o objetivo de tranquilizá-lo. O paciente é colocado em decúbito dorsal, numa maca. A hiperextensão da região cervical do paciente é obtida mediante um coxim posicionado sob seus ombros. Assim, visualiza-se e palpa-se a glândula, individualizando-se o nódulo. O paciente é informado para não deglutir ou falar durante o procedimento, evitando-se trauma em estruturas adjacentes à tiróide. Em seguida, efetua-se a assepsia da região cervical anterior com algodão embebido em álcool 92,8°. Anestesia local não é realizada de rotina. Utiliza-se a seringa descartável de 10ml conectada à agulha fina e todo o conjunto é acoplado à pistola. O operador posiciona-se do lado direito do paciente (ou do lado oposto a ser puncionado), imobilizando a lesão entre a traquéia, o dedo médio e o dedo indicador da mão esquerda. A agulha é introduzida perpendicularmente ao nódulo, realizando-se a aspiração do material. Quando a ponta da agulha penetra o interior do nódulo, produz-se a pressão negativa na seringa (puxando-se o êmbolo da seringa com a manopla) e executam-se rápidos movimentos de vaivém e trepidantes em diversos pequenos ângulos e sob sucção constante. Quando se visualiza o material (uma gota semelhante a sangue) na base da agulha, o êmbolo da seringa é retomado à posição original, desfazendo-se a pressão negativa. Em seguida, a agulha é retirada do nódulo, o que evita a aspiração do material para dentro da seringa. Após, a agulha é desconectada da seringa, e esta é preenchida de ar e adaptada novamente à agulha. Então, empurra-se o êmbolo da seringa forçando-se a saída do conteúdo da agulha para a lâmina. Após a realização da punção, aplica-se pressão suave com uma gaze ou algodão embebidos em álcool e com uma das mãos, por alguns minutos no local, reduzindo-se a possibilidade de formação de hematoma. Três ou mais punções separadas são realizadas para cada nódulo, variando-se os locais. Em lesões císticas ou mistas, ocorrendo persistência do nódulo após a tentativa de esvaziamento, novas punções são realizadas para a obtenção de

esfregações adequados. O material obtido é colocado sobre lâminas de vidro para microscopia, sendo realizados esfregaços à maneira daqueles empregados para a análise de hemograma. Uma nova lâmina é colocada sobre a lâmina anterior (que contém o material aspirado) e com suave pressão desliza-se o fluido ou semifluido, espalhando-o uniformemente. As lâminas a seco são coradas pela técnica de M.G.G. e as lâminas imersas em álcool 95°, coradas pela técnica de Papanicolaou. A primeira coloração fornece melhores detalhes do citoplasma e da presença de colóide, enquanto que a do Papanicolaou ressalta com maior clareza os detalhes do núcleo (KOSS, WOYKE e OLSZEWSKI, 1984; ORELL *et al.*, 1992b). Blocos celulares são confeccionados com o conteúdo das agulhas sendo as lâminas coradas pela técnica de H.E. Quando a seringa contém líquido cístico ou hemorrágico extraído de nódulos mistos, císticos ou hemorrágicos, tal conteúdo é centrifugado entre 2.000 a 2.500 rpm por 20 minutos e com o material mais sólido (desprezando-se o sobrenadante) preparam-se lâminas as quais, posteriormente, são coradas pela técnica de Papanicolaou (lâminas fixadas em álcool 95°) ou de M.G.G. (lâminas secas ao ar). Também, blocos celulares são confeccionados deste material da seringa, após centrifugação.

As punções sem utilizar a pistola (chamadas não-aspirativas ou por capilaridade) são também realizadas, principalmente, quando o material aspirado for incessantemente hemorrágico. A técnica é semelhante à anterior, usando-se apenas a agulha com uma das mãos.

As figuras 1, 2, 3 e 4 ilustram os aspectos da realização da técnica.

FIGURA 1 - PROCEDIMENTO NA PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA



Fonte: (LÖWHAGEN *et al.*, 1981).

A) a agulha é introduzida na lesão;

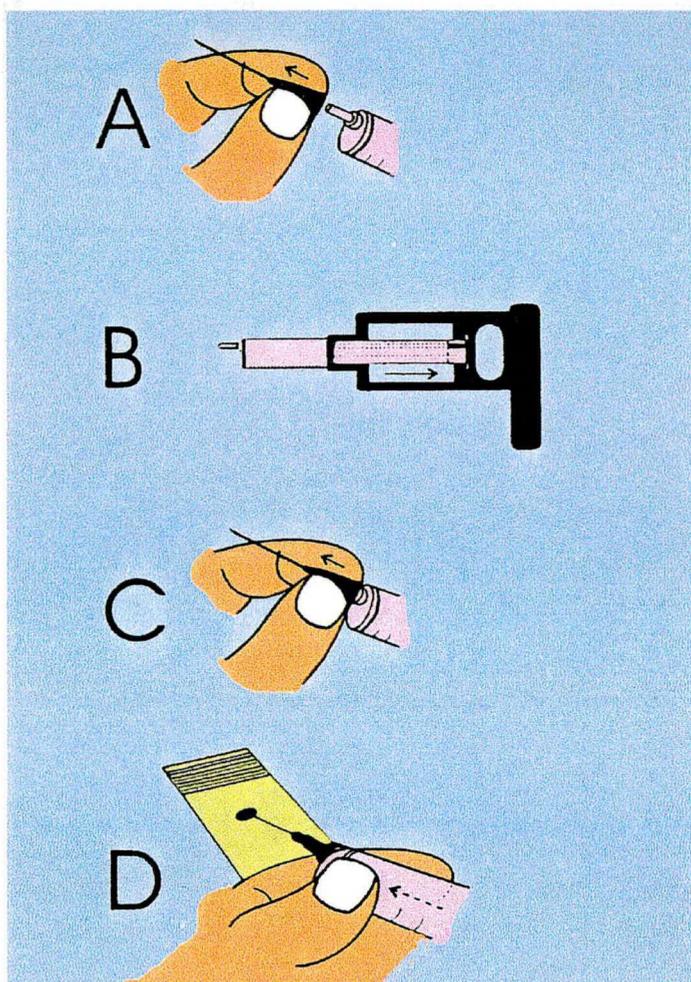
B) puxa-se o êmbolo da seringa, criando pressão negativa na agulha;

C) movimenta-se a agulha para a frente e para trás em diversas direções, sob sucção constante;

D) retorna-se o êmbolo à posição inicial;

E) após, retira-se a agulha da lesão.

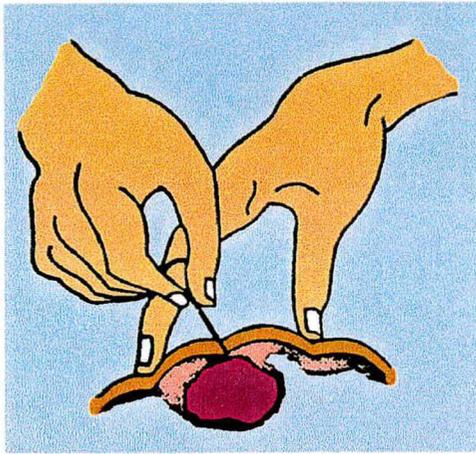
FIGURA 2 - TRANSFERÊNCIA, DO MATERIAL ASPIRADO, DA AGULHA PARA A LÂMINA



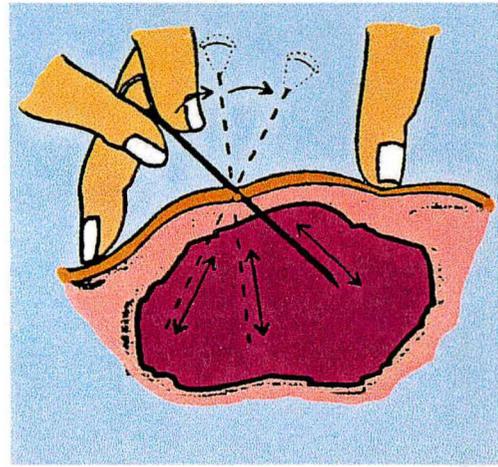
Fonte: (LÖWHAGEN *et al.*, 1981).

- A) a agulha é desconectada da seringa;
- B) preenche-se a seringa com ar;
- C) a agulha é, então, adaptada novamente à seringa;
- D) material dentro da agulha é expelido na lâmina.

FIGURA 3 - PROCEDIMENTO DA PUNÇÃO NÃO ASPIRATIVA



A



B

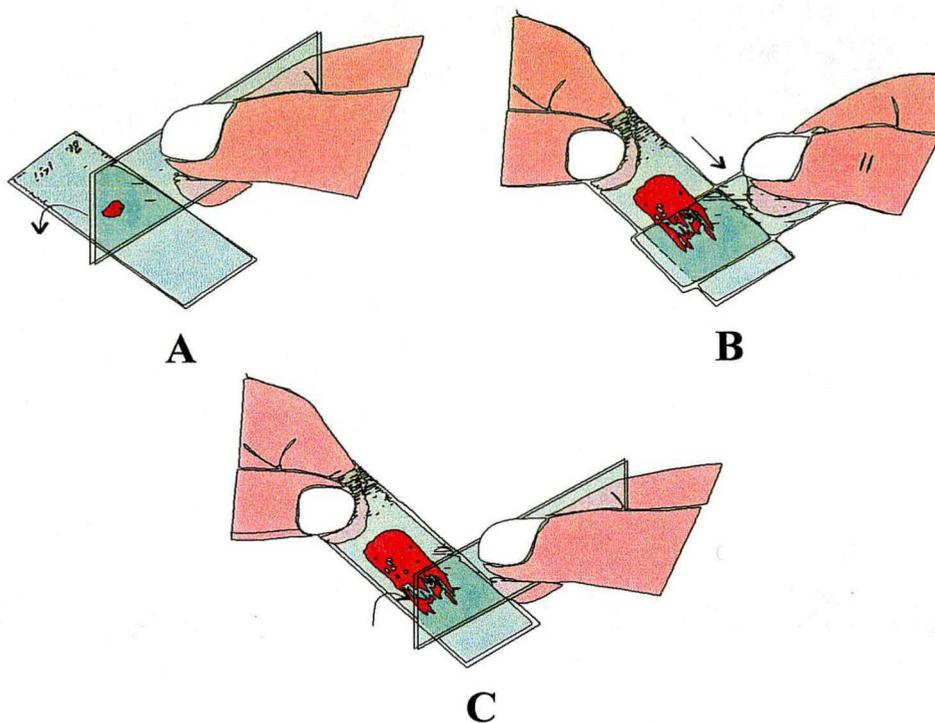
Fonte: (ORELL *et al.*, 1992b).

- A) tumor é immobilizado com uma das mãos e a agulha é introduzida dentro da lesão com a outra mão;
 B) move-se, então, a agulha para frente e para trás em diversas direções até surgir material na mesma, retirando-se em seguida.

Quando necessário, solicitamos colorações especiais como Vermelho Congo, para avaliar presença de amilóide, e reações imunocitoquímicas (imunoperoxidase) para calcitonina e cromogranina- α , na suspeita de carcinoma medular de tiróide. As reações imunocitoquímicas foram efetuadas no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo.

A partir do ano de 1994, realizamos a análise de, ao menos, dois esfregaços (de punções em locais distintos do mesmo nódulo), logo após o ato da punção. Para tanto, confeccionamos e coramos os esfregaços (secos ao ar) como para um hemograma, empregando-se o PANÓTICO RÁPIDO LB (LABORCLIN-Paraná), o qual é constituído por três soluções distintas (triarilmetano 0,1%; xantenos 0,1%; tiazinas 0,1%). Esta coloração, realizada em cerca de 15 segundos, serviu-nos para uma avaliação rápida dos esfregaços e da necessidade, ou não, de se obter mais material. Tais esfregaços foram avaliados (quanto à presença de material adequado) pelo citopatologista (H.S.C.) ou pelo pesquisador, mediante treinamento prévio.

FIGURA 4 - TÉCNICA DE CONFEÇÃO DOS ESFREGAÇOS



- A) material obtido é colocado sobre uma lâmina de vidro;
 B) uma nova lâmina é colocada sobre a anterior, apoiando-se primeiramente a sua borda inferior, e com suave pressão desliza-se o fluido. O material é homogeneamente distribuído;
 C) imediatamente antes do término do esfregaço, a borda superior da lâmina sobreposta é suave e rapidamente elevada, devendo todo o material ficar contido na lâmina, não atingindo os seus limites.

4.4 Critérios Citopatológicos para o Material Obtido pela Punção com Agulha Fina

O laudo citopatológico foi fornecido pelo citopatologista / patologista - (H.S.C.) - do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Este profissional analisou os esfregaços desconhecendo a sua origem, ou seja, se oriundos da PAF1c ou de PAF repetida, e sem prévio conhecimento da histopatologia (nos casos com cirurgia, biópsia incisional ou necrópsia).

Quatro categorias diagnósticas foram empregadas para o material obtido pela PAF baseadas em LÖWHAGEN *et al.* (1981), KINI (1987), BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO (1992), ORELL *et al.* (1992c), BUSSENIERS e OERTEL (1993), SOLOMON (1993):

- a) **Insatisfatória:** primeiramente, a amostra foi considerada satisfatória quando apresentou seis ou mais grupos de células foliculares, cada grupo com, no mínimo, dez células foliculares bem definidas, em ao menos dois esfregaços, com ou sem bloco celular adequado. Quando este critério não foi preenchido, a amostra foi considerada insatisfatória.

As lâminas contendo os cortes dos blocos celulares foram interpretadas histopatologicamente, em conjunto e como auxiliares ao citodiagnóstico. Embora vários cortes e, conseqüentemente, várias lâminas foram efetuadas do material contido nas bases das agulhas e/ou do líquido centrifugado das seringas, somente contamos como uma lâmina, se representativa para uma determinada lesão estudada, ou não. O mesmo realizamos para os esfregaços oriundos do material fluido centrifugado.

- b) **Benigna:** incluiu o diagnóstico de bócio nodular (bócio nodular colóide, bócio nodular com cistificação ou nódulo adenomatoso colóide), cisto tiróideo, tiroidite aguda, tiroidite subaguda e tiroidite linfocítica ou de Hashimoto.

Bócio Nodular: esfregaços com células foliculares uniformes, de pequeno a médio tamanho, e com citoplasma delicado com ou sem vacuolização. As células foliculares arranjam-se em ninhos e pequenos, médios ou grandes lençóis. Muitas vezes o arranjo é em “favo de mel” e “em esférulas” de diversos tamanhos. Células oxifílicas, também conhecidas por células oncócicas ou de Hürthle - células foliculares com abundante citoplasma granular e eosinofílico -, podem ser encontradas. Associam-se inúmeros macrófagos, contendo ou não hemossiderina ou espumosos (xantomatosos). Em lesões com áreas de degenerações císticas associam-se células foliculares degeneradas e debris celulares. Células gigantes multinucleadas, linfócitos pequenos (maduros), alguns polimorfonucleares e fibroblastos estromais (tecido conjuntivo fibroso) podem ser encontrados nos esfregaços. O fundo dos esfregaços, em sua grande maioria, contém abundante substância colóide. Em geral, os esfregaços típicos do bócio nodular apresentam diversidade de elementos: células foliculares formando macro e microfolículos, células de Hürthle, macrófagos, colóide e células estromais.

Cisto Tiróideo: material compatível com conteúdo de cisto simples, colóide, hemorrágico ou inflamatório; macrófagos; celularidade folicular escassa, com células preservadas ou degeneradas; debris celulares ou inflamatórios; leucócitos polimorfonucleares; colóide delgado, substância granular amorfa, material necrótico ou hemorragia ao fundo,

dependendo do conteúdo cístico. As lesões císticas, pela escassez de células foliculares nos esfregaços, fizeram parte da categoria insatisfatória (ou inadequada).

Tiroidite Aguda: granulócitos e debris celulares dominam os esfregaços. O achado de bactéria intracelular ajuda a confirmar o diagnóstico, associado à cultura do material necrótico.

Tiroidite Subaguda: esfregaços contendo células gigantes multinucleadas, macrófagos, histiócitos epitelióides, leucócitos polimorfonucleares, linfócitos maduros, células foliculares ou de Hürthle, com ou sem atipias nucleares. Debris celulares ou inflamatórios podem estar presentes, assim como células estromais, durante a fase de resolução.

Tiroidite Linfocítica (Tiroidite de Hashimoto): caracteristicamente, os esfregaços demonstram células foliculares em padrão oxifílico (células de Hürthle ou de Askanazy) com considerável pleomorfismo no tamanho das células, anisonucleose nuclear e uma mistura de linfócitos em vários estágios de ativação, incluindo células plasmocitárias e raras células histiocitárias gigantes. Presença de uma “malha” constituída de núcleos de linfócitos “esmagados” e grupos de fibroblastos empilhados podem ser encontrados. Colóide é escasso ou ausente. Não nos preocupamos em realizar a subdivisão das tiroidites autoimunes em tiroidite de Hashimoto clássica e tiroidite linfocítica florida, como fazem alguns autores (ORELL *et al.*, 1992c).

- c) Indeterminada: incluiu os laudos de lesão folicular (adenoma ou adenocarcinoma folicular); lesão de células de Hürthle ou de células oxifílicas ou oncocíticas (adenoma ou adenocarcinoma de células de Hürthle); os casos com atipias celulares significativas e quando faltaram as características citopatológicas determinantes de uma malignidade específica.

Lesão Folicular: esfregaços hiper celulares com grupos de células foliculares, com ou sem pleomorfismo no tamanho, anisonucleose e sobreposição nuclear. A cromatina pode variar de fina a grosseiramente granular e os nucléolos podem ser bem evidentes, tanto como micro e macronúcleolos. Os arranjos epiteliais, na maioria, formam rosetas ou microfóliculos irregulares, esparsos, ou em grandes lençóis (fragmentos sinciciais ou “padrão organóide” ou “minibiópsias”). Substância colóide ao fundo dos esfregaços é

rara, podendo ser encontrada na luz dos microfoliculos como colóide denso. Os esfregaços apresentam fundo hemático.

Lesão Oxifílica (de células de Hürthle ou oncocíticas): presença de numerosas células de Hürthle, dispersas ou em grupamentos frouxos, em lençóis celulares ou formações sinciciais, ou macro e/ou microfoliculos. As células variam em tamanho, de redondas a ovais grandes ou poligonais, com bordas celulares definidas e citoplasma granular abundante, com variável razão núcleo/citoplasma. As células podem ser uni ou binucleadas, com núcleos excêntricos. Um ou mais nucléolos bem evidentes e grandes (macronúcleolos) podem ser encontrados. Ocasionalmente, alguns núcleos contêm sulcos nucleares e/ou inclusões citoplasmáticas intranucleares. Substância colóide é escassa e linfócitos, raros.

d) **Maligna:** carcinoma papilar, medular e anaplásico; linfoma e metástases.

Carcinoma Papilar: células foliculares em formações papilares, em monocamadas com bordas celulares únicas, e estruturas sinciciais com e sem padrão folicular. As células podem ser cuboidais, ovais, colunares, tipo célula de Hürthle ou escamosas. Os núcleos são redondos a ovais, às vezes com sobreposição, com cromatina finamente granular, com inclusões citoplasmáticas intranucleares e/ou sulcos nucleares frequentes. O citoplasma é variável em quantidade, pálido, com vacúolos ou denso. Os esfregaços ainda podem conter: corpos psamomatosos; múltiplos micro ou macronúcleolos; macrófagos; células neoplásicas com bordas celulares “em concha” e alguns vacúolos citoplasmáticos (carcinoma papilar cístico); células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho; colóide viscoso; infiltrado linfocítico (linfócitos “maduros”).

Carcinoma Medular: células parafoliculares em blocos ou isoladas, população dispersa de células com núcleo excêntrico, uni- bi- ou multinucleadas, e citoplasma de aspecto caudal (células plasmocitóides). Substância amilóide pode estar presente como grânulos citoplasmáticos róseos ou vermelhos em colorações para lâminas a seco, ou o amilóide visualizado sob luz polarizada, em esfregaços preparados pela coloração do Vermelho Congo. Em alguns casos se observam componentes papilares, inclusões citoplasmáticas intranucleares, material necrótico e células inflamatórias.

Carcinoma Anaplásico: células isoladas e em fragmentos teciduais, extremamente pleomórficas em tamanho e forma; células gigantes e bizarras ou fusiformes; sem componente folicular. Figuras mitóticas são freqüentes. Associam-se granulócitos, fragmentos necróticos, células *osteoclast-like* e leucofagocitose.

Linfoma: grande quantidade de células linfóides monomórficas; as células são discretas e redondas com citoplasma escasso e pálido. Os núcleos são largos, com cromatina finamente granular. Os nucléolos são evidentes e atividade mitótica ocorre freqüentemente, assim como a presença de núcleos fragmentados ao fundo dos esfregaços ou fagocitados por histiócitos.

Metástases: com os elementos celulares do tumor maligno original.

O **anexo 5** ilustra alguns esfregaços citopatológicos e lâminas de blocos celulares específicos obtidos pela PAF em nosso Serviço.

4.5 Estudo Histopatológico

Estudo histopatológico foi possível nos casos em que o paciente optou por cirurgia do nódulo tireóideo como tratamento definitivo, ou devido ao resultado citopatológico, suspeita clínica de malignidade, sintomas locais ou problemas estéticos; nos casos com necrópsia e biópsia incisional (a céu aberto). As cirurgias efetuadas variaram de lobectomia, tiroidectomia parcial ou subtotal à tiroidectomia total, com ou sem esvaziamento cervical, dependendo do caso.

Os laudos histopatológicos dos nódulos foram realizados pelo mesmo patologista/citopatologista (H. S. C.), sem o conhecimento prévio da citopatologia.

Utilizou-se a classificação histopatológica da Organização Mundial de Saúde - 2^a. edição de 1988, para a classificação dos tumores de tireóide (HEDINGER, WILLIAMS e SOBIN, 1989). Laudos histopatológicos também foram baseados em LIVOLSI (1990).

O número de cortes histopatológicos analisados variou dependendo da dificuldade do caso. Dúvidas de existência de invasão capsular e/ou de vasos sangüíneos exigiram maior quantidade de cortes da peça. Em dois casos ocorreram dúvidas na histopatologia em relação à

invasão vascular. Estas dúvidas foram discutidas com os demais patologistas do nosso Serviço e, também, encaminhadas ao Dr. Paulo Campos Carneiro (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Estado de São Paulo) para análise e conclusão diagnóstica.

Houveram casos em que a cirurgia não foi realizada em nosso Hospital, mas obtivemos o material para estudo histopatológico (peças cirúrgicas inteiras, cortes histopatológicos em parafina ou já processados em lâminas) mediante total apoio (consentimento formal e/ou pessoal) dos Serviços de Anatomia Patológica para onde as respectivas peças foram encaminhadas. Isto nos garantiu uma perda mínima de casos com seqüência cirúrgica. Estes laudos histopatológicos também foram fornecidos pelo mesmo patologista (H.S.C.).

4.6 Processamento dos Dados e Análise Estatística

Os dados foram processados em planilhas do EXCEL 7.0 e a análise estatística executada nos programas STATISTICA 5.0, SPSS 6.0 e EPI INFO 6.01.

Os dados descritivos foram apresentados em porcentagem e média \pm desvio padrão (DP).

Para a análise clínica / citopatológica / histopatológica, os pacientes com estudo anatomopatológico dos nódulos foram classificados em duas categorias, benignos e malignos, de acordo com os resultados histopatológicos (classificados em nódulos com histopatologia benigna ou maligna). Os casos com resultados citopatológicos insatisfatórios foram excluídos desta análise. Diferenças entre os dois grupos foram analisadas com testes de qui-quadrado para as variáveis categóricas [χ^2 (Pearson), empregando-se a correção de Yates - χ^2 de Yates - quando necessária (frequências esperadas <5)]; e, para as variáveis contínuas, utilizamos o teste *t* de Student (para amostras independentes). Os pacientes foram agrupados conforme os determinantes clínicos de malignidade segundo a literatura. Para a comparação entre os dois grupos, as variáveis contínuas também foram codificadas (dicotomizadas), segundo os determinantes clínicos de malignidade. Após, uma etapa de regressão linear logística foi realizada, sem e com os resultados citopatológicos, usando as variáveis codificadas (dicotomizadas) de acordo com a análise univariada, em ordem para identificar diferenças

significativas das variáveis associadas com risco aumentado de malignidade e para obter as correspondentes equações de regressão. Os nódulos com citopatologia indeterminada foram incluídos no mesmo grupo daqueles com laudo citopatológico maligno, em primeira análise e, posteriormente, excluindo-se estes casos da análise. Tomando-se o anatomopatológico como *padrão ouro*, testes diagnósticos (determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, índice de falso positivo e índice de falso negativo) foram realizados para a avaliação do citodiagnóstico pela PAF, em tabela 2x2. Utilizando-se as equações das variáveis clínicas de risco combinadas, obtidas da análise de regressão linear logística, determinou-se a classificação dos casos com a mais alta sensibilidade e especificidade, seguindo o princípio da curva *ROC (receiver operator characteristic)*. O mesmo foi providenciado para se obter a classificação dos casos em associação com a citopatologia, primeiramente incluindo os casos com citopatologia indeterminada, e em seguida, excluindo-os da análise. Após, os valores dos testes diagnósticos foram comparados através de teste para comparação de proporções.

Os laudos citopatológicos obtidos de PAF repetidas foram comparados, inclusive com as histopatologias nos casos operados, determinando-se as porcentagens de alterações dos citodiagnósticos nas repetidas PAF. Os intervalos de tempo entre as PAF repetidas também foram apresentados. O número de punções por nódulo e a quantidade de lâminas totais e representativas analisadas nas PAF repetidas foram relatados e comparados utilizando-se o teste *t* de Student (para amostras dependentes/pareadas).

Os valores de *p* menores do que 0,05 (nível de significância = 5%) foram considerados estatisticamente significativos.

Os testes diagnósticos empregados foram calculados como segue (FLETCHER, FLETCHER e WAGNER, 1991):

$$\text{Sensibilidade (S):} \quad \frac{\text{(verdadeiros positivos)}}{\text{(verdadeiros positivos) + (falsos negativos)}}$$

$$\text{Especificidade (E):} \quad \frac{\text{(verdadeiros negativos)}}{\text{(verdadeiros negativos) + (falsos positivos)}}$$

Acurácia (Ac): $\frac{(\text{verdadeiros negativos}) + (\text{verdadeiros positivos})}{(\text{número total de casos})}$

Valor Preditivo Positivo (VPP): $\frac{(\text{verdadeiros positivos})}{(\text{verdadeiros positivos}) + (\text{falsos positivos})}$

Valor Preditivo Negativo (VPN): $\frac{(\text{verdadeiros negativos})}{(\text{verdadeiros negativos}) + (\text{falsos negativos})}$

Índice de Falso Negativo (IFN): $\frac{(\text{falsos negativos})}{(\text{falsos negativos}) + (\text{verdadeiros positivos})}$

Índice de Falso Positivo (IFP): $\frac{(\text{falsos positivos})}{(\text{falsos positivos}) + (\text{verdadeiros negativos})}$

Não consideramos os casos de carcinomas ocultos (carcinomas < 1,5 cm de diâmetro encontrados em outras áreas da glândula) como falsos negativos, desde que os mesmos não traduziram repercussão clínica e não foram objetos de análise da citopunção.

5. RESULTADOS

5.1 Considerações Gerais

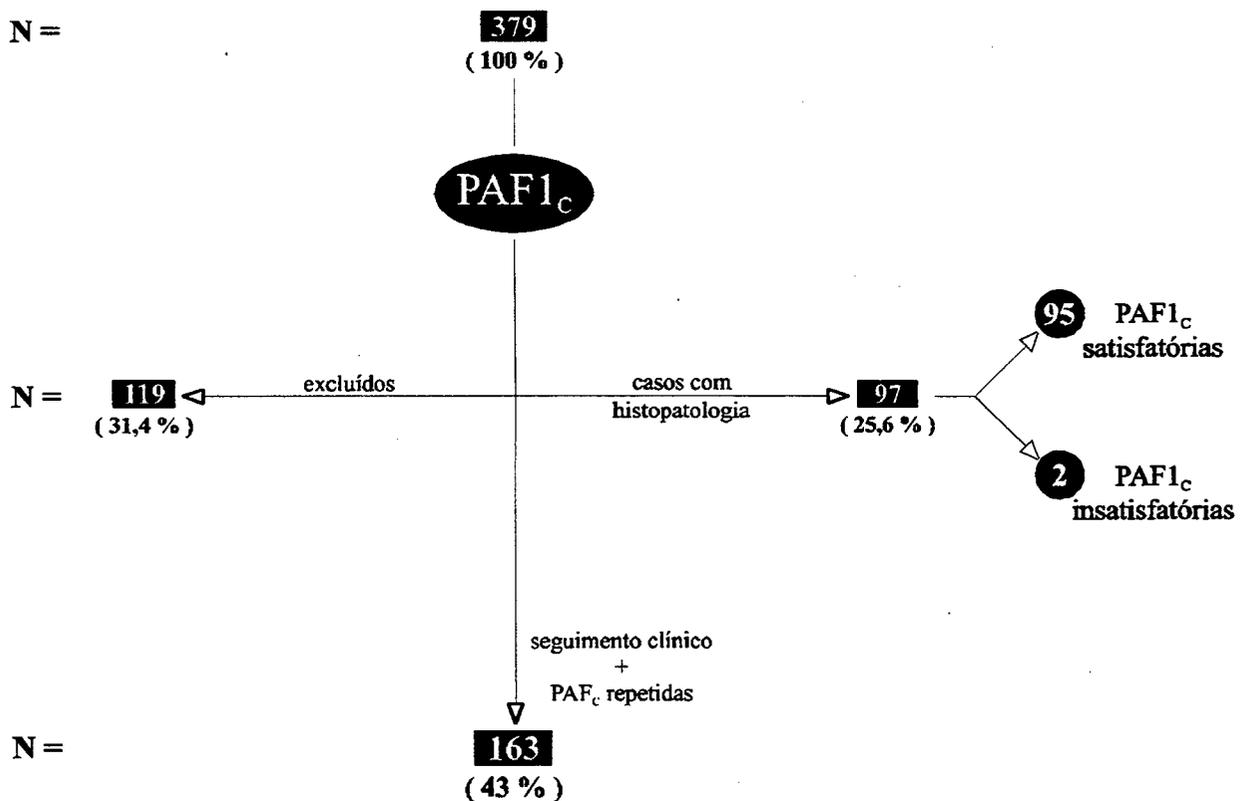
No período de janeiro de 1993 a outubro de 1996 foram estudados e submetidos à PAF (PAF1c), consecutivamente, 379 pacientes portadores de nódulo de tiróide único ou dominante à palpação, excetuando-se os casos com nódulos tóxicos (**figura 5**). Um total de 97 pacientes tiveram seus nódulos estudados, histopatologicamente, após a PAF1c. Destes 97 (25,6%), 2 foram operados logo após a PAF1c com material insatisfatório (correspondendo a conteúdo de cisto) na classificação adotada; os demais pacientes apresentaram material satisfatório para o citodiagnóstico. Em 1 caso, o diagnóstico histopatológico foi obtido através de material de necrópsia e, em outro, por biópsia a céu aberto, pela impossibilidade de cirurgia na ocasião. Os 95 pacientes restantes foram submetidos à cirurgia após a realização da PAF1c, não só dependendo do laudo citopatológico, de clínica sugestiva de malignidade ou sintomas locais, como na escolha particular de cirurgia. Cento e sessenta e três pacientes (43%) preencheram os critérios para acompanhamento clínico e repetidas punções do nódulo, enquanto 119 (31,4%) não optaram por cirurgia e não concluíram o seguimento clínico e a repetição da punção, pois:

- a) Trinta pacientes apresentaram: nódulo hipercaptante à cintilografia de tiróide (12 casos), material citopatológico insatisfatório (17 casos), ou ambas as condições (1 caso, correspondendo a conteúdo de cisto em nódulo quente). Dos 12 pacientes com nódulo hipercaptante e material citopatológico adequado, 10 (83,3%) apresentaram citodiagnóstico benigno (bócio em 9 casos e tiroidite linfocítica em 1 caso), enquanto 2 laudos (16,7%) corresponderam à lesão oxifílica. Os pacientes com amostras insatisfatórias foram encaminhados à PAFc sob ultrassonografia e foram excluídos do seguimento e da análise cito/histopatológica. Os pacientes com nódulos hipercaptantes não repetiram a PAFc.
- b) Oitenta e três pacientes não retornaram ou abandonaram o seguimento e não operaram até o momento, ou não completaram o tempo mínimo de seis meses para reavaliação. Destes,

59 casos (71,1%) com resultado citopatológico de bócio, 8 casos (9,7%) de tiroidite linfocítica, 2 casos de associação de bócio e tiroidite linfocítica (2,4%), 4 casos de lesão folicular (4,8%), 5 casos de lesão oxifílica (6,0%), 4 casos (4,8%) com citopatologia maligna (2 compatíveis com carcinoma papilar e 2 laudos de carcinoma anaplásico com extensas áreas de componente papilar) e um caso (1,2%) suspeito para carcinoma papilar. Os pacientes com citodiagnósticos compatíveis com carcinoma papilar e anaplásico não apresentavam condições clínicas para a cirurgia e não houve oportunidade para biópsia a céu aberto. A paciente com exame citopatológico suspeito para carcinoma papilar recusou a cirurgia e abandonou o seguimento.

- c) Os nódulos não foram mais palpados em 6 casos após a PAF1c. Estes nódulos ocorreram em mulheres, sendo 3 com citodiagnóstico de bócio, 2 de tiroidite linfocítica (Hashimoto) e 1 de tiroidite subaguda. Com exceção de uma paciente com laudo citopatológico de bócio, as demais usaram levotiroxina entre 150 a 250 ug/dia, por seis meses, no mínimo.

FIGURA 5 - FLUXOGRAMA DA ABORDAGEM DOS 379 PACIENTES SUBMETIDOS À PAF1c DURANTE O ESTUDO



5.2 Características da População Submetida ao Estudo Citopatológico através da PAF

Dos 379 pacientes portadores de nódulo de tiróide único ou dominante avaliados clínica e citopatologicamente (através da PAF), 339 (89,4%) eram do sexo feminino e 40 (10,6%) do sexo masculino, com uma proporção de 8,47:1.

A idade dos pacientes é demonstrada na **tabela 1**, sendo que 68,3% dos pacientes tinham entre 31 e 60 anos. Nove pacientes (2,4%) tinham menos de 20 anos.

TABELA 1 - IDADE DOS PACIENTES À PAF^{1c}

IDADE (anos)	N	%
≤20	10	2,6
> 20 a ≤ 30	42	11,1
> 30 a ≤ 40	89	23,5
> 40 a ≤ 50	90	23,7
> 50 a ≤ 60	80	21,1
> 60 a ≤ 70	53	14,0
> 70	15	4,0
TOTAL	379	100

Média +/- DP (variação)= 46,25 +/- 13,93 (13-78) anos.

Em relação à raça, 369 eram brancos (97,4%), 6 negros (1,6%) e 4 mulatos (1%).

Cento e dezessete pacientes (30,9%) nasceram e residiam na região da Grande Florianópolis; 100 pacientes (26,4%) nasceram e residiam em outras cidades de Santa Catarina; 102 pacientes (26,9%) mudaram de residência da região da Grande Florianópolis para outras cidades do Estado de Santa Catarina, ou vice e versa. Sessenta pacientes (15,8%) não foram naturais do Estado de Santa Catarina mas, procederam da região da Grande Florianópolis ou de outros municípios deste Estado.

As características da anamnese dos pacientes são apresentadas na **tabela 2**. Do total dos pacientes avaliados, 62 (16,4%) eram sintomáticos (com sintomas locais e/ou constitucionais).

Vinte e nove pacientes (7,7%) referiram tiropatia anterior, sendo 17 casos com história de cirurgia de tiróide devido à patologia nodular e 12 casos compatíveis com hipertiroidismo ou tiroidite crônica. Os 17 pacientes com cirurgia de tiróide anterior não sabiam relatar com segurança e não tinham nenhum comprovante a respeito da histopatologia da peça operada, ou seja, não havia certeza da natureza benigna ou maligna da lesão extirpada.

Cento e sessenta e cinco pacientes (43,5%) informaram a presença de doença de tiróide na família, mas eles desconheciam a natureza da patologia, se benigna ou maligna, à exceção de três pacientes, os quais relataram câncer de tiróide em parentes de 1º grau, sem precisar o tipo histopatológico envolvido.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DA ANAMNESE DOS 379 PACIENTES À PAF1c

CARACTERÍSTICAS DA ANAMNESE*	ANÁLISE	N	%
Crescimento rápido do nódulo	Não	357	94,2
	Sim	22	5,8
Sintomas compressivos / locais	Não	318	83,9
	Sim	61	16,1
Sintomas gerais / constitucionais	Não	370	97,6
	Sim	9	2,4
História de irradiação de cabeça / Pescoço	Não	377	99,5
	Sim	2	0,5
História anterior de doença de tiróide	Não	350	92,3
	Sim	29	7,7
História familiar de doença de tiróide	Não	214	56,5
	Sim	165	43,5
Tratamento supressivo anterior	Não	278	73,4
	Sim	101	26,6

* Anamnese efetuada à época da PAF1c.

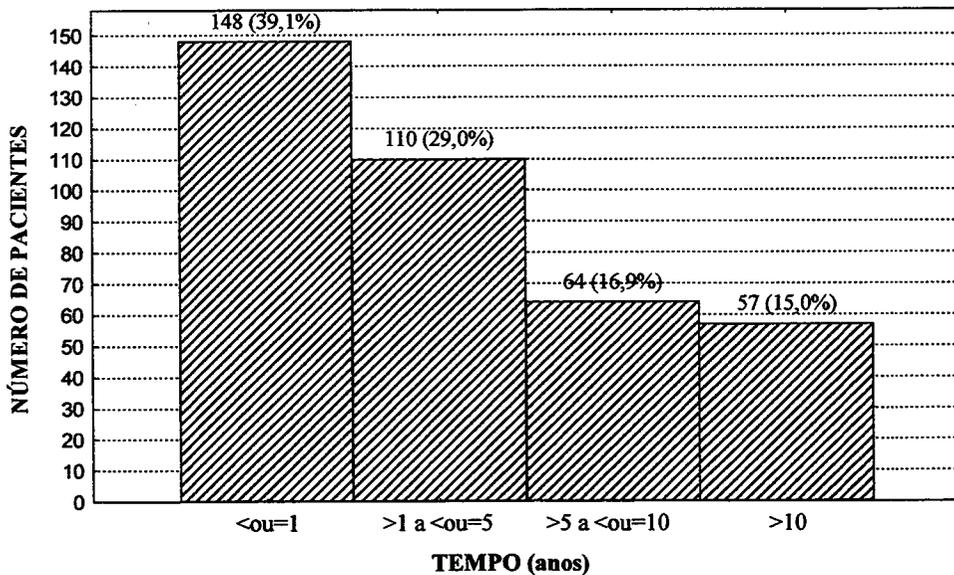
Os sintomas locais mais frequentes (64%) foram relatados como disfagia e/ou dispnéia e/ou tosse, apenas (vide tabela 3).

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS SINTOMAS LOCAIS À PAF1c

SINTOMAS	N	%
Disfagia e/ou dispnéia e/ou tosse	39	64,0
Dor	8	13,1
Dor + disfagia e/ou dispnéia e/ou tosse	8	13,1
Disfonia + disfagia e/ou dispnéia e/ou tosse	2	3,3
Disfonia	2	3,3
Dor + disfonia + disfagia e/ou dispnéia e/ou tosse	1	1,6
Disfonia + dor	1	1,6
TOTAL	61	100

O tempo de evolução dos nódulos foi muito variado, entretanto, 258 pacientes (68,1%) relataram portar nódulos de 1 mês a 5 anos (vide figura 6).

FIGURA 6 - TEMPO DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE



Os achados semiológicos sugestivos de malignidade na população total analisada encontram-se agrupados na tabela 4.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DO EXAME FÍSICO DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE E DA REGIÃO CERVICAL À PAF1c

CARACTERÍSTICAS DO EXAME FÍSICO	SIM	ANÁLISE		%
		%	NÃO	
Nódulo único em glândula normal	287	75,7	92	24,3
Nódulo muito firme / duro	44	11,6	335	88,4
Nódulo fixo ou fixação suspeita	18	4,7	361	95,3
Nódulo de superfície irregular	23	6,1	356	93,9
Linfonomegalia	7	1,8	372	98,2

Cinquenta e três nódulos (14,0%) apresentavam os critérios de consistência muito firme a dura e/ou superfície irregular e/ou fixação suspeita às estruturas cervicais adjacentes; e ao exame físico da região cervical, linfonomegalia foi encontrada em 7 casos (1,8%) (vide tabela 4).

Nenhum dos nódulos foi extremamente doloroso à palpação a ponto de impedir ou contraindicar a realização da citopunção.

À palpação, 287 nódulos (75,7%) foram identificados como únicos em glândula normal, enquanto 92 (24,3%) como dominantes, ou aparentemente únicos em glândula irregular ou assimétrica ou aumentada (vide tabela 4).

Em 204 casos (53,8%), os nódulos foram evidenciados à direita da glândula tiróide, em 159 casos (42,0%) à esquerda, e em 16 casos (4,2%) no istmo.

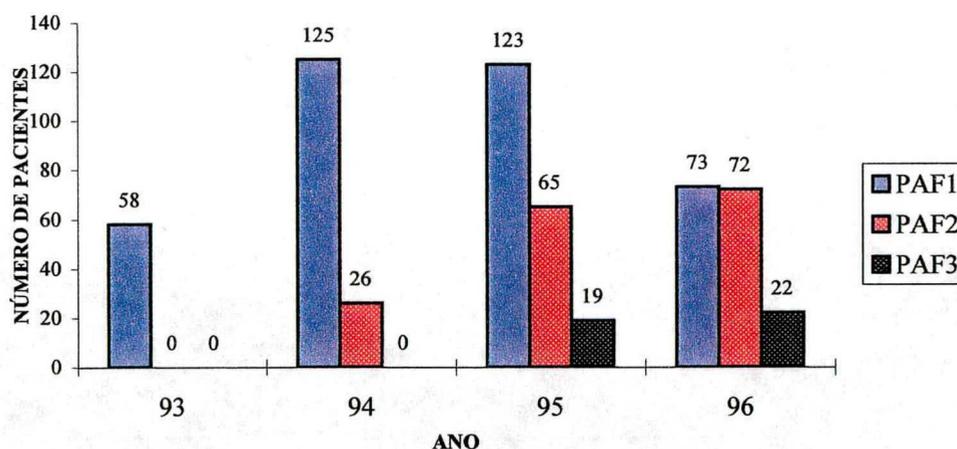
Os nódulos variaram à palpação, considerando-se o maior diâmetro, entre 1,0 a 12,0 cm, com 3,13 +/- 1,7 cm em média +/- DP. Em 65,8% dos casos, os nódulos palpados e puncionados tinham entre 2 a 3,9 cm no maior diâmetro (vide tabela 5). Em 290 pacientes (76,5%) os nódulos mediram menos do que 4 cm, e em 89 (23,5%) foram maiores ou iguais a 4 cm.

TABELA 5 - TAMANHO DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE AO EXAME FÍSICO À PAF1c

TAMANHO DO NÓDULO (cm)	N	%
≥ 1 a < 2	41	10,8
≥ 2 a < 3	143	37,8
≥ 3 a < 4	106	28,0
≥ 4 a < 5	37	9,8
≥ 5 a < 6	17	4,5
≥ 6 a < 7	18	4,7
≥ 7 a < 8	4	1,0
≥ 8 a < 9	6	1,6
≥ 9 a < 10	3	0,8
≥ 10	4	1,0
TOTAL	379	100,0

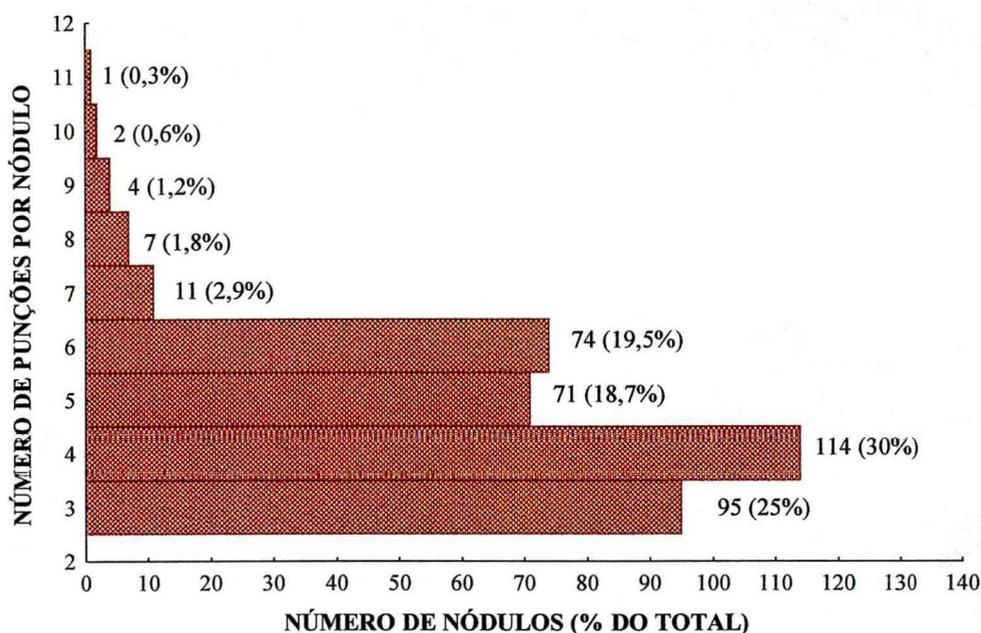
Média +/- DP (variação)= 3,13 +/- 1,7 (1- 12) cm.

FIGURA 7 - DISTRIBUIÇÃO DAS PAF REALIZADAS POR NÓDULO DE TIRÓIDE SEGUNDO O ANO



A **figura 7** ilustra o número de nódulos puncionados segundo o ano, em nosso Hospital, enquanto a **figura 8** demonstra o número de punções realizadas para cada nódulo à PAF1. O número de PAF efetuadas por nódulo variou de 3 a 11, com média +/- DP de 4,6 +/- 1,42. Em 93,2% dos casos, 3 a 6 atos de PAF foram efetuados para a obtenção de esfregaços representativos da lesão.

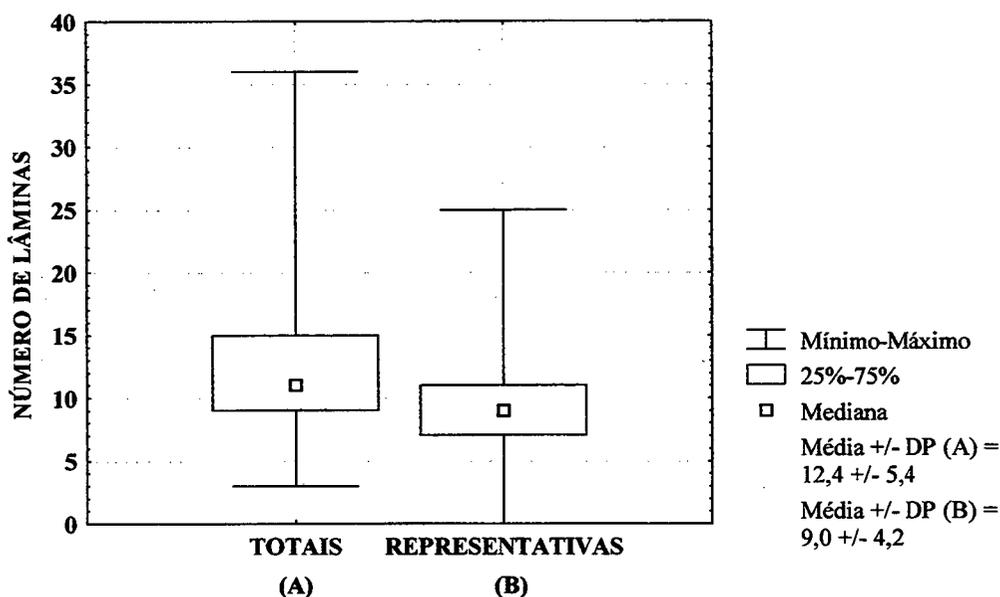
FIGURA 8 - NÚMERO DE PUNÇÕES REALIZADAS PARA CADA NÓDULO DE TIRÓIDE À PAF1



Como observação, a confecção de blocos celulares a partir do material obtido da base das agulhas ou de conteúdo líquido extraído foi possível em 336 nódulos à PAF1c, sendo que em 103 casos (30,6%) dois ou mais blocos foram efetuados. O material dos blocos celulares foi representativo em 233 nódulos (69,3%), possibilitando análise em conjunto com a citopatologia. O material foi inadequado para a análise em 103 casos (30,7%) e em 40 casos (11,9%) obtivemos dois ou mais blocos representativos.

A **figura 9** apresenta o número de lâminas totais e representativas (acrescentando as lâminas dos blocos celulares, conforme descrito na **Metodologia**) efetuadas para cada nódulo à PAF1. O número de lâminas totais variou de 3 a 36, com média +/- DP de 12,4 +/- 5,4, sendo que em 66,8%, 7 a 14 lâminas foram confeccionadas para cada nódulo. O número de lâminas representativas variou de 0 a 25, com média +/- DP de 9,0 +/- 4,2. Para 69,9% dos nódulos, 5 a 12 lâminas representativas foram confeccionadas.

FIGURA 9 - NÚMERO DE LÂMINAS TOTAIS E REPRESENTATIVAS EFETUADAS POR NÓDULO À PAF1



Conforme notado na **tabela 6** obtivemos amostras satisfatórias em 359 nódulos (94,7% do total) para análise citopatológica. Em 73,6% da totalidade dos casos, o laudo citopatológico foi compatível com lesão benigna, sendo o diagnóstico isolado de bócio conferido em 247 pacientes (88,5%) dos 279 com nódulos benignos, enquanto 28 casos (10,0%) foram diagnosticados como tiroidite linfocítica, 3 casos (1,1%) com laudo de associação de bócio e tiroidite, e 1 caso (0,4%) compatível com tiroidite subaguda somente. Lesões indeterminadas ocorreram em 52 casos, ou seja, 13,7% do total. Entre as lesões indeterminadas, 31 (59,6%) foram compatíveis com lesões oxifílicas, 20 (38,5%) com lesões foliculares e, em 1 caso (1,9%), o citodiagnóstico foi referido como suspeito para carcinoma papilar. No total, laudos malignos foram encontrados em 28 nódulos (7,4%). Destes, 26 casos (92,9%) obtiveram laudos específicos de carcinoma papilar e 2 (7,1%) de carcinoma anaplásico com alguns esfregaços tipicamente compatíveis com carcinoma papilar. Dos 20 nódulos com amostras insatisfatórias (5,3% do total), 18 (90%) corresponderam a conteúdo de cisto e 2 (10%) a material hemorrágico.

TABELA 6 - RESULTADOS DA PAF1c DE NÓDULOS DE TIRÓIDE NOS 379 PACIENTES (JANEIRO/93 A OUTUBRO/96)

DIAGNÓSTICO CATEGÓRICO	DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO	N	%
BENIGNO		279	73,6
	Bócio	247	65,1
	Tiroidite Linfocítica	28	7,3
	Bócio + Tiroidite Linfocítica	2	0,6
	Tiroidite Subaguda	1	0,3
	Bócio + Tiroidite Subaguda	1	0,3
INDETERMINADO		52	13,7
	Lesão Oxifílica	31	8,1
	Lesão Folicular	20	5,3
	Suspeito para Carcinoma Papilar	1	0,3
MALIGNO		28	7,4
	Carcinoma Papilar	26	6,8
	Carcinoma Anaplásico + Papilar*	2	0,6
INSATISFATÓRIO		20	5,3
	Conteúdo de Cisto	18	4,7
	Hemorrágico	2	0,6
TOTAL		379	100,0

* Carcinoma Anaplásico com extenso componente papilar.

O laboratório revelou TSH elevado (>10 uUI/ml) em doze pacientes (3,2%) clinicamente eutiróideos e com T4 total, T4 livre e T3 total normais. À exceção de uma paciente com laudo citopatológico maligno, as demais obtiveram citodiagnóstico benigno à PAF1c (10 casos compatíveis com tiroidite linfocítica e 1 caso insatisfatório ou correspondente a conteúdo de cisto).

Embora os *Kits* dos anticorpos antitiróideos variaram durante o período do estudo, observamos positividade (antitiroglobulina e/ou antimicrosomal por hemaglutinação com

titulação $\geq 1/400$ ou antitiroglobulina e/ou antiperoxidase por método imunoenzimático > 200 UI/ml) em 24 (96%) dos 25 pacientes que realizaram tais dosagens e apresentaram laudo citopatológico inicial de tiroidite linfocítica (Hashimoto).

Evidências radiológicas de metástases e/ou laringoscópicas de comprometimento do nervo laríngeo recorrente encontraram-se presentes em nove pacientes (2,4%); todos com achados citopatológicos de malignidade no nódulo (carcinoma papilar ou anaplásico/papilar).

A classificação cintilográfica dos nódulos foi possível em 367 pacientes (96,8%). A **tabela 7** apresenta a distribuição cintilográfica em categorias citopatológicas. Os nódulos foram hipocaptantes ou frios em 83,7%, isocaptantes ou mornos em 12,8% e hipercaptantes ou quentes em 3,5% dos casos. Em 31 pacientes com nódulos isocaptantes, o teste de supressão com levotiroxina ou triiodotironina pode ser realizado e todos estes nódulos suprimiram (tornaram-se frios). Nos pacientes com nódulos hipercaptantes, não obtivemos nenhum laudo citopatológico de malignidade, apenas dois casos foram compatíveis com lesão oxifílica, mas os pacientes não operaram até o momento. Nos 16 pacientes com nódulos isocaptantes que não efetuaram o teste de supressão, os achados citopatológicos foram compatíveis com bócio (13 casos), tiroidite (1 caso) e associação de ambos (2 casos).

TABELA 7 - CLASSIFICAÇÃO CINTILOGRÁFICA E CATEGORIAS CITOPATOLÓGICAS DOS NÓDULOS À PAF1c

CITOPATOLOGIA (CATEGÓRICA)	CINTILOGRAFIA		
	Frio N (%)	Morno N (%)	Quente N (%)
Benigna	216 (70,4)	44 (93,6)	10 (76,9)
Indeterminada	47 (15,3)	3 (6,4)	2 (15,4)
Maligna	28 (9,1)	0	0
Insatisfatória	16 (5,2)	0	1 (7,7)
Total	307 (100,0)	47 (100,0)*	13 (100,0)

Dos 367 nódulos sob estudo cintilográfico, 307 (83,7%) foram frios, 47 (12,8%) mornos e 13 (3,5%) quentes.

* Dos 47 nódulos mornos, 31 (66,0%) realizaram teste de supressão com hormônio tiróideo e todos foram suprimidos.

O estudo ultrassonográfico dos nódulos foi obtido em 318 casos (83,9% do total). Nestes, os nódulos variaram de 0,5 a 12,3 cm no maior diâmetro, com 2,90 +/- 1,37 cm em média +/- DP. Duzentos e setenta nódulos (84,9%) mediram de 0,5 a 3,9 cm e 48 (15,1%), tinham mais de 4 cm no maior diâmetro. A **tabela 8** apresenta o conteúdo dos nódulos únicos ou dominantes à ultrassonografia em distribuição citopatológica categórica. Embora 74 nódulos foram descritos como mistos, extensas ou predominantes áreas sólidas foram evidentes em 41 destes (55,4%). Considerando-se os nódulos sólidos ou predominantemente sólidos (280 casos), 218 (77,9%) tinham citodiagnóstico benigno, 41 (14,6%) foram indeterminados e 21 (7,5%) malignos. Para os nódulos mistos e com predomínio de áreas císticas (38 nódulos), amostras insatisfatórias ocorreram em 13 casos (34,2%) e, no restante, o material citopatológico foi compatível com lesão benigna.

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS E CATEGORIAS CITOPATOLÓGICAS DOS NÓDULOS À PAF1c

CITOPATOLOGIA (CATEGÓRICA)	ULTRASSONOGRAFIA		
	Sólido N (%)	Misto N (%)	Cístico N (%)
Benigna	182 (76,1)	60 (81,1)	1 (20,0)
Indeterminada	36 (15,1)	5 (6,7)	0
Maligna	21 (8,8)	0	0
Insatisfatória	0	9 (12,2)	4 (80,0)
Total	239 (100,0)	74 (100,0)	5 (100,0)

Dos 318 nódulos com estudo ultrassonográfico, 239 (75,1%) foram sólidos, 74 (23,3%) mistos e 5 (1,6%) císticos.

A **tabela 9** compara o diagnóstico palpatório com o ultrassonográfico em relação ao número de nódulos na glândula. À palpação, 252 nódulos foram solitários, enquanto à ultrassonografia, este número foi reduzido para 146.

TABELA 9 - DIAGNÓSTICO PALPATÓRIO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS NÓDULOS À PAF1

PALPAÇÃO	ULTRASSONOGRAFIA				TOTAL	%
	SOLITÁRIO	% *	DOMINANTE	%		
Solitário	142	44,6	110	34,6	252	79,2
Dominante	4	1,3	62	19,5	66	20,8
TOTAL	146	45,9	172	54,1	318	100,0

* Percentual em relação ao total de ultrassonografias realizadas.

A tabela 10 (A,B) resume as variáveis da anamnese distribuídas conforme a análise citopatológica em categorias, à PAF1. No total dos pacientes com sintomas locais referidos como disfagia e/ou dispnéia e/ou tosse, 31 nódulos (62%) foram classificados como benignos à citopatologia, 6 (12%) como indeterminados, 9 (18%) como malignos e 4 (8%) como insatisfatórios. Nos pacientes com dor local, a citopatologia foi compatível com lesão nodular benigna em 9 (50%), indeterminada em 1 (5,6%), maligna em 6 (33,3%) e insatisfatória em 2 (11,1%). Nos 6 casos com disfonia, 3 nódulos (50%) apresentaram citopatologia benigna, 2 (33,3%) maligna e 1 (16,7%) insatisfatória.

TABELA 10 - VARIÁVEIS DA ANAMNESE E DISTRIBUIÇÃO CITOPATOLÓGICA CATEGÓRICA (A)

Variáveis	Análise	Citopatologia			
		Benigna	Indeterminada	Maligna	Insatisfatória
Sexo	Masculino, N(%)	25 (62,5)	6 (15,0)	6 (15)	3 (7,5)
	Feminino, N(%)	254 (74,9)	46 (13,6)	22 (6,5)	17 (5,0)
Idade (anos)	≥20 e ≤ 60, N(%)	224 (74,2)	44 (14,6)	21 (6,9)	13 (4,3)
	<20 e >60, N(%)	55 (71,4)	8 (10,4)	7 (9,1)	7 (9,1)
Raça	Branca, N(%)	272 (73,7)	51 (13,8)	27 (7,3)	19 (5,2)
	Mulata, N(%)	3 (75)	0	0	1 (25,0)
	Negra, N(%)	4 (66,6)	1 (16,7)	1 (16,7)	0
Tempo do Nódulo (anos)	>1, N (%)	173 (74,9)	34 (14,7)	14 (6,1)	10 (4,3)
	≤ 1, N(%)	106 (71,6)	18 (12,1)	14 (9,5)	10 (6,8)
Crescimento Rápido	Não, N(%)	266 (74,5)	50 (14)	22 (6,2)	19 (5,3)
	Sim, N(%)	13 (59,1)	2 (9,1)	6 (27,3)	1 (4,5)

TABELA 10 - VARIÁVEIS DA ANAMNESE E DISTRIBUIÇÃO CITOPATOLÓGICA CATEGÓRICA (B)

Variáveis	Análise	Citopatologia			
		Benigna	Indeterminada	Maligna	Insatisfatória
Sintomas Locais	Não, N(%)	243 (76,4)	45 (14,2)	17 (5,3)	13 (4,1)
	Sim, N(%)	36 (59,0)	7 (11,5)	11 (18,0)	7 (11,5)
Sintomas Gerais	Não, N(%)	279 (75,4)	52 (14,1)	20 (5,4)	19 (5,1)
	Sim, N(%)	0	0	8 (88,9)	1 (11,1)
Tiropatia Prévia	Não, N(%)	257 (73,5)	47 (13,4)	27 (7,7)	19 (5,4)
	Cirurgia, N(%)	13 (76,5)	4 (23,5)	0	0
	Outros, N(%)	9 (75)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)
História Familiar de Tiropatia	Não, N(%)	147 (68,7)	33 (15,4)	20 (9,4)	14 (6,5)
	Sim, N(%)	132 (80)	19 (11,5)	8 (4,9)	6 (3,6)
Terapia Supressiva	Não, N(%)	197 (70,8)	38 (13,7)	25 (9,0)	18 (6,5)
	Sim, N(%)	82 (81,2)	14 (13,8)	3 (3,0)	2 (2,0)

As variáveis do exame físico dos nódulos e da região cervical distribuídas conforme as categorias citopatológicas são apresentadas na **tabela 11** (próxima página).

5.3 Comparação da Clínica dos Pacientes e da Citopatologia com a Histopatologia dos Nódulos - Os Casos com Estudo Histopatológico após a PAF1c

Dos 97 pacientes com estudo anatomopatológico após a realização da PAF1c, estudamos os 95 com amostras citopatológicas satisfatórias. Ao estudo histopatológico encontramos 67 nódulos benignos (70,5%) e 28 nódulos malignos (29,5%). Os nódulos benignos corresponderam a: 38 casos de bócio (56,7%), 14 casos de adenoma de células de Hürthle (20,9%), 11 casos de adenoma folicular (16,4%), 3 casos de tiroidite linfocítica ou de Hashimoto (4,5%), 1 caso de tiroidite subaguda em glândula com tiroidite linfocítica ou de Hashimoto (1,5%). Os nódulos malignos foram: 22 casos de carcinoma papilar (78,5%), 3 casos de carcinoma de células de Hürthle (10,7%), 1 caso de carcinoma folicular (3,6%), 1

caso de carcinoma medular (3,6%) e 1 caso de carcinoma anaplásico com áreas sugestivas de carcinoma papilar (3,6%).

TABELA 11 - VARIÁVEIS DO EXAME FÍSICO DO NÓDULO E DA REGIÃO CERVICAL E DISTRIBUIÇÃO CITOPATOLÓGICA CATEGÓRICA

Variáveis	Análise	Citopatologia			
		Benigna	Indeterminada	Maligna	Insatisfatória
Nódulo Único + Glândula Normal	Não, N(%)	79 (85,9)	5 (5,4)	6 (6,5)	2 (2,2)
	Sim, N(%)	200 (69,7)	47 (16,4)	22 (7,6)	18 (6,3)
Tamanho (cm)	<4, N(%)	222 (76,5)	38 (13,1)	17 (5,9)	13 (4,5)
	≥ 4, N(%)	57 (64,0)	14 (15,7)	11 (12,4)	7 (7,9)
Local (lobo)	Direito, N(%)	147 (72,1)	33 (16,2)	15 (7,3)	9 (4,4)
	Esquerdo, N(%)	121 (76,1)	17 (10,7)	11 (6,9)	10 (6,3)
	Istmo, N(%)	11 (68,7)	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (6,3)
Nódulo duro/ Muito firme	Não, N(%)	264 (78,8)	46 (13,7)	8 (2,4)	17 (5,1)
	Sim, N(%)	15 (34,1)	6 (13,6)	20 (45,5)	3 (6,8)
Nódulo fixo	Não, N(%)	276 (76,4)	50 (13,9)	15 (4,2)	20 (5,5)
	Sim, N(%)	3 (16,7)	2 (11,1)	13 (72,2)	0
Nódulo irregular	Não, N(%)	269 (75,6)	51 (14,3)	16 (4,5)	20 (5,6)
	Sim, N(%)	10 (43,5)	1 (4,3)	12 (52,2)	0
Linfonodomegalia	Não, N(%)	279 (75,0)	52 (14,0)	21 (5,6)	20 (5,4)
	Sim, N(%)	0	0	7 (100,0)	0

Os dois casos com amostras citopatológicas insatisfatórias (compatíveis com conteúdo de cisto) e que operaram após a PAF1c apresentaram histopatologias benignas. Em ambos os casos, extensas áreas de degeneração cística foram verificadas, sendo uma em bócio nodular (com 12 cm à palpação e 12,3 cm à ultrassonografia), e a outra, em adenoma folicular (com 6,0 cm à palpação).

Comparação das variáveis de anamnese entre os pacientes com nódulos benignos e malignos à histopatologia foi realizada e apresentada na **tabela 12 e figuras 10 e 11**.

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DA ANAMNESE ENTRE OS PACIENTES COM NÓDULOS DE TIRÓIDE BENIGNOS E MALIGNOS

Variáveis	Questões	Histopatologia		X ²	p
		Benignos (N=67)	Malignos (N=28)		
Sexo, N (%)	Masculino	5 (7,5)	9 (32,1)	7,71*	0,0055
	Feminino	62 (92,5)	19 (67,9)		
Idade (anos), N (%)	< 20 e > 60	8 (11,9)	5 (17,9)	0,19*	0,6616
	≥ 20 e ≤ 60	59 (88,1)	23 (82,1)		
Tempo do nódulo, N (%) (anos)	≤ 1	22 (32,8)	15 (53,6)	3,57	0,0588
	> 1	45 (67,2)	13 (46,4)		
Crescimento rápido, N (%) (do nódulo)	Sim	12 (17,9)	6 (21,4)	0,16	0,6899
	Não	55 (82,1)	22 (78,6)		
Sintomas locais, N (%)	Sim	30 (44,8)	9 (32,1)	1,30	0,2538
	Não	37 (55,2)	19 (67,9)		
Sintomas gerais, N (%) (constitucionais)	Sim	1 (1,5)	4 (14,3)	4,17*	0,0411
	Não	66 (98,5)	24 (85,7)		

X² (Pearson); * correção de Yates.

FIGURA 10 - IDADE DOS PACIENTES E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS

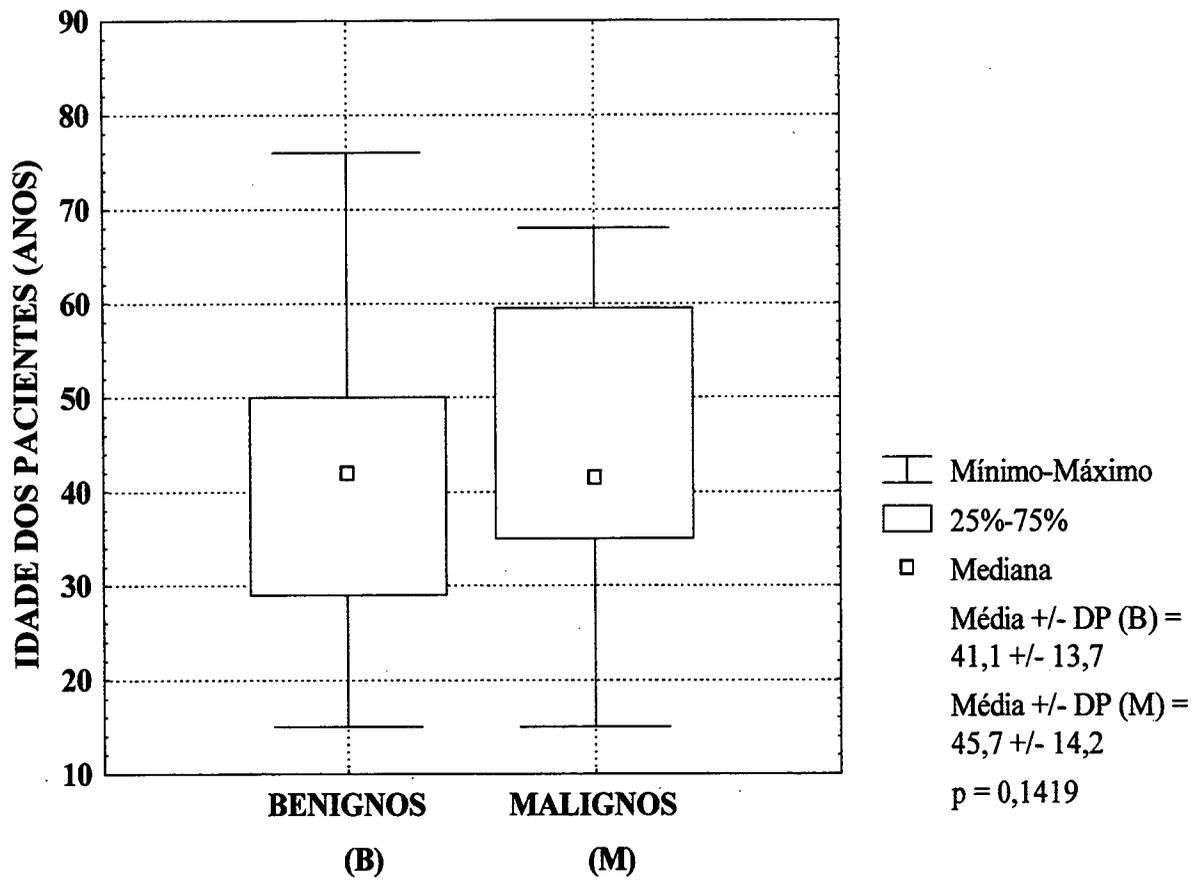
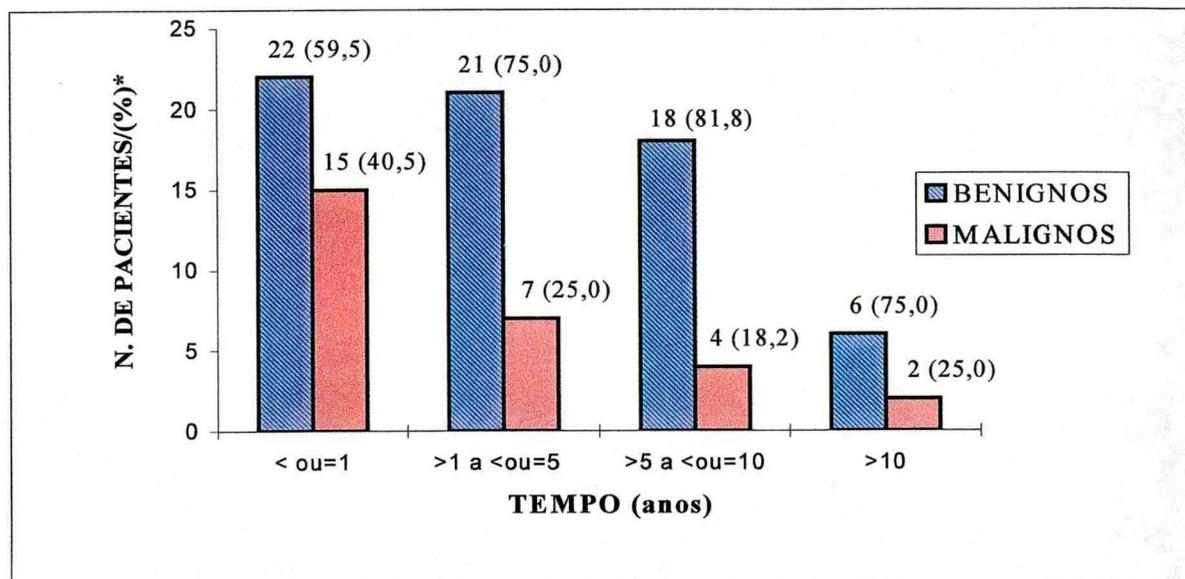


FIGURA 11 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO TEMPO DOS NÓDULOS E A HISTOPATOLOGIA



* Porcentagem de nódulos benignos e malignos distribuídos conforme o tempo.

X^2 (Pearson) = 3,876; $p = 0,2752$

Em relação à raça, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos benigno e maligno (X^2 com correção de Yates = 0,24; $p = 0,6210$), mas apenas três pacientes negros foram operados e um caso de malignidade (carcinoma medular) foi evidenciado. Dos 92 pacientes brancos, 27 (29,3%) foram malignos.

Não encontramos nenhum caso de história concreta de câncer de tiróide familiar no grupo com anatomopatológico após a PAF1c.

Analisando a história de tiropatia anterior, 3 pacientes com relato de tireoidectomia anterior e 2 com distúrbio glandular foram operados após a PAF1c. Nos pacientes com história de cirurgia anterior, o exame anatomopatológico atual verificou bócio em 2 casos e adenoma de células de Hürthle em 1 caso. Tiroidite linfocítica (Hashimoto) e carcinoma papilar foram os achados histopatológicos nos 2 casos de doença glandular prévia, respectivamente, em suspeita clínica de tiroidite crônica e hipertireoidismo. O carcinoma papilar correspondeu à área nodular hipocaptante da paciente com história de hipertireoidismo anterior.

Apenas uma paciente com histopatológico de adenoma de Hürthle referia dor na região do nódulo, sem outros sintomas locais. Todos os demais pacientes relataram miscelânea de sintomas locais. Oito pacientes com sintomas de dor local e outras queixas sugestivas de

compressão ou invasão regional operaram; malignidade foi encontrada em 5 casos (4 de carcinoma papilar e 1 de carcinoma anaplásico). Os 3 pacientes restantes tiveram histopatológico de bócio. Dois pacientes com disfonia associada a outros sintomas locais foram submetidos à cirurgia, encontrando-se carcinoma anaplásico em um caso, e tiroidite linfocítica (Hashimoto), em outro.

Somente uma paciente no grupo operado após a PAF1c relatou exposição à irradiação cérvico-facial para terapia de câncer de pele em face. Tal exposição ocorreu no ano anterior ao diagnóstico do nódulo de tiróide. A citopatologia deste caso foi compatível com lesão oxifílica e a histopatologia confirmou um tumor de células de Hürthle, sem evidências de malignidade (adenoma de células de Hürthle).

Comparação das variáveis do exame físico entre os pacientes com nódulos benignos e malignos à histopatologia foi efetuada e agrupada na **tabela 13** e **figura 12**.

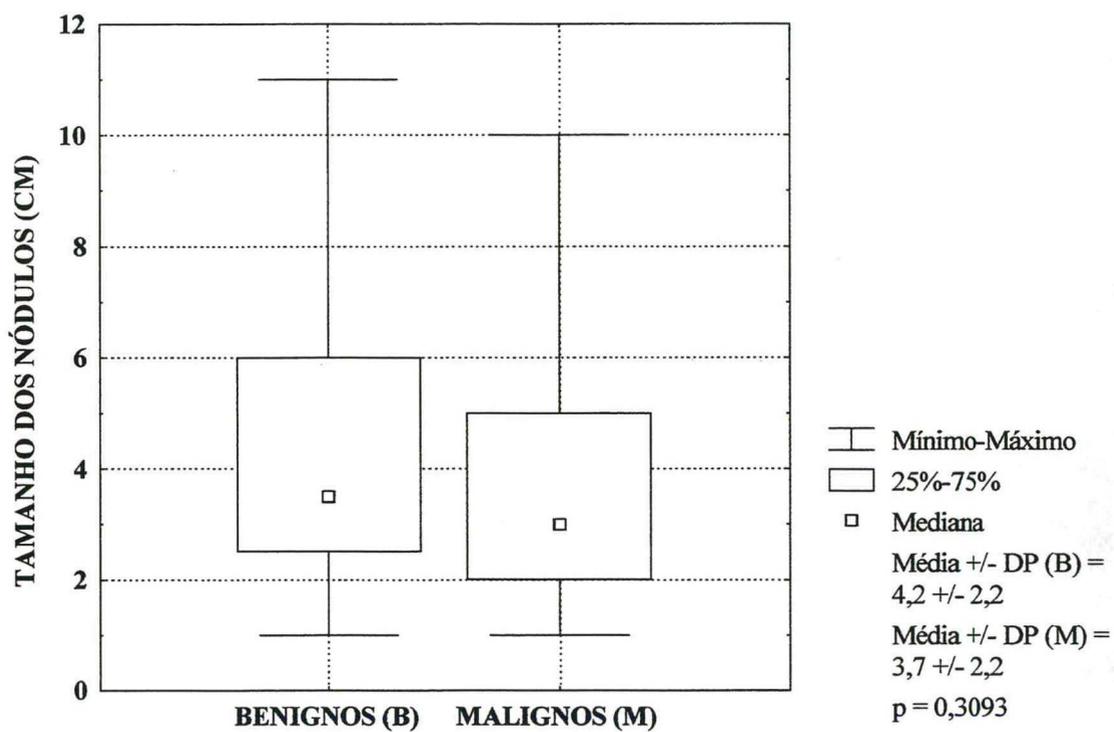
TABELA 13 - COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO EXAME FÍSICO DO NÓDULO DE TIRÓIDE E DA REGIÃO CERVICAL ENTRE OS PACIENTES COM NÓDULOS DE TIRÓIDE BENIGNOS E MALIGNOS

Variáveis	Questões	Histopatologia		X ²	P
		Benignos (N=67)	Malignos (N=28)		
Nódulo único, N (%) (glândula restante normal)	Sim	45 (67,2)	23 (82,1)	2,18	0,1400
	Não	22 (32,8)	5 (17,9)		
Tamanho, N (%) (cm)	≥ 4	32 (47,8)	12 (42,9)	0,19	0,6621
	< 4	35 (52,2)	16 (57,1)		
Nódulo muito firme/duro, N (%)	Sim	10 (14,9)	18 (64,3)	23,15	0,0000
	Não	57 (85,1)	10 (35,7)		
Nódulo fixo, N (%) (ou fixação suspeita)	Sim	4 (6,0)	11 (39,3)	14,07*	0,0002
	Não	63 (94,0)	17 (60,7)		
Nódulo irregular, N (%)	Sim	7 (10,4)	10 (35,7)	8,58	0,0034
	Não	60 (89,6)	18 (64,3)		
Linfonodomegalia, N (%)	Sim	0 (0,0)	5 (17,9)	9,3*	0,0023
	Não	67 (100,0)	23 (82,1)		

X² (Pearson); * correção de Yates.

Na análise do local dos nódulos, à palpação, 17 (35,4%) dos 48 no lobo direito, 10 (23,8%) dos 42 no lobo esquerdo e 1 (20%) dos 5 no istmo da glândula foram malignos. Neste contexto, não se obteve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes com patologia benigna e maligna e o local dos nódulos (X² = 1,68; p = 0,4318).

FIGURA 12 - TAMANHO DOS NÓDULOS À PALPAÇÃO E O DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO



Quarenta e duas lesões benignas, 29 lesões indeterminadas e 24 lesões malignas à citopatologia foram estudadas histopatologicamente, após a PAF1c (tabela 14).

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DA CITOPATOLOGIA COM A HISTOPATOLOGIA NOS 95 PACIENTES COM ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO APÓS A PAF1c

CITOPATOLOGIA	HISTOPATOLOGIA										TOTAL	Acuidade (%) (n'/n)	
	Bócio	T.L.	T.L. + T. Subag.	Ad. Folicular	Ad. Hürthle	Ca Papilar	Ca Folicular	Ca Hürthle	Ca Medular	Ca Anaplásico + Papilar			Ca
Bócio	36	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	38	94,7 (36/38)
T.L.	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100,0 (3/3)
L. Folicular	0	0	0	10	0	0	1	0	0	0	0	11	100,0 (11/11)
L. Oxífilica	2	0	0	0	13	0	0	3	0	0	0	18	88,9 (16/18)
Ca Papilar	0	0	0	0	1	21	0	0	1	1	0	24	91,7 (22/24)
Bócio + T. Subag.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100,0 (1/1)
TOTAL	38	3	1	11	14	22	1	3	1	1	1	95	93,7 (89/95)

n' ≡ total de diagnósticos da PAF1c coincidentes aos de histopatologia, n ≡ total de diagnósticos da PAF1c.

Comparação do diagnóstico citopatológico categórico e a histopatologia dos nódulos encontra-se nas tabelas 15, 16 e 17, abordando-se as lesões indeterminadas como malignas ou excluindo-as das análises.

TABELA 15 - COMPARAÇÃO ENTRE A PAF1c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE, INCLUINDO-SE OS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS INDETERMINADOS COMO MALIGNOS

CITOPATOLOGIA	HISTOPATOLOGIA				TOTAL	
	Benigno N	%*	Maligno N	%		%
Benigno	41	43,2	1	1,0	42	44,2
Indeterminado/Maligno	26	27,4	27	28,4	53	55,8
TOTAL	67	70,6	28	29,4	95	100,0

X^2 (Pearson) = 26,5838; $p=0,0000$.

* Percentual em relação ao número total de casos com estudo histopatológico após a PAF1c.

TABELA 16 - COMPARAÇÃO ENTRE A PAF1c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE, EXCLUINDO-SE OS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS INDETERMINADOS

CITOPATOLOGIA	HISTOPATOLOGIA				TOTAL	
	Benigno N	% *	Maligno N	%		%
Benigno	41	62,1	1	1,5	42	63,6
Maligno	1	1,5	23	34,9	24	36,4
TOTAL	42	63,6	24	36,4	66	100,0

X^2 (Pearson) = 57,6401; $p=0,0000$.

* Percentual em relação ao número total de casos com estudo histopatológico após a PAF1c.

TABELA 17 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DA COMPARAÇÃO ENTRE A PAF1c E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE

ANÁLISE ESTATÍSTICA	A1* (%)	IC 95%*	A2**(%)	IC 95%**
Sensibilidade	96,4	79,8 - 99,8	95,8	76,9 - 99,8
Especificidade	61,2	48,5 - 72,6	97,6	85,9 - 99,9
Valor Preditivo Positivo	50,9	37,0 - 64,7	95,8	76,9 - 99,8
Valor Preditivo Negativo	97,6	85,9 - 99,9	97,6	85,9 - 99,9
Acurácia	71,6	61,8 - 79,7	97,0	89,6 - 99,3
Índice de Falso Negativo	3,6	-	4,2	-
Índice de Falso Positivo	38,8	-	2,4	-

*Análise de 95 casos (incluindo os citodiagnósticos indeterminados como positivos para malignidade).

** Análise de 66 casos (excluindo os citodiagnósticos indeterminados).

A especificidade e o valor preditivo positivo foram significativamente reduzidos ($p < 0,001$) com o acréscimo das citopatologias indeterminadas (**vide** tabela 17).

Análise de regressão linear logística foi realizada com os determinantes clínicos codificados incluindo-se, ou não, os diagnósticos citopatológicos (casos indeterminados como malignos), e os dados apresentados na **tabela 18** (próxima página). Como observado na **tabela 18**, o sexo e a consistência do nódulo foram significativamente diferentes nos pacientes com nódulos malignos e benignos, sem ou com acréscimo da citopatologia na análise .

A **figura 13** apresenta a comparação entre a sensibilidade, a especificidade e a acurácia da PAF1c, dos determinantes clínicos (ou seja, sexo e consistência do nódulo, os quais combinados na análise de regressão linear logística permitiram classificar os casos com a mais alta sensibilidade e especificidade), e da combinação de ambos (também pela análise de regressão). A mesma comparação foi realizada com a exclusão dos casos com citodiagnósticos indeterminados (**vide** figura 14).

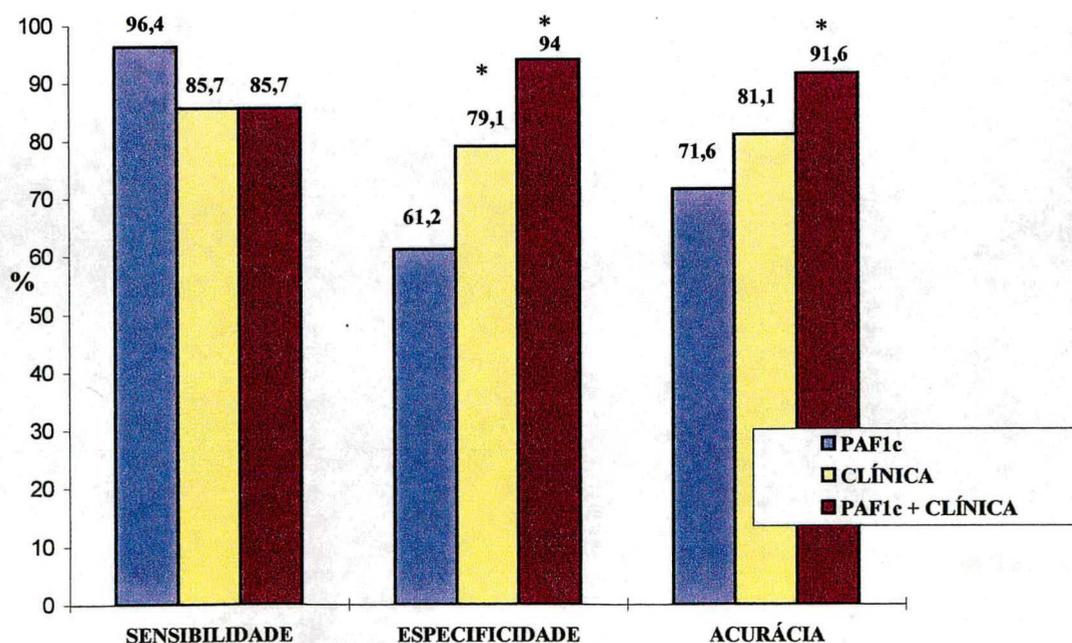
TABELA 18 - VARIÁVEIS PARTICIPANTES DA ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR LOGÍSTICA INCLUINDO-SE, OU NÃO, A PAF1c (CITOPATOLOGIA)

VARIÁVEIS	COEFICIENTES DO MODELO (s/ a citopatologia) *	p	COEFICIENTES DO MODELO (c/ a citopatologia) **	P
Idade do Paciente	-0,2549	0,8089	-0,6945	0,5769
Sexo do Paciente	2,3145	0,0077	2,3359	0,0221
Tempo do Nódulo	0,2733	0,6927	-0,2079	0,7943
Crescimento Rápido do Nódulo	-0,2679	0,8258	0,9648	0,5485
Sintomas Locais	-0,3452	0,6801	-0,2970	0,7799
Sintomas Constitucionais	1,8199	0,2565	0,7993	0,6683
Nódulo Único + Glândula Normal	1,1771	0,2563	0,6128	0,6128
Tamanho do Nódulo	0,1914	0,8171	0,4870	0,5888
Consistência do Nódulo	2,1138	0,0075	2,5518	0,0090
Superfície do Nódulo	1,1961	0,3186	1,8400	0,2824
Aderência do Nódulo	1,3886	0,1441	0,9511	0,4106
Linfonomegalia	7,3885	0,8394	7,3469	0,8347
PAF1c (Citopatologia)	-----	-----	4,2655	0,0048

* Intercepto (sem a citopatologia): -3,5713; $p=0,0061$.

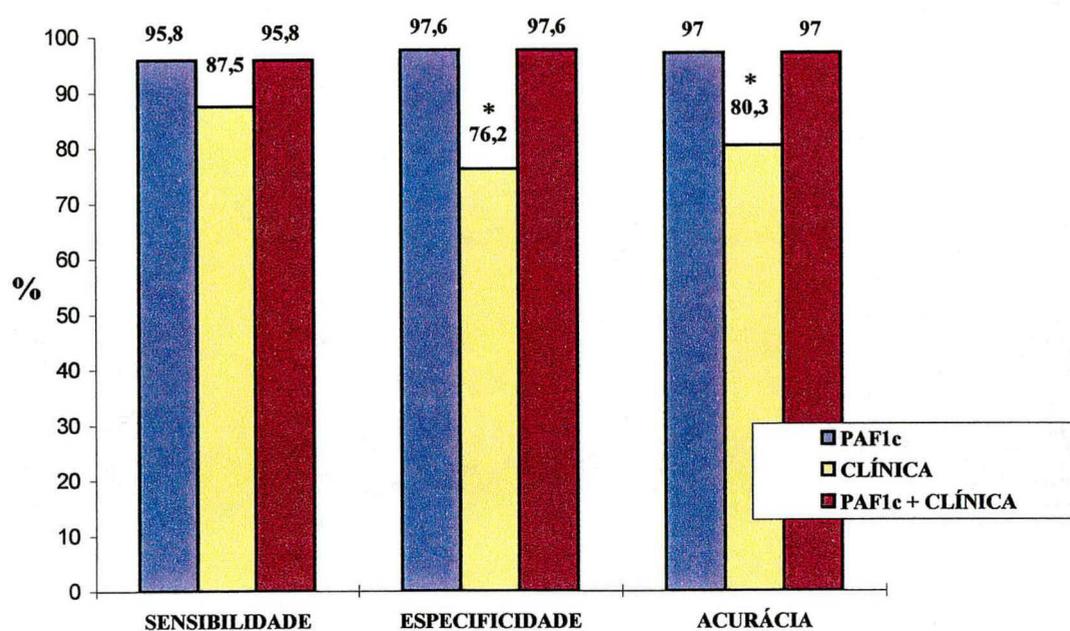
** Intercepto (com a citopatologia): -6,5356; $p=0,0024$.

FIGURA 13 - SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, INCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS COMO MALIGNAS



* Significativamente diferente da PAF1c ($p < 0,05$).

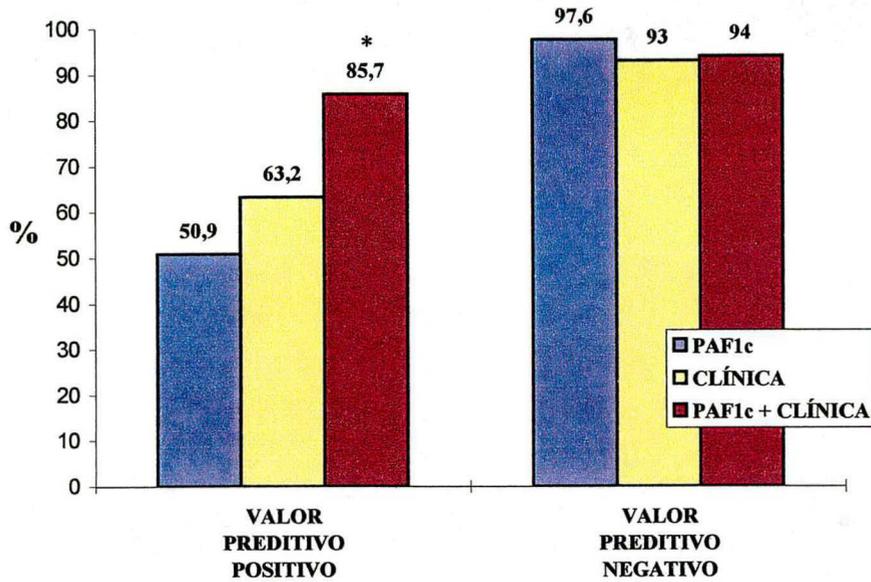
FIGURA 14 - SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, EXCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS



* Significativamente diferente da PAF1c (p < 0,05).

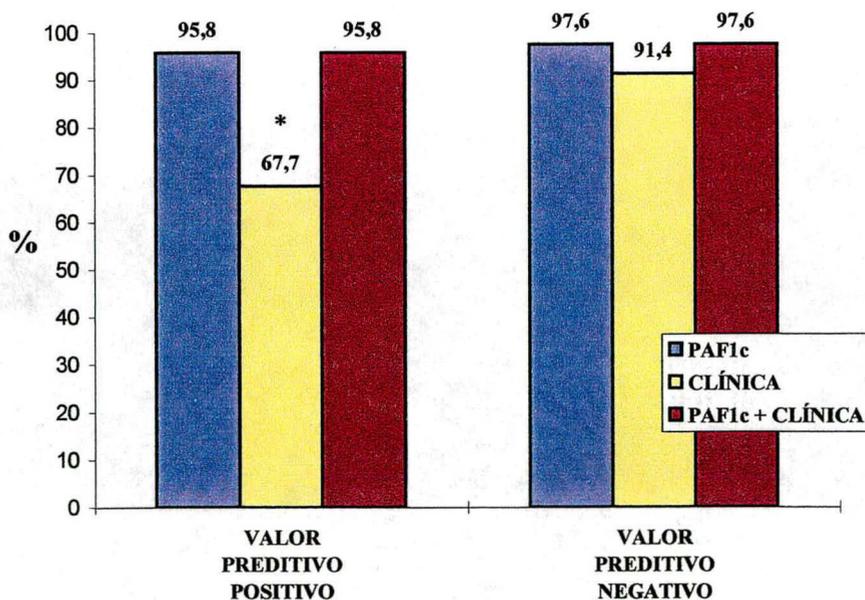
Por analogia ao exposto anteriormente, as **figuras 15 e 16** apresentam a comparação entre o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo entre a PAF1c, a clínica e a associação de ambos, incluindo-se os citodiagnósticos indeterminados como malignos, ou excluindo-os da análise.

FIGURA 15 - VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, INCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS COMO MALIGNAS



* Significativamente diferente da PAF1c ($p < 0,05$).

FIGURA 16 - VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS VÁRIOS DETERMINANTES DE RISCO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS MALIGNOS, EXCLUINDO-SE AS CITOPATOLOGIAS INDETERMINADAS



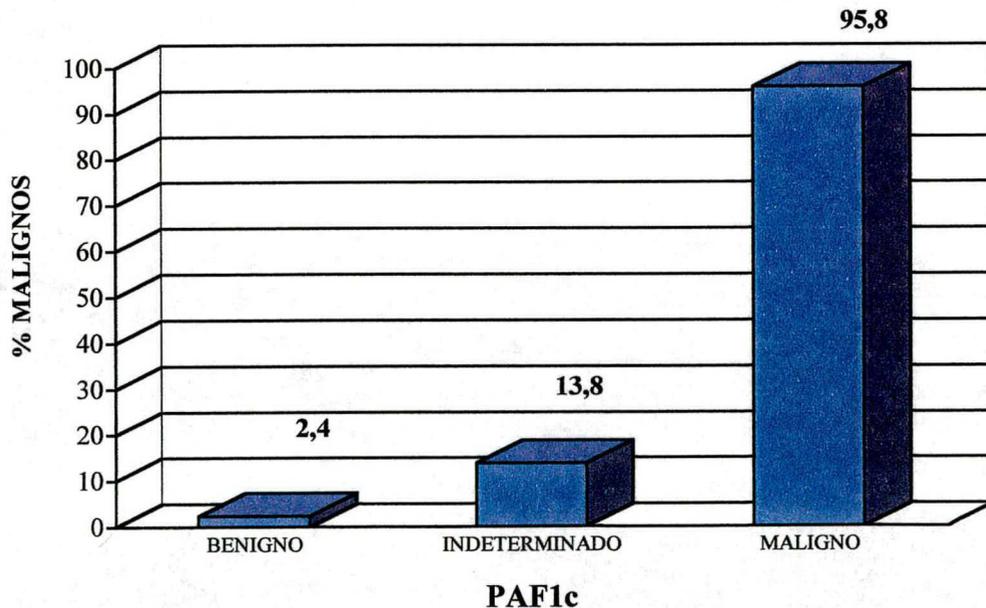
* Significativamente diferente da PAF1c ($p < 0,05$).

Classificando-se os 95 casos com histopatologia mediante os determinantes clínicos significativos pela análise de regressão linear logística (sexo do paciente e consistência dura do nódulo) observaram-se, então, 53 diagnósticos verdadeiros negativos, 24 verdadeiros positivos, 14 falsos positivos e 4 falsos negativos. Com o acréscimo dos dados clínicos à citopatologia diagnosticaram-se 63 casos como verdadeiros negativos, 4 falsos positivos, 24 verdadeiros positivos e 4 falsos negativos.

Quando os casos com citopatologia indeterminada foram excluídos, a classificação clínica resultante foi: 32 casos verdadeiros negativos, 10 falsos positivos, 21 verdadeiros positivos e 3 falsos negativos. O acréscimo dos dados clínicos não alterou a classificação diagnóstica fornecida pela citopatologia apenas, neste subgrupo de pacientes.

A porcentagem de malignidade para cada categoria citopatológica nos 95 nódulos estudados histopatologicamente, após a PAF1c, encontra-se representada na **figura 17**.

FIGURA 17 - PORCENTAGEM DE NÓDULOS MALIGNOS IDENTIFICADOS POR CATEGORIA CITOPATOLÓGICA NOS 95 PACIENTES COM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO APÓS A PAF1c



A predição clínica de malignidade nas 29 lesões indeterminadas segundo o modelo de regressão linear logística (considerando os determinantes clínicos: sexo e a consistência dos nódulos) e, segundo apenas o sexo, é demonstrada, respectivamente, nas tabelas 19 e 20.

TABELA 19 - PREDIÇÃO CLÍNICA DE MALIGNIDADE NOS NÓDULOS COM CITO-PATOLOGIA INDETERMINADA SEGUNDO O MODELO DE REGRESSÃO LINEAR LOGÍSTICA

Predição Clínica	Histopatologia	
	Malignos	Benignos
Malignos	2	1
Benignos	2	24
Total	4	25

S = verdadeiros positivos/número de malignos = $2/4 = 50\%$

E = verdadeiros negativos/número de benignos = $24/25 = 96\%$

Ac = (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos)/número total = $(2 + 24)/29 = 89,6\%$

TABELA 20 - PREDIÇÃO CLÍNICA DE MALIGNIDADE NOS NÓDULOS COM CITO-PATOLOGIA INDETERMINADA SEGUNDO O SEXO

Predição Clínica / Sexo	Histopatologia	
	Malignos	Benignos
Malignos / Masculino	3	2
Benignos / Feminino	1	23
Total	4	25

S = verdadeiros positivos/número de malignos = $3/4 = 75\%$

E = verdadeiros negativos/número de benignos = $23/25 = 92\%$

Ac = (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos)/número total = $(3 + 23)/29 = 89,6\%$

Em relação aos exames complementares, o TSH estava elevado em duas pacientes operadas após a PAF1c, uma com histopatológico de tiroidite linfocítica e a outra, de carcinoma anaplásico com extenso componente papilar.

No geral, a cintilografia de tiróide demonstrou nódulos frios ou mornos (mas suprimidos no teste de supressão). Vinte e sete (31%) dos 87 nódulos frios e 1 (12,5%) dos 8 mornos foram malignos.

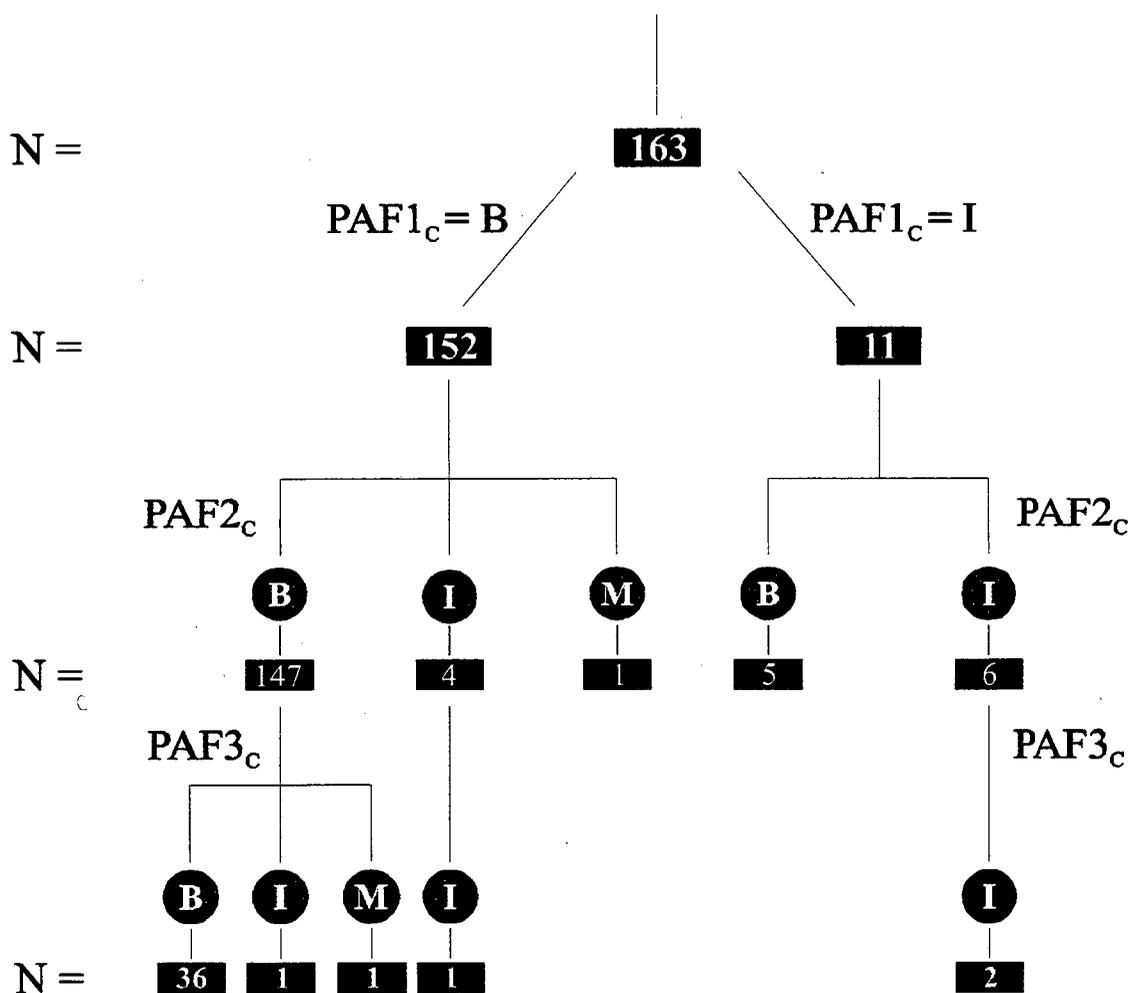
A realização de ultrassonografia de tiróide foi possível em 65 pacientes operados após a PAF1c. Os nódulos foram solitários em 21 (50%) dos 42 pacientes com patologia benigna e em 13 (56,5%) dos 23 com lesão maligna à histopatologia ($X^2 = 0,25$; $p = 0,6147$). Os nódulos mediram até 3,9 cm à ultrassonografia em 29 casos de lesões benignas e em 18 das malignas ($X^2 = 0,63$; $p = 0,4274$). Os 65 nódulos foram sólidos ou mistos, mas com predominantes áreas sólidas e, neste contexto, não nos garantiu uma análise comparativa entre o conteúdo dos nódulos à ultrassonografia e os grupos histopatológicos benignos e malignos.

Cinco pacientes com evidências de metástases e/ou comprometimento do nervo laríngeo recorrente, respectivamente por exames radiológicos e/ou laringoscópicos, obtiveram a confirmação anatomopatológica de malignidade (carcinoma papilar, medular ou anaplásico).

5.4 Resultados das Repetidas PAFc nos Pacientes sob Seguimento Clínico

O seguimento clínico e repetidas punções foram realizadas em 163 pacientes, 152 com citodiagnóstico inicial benigno e 11, indeterminado, com intervalo mínimo de seis meses. Devido ao tempo de seguimento, 41 pacientes (39 com citopatologia benigna e 2 com laudo indeterminado à PAF1c) foram submetidos à PAF3c (vide figura 18 – próxima página).

FIGURA 18 - FLUXOGRAMA DO SEGUIMENTO DOS PACIENTES E REPETIDAS PAFc



As características destes pacientes e respectivos nódulos são apresentadas nas tabelas 21 e 22.

TABELA 21 - CARACTERÍSTICAS DA ANAMNESE DOS PACIENTES SUBMETIDOS A REPETIDAS PAFc

Variáveis	Questões	GRUPO DE PACIENTES			
		PAF1c	%	PAF1c	%
		BENIGNA (N = 152)		INDETERMINADA (N = 11)	
Sexo	Feminino	141	92,8	11	100,0
	Masculino	11	7,2	0	0,0
Idade (anos)*	-	47,2 +/- 12,5 (21-78)	-	46,4 +/- 8,4 (32-59)	-
Idade codificada (anos)	< 20	0	0,0	0	0,0
	de 20 a 60	125	82,2	11	100,0
	> 60	27	17,8	0	0,0
Raça	Branca	148	97,4	11	100,0
	Outras	4	2,6	0	0,0
Tempo do nódulo codificado (anos)**	> 1	98	64,5	9	81,8
	≤1	54	35,5	2	18,2
Tiropatia anterior	Ausente	140	92,1	11	100,0
	Cirurgia	7	4,6	0	0,0
	Outros	5	3,3	0	0,0
História familiar* (doença de tiróide)	Sim	76	50,0	5	45,5
	Não	76	50,0	6	54,5

* Média +/- DP (variação).

** Do grupo com PAF1c benigna, 103 pacientes (67,8%) relataram presença do nódulo variando de 1 mês a 5 anos; enquanto do grupo com PAF1c indeterminada, 9 pacientes (81,8%) tinham nódulos de 1 mês a 5 anos.

* História familiar de câncer de tiróide foi relatada em dois casos do grupo com citopatologia benigna inicial.

TABELA 22 - CARACTERÍSTICAS DO EXAME FÍSICO E ULTRASSONOGRÁFICO DOS NÓDULOS SUBMETIDOS A REPETIDAS PAFc

Variáveis	Questões	GRUPO DE PACIENTES			
		PAF1c	%	PAF1c	%
		BENIGNA (N = 152)		INDETERMINADA (N = 11)	
Nódulo único (à palpação)	Sim	117	77,0	10	90,9
	Não	35	23,0	1	9,1
Tamanho à palpação (cm)*	-	2,7 +/- 0,92 (1,5-7)	-	2,8 +/- 0,9 (2-5)	-
Tamanho codificado (à palpação)	< 4 cm	136	89,5	10	90,9
	≥ 4 cm	16	10,5	1	9,1
Nódulo único (ao ultrassom)	Sim	63	41,4	8	72,7
	Não	89	58,6	3	27,3
Tamanho ao ultrassom (cm)*	-	2,8 +/- 1,1 (0,9-7,8)	-	2,6 +/- 0,6 (1,8-3,6)	-
Tamanho codificado (ao ultrassom)	< 4 cm	132	86,8	11	100
	≥ 4 cm	20	13,2	0	0

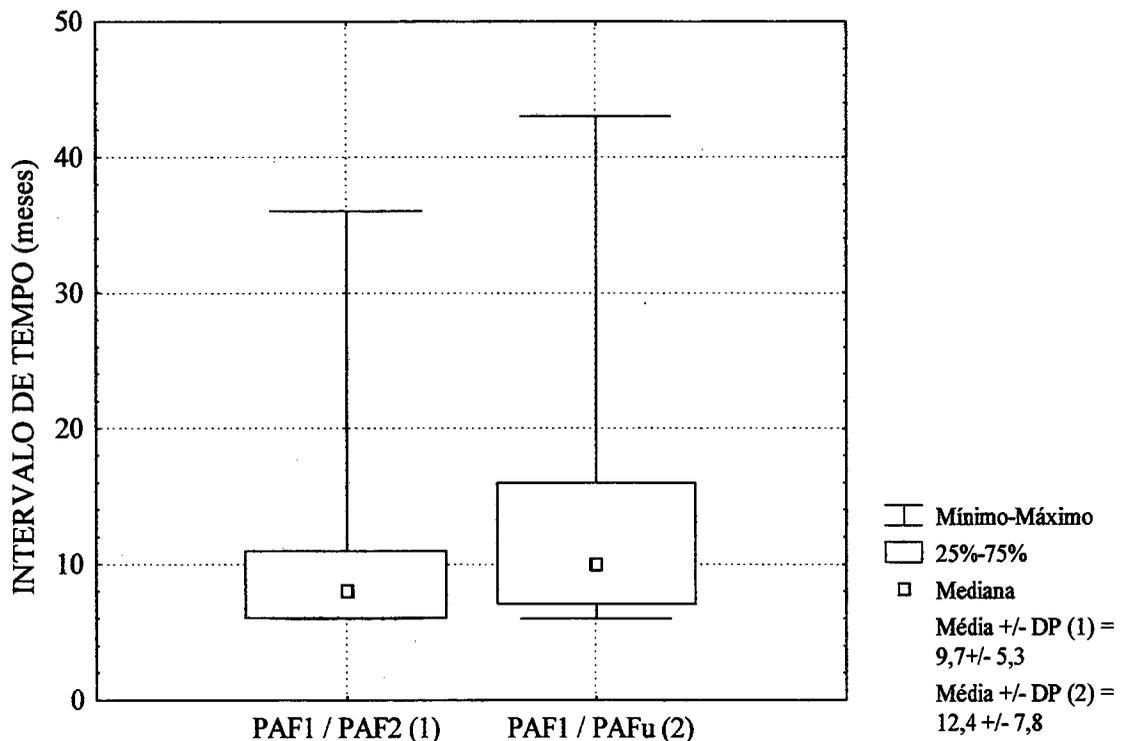
* Média +/- DP (variação).

Nestes pacientes, clínica altamente sugestiva de malignidade, como crescimento rápido do nódulo, nódulos duros, aderidos, irregulares ou linfonomegalia cervical suspeita, não foi evidenciada à época da PAF1c. Sintomas locais persistentes e constitucionais não foram relatados. Conforme referido pelos pacientes, alguma forma de terapia foi anteriormente indicada para 53 (34,9%) e 5 (45,5%) dos pacientes, respectivamente, com citodiagnóstico inicial benigno e indeterminado. Como relatado na **Metodologia**, nenhum dos nódulos foi hipercaptante. Os nódulos foram frios ou mornos (mas, suprimidos) à cintilografia de tiróide com ¹³¹I. À PAF1c, os nódulos foram sólidos ou mistos (mas, com evidentes áreas sólidas) à ultrassonografia. O TSH estava elevado em oito pacientes; todos de sexo feminino, com anticorpos antiródeos positivos e citodiagnóstico inicial de tiroidite linfocítica.

Terapia supressiva hormonal com levotiroxina sódica foi sugerida para os pacientes sem contraindicação à mesma e a dosagem variou de 150 a 300 ug/dia, dependendo do peso dos pacientes, da dosagem de TSH ultrasensível, ou efeitos colaterais compatíveis com tirotoxicose. Os pacientes com TSH elevado foram conduzidos à terapia hormonal substitutiva.

A **figura 19** apresenta o intervalo de tempo entre as repetidas punções e avaliações clínicas. Entre a PAF1 e a PAF2, o intervalo de tempo variou de 6 a 36 meses, e entre a PAF1 e a última PAF, de 6 a 43 meses.

FIGURA 19 - INTERVALO DE TEMPO ENTRE AS REPETIDAS PAF



PAFu ≡ Última PAF.

As **figuras 20, 21 e 22** comparam, respectivamente, o número de punções, o número de lâminas totais e representativas realizadas por nódulo na PAF inicial e última PAF. O número de lâminas totais confeccionadas à PAF inicial foi significativamente superior em

comparação à última PAF. Porém, o número de punções e de lâminas representativas não foram significativamente diferentes nas PAF inicial e final.

FIGURA 20 - COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE PUNÇÕES REALIZADAS NA 1^A E ÚLTIMA PAF

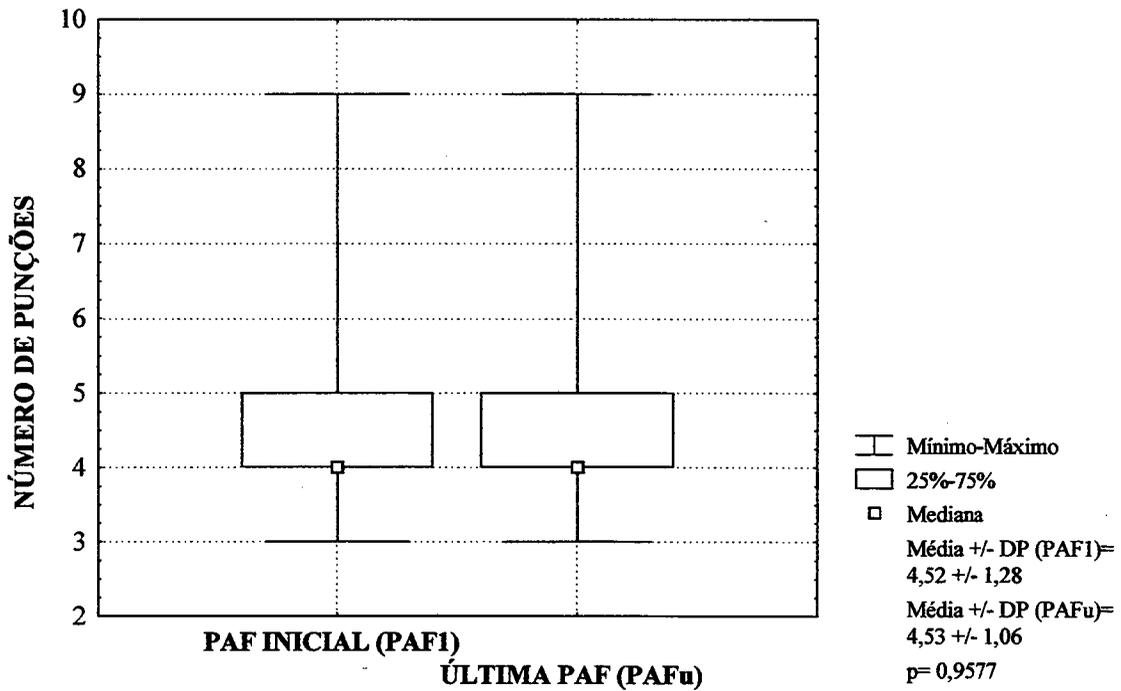


FIGURA 21 – COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE LÂMINAS TOTAIS REALIZADAS NA 1^A E ÚLTIMA PAF

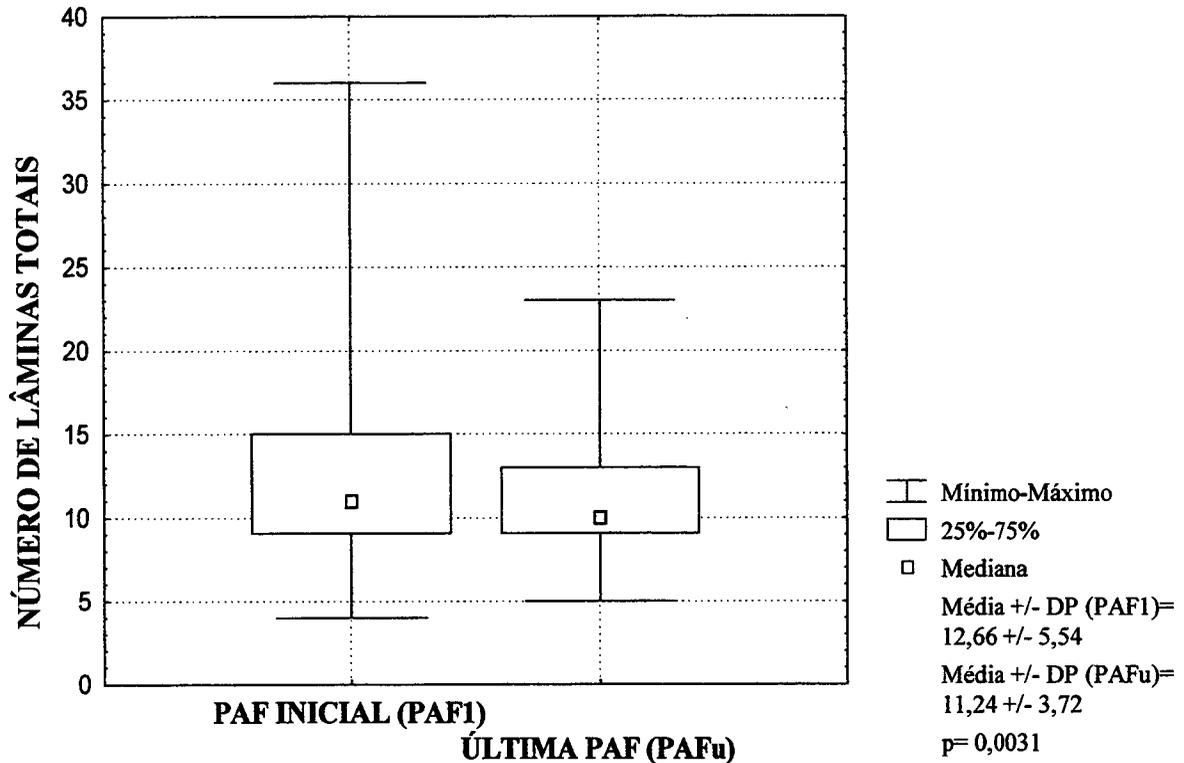
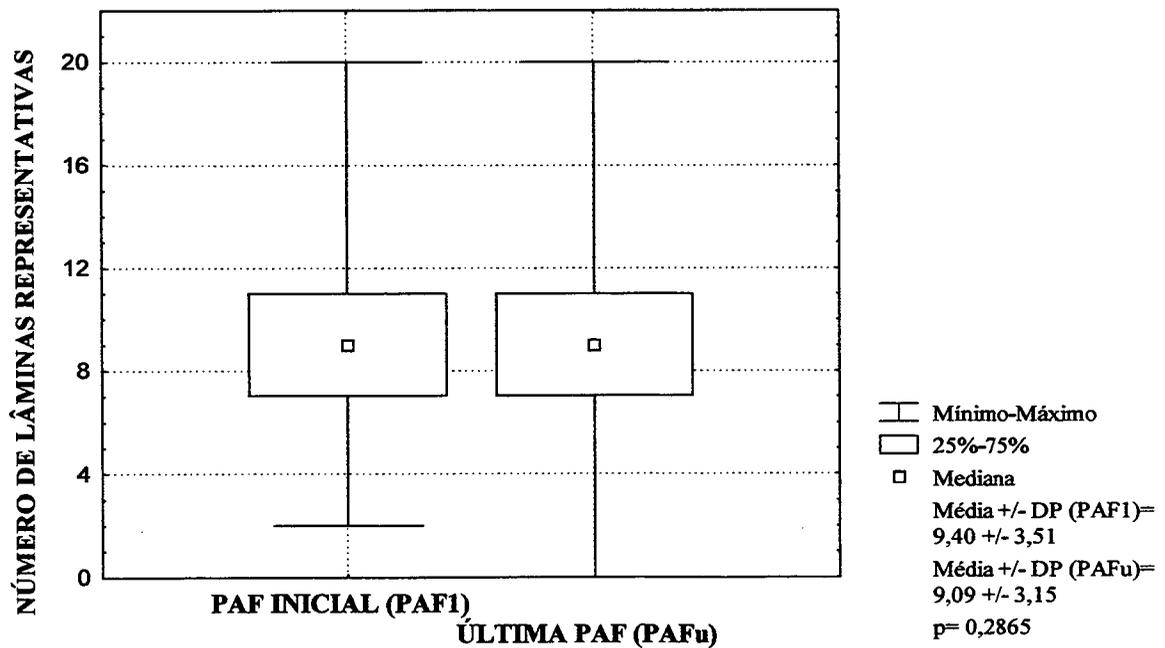


FIGURA 22 - COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE LÂMINAS REPRESENTATIVAS REALIZADAS NA 1^A E ÚLTIMA PAF



A **tabela 23** apresenta os resultados das repetidas punções nos pacientes com citodiagnóstico inicial (PAF1c) benigno e os respectivos histopatológicos nos casos operados.

TABELA 23 - RESULTADOS DAS REPETIDAS CITOPATOLOGIAS (PAFc) NOS CASOS COM CITODIAGNÓSTICO INICIAL BENIGNO E COMPARAÇÃO COM A HISTOPATOLOGIA NOS CASOS OPERADOS

PAF1c	CITOPATOLOGIA		(N)	HISTOPATOLOGIA	
	PAF2c	PAF3c		(N)	(N)
Bócio	Bócio	-	93 •	Bócio Ad. Follicular Ad. Hürthle	13 2 1
Bócio	Bócio	Bócio	32	Bócio Ad. Hürthle	4 1
Bócio	Bócio + T.L.	-	4	-	-
Bócio	L. Oxiflica	-	3 •	-	-
Bócio	Bócio	Bócio + T.L.	1	-	-
Bócio	Bócio + T.L.	T.L.	1	-	-
Bócio	Bócio + T.L.	L. Oxiflica	1	T.L.	1
Bócio	Bócio	Ca Papilar	1	Bócio	1
Bócio	L. Oxiflica	L. Oxiflica	1*	-	-
Bócio	Insatisfatório/cisto	-	1*	-	-
T.L.	T.L.	-	11*	T.L.	1
T.L.	T.L.	T.L.	2	-	-
T.L.	Ca Papilar	-	1	Ca Papilar	1
TOTAL	-	-	152	-	25

• Em 2 casos os nódulos diminuíram nitidamente ($\geq 50\%$ do diâmetro inicial à palpação e à ultrassonografia).

* O nódulo reduziu no seguimento.

*Em 3 casos os nódulos diminuíram nitidamente.

Estudando-se os pacientes de sexo masculino, repetidas punções nos nódulos foram permanentemente benignas (todas compatíveis com bócio) em 10 de 11 pacientes, todos sob terapia supressiva. Um paciente alterou o seu laudo para lesão oxifilica. Seu nódulo era dominante, com menos de 3 cm no maior diâmetro, e à PAF1c houve saída de pequena quantidade de líquido caramelo claro, microscopicamente demonstrando macrófagos, células foliculares uniformes e oxifilicas, em macro e microfóliculos. À PAF2c, os esfregaços foram menos diluídos, demonstrando predomínio de células oxifilicas, sem considerável anisonucleose. Este paciente recusou a cirurgia e em seguimento posterior, o nódulo tornou-se dificilmente palpável (após mais 7 meses de observação; 26 meses no total do seguimento). Também houve diminuição nítida em 1 dos nódulos com repetidas punções compatíveis com bócio (após 10 meses da PAF2c; 17 meses no total do seguimento).

No grupo feminino, encontramos 141 pacientes com PAF1c compatível com bócio ou tiroidite linfocítica. Anticorpos antitiróideos foram positivos em 13 (92,9%) dos 14 casos com citopatologia inicial de tiroidite linfocítica.

Observamos sete pacientes com citodiagnóstico inicial de bócio que referiram aparecimento de sintomas locais, mesmo em uso de terapia supressiva e sem evidência de aumento nodular pela palpação e à ultrassonografia. As punções repetidas mantiveram o diagnóstico benigno inicial. Estas pacientes foram operadas e obtiveram anatomopatológico de bócio adenomatoso ou colóide.

Nítido aumento do nódulo, tanto à palpação quanto à ultrassonografia, foi evidenciado em três pacientes, todas mantendo as repetidas citopatologias benignas. Apenas uma paciente estava realizando terapia supressiva. Cirurgia foi possível em apenas uma delas (a paciente que não efetuou terapia supressiva) e o anatomopatológico demonstrou adenoma de células de Hürthle (predominantemente macrofolicular).

Os nódulos diminuíram (com difícil palpação) em sete casos após 6 a 12 meses da última PAFc: três, com ambas as PAFc compatíveis com tiroidite linfocítica; um, com citodiagnósticos de bócio; outro, com citodiagnóstico inicial de bócio com alterações císticas e após, insatisfatório (correspondente a cisto); e, em duas pacientes com a PAF1c de bócio (punções com saída de pouca quantidade de líquido caramelo) e após, de lesão oxifilica. À exceção da paciente com as repetidas punções compatíveis com bócio nodular, as demais tomaram levotiroxina.

Os nódulos das demais pacientes com citodiagnósticos persistentemente benignos mantiveram-se estáveis, sendo que 86 pacientes usaram levotiroxina e 34 não tomaram. Adicionalmente, 13 destas pacientes optaram por cirurgia no decorrer do seguimento. O anatomopatológico confirmou bócio em 10 destas (76,9%), mas evidenciou adenoma folicular em 2 (15,4%) e adenoma de células de Hürthle em 1 paciente (7,7%).

Mudança para laudo citopatológico indeterminado ocorreu em duas pacientes com os nódulos estáveis, ambos menores do que 4 cm, sendo que apenas uma paciente usou levotiroxina e optou por cirurgia no seguimento. A histopatologia foi compatível com tiroidite linfocítica crônica com áreas de hiperplasia de células de Hürthle. Anticorpos antitiróideos foram positivos neste caso e em 2 casos (33,3%) das 6 pacientes nas quais evidenciamos mudança do citodiagnóstico de bócio para tiroidite linfocítica ou associação de ambos. Em uma dessas pacientes (com alteração da citopatologia de bócio para associação de bócio e tiroidite linfocítica e com anticorpos antitiróideos negativos), houve nítida alteração da consistência do nódulo, tornando-se duro. Esta paciente não pode operar em virtude de problema cardíaco. Uma paciente com citodiagnósticos repetidos compatíveis com tiroidite linfocítica desejou operar pelo medo de portar um câncer e razões estéticas. A histopatologia confirmou tiroidite de Hashimoto.

Em apenas dois casos, observamos drástica mudança do citodiagnóstico benigno inicial (um caso de bócio e outro, de tiroidite linfocítica) para laudo maligno, ou seja, de carcinoma papilar. Ambas as pacientes haviam usado terapia supressiva e os nódulos mantiveram-se estáveis. As duas pacientes operaram após a última PAFc. Anatomopatológico maligno somente foi encontrado na paciente com a PAF1c do nódulo compatível com tiroidite linfocítica, a qual também possuía anticorpos antitiróideos positivos. Notoriamente, evidências histopatológicas de tiroidite linfocítica crônica estavam presentes no parênquima paranodular. Realizou-se revisão das lâminas de citopatologia destes casos. À análise das lâminas da PAF3c do primeiro caso (paciente com PAF1c e PAF2c compatíveis com bócio e PAF3c indicativa de carcinoma papilar), notaram-se infreqüentes grupamentos celulares sugerindo formações papilares e raros artefatos técnicos na preparação dos esfregaços sugestivos de inclusões citoplasmáticas intranucleares. Nenhum achado citopatológico sugestivo de malignidade foi encontrado à revisão das lâminas correspondentes à PAF1c e PAF2c deste caso. À avaliação das lâminas da PAF1c do caso seguinte (paciente com PAF1c de tiroidite linfocítica e PAF2c

de carcinoma papilar), evidenciaram-se: células linfoplasmocitárias e de Hürthle e alterações citopatológicas indicativas de carcinoma papilar, ou seja, algumas formações papilares e células com inclusões citoplasmáticas intranucleares ou sulcos nucleares.

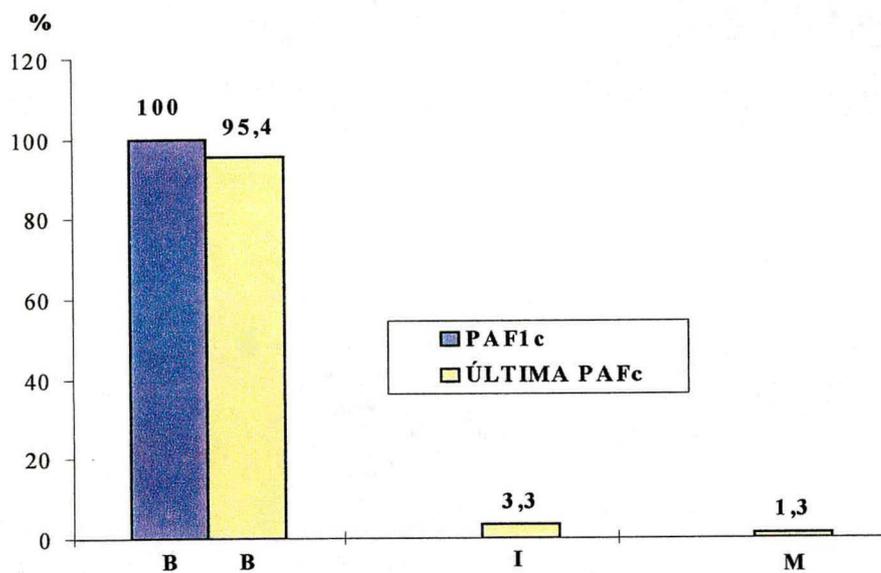
As pacientes com citodiagnóstico inicial indeterminado mantiveram seus nódulos estáveis (à palpação e à ultrassonografia), sendo que 5 (45,4%) fizeram terapia supressiva regularmente, entre elas estão os casos com evidência de carcinoma à histopatologia. A **tabela 24** apresenta os resultados das repetidas punções nestas pacientes e os histopatológicos nos casos operados. Observou-se alteração da citopatologia de indeterminada para benigna em 5 casos (45,5%), sendo 4 compatíveis com bócio e 1, com tiroidite linfocítica (com anticorpos antitiróideos positivos).

TABELA 24 - RESULTADOS DAS REPETIDAS CITOPATOLOGIAS (PAFc) NOS CASOS COM CITODIAGNÓSTICO INICIAL INDETERMINADO E COMPARAÇÃO COM A HISTOPATOLOGIA NOS CASOS OPERADOS

CITOPATOLOGIA				HISTOPATOLOGIA	
PAF1c	PAF2c	PAF3c	(N)		(N)
L. Oxiflica	L. Oxiflica	-	3	Ad. Hürthle Ca Papilar	1 1
L. Folicular	L. Folicular	L. Folicular	2	-	-
L. Folicular	Bócio	-	2	-	-
L. Oxiflica	Bócio	-	2	-	-
L. Folicular	L. Folicular	-	1	Ca Folicular	1
L. Oxiflica	T.L.	-	1	-	-
TOTAL	-	-	11	-	3

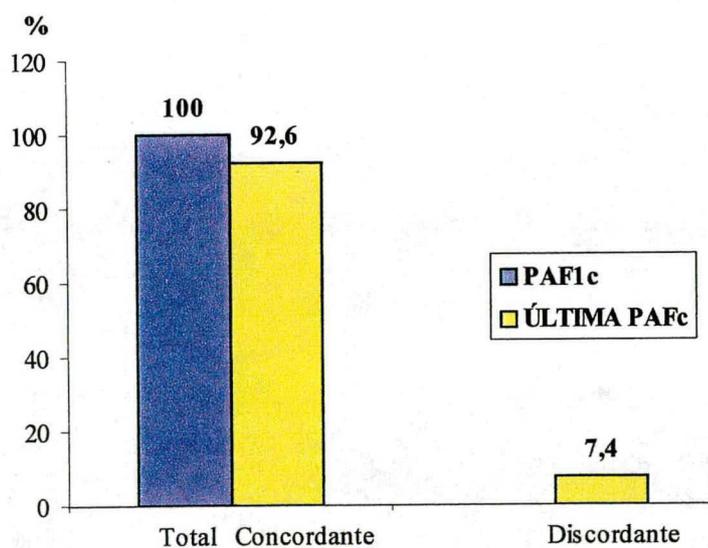
As **figuras 23 e 24** (próxima página) ilustram as alterações citopatológicas verificadas nas PAFc repetidas considerando-se, respectivamente, apenas as lesões inicialmente benignas e após, a totalidade dos casos com punções repetidas durante o seguimento clínico.

FIGURA 23 - PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS VERIFICADAS EM PAF REPETIDAS NOS NÓDULOS COM PAF1c BENIGNA



B ≡ benignos; I ≡ indeterminados; M ≡ malignos.

FIGURA 24 - PORCENTAGEM DE ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS VERIFICADAS EM PAF REPETIDAS



No total dos nódulos com estudo histopatológico (123 casos), encontramos: 56 (45,5%) casos de bócio, 17 (13,8%) adenomas de células de Hürthle, 13 (10,6%) adenomas foliculares, 6 (4,9%) tiroidites, 24 (19,5%) carcinomas papilares, 3 (2,4%) carcinomas de células de Hürthle, 2 (1,6%) carcinomas foliculares, 1 (0,8%) carcinoma medular e 1 (0,8%) carcinoma anaplásico.

Observamos três casos de bócio nodular com carcinoma oculto ($\leq 1,5$ cm), de tipo papilar e em porção da glândula distinta ao nódulo punccionado.

Dos 24 carcinomas papilares, 7 (29,2%) foram multicêntricos. Associação de carcinoma papilar e tiroidite linfocítica crônica (Hashimoto) comprometendo todo o parênquima paranodular foi observada em 5 pacientes. Encontraram-se anticorpos antitiróideos séricos altamente positivos em 3 dos 4 pacientes com esta associação de patologias e que realizaram a titulação/dosagem dos anticorpos antitiróideos. A presença de uma infiltração linfocítica na periferia do carcinoma, composta de pequenos linfócitos e sem as modificações foliculares clássicas em células de Hürthle, foi considerada uma resposta imunológica à neoplasia maligna e não tiroidite linfocítica (de Hashimoto).

Complicações graves com a PAF não foram evidenciadas, apenas queixas de dor, equimose ou pequenos hematomas locais, solucionados com o emprego de compressas de gelo. Poucos pacientes referiram tonturas e sensação de desmaio logo após o ato da punção, mas com pronta melhora com o repouso em decúbito.

À histopatologia, observou-se e questionou-se a ocorrência de septos fibrosos que seccionavam alguns dos bócios nodulares em várias partes, como decorrentes da PAF ou de problemas técnicos na preparação dos cortes histopatológicos.

A **tabela 25** compara os diagnósticos citopatológicos categóricos com os histopatológicos nos 123 casos submetidos a ambos os estudos, considerando-se o laudo citopatológico referente à última PAF nos casos com repetidas punções e, excluindo-se ou não, os casos com citodiagnóstico indeterminado.

TABELA 25 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DA COMPARAÇÃO ENTRE A ÚLTIMA PAFc E A HISTOPATOLOGIA DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE

ANÁLISE ESTATÍSTICA	A* (%)	IC 95%*	B**(%)	IC 95%**
Sensibilidade	96,8	81,5 - 99,8	96,0	77,7 - 99,8
Especificidade	68,5	57,8 - 77,5	96,9	88,4 - 99,5
Valor Preditivo Positivo	50,8	37,6 - 63,9	92,3	73,4 - 98,7
Valor Preditivo Negativo	98,4	90,5 - 99,9	98,4	90,5 - 99,9
Acurácia	75,6	67,3 - 82,3	96,7	90,7 - 98,9
Índice de Falso Negativo	3,2	-	4,0	-
Índice de Falso Positivo	31,5	-	3,1	-

*Análise dos 123 casos (incluindo os citodiagnósticos indeterminados como positivos para malignidade).

** Análise dos 90 casos (excluindo os citodiagnósticos indeterminados).

No total dos 123 casos e considerando-se a última PAFc como a correta, encontramos malignidade em 1,6% dos citodiagnósticos benignos; 18,2% dos indeterminados e 92,3% dos malignos.

Admitindo-se a última PAFc como a correta, foram verificados 33 casos (100%) com resultado citopatológico indeterminado, sendo 30 (90,9%) neoplasias (24 adenomas e 6 carcinomas), e 3 (9,1%) foram condições não neoplásicas (2 casos de bócio e 1, tiroidite de Hashimoto).

6. DISCUSSÃO

A PAFc tem sido empregada em muitos serviços especializados como passo inicial no algoritmo para a avaliação de patologias da tiróide, principalmente nos casos de doença nodular, uma anormalidade endócrina comum.

ASHCRAFT e VAN HERLE (1981a,b), com casuística de vários centros, alertaram sobre a melhor acurácia diagnóstica das lesões tiróideas utilizando-se a PAFc. Este fato se deve às dificuldades na valorização dos parâmetros clínicos e na experiência do médico assistente na prática diária de avaliação de nódulos de tiróide. Entretanto, autores como BELANGER *et al.* (1983); BLUM (1984), RAMACCIOTTI *et al.* (1984), AL-SAYER *et al.* (1985); BOEY, HSU e COLLINS (1986), REEVE *et al.* (1986); ANDERSON e WEBB (1987), BASKIN e GUARDA (1987); MOLINS *et al.* (1987); CUSICK *et al.* (1990), HAMMING *et al.* (1990); KLEMI, JOENSUU e NYLAMO (1991); LA ROSA *et al.* (1991); PIROMALLI *et al.* (1992) e SANDERS *et al.* (1996) utilizam os resultados citopatológicos aliados à avaliação clínica. Tais autores referem ser esta abordagem prática e econômica, sendo o motivo de nosso grande interesse, principalmente por trabalharmos em Hospital-Escola, Referencial e de Rede Pública.

À análise citopatológica de todos os nódulos submetidos à PAF1c, encontramos 5,3% de amostras insatisfatórias, 13,7% de indeterminadas (suspeitas), 7,7% de malignas e 73,6% de benignas. Nossos resultados foram concordantes aos 14 estudos resumidos por CARUSO e MAZZAFERRI (1991) e GHARIB e GOELLNER (1993), nos quais a incidência de amostras insuficientes variou de 2% a 21%, de suspeito para malignidade de 5% a 24%, de positivo para malignidade de 1% a 18% e de negativo para malignidade de 53% a 90%. Atualmente, com estudo de 14.380 casos consecutivos de PAAF, GHARIB (1997) encontrou 64% de citopatologias benignas, 11% de suspeitas, 4% de malignas e 21% de insatisfatórias. Em grande parte da literatura os dados são similares e encontram-se resumidos no **anexo 4**. Comparação detalhada de nossos resultados citopatológicos com os da literatura é praticamente impossível devido à grande variação na padronização da classificação

citopatológica, aos diferentes critérios utilizados para considerar o material satisfatório para o diagnóstico, ao grau variado de experiência com a técnica e à metodologia diversificada para a obtenção do material.

MANDREKER *et al.* (1995) revisaram 24 trabalhos e juntamente com a sua própria casuística encontraram uma incidência de amostras inadequadas variando de 0% a 25% (média, 8,3%) em 24.244 procedimentos de PAF. O nosso percentual de amostras insatisfatórias foi de 5,3%, mesmo utilizando critérios rigorosos, similares àqueles propostos por HAMBURGER *et al.* (1989), para considerar a amostra satisfatória. Este número poderia ser ainda menor se considerássemos os casos císticos (material composto predominantemente por macrófagos e/ou colóide) como amostras representativas de benignidade (ou seja, de cistos de tiróide ou bócio com alterações císticas predominantes). A experiência anterior com a técnica da PAF; o fato de apenas um praticante efetuar as punções; a realização de, em média, 4,6 punções por nódulo; a análise de lâminas a seco logo após o ato da punção; a repetição da PAF em curto período de tempo (nos casos de material incessantemente insatisfatório); e a maior freqüência de nódulos sólidos ou predominantemente sólidos na população encaminhada ao nosso serviço, provavelmente, tenham concorrido para a redução de nossas amostras inadequadas.

Nódulos de tiróide, segundo as informações dos pacientes do presente estudo, tornaram-se aparentes há mais de 5 anos em 32%, e o uso da terapia supressiva com hormônio tiróideo antecedeu a realização da PAF_{1c} em 26,6% da população total estudada. A solicitação mais tardia da PAF_c nestes pacientes pode ter ocorrido devido ao descaso dos próprios pacientes ou médicos assistentes quanto à necessidade da avaliação dos nódulos tiróideos; à inexistência da PAF_c ou ao seu desconhecimento pelos médicos ou pacientes; às incertezas dos resultados da PAF_c em nosso meio; e ainda, ao medo do paciente em realizar exames para uma condição clínica praticamente assintomática. Em 1986, COHEN *et al.* realizaram um trabalho, em centro médico acadêmico, questionando médicos de diversas especialidades sobre o uso da citopatologia pela PAAF como método de seleção de pacientes portadores de nódulos de tiróide à cirurgia. Dos endocrinologistas questionados, 100% foram favoráveis à PAAF. Cerca de 61% do total de médicos entrevistados foram favoráveis ao método; menos de 1%, desfavoráveis; e 39%, nada tinham a declarar. Baseados nestes resultados, na literatura demonstrando os benefícios da utilização da PAAF e visando

enriquecer o seu serviço médico, eles concluíram a necessidade de divulgar a utilidade da PAAF através de educação médica, em seu centro hospitalar. Já em 1996, SOLOMON, WARTOFISKY e BURMAN evidenciaram, também através de questionário enviado à população médica, que 96% dos entrevistados empregavam a PAAF na abordagem do paciente portador de nódulo tiróideo.

Os parâmetros de risco para nódulo maligno de tiróide conforme postula a literatura e avaliados, isoladamente, ocorreram ou foram detectados em porcentagem mais baixa na população estudada. Estas características são peculiares àquelas observadas na prática diária e concordantes aos achados citodiagnósticos predominantemente benignos.

Certas variáveis clínicas como a exposição à irradiação cérvico-facial ou a história familiar de carcinoma medular ou papilar são fortes fatores de risco para malignidade em nódulos de tiróide na literatura (DEGROOT, 1989; BURCH, 1995; SARNE e SCHNEIDER, 1995; FAGIN, 1997). O fato dos pacientes estudados desconhecerem os seus antecedentes de história familiar quanto à presença de câncer de tiróide ou a própria patologia tiróidea cirúrgica anterior impossibilitou a utilização e análise de tais parâmetros como indicadores de malignidade. Por outro lado, felizmente, a irradiação cérvico-facial prévia foi relatada por dois pacientes, apenas; sendo um determinante infrequente de risco à população avaliada. Uma paciente foi irradiada na infância por causa de amigdalites de repetição, mas se recusou a realizar cirurgia do nódulo de tiróide aparente. Não encontramos qualquer indício clínico atual de malignidade neste nódulo, cuja citopatologia foi compatível com bócio (bócio adenomatoso). A outra paciente recebeu irradiação facial, porém recentemente, para terapia de câncer de pele e o nódulo de tiróide palpável foi operado. O anatomopatológico revelou um adenoma de células de Hürthle, confirmando o achado citopatológico anterior de lesão oxifílica. A radiação externa causa alterações na arquitetura celular, porém existem critérios citopatológicos capazes de detectar estas alterações e diferenciá-las de outras patologias tiróideas. A PAFc é o método de escolha para a avaliação destes nódulos na opinião de CRILE JR., ESSELSTYN JR. e HAWK (1979); PRETORIUS *et al.* (1982), ROSEN *et al.* (1983) e DEGROOT (1989).

No presente estudo, primeiramente aplicando-se a análise univariada às variáveis clínicas do grupo operado após a PAF1c, encontramos que o sexo masculino; a presença de sintomas constitucionais; a consistência dura, superfície irregular e fixação do nódulo às

estruturas cervicais vizinhas; e linfonomegalia cervical foram os determinantes clínicos significativos para nódulos malignos de tiróide. Mediante a análise de regressão linear logística empregando-se as mesmas variáveis anteriores, somente o sexo masculino e a consistência dura dos nódulos foram os determinantes significativos na classificação dos pacientes com nódulos benignos e malignos.

Relatos na literatura são conflitantes quando consideram fatores de risco para a malignidade do nódulo de tiróide, como sexo e idade do paciente (ROJESKI e GHARIB, 1985; HAMMING *et al.*, 1990; GELDERBLOM *et al.*, 1990; BELFIORE *et al.*, 1992; ONGPHIPHADHANAKUL *et al.*, 1992; BELFIORE *et al.*, 1995), sintomas compressivos/locais (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; HAMMING *et al.*, 1990; BURCH, 1995), tempo do nódulo e crescimento rápido (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; MAZZAFERRI, DE LOS SANTOS e ROFAGA-KEYHANI, 1988; HAMMING *et al.*, 1990); tamanho do nódulo (MILLER, KINI, HAMBURGER, 1985; HAMMING *et al.*, 1990; MEKO e NORTON, 1995), nódulo de consistência dura (CHRISTENSEN *et al.*, 1984a; HAMMING *et al.*, 1990; ONGPHIPHADHANAKUL *et al.*, 1992), fixação do nódulo às estruturas adjacentes (FARIA JR. *et al.*, 1982; HAMMING *et al.*, 1990), superfície irregular do nódulo (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; ONGPHIPHADHANAKUL *et al.*, 1992) ou linfonomegalia cervical (ASHCRAFT e VAN HERLE, 1981a; FARIA JR. *et al.*, 1982; LAYFIELD *et al.*, 1992). A presença de sintomas constitucionais, embora sugestiva de doença maligna, não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre patologias benignas e malignas no estudo de LAYFIELD *et al.* (1992). Malignidade foi encontrada em taxas semelhantes em nódulos únicos ou múltiplos nos estudos de CERISE, RANDALL e OCHSNER (1952); FARIA JR. *et al.* (1982); BELFIORE *et al.* (1992 e 1995), MCCALL *et al.* (1986) e LAYFIELD *et al.* (1992), concordando com os nossos achados. Nódulos malignos foram mais freqüentes (60%) no lobo direito da glândula para OLAVARRIETA *et al.* (1993), mas PSARRAS *et al.* (1972) e LAYFIELD *et al.* (1992) verificaram que a localização do nódulo não foi útil em predizer uma malignidade. No presente estudo, também fomos favoráveis à posição destes dois últimos grupos de autores.

Em busca dos fatores de risco para a malignidade, muitos estudos usaram somente a análise univariada, a qual não pode identificar com segurança os fatores de risco válidos, ou seja, não estabelece um controle adequado dos *confounders*. BELFIORE *et al.* (1992 e 1995)

e ONGPHIPHADHANAKUL *et al.* (1992) realizaram, também, uma abordagem multivariada, empregando a análise de regressão linear logística. Os primeiros autores verificaram a importância do sexo, extremos de idade e relação com o conteúdo de iodo na dieta para a detecção clínica de malignidade e os últimos, demonstraram a importância da idade avançada, superfície irregular e consistência dura dos nódulos como determinantes clínicos significativos nos seus 129 casos de nódulos tireóideos solitários.

Com os parâmetros clínicos de literatura, abordamos o grupo de pacientes operados após a PAF1c, para a determinação do valor diagnóstico clínico em comparação com o citopatológico apenas, ou associação de ambos. Com as limitações em mente, pois nem todos os pacientes submetidos à PAF1c puderam ser operados e devido ao nosso Hospital ser um centro médico de referência de nosso Estado, obtivemos uma amostra mais propensa à malignidade e portanto, trabalhamos com a probabilidade máxima de uma malignidade testada pela regressão linear logística. Com esta análise e utilizando-se os critérios clínicos codificados, obtivemos a classificação dos casos, excluindo-se ou não o estudo citopatológico (PAF1c). A aplicação combinada das variáveis sexo do paciente e consistência dos nódulos (significativas pela análise de regressão linear logística) elevou a sensibilidade do diagnóstico clínico notoriamente. Introduzindo-se a PAF1c à análise de regressão linear logística, o sexo e a consistência dos nódulos permaneceram como fatores significativos, além da própria PAF1c. Mesmo reforçando o diagnóstico clínico, a PAF1c obteve uma maior sensibilidade (96,4%) do que a clínica (85,7%), embora a diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,09$, unicaudal). A sensibilidade da PAF1c não foi modificada com a adição de informação clínica, inclusive houve um decréscimo (de 96,4% para 85,7%). A especificidade e a acurácia da PAF1c foram aumentadas de modo significativo, respectivamente de 61,2% para 94% e de 71,6% para 91,6%, quando os dados clínicos foram acrescentados (*vide* figura 13).

Realizando-se as mesmas análises com exclusão dos casos com citopatologias indeterminadas, a PAF1c demonstrou valor diagnóstico superior à clínica. A especificidade e a acurácia da PAF1c (97,6% e 97%, respectivamente) foram significativamente superiores às daquelas dos determinantes clínicos (76,2% e 80,3%, respectivamente), embora a sensibilidade não atingiu significância estatística (95,8% para a PAFc e 87,5% para a clínica). Nesta análise, a associação dos dados clínicos à PAF1c não modificou o valor diagnóstico da PAF1c (*vide* figura 14). Portanto, quando a PAFc é taxativa para um diagnóstico benigno ou maligno, seus

resultados foram altamente concordantes com a histopatologia. Devido à sua mais alta especificidade, a combinação de dados clínicos com a PAFc pode ser útil em confirmar o diagnóstico de malignidade quando a citopatologia é considerada indeterminada. Em outras palavras, infere-se que dados clínicos auxiliam o citodiagnóstico nos casos onde a citopatologia é indeterminada, assim como é demonstrado nas **tabelas 19 e 20**.

SHIMAOKA *et al.* (estudo do Serviço de Cabeça e Pescoço do *Roswell Park Memorial Institute, New York*), em 1962, notoriamente demonstraram a capacidade de distinção clínica entre as patologias nodulares tiróideas malignas e benignas empregando-se a história (duração do nódulo e padrão de crescimento; sintomas compressivos; sintomas constitucionais) e o exame físico (tamanho e número de nódulos; consistência, superfície e fixação do nódulo aos planos superficiais e profundos; linfonodomegalia ipsilateral e dura). Assim, dos 202 pacientes classificados como benignos, 2% portaram câncer; enquanto 28% daqueles diagnosticados como suspeitos de câncer e 53% como provavelmente câncer tiveram nódulos malignos à histopatologia. Evidência importante é que clínicos experientes puderam decidir com razoável grau de acurácia quanto à benignidade ou malignidade de um determinado bócio nodular, mesmo em uma população de pacientes com considerável seleção por se tratar de um serviço referencial, do mesmo modo que o nosso Serviço. Nesta época, no entanto, a PAFc não tinha sido implantada.

O estudo de BELANGER *et al.* (1983), apesar de diferenças metodológicas em relação ao nosso, comparou a avaliação clínica e a PAAFc estudando 63 pacientes com um nódulo frio e sólido ou parcialmente cístico. Neste estudo, os nódulos foram simplesmente classificados por critérios clínicos como suspeitos (paciente com idade inferior a 20 anos, sexo masculino, nódulo com crescimento recente, nódulo duro e/ou fixo, e linfonodomegalia cervical presente) e não suspeitos. O diagnóstico clínico permitiu uma sensibilidade de 62% e especificidade de 72%, enquanto para a PAAFc estes valores foram, respectivamente, 92% e 84% (classificando-se as PAAFc insatisfatórias e suspeitas como malignas e com vários citopatologistas responsáveis pela análise citopatológica).

A associação dos critérios clínicos com a PAAFc pode identificar todos os casos malignos no estudo de BELANGER *et al.* (1983), enquanto no nosso, apenas um caso não foi diagnosticado tanto clínica como citopatologicamente. Tratava-se de paciente de sexo feminino, de 26 anos, com nódulo há dois anos, com 4 cm à palpação, fibroelástico, não

aderido, liso e sem linfonomegalia detectável clinicamente. À citopunção, houve saída de 9 ml de líquido achocolatado e espesso. Várias punções foram realizadas, inclusive no nódulo residual, após a saída do líquido. À análise citopatológica, os esfregaços continham muitos macrófagos xantomatosos, células foliculares uniformes em arranjos macrofoliculares ou isoladas e algumas degeneradas; recebendo o laudo de bócio com alterações císticas. O estudo histopatológico macroscópico da peça extirpada evidenciou o nódulo de 3,5 cm de diâmetro, com cavidade cística. À microscopia, pequenos focos de carcinoma papilar (< 1cm) justapostos à parede cística foram detectados. Alguns linfonodos cervicais ipsilaterais ao nódulo estavam comprometidos pela neoplasia. Como as áreas malignas foram diminutas e não contínuas, erro de amostragem com a PAF provavelmente ocorreu. Este é o típico caso em que vários autores encontram grandes dificuldades diagnósticas pela PAFc sob palpação, primeiro pelo caráter misto da lesão e segundo, pela minúscula extensão do comprometimento neoplásico maligno em nódulo com mais de 3 cm de diâmetro (ROSEN, PROVIAS e WALFISH, 1986; HALL *et al.*, 1989; DE LOS SANTOS *et al.*, 1990; MEKO e NORTON, 1995). Aqui, caberiam as denominações de carcinoma papilar cístico ou microcarcinoma papilar multicêntrico em bócio com alterações císticas (PELIZZO *et al.*, 1990; OERTEL, 1996). ROJESKI e GHARIB (1985) relataram que os nódulos mistos podem ser malignos em até 12% dos casos.

SMEDS *et al.* (1984) estudaram 276 pacientes com doença nodular de tiróide todos com histopatologia do nódulo. Encontraram 9,4% de malignidade no grupo de 191 pacientes selecionados à cirurgia por suspeita clínica de malignidade através de relatos da história do paciente e exame físico dos nódulos (consistência dura e fixação às estruturas cervicais adjacentes) por um cirurgião endócrino. A histopatologia demonstrou câncer em 24% das PAAFc referidas como suspeitas para malignidade (33 PAFc foram suspeitas para malignidade nos 247 pacientes puncionados).

HAMBURGER e HAMBURGER (1986) comentaram a respeito de suas experiências envolvendo as avaliações de nódulos de tiróide. Comparações entre a análise clínica e o uso da PAAFc puderam ser estabelecidas, tanto através da experiência destes próprios autores como daqueles da *Mayo Clinic*, aos quais freqüentemente compararam os seus resultados. Em ambos os centros, a PAAFc foi mais acurada do que os métodos clínicos. Na experiência de HAMBURGER e HAMBURGER (1986), 48% de 1.094 casos com as categorias clínicas possivelmente e provavelmente malignas foram operados; enquanto para a

PAAFc, utilizando estas mesmas categorias, 17% de 2.500 pacientes foram à cirurgia. Segundo tais autores, os valores diagnósticos à clínica e à PAAFc para a categoria maligna foram, respectivamente, 88% e 92% para a sensibilidade e 33% e 77% para a especificidade. O número de malignidades encontradas nas categorias possivelmente e provavelmente malignas à clínica foi 126 de 1.094 casos e à PAAFc foi 234 de 2.500 casos. O número de câncer para cada 100 cirurgias distribuídas nas categorias possivelmente e provavelmente malignas foi 24,1 para o diagnóstico clínico e 54 para a PAAFc; na *Mayo Clinic* este número foi, respectivamente, 14,6 (6 casos malignos de 41 pacientes operados nas categorias suspeita e maligna) e 45 (158 malignidades em 351 pacientes nas categorias suspeita e maligna). HAMBURGER e HAMBURGER (1986) utilizaram uma classificação citopatológica um pouco diferente da nossa, a qual é mais semelhante àquela da *Mayo Clinic*. Então, para HAMBURGER e HAMBURGER (1986) os achados citopatológicos de lesão folicular e de células de Hürthle foram julgados como possivelmente malignos, enquanto os casos não plenamente definitivos de malignidade foram incluídos no grupo citopatológico provavelmente maligno em associação com os casos definidos de câncer. Deste modo, os seus casos provavelmente malignos possuíram uma probabilidade menor de malignidade.

ANDERSON e WEBB (1987), utilizando a avaliação clínica (disfonia, linfonodomegalia cervical, lesão endurecida e fixa), corretamente identificaram 24% de 54 casos de lesões tiróideas malignas, enquanto a PAAFc identificou 93% dos casos malignos. Como comentado por RAMACCIOTTI *et al.* (1984) e SILVERMAN *et al.* (1986), métodos diagnósticos clínicos e laboratoriais podem selecionar pacientes com câncer em cerca de 20% a 60% dos casos.

ONGPHIPHADHANAKUL *et al.* (1992), também empregando a análise de regressão linear logística na determinação dos parâmetros clínicos para malignidade do nódulo de tiróide e comparação com a PAAFc, enfatizaram que a citopatologia foi de valor diagnóstico superior à clínica, embora a sensibilidade não tenha alcançado diferença estatisticamente significativa.

O estudo retrospectivo realizado por OKAMOTO *et al.* (1994) analisou 126 casos de lesões nodulares benignas de tiróide e 126 nódulos malignos, todos operados. Os autores encontraram que o exame físico do nódulo (consistência dura, superfície irregular e fixação às estruturas adjacentes) e a PAAFc apresentaram, respectivamente, 63% e 80% de sensibilidade,

enquanto a especificidade foi a mesma para ambos (98%). A sensibilidade para o diagnóstico de carcinoma papilar foi 68% ao exame físico e 88% à PAAFc; enquanto para o carcinoma folicular foi 25% e 8%, respectivamente. Tais autores ressaltaram o valor da experiência clínica na avaliação de nódulos de tiróide e enfatizaram a importância de cada instituição apreciar esta experiência, contrabalançando-a aos gastos em procedimentos diagnósticos mais sofisticados.

Em 1997, SARDA *et al.* analisaram 546 casos de nódulos tiróideos solitários em área endêmica de bócio. Dos 508 casos considerados clinicamente benignos, 42 portaram malignidade à histopatologia, enquanto dos 38 casos clinicamente suspeitos para malignidade, 21 foram benignos. A PAAFc, embora tenha sido a modalidade diagnóstica mais sensível e específica, não diminuiu o número de cirurgias para nódulos solitários de tiróide e não aumentou a incidência de malignidade entre os casos operados. Este fato deveu-se à grande limitação na diferenciação entre as neoplasias foliculares benignas das malignas, principalmente em regiões deficientes em iodo na dieta.

O modelo de previsão clínica é influenciado pela experiência médica e peculiaridades da população sob estudo. No presente trabalho, a consistência dura dos nódulos como um fator indicativo de malignidade causou grande impacto provavelmente pela exclusão de alguns nódulos duros com material citopatológico insatisfatório (cisto ou bócio com calcificação); da evasão cirúrgica de pacientes com citopatologia benigna e nódulos duros; e da predominância maligna de carcinoma papilar, o qual foi muito firme/duro, enquanto predominantemente sólido. De modo semelhante, as demais características de exame físico foram relevantes quando analisadas isoladamente, concordando com o estudo de OKAMOTO *et al.* (1994). O sexo foi também um dado importante, mas neste período de estudo observou-se que poucos pacientes do sexo masculino operaram, além do fato da mais baixa prevalência de nódulo de tiróide em homens.

Como o modelo de previsão clínica pode variar, o acesso direto à PAFc pode diminuir o número de cirurgias desnecessárias e incrementar o achado diagnóstico de câncer, desde que o serviço disponha de profissionais experientes em PAFc. Atualmente, esta experiência não é difícil de ser obtida frente ao número de material citopatológico didático disponível na literatura e da facilidade de transferência dos conhecimentos adquiridos (HAMBURGER, 1988).

Analisando-se os 95 nódulos com estudo anatomopatológico após a PAF1c, obtivemos concordância cito/histopatológica em 93,7%. Citodiagnósticos específicos problemáticos foram verificados em 1 caso de adenoma folicular com macrofoliculos e citopatologia compatível com bócio. Na literatura, discrepâncias freqüentes entre a citopatologia e a histopatologia também ocorreram na distinção de bócio com áreas de hiperplasia ou bócio adenomatoso com o adenoma folicular (em geral, macrofolicular) (ASTORGA *et al.*, 1985; SUEN, 1988; RAVINSKY e SAFNECK, 1990; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992; BUSSENIERS e OERTEL, 1993; OERTEL, 1996, SIDAWY, DEL VECCHIO e KNOLL, 1997). Alguns autores discutem quanto à necessidade prática desta distinção, defendendo que tais adenomas macrofoliculares apresentam potencial biológico notoriamente nulo para malignidade (ROJESKI e GHARIB, 1985; GARDNER, DUCATMAN e WANG, 1993).

A presença de abundante quantidade de colóide é fortemente sugestiva de um bócio nodular, mas HARACH, ZUSMAN e SARAVIA DAY (1992) evidenciaram uma ausência total de colóide em 17% dos bócios nodulares por eles revisados. No Brasil, onde a incidência de bócio é alta, PAFc compatível com lesão folicular (ou “padrão folicular”) é freqüentemente sinônimo de bócio; em outros países onde a ocorrência de bócio é rara, a lesão folicular traduz neoplasia diferenciada, como adenomas ou adenocarcinomas (BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992). Estes autores, no entanto, utilizaram uma classificação citopatológica em padrões celulares, onde o citodiagnóstico de bócio está incluído na categoria “padrão folicular”. De nossos 11 nódulos com laudo de lesão folicular à PAF1c e operados, obtivemos 100% de concordância com o anatomopatológico (adenoma ou carcinoma folicular).

Laudos citopatológicos de lesão oxifilica foram encontrados em 2 casos de bócio, ambos com extensas áreas de hiperplasia oxifilica. Este achado tem sido observado por BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO (1992) e OERTEL (1996), constituindo um grupo citopatológico com grande probabilidade para citodiagnóstico falso positivo. HARACH, ZUSMAN e SARAVIA DAY (1992) relataram a presença de células de Hürthle em 42% dos bócios nodulares. KINI, MILLER e HAMBURGER (1981a) e GONZALEZ, WANG e DUCATMAN (1993) sugerem a presença de macronúcleolos como um critério para o diagnóstico de neoplasia de células de Hürthle, mas estas estruturas podem estar presentes nas

células obtidas de bóciós e ausentes em algumas neoplasias de células de Hürthle (LAYFIELD, 1993).

Um adenoma de células de Hürthle recebeu falso laudo citopatológico de carcinoma papilar. Vários estudiosos também observaram estes erros diagnósticos (HALL *et al.*, 1989; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992). O pleomorfismo e as atipias nucleares, comuns às células de Hürthle (oxifílicas) analisadas, contribuíram para este erro diagnóstico.

Verificamos um caso com citodiagnóstico de carcinoma papilar que revelou ser um carcinoma anaplásico (indiferenciado) ao exame anatomopatológico. Contudo, extensas áreas continham os aspectos histopatológicos clássicos de carcinoma papilar; assim, supomos que estas porções foram as atingidas pela citopunção. Estudiosos postularam que carcinomas anaplásicos podem ter origem de neoplasias bem diferenciadas (ROLLA, 1995; OERTEL, 1996), fortalecendo a hipótese das sucessivas alterações genéticas em carcinomas bem diferenciados como base para a transformação indiferenciada (FAGIN, 1992; YOUNES, ROBINSON e DELBRIDGE, 1996).

Os esfregaços de nosso único caso de carcinoma medular foram erroneamente interpretados como carcinoma papilar clássico, inclusive com inclusões citoplasmáticas intranucleares típicas. À revisão de lâminas de citopatologia, inúmeras células também apresentavam núcleo excêntrico e com o aspecto caudal do citoplasma (células plasmocitóides), indicando o diagnóstico. Ainda, alguns aspirados sugeriam a presença de substância amilóide, confirmada no Vermelho Congo à luz polarizada; houve um erro de interpretação, provavelmente pela raridade do caso e algumas similaridades citopatológicas com o carcinoma papilar. No entanto, alguns aspirados de carcinoma medular constituem grandes desafios citodiagnósticos, sendo muitas vezes um diagnóstico de exclusão em virtude da ausência de células típicas, freqüentemente necessitando-se de recursos elucidativos como colorações específicas (Vermelho Congo) ou análise imunocitoquímica para calcitonina nos aspirados (CAMARGO, 1988; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992). A imunoperoxidase para a calcitonina e para a cromogranina-*a* foram altamente positivas neste nosso caso.

Obtivemos uma alta taxa de sensibilidade (96%), de valor preditivo para benignidade (97,6%) e índice de falso negativo em torno de 4% com o citodiagnóstico obtido

pela PAF1c, embora muitos pacientes com laudo benigno não operaram. Este problema é encontrado em vários estudos (vide anexo 4), onde o número de falsos negativos pode ser subestimado. Contudo, o nosso percentual de falsos negativos foi similar às diversas estatísticas (vide anexo 4).

O seguimento clínico acompanhado da repetição de punções tem sido sugerido por alguns autores para corrigir um resultado citodiagnóstico falso negativo (HAMBURGER, 1987; DWARAKANATHAN *et al.*, 1993; GHARIB, 1994). Todavia, GHARIB (1997), munido de uma maior experiência nesta área, ressalta a indicação da repunção somente para casos selecionados: “reaspiração é reservada para cistos recidivantes, nódulos que crescem e suspeita clínica de malignidade em nódulos com citopatologia prévia benigna”. Excluindo-se os casos onde a PAAFc foi repetida por material inicialmente insatisfatório, ANDERSON e WEBB (1987) citaram que repetem PAAFc e outras investigações quando necessário, enquanto CAPLAN *et al.* (1991) solicitam a repetição de PAAFc de rotina em 12 meses, ou antes se o nódulo cresce. Alguns autores indicaram a repetição da PAAFc quando o nódulo não diminuiu após 12 meses de terapia supressiva (MILLER, ABELE e GREENSPAN, 1981; BASKIN e GUARDA, 1987; LA ROSA *et al.*, 1991). SMEDS *et al.* (1984) e FRANKLYN *et al.* (1993) repetiram as punções quando ocorreram alterações clínicas do nódulo durante o seguimento. JULIAN *et al.* (1989) referiram repetir PAAFc no seguimento de nódulos citopatologicamente benignos e RAMACCIOTTI *et al.* (1984) em nódulos benignos e suspeitos; mas como os objetivos de todos estes estudos acima foram outros, o número de casos com PAFc repetidas foi pequeno e os autores não se preocuparam em detalhar os resultados das repetidas punções e avaliações clínicas dos nódulos.

Poucos foram os estudos que analisaram fiel e sistematicamente os resultados das repetidas PAFc no acompanhamento dos nódulos de tiróide aliadas ao julgamento clínico.

ASTORGA *et al.* (1985) mostraram discordância de 7,3% em 95 PAAFc repetidas em bócios nodulares atóxicos a intervalos anuais. Nestes 7 casos, todos com a PAAF1c compatível com bócio colóide, a PAAF2c foi alterada para: lesão folicular (5 casos), tiroidite subaguda (1 caso) e carcinoma medular (1 caso) no primeiro ano, mas sem nenhuma modificação do laudo inicial nos 8 casos com PAAF3c ao segundo ano de seguimento. Estes autores não informaram a presença, ou não, de alterações clínicas em seus pacientes e concluíram a necessidade de repetir a PAAFc em casos com material inicialmente

insatisfatório, em nódulos mistos e quando a experiência do citopatologista ainda não está bem estabelecida. De modo semelhante, MOLINS *et al.* (1987) relataram 100% de concordância em 80 punções repetidas duas vezes e, em 13, repetidas três vezes. SANTAMARÍA SANDI *et al.* (1989) observaram uma concordância de 92% entre 72 punções de nódulos frios repetidas a intervalos de 1,83 anos (em média). HAMBURGER (1987) relatou a consistência dos achados das repetidas PAAF e/ou biópsia por agulha calibrosa em 246 pacientes portadores de nódulos de tiróide a intervalos de 2,39 anos (em média). O autor classificou os nódulos em três grupos (benignos, possivelmente malignos e provavelmente malignos) e concluiu que repetidas punções e/ou biópsias foram concordantes em 85% dos casos. Achados clínicos, especialmente mudanças no tamanho do nódulo, não foram úteis em diferenciar nódulos benignos dos malignos em seu estudo. DURÁN GARCÍA *et al.* (1988) enfatizaram mudança do citodiagnóstico inicial de bócio para lesão folicular em 23% de 74 casos, detectando-se 3 carcinomas diferenciados nos casos com alteração do laudo, ou seja, 4% de falsos negativos (3/74). DWARAKANATHAN *et al.* (1993) confirmaram o citodiagnóstico benigno original em 183 dos 196 pacientes (93%). Eles utilizaram a mesma classificação citopatológica de HAMBURGER (1987) e não comentaram as alterações clínicas nos nódulos, se ocorreram. HOLLEMAN, HOEKSTRA e RUITENBERG (1995) comentaram uma concordância de 76,9% em apenas 13 casos com repetidas punções inicialmente benignas. O citodiagnóstico foi alterado em 3 casos, sendo 2 para material insatisfatório e um para indeterminado. Benignidade foi confirmada à histopatologia no caso com a última PAAFc indeterminada e em 1 caso com alteração para laudo insatisfatório, juntamente com 3 casos com repetidas PAAFc benignas. Em 2 casos com a PAAFc inicial indeterminada, o citodiagnóstico mudou para insatisfatório em 1 caso e para maligno, no outro. Ambos foram operados e malignidade (carcinoma papilar) só foi encontrada no caso com a última PAAFc insatisfatória. MOROSINI *et al.* (1996) referiram concordância do citodiagnóstico benigno inicial em 96,8% de 471 nódulos de tiróide puncionados, a intervalos de 6 a 12 meses, e observaram que de 32 casos com laudo inicial suspeito, 29 alteraram para benigno, não comentando os achados clínicos. Nenhum dos 14 casos operados, devido ao segundo laudo suspeito, evidenciou malignidade. O trabalho de LUCAS *et al.* (1995) não demonstrou nenhum caso de mudança de citopatologia benigna para maligna em repetidas punções, a intervalos de 1 ano, em 116 pacientes selecionados: todos femininos, com bócio nodular único ou dominante, frios à cintilografia, predominantemente

sólidos à ultrassonografia e sem alterações no tamanho e na consistência dos nódulos durante o seguimento.

Acompanhamos, então, 163 pacientes sem clínica altamente sugestiva de malignidade com repetidas PAFc de nódulos de tiróide inicialmente benignas e indeterminadas, a intervalos de 6 a 43 meses (12,4 meses, em média). Obtivemos 92,6% de concordância global e, nos casos com alteração clínica, não detectamos mudança para citodiagnóstico maligno. Apenas 1,3% dos citodiagnósticos benignos originais mudaram para a classificação maligna, com carcinoma sendo identificado em apenas um caso à histopatologia. Este resultado demonstra a consistência dos achados citopatológicos em punções seriadas, utilizando apenas um citopatologista para analisar os esfregaços e um praticante para realizar todas as PAF, permitindo um número constante de punções e de lâminas representativas por nódulo.

Alteração do diagnóstico citopatológico de bócio para carcinoma ocorreu em 1 caso. Em revisão de lâminas, evidenciou-se erro de interpretação citopatológica, sendo que a última PAFc não deveria ter sido conclusiva para malignidade, mas como indeterminada ou suspeita e com ressalvas descritivas no sentido de se reavaliar o caso. Certos estudiosos salientaram o cuidado na interpretação de formações pseudopapilares de alguns bócios e dos artefatos nucleares óticos simulando inclusões citoplasmáticas intranucleares, os quais podem conduzir ao falso citodiagnóstico de carcinoma papilar (HAMBURGER e HAMBURGER, 1986; HSU e BOEY, 1987; HALL *et al.*, 1989; FIORELLA *et al.*, 1993).

Incremento nos nossos achados falsos negativos ocorreu em razão de um caso somente. Este cursou com a PAF1c interpretada como tiroidite linfocítica e, à PAFc final, como carcinoma papilar, sendo confirmado à histopatologia. O restante da glândula estava comprometida por processo autoimune (tiroidite de Hashimoto). Novamente observou-se erro de interpretação citopatológica, pois em revisão das lâminas da PAF1c, achados citopatológicos de carcinoma papilar puderam ser evidenciados, além das peculiaridades citodiagnósticas da tiroidite linfocítica de Hashimoto. Este caso foi dificultado pela associação de patologias, como demonstrado por KINI, MILLER e HAMBURGER (1981b); BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO (1992); SIDAWY, DEL VECHIO e KNOLL (1997).

Interessantemente, notamos a alteração do laudo citopatológico de bócio para associação de bócio e tiroidite linfocítica ou, para tiroidite linfocítica apenas, em total de 7 casos com PAFc prévias de bócio. Estas alterações de laudo podem ser resultantes da própria

associação de patologias em tiróide, de erros de amostragem, da presença posterior da patologia autoimune e interroga-se um processo inflamatório resultante das punções. Tais alterações, contudo, não modificam a conduta para o ato cirúrgico.

Observamos o problema da interpretação citopatológica de alguns adenomas foliculares ou de células de Hürthle (em geral, macrofoliculares) como bócio ou nódulos adenomatosos, salientando-se 4 casos operados após PAFc seriadas compatíveis com bócio. Tal fato reforça a dificuldade em diferenciar estas lesões. Também, mudanças dos citodiagnósticos de bócio (ou nódulo adenomatoso) para lesão folicular ou oxifilica ocorreram em 3,5% (5/141) e, o contrário, de lesão folicular ou oxifilica para bócio foram demonstradas em 36,4% (4/11) dos casos. Estas alterações foram referidas por ASTORGA *et al.* (1985); HAMBURGER (1987); DURÁN GARCÍA *et al.* (1988); CERSOSIMO *et al.* (1993); FROST e SIDAWY (1995) e MOROSINI (1996) como um subgrupo de citopatologias discordantes em punções repetidas. Estas alterações podem resultar: de erros de interpretação ou de amostragem; da modificação da lesão inicial após a citopunção - um componente cístico inicial do nódulo pode ser extraído e o material restante torna-se mais sólido (ou menos diluído) com melhor amostragem celular folicular -; ou de processos alternativos de hiperplasia e degeneração comuns na história natural do bócio multinodular, onde a hiperplasia ocorre na primeira fase, e com o evoluir do processo, os folículos se tornam distendidos por colóide, com ou sem áreas císticas ou hemorrágicas. Notamos mudança cística em um bócio nodular, o qual foi previamente mais celular, havendo nítida diminuição do seu tamanho após a PAF2c.

Um dos casos apresentou as primeiras punções condizentes com bócio ou bócio associado à tiroidite linfocítica, mas a última PAFc foi compatível com lesão oxifilica e o histopatológico foi de tiroidite de Hashimoto. Na literatura, autores comentam as dificuldades de discernir alguns aspirados das tiroidites linfocíticas (de Hashimoto) das neoplasias foliculares (ou de células de Hürthle), ou mesmo de carcinomas papilares, devido às alterações foliculares nestes processos autoimunes; muitas vezes, obrigando a adotar uma conduta cirúrgica para definição do caso (KINI, MILLER e HAMBURGER, 1981a; JAYARAM, 1985; GUARDA e BASKIN, 1987; RAVINSKY e SAFNECK, 1988; GONZALEZ, WANG e DUCATMAN, 1993; SINGER, 1996; NGUYEN *et al.*, 1997; SIDAWY, DEL VECCHIO e KNOLL, 1997). Adicionalmente, notamos um caso com PAF1c indeterminada (lesão oxifilica) com posterior alteração para tiroidite linfocítica (de Hashimoto); esta paciente não operou,

embora a clínica e o laboratório foram compatíveis com o quadro citopatológico. Certamente, os primeiros atos de punções devem ter atingido somente as áreas de hiperplasia de células oxifílicas da tiroidite autoimune, um acontecimento descrito na literatura (GUARDA e BASKIN, 1987; NGUYEN *et al.*, 1997).

Evidenciamos que os esfregaços oriundos de um carcinoma papilar foram erroneamente interpretados à citopatologia como lesão oxifílica em duas PAFc repetidas. Autores descreveram estes erros de interpretação (HALL *et al.*, 1989; BISI, CAMARGO e LONGATTO FILHO, 1992; AIN, 1995). O achado da variante oxifílica do carcinoma papilar provavelmente concorreu com tal erro diagnóstico neste caso.

Pela análise dos nossos casos de nódulos indeterminados com repetidas punções e conforme a literatura atual, a repetição de PAFc nestes nódulos permanece controversa. Embora a repetição da PAFc possa modificar o diagnóstico inicial para benigno, dúvidas em relação ao primeiro laudo persistirão; porém, quando duas punções, em tempos distintos, mantêm o laudo indeterminado inicial, é mais provável tratar-se de neoplasia. Tal fato está de acordo com FROST e SIDAWY (1995).

Os nossos achados, em relação às repetidas punções, foram semelhantes à literatura (ASTORGA *et al.*, 1985; HAMBURGER, 1987; MOLINS *et al.*, 1987; SANTAMARÍA SANDI *et al.*, 1989; DWARAKANATHAN *et al.*, 1993; LUCAS *et al.*, 1995; MOROSINI *et al.*, 1996), embora diferenças metodológicas ocorreram na seleção dos pacientes, no número e experiência de observadores clínicos e citopatologistas envolvidos na realização das citopunções e na padronização da classificação citopatológica. Também, casos citodiagnósticos discrepantes podem ter resultado de erros de amostragem, com diferentes populações celulares sendo amostradas em períodos distintos de punções, como mencionados por MOWSCHENSON *et al.* (1994) e FROST e SIDAWY (1995). Alguns estudos realizaram rígida seleção clínica para o seguimento e repetidas punções, como o de LUCAS *et al.* (1995). Outros, provavelmente selecionaram os seus pacientes, pois casos com citopatologias suspeitas e malignas ou pacientes com clínica suspeita para a malignidade foram enviados diretamente à cirurgia (ASTORGA *et al.*, 1985; MOLINS *et al.*, 1987; DWARAKANATHAN *et al.*, 1993; HAMBURGER, 1987). O presente estudo também selecionou os pacientes, sendo os resultados semelhantes aos dos autores anteriores.

O estudo australiano de REEVE *et al.* (1992) também apontou dados semelhantes aos nossos, encontrando 2 de 112 pacientes (1,8%) portando câncer, mediante PAAFc repetidas entre 3 a 6 meses após um citodiagnóstico benigno inicial; mas sem nenhuma outra evidência de malignidade em 5 anos de observação.

Autores como BLOCK, DAILEY e ROBB (1983) não acreditam que a repetição de punções possa alterar o laudo citopatológico anterior. Mas, HAMBURGER (1987) e DWARAKANATHAN *et al.* (1993) relataram o benefício da conduta de se repetir a PAAFc, comentando que, mesmo sendo o primeiro exame muito acurado, com baixas taxas de falsos negativos para malignidade, a proposição de se repetir punções diminui ainda mais a possibilidade de se ignorar um câncer.

LA ROSA *et al.* (1991) enfatizaram a necessidade de se repetir PAAFc em nódulos que não diminuem de tamanho sob terapia supressiva, mas achados clínicos de aumento de tamanho do nódulo não foram úteis para diferenciar o nódulo benigno do maligno segundo HAMBURGER (1987). Todavia, LA ROSA *et al.* (1995) não identificaram malignidade em punções posteriores de nódulos que não reduziram de tamanho com ou sem terapia supressiva. Estes achados clínicos são similares aos nossos, onde 136 nódulos persistentemente benignos mantiveram-se estáveis (em tamanho), 102 com terapia supressiva e 34 sem esta terapia; enquanto, os 3 carcinomas (com média de 7,3 meses entre as punções) mantiveram-se estáveis com a terapia supressiva.

Mais do que 99% dos 134 nódulos de tiróide com citopatologia inicial benigna permaneceram benignos na avaliação de KUMA *et al.* (1994), após onze anos de seguimento, confirmando a efetividade da PAAFc. Noventa e dois por cento dos 116 nódulos com repetição da PAAFc mantiveram o diagnóstico citopatológico inicial de benignidade. Apenas um caso maligno (0,9%) foi detectado no seguimento; este nódulo aumentou de tamanho. Entre os nódulos únicos e múltiplos, 21% a 23% aumentaram de tamanho; entretanto, 86% destes mantiveram o citodiagnóstico benigno anterior. Para estes autores, repetir PAAFc é uma conduta desnecessária, a não ser que se evidencie alguma característica de malignidade do nódulo, como o seu crescimento. BOEY, HSU e COLLINS (1986) observaram 2 casos de carcinomas entre 365 pacientes com PAAFc benigna inicial durante um período médio de seguimento de 2,5 anos, mas repetidas punções não foram aplicadas rotineiramente. GRANT *et al.* (1989) encontraram 3 casos de carcinomas entre 439 pacientes com PAAFc benigna

seguidos por 6,1 anos, em média. Em todos os 3 pacientes a cirurgia foi indicada porque suspeita clínica de câncer apareceu no seguimento (em 2 pacientes com a consistência dura do nódulo e no outro, com aumento de tamanho). Estes estudos juntos indicam uma taxa de falso negativo de 1% no subgrupo de pacientes com uma PAFc benigna inicial.

Diante da consistência dos resultados com as repetidas PAFc em nosso Serviço, coerentes àqueles da literatura, a conduta de se repetir PAFc rotineiramente nos nódulos - no mínimo em 3 meses por recomendação de DWARAKANATHAN (1993) e, em um ano, segundo WIERSINGA (1995) -, deve ser refletida. O valor das repetidas PAFc nos pareceu limitado, ao menos no breve período de observação. As repetições do teste sem motivos clínicos, especificamente nos pacientes com citodiagnóstico inicial de bócio e sem clínica alterada no seguimento, ajudam subjetivamente os endocrinologistas ou clínicos que temem a possibilidade do falso negativo, no que concordam LUCAS *et al.* (1995) e MOROSINI *et al.* (1996). Como a PAFc tem se demonstrado um método prático, com raríssimas complicações e de boa aceitação pelos nossos pacientes, sua repetição pode ser indicada em casos selecionados; quando as dúvidas clínicas para a malignidade persistirem ou aparecerem no seguimento e em casos de citodiagnósticos difíceis ou possíveis para associação de patologias benignas e malignas.

Nódulos de tiróide classificados pela PAFc como malignos têm alto risco de malignidade à cirurgia (BURCH *et al.*, 1996; GHARIB, 1997). Diferenças nas porcentagens de malignidades encontradas por categoria citopatológica também são influenciadas pelas divergentes classificações citopatológicas, refletidas pelas desigualdades filosóficas em termos de seleção de pacientes à cirurgia; alguns autores tentando poupar cirurgias desnecessárias, e outros, tentando diminuir ao máximo a possibilidade de não se operar uma malignidade.

No presente estudo, malignidade foi confirmada pela histopatologia em 95,8% e 92,3% dos nódulos pertencentes ao grupo citopatológico maligno, respectivamente para os casos avaliados após a PAF1c (95 casos) e a última PAFc (123 casos e considerando-se o último laudo citopatológico). Taxa de falso positivo de apenas 0,9% foi revista por ASHCRAFT e VAN HERLE (1981b) em revisão de 25 estudos de PAFc, com um total de 3.736 nódulos operados.

As lesões indeterminadas constituem, ainda hoje, a área cinzenta da citopatologia (GHARIB, 1997); no que estamos de acordo. Este é um problema inerente à própria

citopatologia em virtude da impossibilidade de se demonstrar os requisitos histopatológicos básicos para o diagnóstico de um adenocarcinoma folicular, ou seja, a invasão de vasos e cápsula. Mesmo nas mãos de patologistas experientes, o diagnóstico diferencial histopatológico entre adenoma e carcinoma folicular pode ser extremamente difícil (HAMBURGER e HAMBURGER, 1986; HALL *et al.*, 1989). Em nosso estudo, a adição de dados clínicos significativos (especialmente o sexo masculino) melhorou a acurácia diagnóstica da PAFc nos 29 pacientes com citodiagnóstico indeterminado após a PAF1c (de 13,8% para 89,6 %; conforme **figura 17** e **tabelas 19 e 20**). Este achado está de acordo com o estudo de ONGPHIPHADHANAKUL *et al.* (1992), onde a inclusão de fatores de risco para malignidade (sexo masculino, superfície irregular dos nódulos e, também, dosagem de tiroglobulina sérica) elevou a acurácia dos citodiagnósticos suspeitos de 35,2% para 94,1%. Recentemente, LIN *et al.* (1997) analisando nódulos com citopatologia indeterminada (neoplasia folicular), evidenciaram uma maior incidência de malignidade nos pacientes de sexo masculino. No entanto, LAYFIELD *et al.* (1992) verificaram que diante de laudo citopatológico de lesão folicular, nenhum critério clínico ou radiológico pode distinguir adenoma de carcinoma folicular, indicando a necessidade cirúrgica para todos estes casos. Adicionalmente, um estudo de 81 pacientes portadores de nódulo de tiróide único ou dominante e com PAAFc indeterminada (lesão folicular ou de células de Hürthle), apontou que o subgrupo de pacientes com idade igual ou superior a 50 anos estava mais propenso a carcinomas invasivos (TYLER *et al.*, 1994). SCHLINKERT *et al.* (1997) testaram os fatores clínicos que poderiam melhorar a predição de malignidade em nódulos de tiróide com PAAFc “suspeita para neoplasia folicular”. Neste trabalho retrospectivo, as variáveis clínicas de 219 pacientes e respectivos nódulos foram analisadas estatisticamente para associações com a presença de câncer. Os fatores clínicos mais associados à malignidade foram: idade mais jovem do paciente, diâmetro nodular maior do que 4 cm e nódulo fixo. Os autores concluíram que tais características clínicas podem aumentar as chances de um diagnóstico de nódulo maligno em casos citopatológicos “suspeitos para neoplasia folicular”. Em 1997, CHARLES e HELLER estudaram 422 pacientes portadores de nódulos de tiróide, todos sob avaliação clínica, cito e histopatológica dos nódulos. Encontraram 46% de casos citopatológicos indeterminados, e destes, 29% foram malignos. Em tal estudo, os autores documentaram a inexistência de uma subpopulação de pacientes com PAAFc indeterminada propensa a um maior risco para câncer

de tiróide bem diferenciado, levando-se em consideração o sexo e a idade do paciente e o tamanho do nódulo.

Sob a visão citopatológica categórica e estudando-se o total dos casos com histopatologia (123 nódulos), encontramos 33 nódulos com PAFc indeterminada (considerando a última PAFc nos casos com repetidas punções), com uma taxa de 18,2% de malignidade. Notoriamente, neoplasias estavam presentes em 90,9% e condições não neoplásicas nos restantes 9,1%. A probabilidade de malignidade em nódulos suspeitos varia de 20% a 30% na literatura (GHARIB e GOELLNER, 1993; GHARIB, 1997).

Se conforme CARUSO e MAZZAFERRI (1991) e recentemente proposto em THE PAPANICOLAOU SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY TASK FORCE ON STANDARDS OF PRACTICE (1996), considerássemos os adenomas como positivos para malignidade na integridade dos casos estudados, nosso índice de falsos positivos à PAFc reduziria de 38,8% para 4,8% e, à última PAFc, de 31,5% para 6,4%, com resultados similares à literatura (GHARIB, GOELLNER e JOHNSON, 1993; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991). Baseando-se nestes resultados e na literatura, a qual relata a presença de populações de células aneuplóides em até 30% dos adenomas foliculares - sugerindo que alguns deles representam carcinoma minimamente invasivo (HOSTETTER *et al.*, 1988) -, parece-nos prudente indicar cirurgia aos pacientes com citodiagnóstico indeterminado, mesmo na ausência de clínica sugestiva para malignidade. CERSOSIMO *et al.* (1993) foram grandes defensores da cirurgia para as lesões com citodiagnósticos indeterminados, baseados na incidência de 29% de casos malignos neste grupo e desconsideraram o valor das repetidas punções nestes casos. Por outro lado, FROST e SIDAWY (1995) enfatizaram que a repetição de PAAFc em nódulos indeterminados pode corrigir 31,2% dos laudos, todos com verificação histopatológica. Vários métodos sofisticados, inclusive sob análise genética com estudo de ploidia do DNA (ácido desoxirribonucleico), estudos morfométricos e imunocitoquímicos foram tentados como recursos coadjuvantes à PAFc indeterminada ou suspeita, mas os resultados ainda não foram convincentes, necessitando-se de mais estudos nesta área em busca de marcadores genéticos específicos para malignidade (SOARES e SOBRINHO-SIMÕES, 1995).

A realização da PAFc no primeiro momento da assistência médica ao paciente portador de nódulo de tiróide tem proporcionado bons resultados na prática de SZABOLCS *et al.* (1997), no que estamos ciente e de acordo. Entretanto, concordamos com a posição de

SINGER (1996) quanto à necessidade da interação entre o médico assistente ou o clínico puncionador e o citopatologista. Em adição, é imperativo para o clínico revisar os esfregaços com o citopatologista, o que concorre com o aumento da experiência clínica e providencia informações práticas importantes ao citopatologista. Cursos ou programas de especialização em endocrinologia deveriam dar mais ênfase à interpretação dos esfregaços da PAF de tiróide.

Diante da literatura e da avaliação dos nossos resultados, e sendo o nosso Hospital um centro referencial e de ensino médico, a PAFc demonstrou ser um instrumental diagnóstico tranqüilizador frente a um paciente com nódulo de tiróide. Justifica-se a sua solicitação como primeiro passo na abordagem dos pacientes portadores de nódulo de tiróide palpável aliada ao julgamento clínico. Estritamente, deve-se indicá-la nos casos onde a experiência clínica do profissional que aborda tais pacientes não está bem estabelecida, ou em situações onde a clínica é duvidosa ou controversa, e em circunstâncias onde a clínica é evidente para nódulo maligno, na tentativa de elucidar o tipo histopatológico e reforçar a conduta cirúrgica ou terapia não cirúrgica ou paleativa.

A repetição de PAFc no seguimento clínico deverá ser recomendada em casos selecionados. A rotina de se executar PAFc indiscriminadamente em casos previamente benignos, em períodos de 3 a 12 meses, sobrecarrega os serviços de saúde, reduzindo a relação custo-benefício da PAFc e induzindo ao paciente o constante medo de ainda portar um câncer. Estabelecendo-se a experiência do citopuncionador e da qualidade do material amostrado, limita-se a necessidade de exames contínuos. Ainda, se o serviço dispõe de arquivos de lâminas, como é o nosso caso, revisão dos esfregaços poderá ser discutida, atualmente com ganho de experiência, antes da decisão de uma nova punção. Adicionalmente, se a proposição de repetidas punções seriadas for adotada, como em serviços onde a experiência na PAFc não está estabelecida, a cintilografia de tiróide pode ser útil antes da repetição de uma PAFc benigna inicial. Como observamos, os nódulos hipercaptantes apresentaram citopatologia geralmente benigna e raros casos foram relatados como malignos à histopatologia; assim, repetir PAFc nestes nódulos não nos parece justificável. Uma abordagem mais conservadora para nódulos de tiróide, impreterivelmente com seguimento clínico, também é preferível pelo bom prognóstico de muitos pacientes com carcinoma diferenciado de tiróide. Antes da proposta de se realizar o mesmo teste várias vezes, em períodos distintos, o ideal seria aliar novas metodologias à PAFc que pudessem estabelecer a presença segura da malignidade em

casos duvidosos ou difíceis. Até o momento, a grande conquista está nos marcadores imunológicos ou genéticos específicos.

7. CONCLUSÕES

1 A PAFc de nódulos de tiróide foi prática, segura e bem aceita pelos nossos pacientes.

2 Os nódulos de tiróide foram predominantemente benignos à citopatologia, indicando uma abordagem mais conservadora, como dita a literatura.

3 A associação de determinantes clínicos significativos para nódulo de tiróide maligno verificados em nossos pacientes - sexo masculino e nódulo de consistência dura - melhorou a especificidade, o valor preditivo positivo e a acurácia do diagnóstico pela PAFc, especificamente quando se abordaram os casos indeterminados. Contudo, excluindo-se os pacientes com nódulos indeterminados, a adição dos parâmetros clínicos significativos não melhorou os valores diagnósticos da PAFc.

4 Das análises cito/histopatológicas globais, obtivemos valores diagnósticos para a PAFc similares à literatura; com malignidades encontradas em 1,6% dos citodiagnósticos benignos e 92,3% dos malignos. No grupo com PAFc indeterminada, 18,2% foram patologias malignas, mas 90,9% foram condições neoplásicas, alertando-nos à consideração cirúrgica nestes casos.

5 A PAFc foi um instrumental diagnóstico de grande precisão, podendo ser utilizada na avaliação inicial dos nossos pacientes portadores de nódulos de tiróide.

6 A repetição da PAFc teve valor limitado quando executada rotineiramente no seguimento de nossos pacientes com nódulos benignos de tiróide, devendo ser solicitada sob julgamento clínico e em casos citopatológicos difíceis ou com suspeita de patologias tiróideas associadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABU-NEMA, T.; AYYASH, K.; TIBBLIN, S. Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary thyroid nodules. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 74, p. 203, 1987.
- AGGARWAL, S. K.; JAYARAM, G.; KAKAR, A.; GOEL, G. D.; PRAKASH, R.; PANT, C. S. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of the solitary cold thyroid nodule : comparison with ultrasonography, radionuclide perfusion study and xeroradiography. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 33, p. 41-47, 1989.
- AGRAWAL, S. Diagnostic accuracy and role of fine needle aspiration cytology in management of thyroid nodules. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 58, p. 168-172, 1995.
- AIN, K. B. Papillary thyroid carcinoma : etiology, assessment, and therapy. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 711-760, 1995.
- AKERMAN, M.; TENNVALL, J.; BIÖRKLUND, A.; MARTENSSON, H.; MÖLLER, T. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 29, n. 5, p. 850-855, 1985.
- AL-SAYER, H. M.; KRUKOWSKI, Z. H.; WILLIAMS, V. M. M.; MATHESON, N. A. Fine needle aspiration cytology in isolated thyroid swellings : a prospective two year evaluation. **B. M. J.**, London, v. 290, p. 1490-1492, 1985.
- ALTAVILLA, G.; PASCALE, M.; NENCI, I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 34, n. 2, p. 251-256, 1990.
- ALVES, R. H. F.; SIEIRO-NETTO, L.; MICMACHER, E.; SIQUEIRA, C. C.; ALVES, V. B.; FRANÇA, G. M.; VAISMAN, M. Bócio nodular benigno : acurácia da PAAF no diagnóstico e eficácia do tratamento com tiroxina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 41, n. 4, p. 163-167, 1997.
- ANDERSON, J. B.; WEBB, A. J. Fine needle aspiration biopsy and the diagnosis of the thyroid cancer. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 74, p. 292-296, 1987.
- ASHCRAFT, M.W.; VAN HERLE, A. J. Management of thyroid nodules I : history and physical examination, blood tests, X-ray tests and ultrasonography. **Head Neck Surg.**, Boston, v. 3, p. 216-230, 1981a.
- _____. Management of thyroid nodules II : scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. **Head Neck Surg.**, Boston, v. 3, p. 297-322, 1981b.

- ASP, A. A.; GEORGITIS, W.; WALDRON, E. J.; SIMS, J. E.; KIDD, G. S. Fine needle aspiration of the thyroid : use in an average health care facility. *Am. J. Med.*, Newton, v. 83, p. 489-493, Sept. 1987.
- ASTORGA, R.; GARCÍA-CANTÓN, J. A.; RODRÍGUEZ, J. R.; LEAL, A.; ACOSTA, D.; GAVILÁN, I.; GARCÍA-LUNA, P. P.; LÉON, J. Fiabilidad de la punción aspirativa con aguja fina en el bocio nodular no toxico : correlación com los hallazgos quirúrgicos y punciones repetidas. *Med. Clin.*, Barcelona, v. 85, n. 18, p. 733-736, 1985.
- BÄCKDAHL, M.; WALLIN, G.; LÖWHAGEN, T.; AUER, G.; GRANBERG, P-O. Fine-needle biopsy cytology and DNA analysis : their place in the evaluation and treatment of patients with thyroid neoplasms. *Surg. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 67, p. 197-211, 1987.
- BACO, F. P.; DIAZ, D.; AGUILO, F.; VILLAMARZO, G.; TORRES, L.; RODRIGUEZ, R. Fine needle thyroid aspiration : university hospital experience. *P. R. Heath Sci. J.*, San Juan, v. 6, n. 2, p. 81-84, 1987.
- BAPAT, R. D.; SHAH, S. H. RELEKAR, R. G.; PANDIT, A.; BHANDARKAR, S. D. Analysis of 105 uninodular goitres. *J. Postgrad. Med.*, Bombay, v. 38, n. 2, p. 60-61, 1992.
- BASKIN H. J.; GUARDA, L. A. Influence of needle biopsy on management of thyroid nodules : reasons to expand its use. *South Med. J.*, Birmingham, v. 80, n. 6, p. 702-705, 1987.
- BEHNIA, M. ; GHARIB, H. Primary care diagnosis of thyroid disease. *Hosp. Pract. (Off. Ed.)*, New York, v. 31, n. 6 , p. 121-126, 131-134, 1996. Clinical Review.
- BELANGER, R.; GUILLET, F.; MATTE, R.; HAVRANKOVA, J.; D'AMOUR, P. The thyroid nodule : evaluation of fine-needle biopsy. *J. Otolaryngol.*, Toronto, v. 12, n. 2; p. 109-111, 1983.
- BELFIORE, A.; LA ROSA, G. L.; GIUFFRIDA, D.; REGALBUTO, C.; LUPO L.; FIUMARA, A.; IPPOLITO, O. The management of thyroid nodules. *J. Endocrinol. Invest.*, Milano, v. 18, p. 155-158, 1995.
- BELFIORE, A.; LA ROSA, G. L.; LA PORTA, G. A.; GIUFFRIDA, D.; MILAZZO, G.; LUPO, L.; REGALBUTO, C.; VIGNERI, R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules : relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am. J. Med.*, Newton, v. 93, p. 363-369, 1992.
- BERGHOUT, A.; WIERSINGA, W. M.; SMITS, N. J.; TOUBER, J. L. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am. J. Med.*, Newton, v. 89, p. 602-608, Nov. 1990.

- BISI, H.; CAMARGO, R. Y. A.; FERNANDES, V. S. O.; BLOISE, W.; LONGATTO FILHO, A. Citologia aspirativa de tiróide por agulha fina em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 10-12, p. 247-250, 1990.
- BISI, H.; CAMARGO, R. Y. A.; LONGATTO FILHO, A. Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules : review of experience with 1925 cases. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 8, n. 5, p. 504-510, 1992.
- BLOCK, M. A.; DAILEY, G. E.; ROBB, J. A. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. **Am. J. Surg.**, Newton, v. 146, p. 72-78, 1983.
- BLUM, M. Managing the solitary thyroid nodule : role of needle biopsy. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 375-377, Sept. 1977. Editorial.
- _____. The diagnosis of the thyroid nodule using aspiration biopsy and cytology. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 144, p. 1140-1142, 1984.
- _____. Why do clinicians continue to debate the use of levothyroxine in the diagnosis and management of thyroid nodules?. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 122, n. 1, p. 63-64, Jan. 1995. Editorial.
- BOEHME, E. J.; WINSHIP, T.; LINDSAY, S.; KYPRIDAKIS, G. An evaluation of needle biopsy of the thyroid gland. **Surg. Gynecol. Obstet.**, Chicago, v. 119, p. 831-834, Oct. 1964.
- BOEY, J.; HSU, C.; COLLINS, R. J. False-negative errors in fine-needle aspiration biopsy of dominant thyroid nodules : a prospective follow-up study. **World J. Surg.**, New York, v. 10, n. 4, p. 623-630, 1986.
- BOEY, J.; HSU, C.; COLLINS, R. J.; WONG, J. A prospective controlled study of fine-needle aspiration and tru-cut needle biopsy of dominant thyroid nodules. **World J. Surg.**, New York, v. 8, p. 458-465, 1984.
- BORGES, R.; PAULA, E. C. Nódulos "frios" tiroidianos : correlação entre a citologia da biópsia de aspiração com agulha fina e a histopatologia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 25, n. 4, p.133-136, 1981.
- BOTTLES, K.; MILLER, T. R.; COHEN, M. B.; LJUNG, B. M. Fine needle aspiration biopsy : has its time come?. **Am. J. Med.**, Newton, v. 81, p. 525-531, 1986.
- BRANDER, A.; VIKINKOSKI, P.; NICKELS, J.; KIVISAARI, L. Thyroid gland : US screening in middle-aged women with no previous thyroid disease. **Radiology**, Easton, v. 173, p. 507-510, 1989.
- _____. Thyroid gland : US screening in a random adult population. **Radiology**, Easton, v. 181, p. 683-687, 1991.

- BRANDER, A.; VIKINKOSKI, P.; TUUHEA, J.; VOUTILAINEN, L.; KIVISAARI, L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 20, n. 1, p. 37-42, 1992.
- BRIFFOD, M.; GENTILE, A.; HÉBERT, H. Cytopuncture in the follow-up of breast carcinoma. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 26, p. 195-200, 1982.
- BROUGHAN, T. A.; ESSELSTYN JR, C. B. Large needle thyroid biopsy : still necessary. **Surgery**, St. Louis, v. 100, n. 6, p. 1138-1141, Dec.1986.
- BURCH, H. B. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 663-710, Dec. 1995.
- BURCH, H. B.; BURMAN, K. D.; REED, H. L.; BUCKNER, L.; RABER, T.; OWNBEY, J. L. Fine needle aspiration of thyroid nodules : determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 40, n. 6, p. 1176-1183, 1996.
- BUSSENIERS, A. E.; OERTEL, Y. C. "Cellular adenomatoid nodules" of the thyroid : review of 219 fine-needle aspirates. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 9, n. 5, p. 581-589, 1993.
- CAMARGO, R. Y. A.; LONGATTO FILHO, A.; ALVES, V. A. F.; BISI, H.; KANAMURA, C. T.; ABELIN, N. M. A. Lactoferrin in thyroid lesions : immunoreactivity in fine needle aspiration biopsy samples. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 40, n. 3, p. 408-413, 1996.
- CAPLAN, R. H.; KISKEN, W. A.; STRUTT, P. J.; WESTER, S. M. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules : a cost-effective diagnostic plan. **Postgrad. Med.**, Minneapolis, v. 90, n. 1, p. 183-190, 1991.
- CARAWAY, N. P.; SNEIGE, N.; SAMAN, N. A. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle Aspiration : a review of 394 cases. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 9, p. 345-350, 1993.
- CARNEIRO, P. C. **Contribuição ao método de biópsia aspirativa por agulha fina de tireóide.** São Paulo, 1988. Tese (Doutorado em Patologia) - Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- CARPI, A.; FERRARI, E.; TONI, M. G.; ASAGRIPANTI, A.; NICOLINI, A.; DI COSCIO, G. Needle aspiration techniques in preoperative selection of patients with thyroid nodules : a long-term study. **J. Clin. Oncol.**, Philadelphia, v. 14, n. 5, p. 1704-1712, May 1996.
- CARVALHO, G. A. **Punção de Tireóide : análise comparativa entre técnica aspirativa e não aspirativa.** Curitiba, 1994. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- CERISE, E. J.; RANDALL, S.; OCHSNER, A. Carcinoma of the thyroid and nontoxic nodular goiter. **Surgery**, St. Louis, v. 31, p. 552-561, 1952.

- CERSOSIMO, E; GHARIB, H.; SUMAN, V. J.; GOELLNER, J. R. "Suspicious" thyroid cytologic findings : outcome in patients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester, v. 68, n. 4, p. 343-348, 1993.
- CHARLES, M. A.; HELLER, K. S. Cytologic determinants of well-differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.*, New York, v. 174, n. 5, p. 545-547, 1997.
- CHRISTENSEN, S. B.; BONDESON, L.; ERICSSON, U-B.; LINDHOLM, K. 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.*, Stockholm, v. 150, p. 433-439, 1984. (a)
- CHRISTENSEN, S. B.; ERICSSON, U-B.; JANZON, L.; TIBBLIN, S.; TRELL, E. The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. *Acta Chir. Scand*, Stockholm, v. 150, p. 13-19, 1984. (b)
- CLARK, K. C.; MOFFAT, F. L.; KETCHAM, A. S.; LEGASPI, A.; ROBINSON, D. S. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. *Sem. Surg. Oncol.*, New York, v. 7, p. 76-80, 1991.
- CLARK, K. J.; CRONAN, J. J.; SCOLA, F. H. Color Doppler sonography : anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *J. Clin. Ultrasound*, New York, v. 23, n. 4, p. 215-223, 1995.
- COCHAND-PRIOU, B.; GUILLAUSSEAU, P. J.; CHAGNON, S; HOANG, C; SCHOLER, C. G.; CHANSON, P.; DAHAN, H.; WARNET, A.; HUY, P. T. B.; VALLEUR, P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules : a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am. J. Med.*, Newton, v. 97, p. 152-7, Aug.1994.
- COHEN, M. B.; MILLER, T. R.; GONZALES, J. M.; SACKS, S. T.; BOTTLES, K. Fine-needle aspiration biopsy : perceptions of physicians at an academic medical center. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Chicago, v. 110, p. 813-817, 1986.
- COLACCHIO, T. A.; LOGERFO, P.; FEIND, C. R. Fine needle cytologic diagnosis of thyroid nodules : review and report of 300 cases. *Am. J. Surg.*, New York, v. 140, n. 4, p. 568-571, Oct. 1980.
- COLLINS, B. T.; CRAMER, H. M.; TABATOWSKI, K.; HEARN, S.; RAMINHOS, A.; LAMPE, H. Fine-needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid : cytomorphology, immunocytochemistry and electron microscopy. *Acta Cytol.*, St. Louis, v.39, n.5, p.920-930, 1995.
- CRILE JUNIOR, G.; DEMPSEY, W. S. Indications for removal of nontoxic nodular goiters. *JAMA*, Chicago, v. 139, p. 1247-1251, 1949.

- CRILE JUNIOR, G.; ESSELSTYN JUNIOR, C. B.; HAWK, W. A. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 301, n. 18, p. 997-999, 1979.
- CRILE JUNIOR, G.; HAWK JUNIOR, W. A. Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg. Gynecol. Obstet.*, Chicago, v. 136, n. 2, p. 241-245, Feb. 1973.
- CROCKFORD, P. M.; BAIN, G. O. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v. 110, p. 1029-1032, May. 1974.
- CUSICK, E. L.; MACINTOSH, C. A.; KRUKOWSKI, Z. H.; WILLIAMS, V. M. M.; EWEN, S. W. B.; MATHESON, N. A. Management of isolated thyroid swellings : a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *B. M. J.*, London, v. 301, p. 318-321, Aug. 1990.
- DE JONG, S.A.; DEMETER, J. G.; CASTELLI, M.; JAROSZ, H.; BARBATO, A.; BROOKS, M. H.; BRAITHWAITE, S.; EMANUELE, M. A.; LAWRENCE A. M.; PALOYAN, E. Follicular cell predominance in the cytologic examination of dominant thyroid nodules indicates a sixty percent incidence of neoplasia. *Surgery*, St. Louis, v. 108, n. 4, p. 794-800, 1990.
- DE LOS SANTOS, E. T.; KEYHANI-ROFAGHA, S.; CUNNINGHAM, J. J.; MAZZAFERRI, L. Cystic thyroid nodules : the dilemma of malignant lesions. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v.150, p. 1422-1427, July 1990.
- DE MICCO, C. La cytologie thyroïdienne : bilan et perspectives. *Ann. Endocrinol.*, Paris, v. 54, p. 258 - 263, 1993.
- DEGROOT, L. J. Management of thyroid nodules : how far have we come?. *Hosp. Pract. (Off. Ed.)*, New York, v. 21, p. 9-10, 1986.
- _____. Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 69, n. 5, p. 925-928, 1989. Clinical Review.
- DEGROOT, L. J.; KAPLAN, E. L.; MCCORMICK, M.; STRAUS, F. H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 71, n. 2, p. 414-424, 1990.
- DIAMOND, T.; NERY, L.; HALES, I. A therapeutic dilemma : suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 72, n. 5, p. 1184-1188, 1990.
- DOMÍNGUEZ, M. E.; FRANCO, C. S.; CONTRERAS, L. M.; TORRES, J. O.; VOLPATO, R. V.; CERPA, F. C.; PÉREZ G. P.; MARTÍNEZ, V. C. Puncion de nódulos tiroideos com aguja fina : análisis de los resultados obtenidos utilizando una nueva metódica com examen histológico de la muestra. *Rev. Med. Chil.*, Santiago, v. 123, p. 982-990, 1995.

- DUDGEON, L. S.; PATRICK, C. V. A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours. **Br. J. Surg.**, Guildford, v.15, p. 250-261, 1927.
- DUNN, J. T. When is a thyroid nodule a sporadic medullary carcinoma?. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 78, n. 4, p. 824-825, 1994. Editorial.
- DURÁN GARCÍA, S.; PICAMILL, M. T.; DUARTE, B.; BAJO, B.; CEBALLOS, C.; TORRES, F. Interés del seguimiento de pacientes com nódulo frío tiroideo mediante la técnica de punción aspiración y subsiguiente estudio citológico. **Endocrinología**, Barcelona, v. 35, n. 3, p. 106, 1988.
- DWARAKANATHAN, A. A. Evaluation of thyroid nodules. **Compr. Ther.**, Ayer, v. 19, n. 5, p. 220-224, 1993.
- DWARAKANATHAN, A. A.; RYAN, W. G.; STAREN, E. D.; MARTIRANO, M.; ECONOMOU, S. G. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid : diagnostic accuracy when performing a moderate number of such procedures. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 149, p. 2007 - 2009, 1989.
- DWARAKANATHAN, A. A.; STAREN, E. D.; D'AMORE, M. J.; KLUSKENS, L. F.; MARTIRANO, M.; ECONOMOU, S. G. Importance of repeat fine-needle biopsy in the management of thyroid nodules. **Am. J. Surg.**, New York, v. 166, p. 350-352, 1993.
- EINHORN, J.; FRANZÉN, S. Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. **Acta Radiol.**, Stockholm, v. 58, p. 321-336, Oct. 1962.
- EZZAT, S.; SARTI, D. A.; CAIN, D. R.; BRAUNSTEIN, G. D. Thyroid incidentalomas : prevalence by palpation and ultrasonography. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 154, p.1838-1840, Aug. 1994.
- FAGIN, J. A. Genetic basis of endocrine disease 3 : molecular defects in thyroid gland neoplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 75, n. 6, p. 1398-1400, 1992.
- _____. Familial nonmedullary thyroid carcinoma : the case for genetic susceptibility. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 82, n. 2, p. 342-344, 1997. Editorial.
- FARIA JÚNIOR, R.; PÓVOA, L. C.; FIGUEIREDO, J. G.; NOVELLINO, P.; CORREIA, M. B.; AZEVEDO, E. M.; CAVINI, C. A. H. Bócios nodulares atóxicos operados : experiência do IEDE em 7 anos (1972-1978). **Arq. Bras. Med.**, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 281-290, 1982.
- FIALHO, F.; BASÍLIO DE OLIVEIRA, C. A.; BIGI, G.; LEAL, I. R.; CAMARA, D'A. Da citopatologia nas tireoidopatias. **Folha Méd.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 4, p. 441-450, 1978.

- FIGURELLA, R. M.; ISLEY, W.; MILLER, L. K.; KRAGEL, P. J. Multinodular goiter of the thyroid mimicking malignancy : diagnostic pitfalls in fine-needle aspiration biopsy. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 9, n. 3, p. 351-357, 1993.
- FITZ-PATRICK, D.; NAVIN, J. J.; FUKUNAGA, B. N. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules : a diagnostic method that minimizes the need for surgery. **Postgrad. Med.**, Minneapolis, v. 80, n. 4, p. 62-68, 1986.
- FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. Diagnóstico. In: _____. **Epidemiologia Clínica**. 2 ed. Porto Alegre : Artes Médicas, 1991. p. 68-107.
- FRABLE, W. J. Thin-needle aspiration biopsy : a personal experience with 469 cases. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 65, p. 168-182, 1976.
- _____. Needle aspiration biopsy : past, present, and future. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v. 20, n. 6, p. 504-517, June 1989. Symposium.
- FRANKLYN, J. A.; DAYKIN, J.; YOUNG, J.; OATES, G. D.; SHEPPARD, M. C. Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goitre compared with solitary thyroid nodules. **B. M. J.**, London, v. 307, p. 240, 1993.
- FRAZELL, E. L.; FOOTE JR, F. W. Papillary cancer of the thyroid : a review of 25 years of experience. **Cancer**, New York, v. 11, n. 5, p. 895-922, 1958.
- FROST, A. R.; SIDAWY, M. K. Effect of suppressive therapy on thyroid fine needle aspiration cytology. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 39, n. 3, p. 402-408, 1995.
- GAGNETEN, C. B.; ROCATAGLIATA, G.; LOWENSTEIN, A.; SOTO, R. The role of fine needle aspiration biopsy cytology in the evaluation of the clinically solitary thyroid nodule. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 31, n. 5, p. 595-598, 1987.
- GALLOWAY, R. J.; SMALLRIDGE, R. C. Imaging in thyroid cancer. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 93-113, 1996.
- GARDINER, G. W.; DE SOUZA, F. M.; CARYDIS, B.; SEEMANN, C. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland : results of a five-year experience and discussion of its clinical limitations. **J. Otolaryngol.**, Toronto, v. 15, n. 3, p. 161-165, 1986.
- GARDNER, H. A. R.; DUCATMAN, B. S.; WANG, H. H. Predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. **Cancer**, Philadelphia, v. 71, n. 8, p. 2598-2603, 1993.
- GELDERBLUM, A. J.; HOEK, W.; LIPS, P. T. A. M.; RISSE, E. K. J.; MEIJER, C. J. L. M. A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. **Neth. J. Med.**, Amsterdam, v. 36, p. 13-18, 1990.

- GERSHENGORN, M. C.; MCCLUNG, M. R.; CHU, E. W.; HANSON, T. A.; WEINTRAUB, B. D.; ROBBINS, J. Fine-needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 87, p. 265-269, 1977.
- GHARIB, H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules : advantages, limitations, and effect. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 69, p. 44-49, 1994.
- _____. Management of thyroid nodules : another look. **Thyroid Today**, Minneapolis, v. 20, n. 1, p. 1-11, 1997.
- GHARIB, H.; GOELLNER, J. R. Evaluation of nodular thyroid disease. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 511-526, 1988.
- _____. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid : an appraisal. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 118, n. 4, p. 282-289, 1993.
- GHARIB, H.; GOELLNER, J. R.; JOHNSON, D. A. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid : a 12-year experience with 11.000 biopsies. **Clin. Lab. Med.**, Philadelphia, v. 13, p. 699-709, 1993.
- GHARIB, H.; GOELLNER, J. R.; ZINSMEISTER, A. R.; GRANT, C. S.; HEERDEN, V. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid : the problem of suspicious cytologic findings. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 101, p. 25-28, 1984.
- GHARIB, H.; JAMES, E. M.; CHARBONEAU, J. W.; NAESSENS, J. M.; OFFORD, K. P.; GORMAN, C. A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules : a double-blind controlled clinical study. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 317, n. 2, p. 70-75, 1987.
- GIANSANTI, M.; MONICO, S.; FUGIANI, P. Fine-needle aspiration cytodiagnosis of the "cold" thyroid nodule. **Tumori**, Milano, v. 75, p. 475 - 477, 1989.
- GIUFRIDA, D.; GHARIB, H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. **Am. J. Med.n**, Newton, v. 99, p. 642-650, 1995.
- GOBIEN, R. P. Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. **Radiol. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 543-554, Dec. 1979.
- GODINHO-MATOS, L.; KOCJAN, G.; KURTZ, A. Contribution of fine needle aspiration cytology to diagnosis and management of thyroid disease. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 45, p. 391-395, 1992.
- GOELLNER, J. R.; GHARIB, H.; GRANT, C. S.; JOHNSON, D.A. Fine needle aspiration cytology of the thyroid 1980 to 1986. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 31, n. 5, p. 587-590, 1987.

- GOLETTI, O.; MONZANI, F.; LENZIARDI, M.; LIPPOLIS, P. V.; DE NEGRI, F.; CARACCIO, N.; CAVINA, E.; BASCHIERI, L. Cold thyroid nodules : a new application of percutaneous ethanol injection treatment. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 22, p.175-178, 1994.
- GONZALEZ, J.L.; WANG, H.H.; DUCATMAN, B.S. Fine-needle aspiration of Hürthle cell lesions : a cytomorphologic approach to diagnosis. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 100, n. 3, p. 231-235, 1993.
- GORDON, D. L.; GATTUSO, P.; CASTELLI, M.; BAYER, W.; EMANUELE, M. A.; BROOKS, M. H. Effect of fine needle aspiration biopsy on the histology of thyroid neoplasms. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 37, p. 651-654, 1993. (a)
- GORDON, D. L.; WAGNER, R.; DILLEHAY, G. L.; KHEDKAR, N.; MARTINEZ, C. J.; BAYER, W.; BROOKS, M. H. The effect of fine-needle aspiration biopsy on the thyroid scan. **Clin. Nucl. Med.**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 495-7, June 1993. (b)
- GRANT, C. S.; HAY, I. D.; GOUGH, I. R.; MCCARTY, P. M.; GOELLNER, J. R. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. **Surgery**, St. Louis, v. 106, p. 980-986, 1989.
- GREENSPAN, F. S. The problem of the nodular goiter. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 75, n. 1, p. 195-209, Jan. 1991.
- GREENSPAN, S. L.; GREENSPAN, F. S.; RESNICK, N. M.; BLOCK, J. E.; FRIEDLANDER, A. L.; GENANT, H. K. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. **Am. J. Med.**, Newton, v. 91, p. 5-13, July 1991.
- GREIG, E. D. W.; GRAY, A. C. H. Note on the lymphatic glands in sleeping sickness. **B. M. J.**, London, v. 1, p. 1252, 1904 apud GUTHRIE, C. G. Gland puncture as a diagnostic measure. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, Baltimore, v. 32, p. 266-269, Aug. 1921.
- GUARDA, L. A.; BASKIN, H. J. Inflammatory and lymphoid lesions of the thyroid gland : cytopathology by fine-needle aspiration. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 87, n. 1, p.14-22, 1987.
- GUMARÃES, E. M.; MORAIS, D. M.; DA SILVA, S. J. CREMONINI, N. C. Impacto da citologia aspirativa da tiróide com agulha fina : estudo da precisão diagnóstica. **Rev. Med. Bras.**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 2-6, 1996.
- GUTHRIE, C. G. Gland puncture as a diagnostic measure. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, Baltimore, v. 32, p. 266-269, Aug. 1921.
- HAAS, S. N. Acute thyroid swelling after needle biopsy of the thyroid. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 307, n. 21, p. 1349, 1982.

- HAAS, S.; TRUJILLO, A.; KUNSTLE, J. Fine needle aspiration of thyroid nodules in a rural setting. *Am. J. Med.*, Newton, v. 94, p. 357-361, Apr. 1993.
- HAJDU, S. I.; MELAMED, M. R. Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 28, p. 337-345, 1984.
- HALES, M. S.; HSU, F. S. F. Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 34, n. 6, p. 801-804, 1990.
- HALL, T. L.; LAYFIELD, L. J.; PHILIPPE, A.; ROSENTHAL, D. L. Sources of diagnostic error in the fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer*, Philadelphia, v. 63, n. 15, p. 718-725, 1989.
- HAMBERGER, B.; GHARIB, H.; MELTON, L. J.; GOELLNER, J. R.; ZINSMEISTER, A. R. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules : impact on thyroid practice and cost of care. *Am. J. Med.*, Newton, v. 73, p 381-384, Sept. 1982.
- HAMBURGER, J. I. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules : management implications. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 147, p. 97-99, Jan. 1987.
- _____. Is expertise in cytology diagnosis on thyroid nodules transferable?. *Diagn. Cytopathol.*, New York, v. 4, n. 1, p. 88-89, 1988. Letter.
- _____. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy : use and abuse. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 79, n. 2, p. 335-339, 1994.
- HAMBURGER, J. I.; HAMBURGER, S. W. Fine needle biopsy of thyroid nodules : avoiding the pitfalls. *N. Y. State J. Med.*, New York, v. 86, p. 241-249, 1986.
- HAMBURGER, J. I.; HUSAIN, M. Semiquantitative criteria for fine-needle biopsy diagnosis : reduced false-negative diagnoses. *Diagn. Cytopathol.*, New York, v. 4, n. 1, p. 14-17, 1988.
- HAMBURGER, J. I.; HUSAIN, M.; NISHIYAMA, R.; NUNEZ, C.; SOLOMON, D. Increasing the accuracy of fine-needle biopsy for thyroid nodules. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Chicago, v. 113, n. 9, p. 1035-1041, 1989.
- HAMMING, J. F. GOSLINGS, B. M.; VAN STEENIS, G. J.; CLAASEN, H. R.; HERMANS, J.; VANDE VELDE, C. J. H. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 150, p. 113-116, Jan. 1990.
- HANBIDGE, A. E.; ARENSON, A. M.; SHAW, P. A.; SZALAI, J. P.; HAMILTON, P. A.; LEONHARDT, C. Needle size and sample adequacy in ultrasound-guided biopsy of thyroid nodules. *Can. Assoc. Radiol. J.*, Montreal, v. 46, n. 3, p. 199-201, June 1995.

- HARACH, H. R. Usefulness of fine needle aspiration of the thyroid in an endemic goiter region. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 33, n. 1, p. 31-35, 1989.
- HARACH, H. R.; ZUSMAN, S. B.; SARAVIA DAY, E. A histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagn. Cytopathol.*, New York, v. 8, n. 4, p. 409-419, 1992.
- HARSOULIS, P.; LEONTSINI, M.; ECONOMOU, A.; GERASIMIDIS, T.; SMBAROUNIS, C. Fine needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer : comparative study of 213 operated patients. *Br. J. Surg.*, London, v. 73, p. 461-464, 1986.
- HAWKINS, F.; BELLIDO, D.; BERNAL, C.; RIGOPOULOU, D.; VALDEPEÑAS, M. P. R.; LAZARO, E.; PEREZ-BARRIOS, A.; AGUSTIN, P. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer*, Philadelphia, v. 59, n. 6, p. 1206-1209, 1987.
- HEDINGER, C.; WILLIAMS, E. D.; SOBIN, L. H. The WHO histological classification of thyroid tumors : a commentary on the second edition. *Cancer*, Philadelphia, v. 63, p. 908-911, 1989.
- HOFFMAN, G. L.; THOMPSON, N. W.; HEFFRON, C. The solitary thyroid nodule. *Arch. Surg.*, Chicago, v. 105, p. 379-385, 1972.
- HOLLEMAN, F.; HOEKSTRA, J. B. L.; RUITENBERG, H. M. Evaluation of fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of thyroid nodules. *Cytopathology*, Oxford, v. 6, p. 168-175, 1995.
- HORVIT, P. K.; GAGEL, R. F. The goitrous patients with an elevated serum calcitonin : what to do?. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 82, n. 2, p. 335-337, 1997. Editorial.
- HOSTETTER, A. L.; HRAFNKELSSON, J.; WINGREN, S. O. W.; ENESTROM, S.; NORDENSKJÖLD, B. A comparative study of DNA cytometry methods for benign and malignant thyroid tissue. *Am. J. Clin. Pathol.*, Philadelphia, v. 89, n. 6, p. 760-763, 1988.
- HSU, C.; BOEY, J. Diagnostic pitfalls in the fine needle aspiration of thyroid nodules : a study of 555 cases in chinese patients. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 31, p. 699-704, 1987.
- HURLEY, D. L.; GHARIB, H. Thyroid nodular disease : is it toxic or nontoxic, malignant or benign?. *Geriatrics*, Middleburg, v. 50, n. 6, p. 24-31, June 1995.
- HUSSAIN, S. T.; BEEBY, I.; MISSAN, A.; BUXTON-THOMAS, M. S. Use of fine needle aspiration cytology in the management of the solitary cold thyroid nodule. *Nucl. Med. Commun.*, London, v. 14, p. 335 - 338, 1993.
- IWABUCHI, H.; TORIYA, K.; MIMURA, T.; TAMAI, S.; KUNIHICO, I.; KATO, H. Staining for dipeptidyl aminopeptidase IV activity in nodular thyroid diseases. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 40, n. 2, p. 158-163, 1996.

- JAMES, E. M.; CHARBONEAU, J. W. High-frequency (10MHz) thyroid ultrasonography. **Semin. Ultrasound, CT, and MR**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. 294-309, 1985.
- JAYARAM, G. Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule : profile of 308 cases with histologic correlation. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 29, p. 967-973, 1985.
- JENSEN, F.; RASMUSSEM, S. N. The treatment of thyroid cysts by ultrasonically guided fine needle aspiration. **Acta Chir. Scand.**, Stockholm, v. 142, p. 209-211, 1976.
- JONES, A. J.; AITMAN, T. J.; EDMONDS, C. J.; BURKE, M.; HUDSON, E.; TELLEZ, M. Comparison of fine needle aspiration cytology, radioisotopic and ultrasound scanning in the management of thyroid nodules. **Postgrad. Med. J.**, London, v. 66, n. 781, p. 914-917, 1990.
- JONES, J. D.; PITTMAN, D. L.; SANDERS, L. R. Necrosis of thyroid nodules after fine needle aspiration. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 29, p. 29-32, 1985.
- JONES, M. K. Investigation of the solitary thyroid nodule. **J. R. Soc. Med.**, London, v. 88, p. 181-182, Apr. 1995. Editorial Review.
- JULIAN, J. S.; PITTMAN, C. E.; BERG, T. A.; ALBERTSON, D.A. Does fine-needle aspiration biopsy really spare patients thyroidectomy?. **Am. Surg.**, Philadelphia, v. 55, p. 238-242, 1989.
- KATZ, A. D.; ZAGER, W. J. The malignant "cold" nodule of the thyroid. **Am. J. Surg.**, New York, v. 132, p. 459-462, 1976.
- KHAFAGI, F.; WRIGHT, G.; CASTLES, H.; PERRY-KEENE, D.; MORTIMER, R. Screening for thyroid malignancy : the role of fine-needle biopsy. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 149, p. 302-307, 1988.
- KINI, S. R. **Guides to clinical aspiration biopsy: thyroid**. New York: Igaku-Shoin, 1987. 368p.
- _____. Needle aspiration biopsy of the thyroid : revisited. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 9, n. 3, p. 249-251, 1993. Editorial.
- KINI, S. R.; MILLER, J. M.; HAMBURGER, J. I. Problems in the cytologic diagnosis of the "cold" thyroid nodule in patients with lymphocytic thyroiditis. **Acta Cytol.**, Baltimore, v. 25, p. 506-512, 1981. (a)
- _____. Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. **Acta Cytol.**, Baltimore, v. 25, p. 647-652, 1981. (b)
- KLEMI, P. J.; JOENSUU, H.; NYLAMO, E. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 35, n. 4, p. 434 - 438, 1991.

- KOBAYASHI, A.; KUMA, K.; MATSUZUKA, F.; HIRAI, K.; FUKATA, S.; SUGAWARA, M. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 75, n. 1, p. 21-24, 1992.
- KOPP, P.; KIMURA, E. T.; AESCHIMANN, S.; OESTREICHER, M.; TOBLER, A.; FEY, M. F.; STUDER, H. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 79, n. 1, p. 134-139, 1994.
- KOSS, L. G.; WOYKE, S.; OLSZEWSKI, W. Aspiration biopsy : cytologic interpretation and histologic bases. In: _____. *Principles of aspiration biopsy*. New York : Igaku-Shoin, 1984. cap.1, p.3-21.
- KUMA, K.; MATSUZUKA, F.; YOKOZAWA, T.; MIYAUCHI, A.; SUGAWARA, M. Fate of untreated benign thyroid nodules : results of long-term follow-up. *World J. Surg.*, New York, v. 18, n. 4, p. 495-498, 1994.
- KUNG, I. T. M.; YUEN, R. W. S. Fine needle aspiration of the thyroid : distinction between colloid nodules and follicular neoplasms using cells blocks and 21-gauge needles. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 33, n. 1, p. 53-60, 1989.
- LA ROSA, G. L.; BELFIORE, A.; GIUFFRIDA, D.; SICURELLA, C.; IPPOLITO, O.; RUSSO, G.; VIGNERI, R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer*, Philadelphia, v. 67, p. 2137-2141, 1991.
- LA ROSA, G. L.; IPPOLITO, O.; LUPO, L.; CERCABENE, G.; SANTONOCITO, M. G.; VIGNERI, R.; BELFIORE, A. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 81, n. 12, p. 4385-4387, 1996.
- LA ROSA, G. L.; LUPO, L.; GIUFFRIDA, D.; GULLO, D.; VIGNERI, R.; BELFIORE, A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treatment benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 122, n. 1, p. 1-8, 1995.
- LANG, W.; BORRUSCH, H.; BAUER, L. Occult carcinomas of the thyroid : evaluation of 1.020 sequential autopsies. *Am. J. Clin. Pathol.*, Philadelphia, v. 90, p. 72-76, 1988.
- LASSALETTA ATIENZA, L.; MELCHOR DÍAZ, M. A.; GAVILANES PLASENCIA, J.; MARTÍN HERNÁNDEZ, G.; DE VERGAS GUTIÉRREZ, J. Nódulos tiroideos : factores sugerentes de malignidad. *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, Madrid, v. 48, n. 3, p. 220-224, Apr. 1997.
- LAYFIELD, L. J. Fine-needle aspiration evaluation of the solitary thyroid nodule : the imprecision of diagnostic criteria. *Diagn. Cytopathol.*, New York, v. 9, n. 3, p. 355-356, 1993. Editorial Comments.

- LAYFIELD, L. J.; LONES, M. A. Necrosis in thyroid nodules after fine needle aspiration biopsy : report of two cases. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 35, n. 4, p. 427-430, 1991.
- LAYFIELD, L. J.; REICHMAN, A.; BOTTLES, K.; GIULIANO, A. Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine-needle aspiration cytology. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, Chicago, v. 118, p. 717-721, 1992.
- LEAN, C. L.; DELBRIDGE, L.; RUSSEL, P.; MAY, G. L.; MACKINNON, W. B.; ROMAN, S.; FAHEY III, T. J.; DOWD, S.; MOUNTFORD, C. E. Diagnosis of follicular thyroid lesions by proton magnetic resonance on fine needle biopsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 80, n. 4, p. 1306-1311, 1995.
- LEVER, E. G.; REFETOFF, S.; SCHERBERG, N. H.; CARR, K. The influence of percutaneous fine needle aspiration on serum thyroglobulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 56, n. 1, p. 26-29, 1983.
- LEVER, J. V., TROTT, P. A.; WEBB, A. J. Fine needle aspiration cytology. *J. Clin. Pathol.*, London, v.38, p.1-11, 1984. Review.
- LIN, J-D.; HSUEH, C.; CHAO, T-C.; WENG, H-F.; HUANG, B-Y. Thyroid follicular neoplasms diagnosed by high-resolution ultrasonography with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 41, n. 3, p. 687-691, 1997.
- LINSK, J. A.; FRANZEN, S. *Clinical aspiration cytology*. Philadelphia : J. B. Lippincott Company, 1983. cap. 1, p. 1-8.
- LIPTON, R. F.; ABEL, M. S. Aspiration biopsy of the thyroid in the evaluation of thyroid dysfunction. *Am J. Med. Sci.*, London, v. 208, p. 736-742, 1944.
- LIU, Q.; CASTELLI, M.; GATTUSO, P.; PRINZ, R. A. Simultaneous fine-needle aspiration and core-needle biopsy of thyroid nodules. *Am. Surg.*, Philadelphia, v.61, n. 7, p. 628-633, July 1995.
- LIVADAS, D.; PSARRAS, A.; KOUTRAS, D. A. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br. J. Surg.*, London, v. 63, p. 726-728, 1976.
- LIVOLSI, V. A. *Surgical pathology of the thyroid*. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1990. 422p.
- LOGERFO, P. The value of coarse needle biopsy in evaluating thyroid nodules. *Thyroidol. Clin. Exp.*, Pisa, v. 6, p. 1-4, 1994.
- LOGERFO, P.; COLACCHIO, T.; CAUSHAJ, F.; WEBER, C.; FEIND, C. Comparison of fine-needle and coarse-needle biopsies in evaluating thyroid nodules. *Surgery*, St. Louis, v. 92, p. 835-838, 1982.

- LÖWHAGEN, T.; GRANBERG, P-O.; LUNDELL, G.; SKINNARI, P.; SUNDBLAD, R.; WILLEMS, J-S. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 59, n. 1, p. 3-18, 1979.
- LÖWHAGEN, T.; SPRENGER, E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 18, p. 192-197, 1974.
- LÖWHAGEN, T.; WILLENS, J-S.; LUNDELL, G.; SUNDBLAD, R.; GRANBERG, P-O. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. **World J. Surg.**, New York, v. 5, n. 1, p. 61-73, 1981.
- LUCAS, A.; LLATJÓS, M.; SALINAS, I.; REVERTER, J.; PIZARRO, E.; SANMARTÍ, A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease : value of re-aspiration. **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, v. 132, p. 677-680, 1995.
- MACIEL, R. M. B. Câncer da tiróide. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo : Roca, 1992. p. 404-427.
- MANDREKER, S. R. S.; NADKARNI, N. S.; PINTO, R. G. W.; MENEZES, S. Role of fine needle aspiration cytology as the inicial modality in the investigation of thyroid lesions. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 39, n. 5, p. 898-904, 1995.
- MANIGLIA, J. V.; PONTES, P. A. L.; SOARES, H. L. Fine needle aspiration biopsy of thyroid solitary nodules. **Rev. Bras. de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 7-9, 1992.
- MANNHEIM, E. P. Die bedeutung der tumorpunktion fur tumordiagnose. **Z. Krebsforsch**, Berlin, v. 34, p. 574-593, 1931.
- MARTIN, H. E.; ELLIS, E. B. Biopsy by needle puncture and aspiration. **Ann. Surg.**, New York, v. 92, p. 169-181, 1930.
- MASINI-REPISO, A. M.; CABANILLAS, A.M.; BONATERRA, M.; COLEONI, A. H. Dissociation of thyrotropin-dependent enzyme activities, reduced iodide transport, and preserved iodide organification in nonfunctioning thyroid adenoma and multinodular goiter. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 79, p. 39-44, 1994.
- MATSUYAMA, T.; TAKEICHI, N.; OKAMOTO, H.; MORI, M.; HARUTA, R.; DOHI, K. Differential diagnosis of nodular goiter by means of aspiration biopsy cytology : results in recent five years. **Hiroshima J. Med. Sci.**, Hiroshima, v. 36, n. 3, p. 271 - 276, 1987.
- MAXWELL, J. G.; SCALLION, R. R.; WHITE, W. C.; KOTWALL, C. A.; POLLOCK, H.; COVINGTON, D. L.; CHURCHILL, M. P. Fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery in the community hospital. **Am. J. Surg.**, Newton, v. 172, p. 529 - 535, 1996.
- MAZZAFERRI, E. L. Thyroid cancer and Graves disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 70, p. 826-829, 1990.

- _____. Thyroid cancer in thyroid nodules : finding a needle in the haystack. **Am. J. Med.**, Newton, v. 93, p. 359-362, 1992. Editorial.
- _____. Management of a solitary thyroid nodule. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 328, n. 8, p. 553-558, 1993.
- MAZZAFERRI, E. L.; DE LOS SANTOS, E. T.; ROFAGHA-KEYHANI, S. Solitary thyroid nodule : diagnosis and management. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 72, n. 5, p. 1177-1211, Sept. 1988.
- MACDONALD, L.; YAZDI, H. M. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland : a diagnostic dilemma. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 40, n. 3, p. 423-428, 1996.
- MARTON, K. I.; SOX JR., H. C.; KRUPP, J. R. Involuntary weight loss : diagnostic and prognostic significance. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 95, p. 568-574, 1981.
- MCCALL, A.; JAROSZ, H.; LAWRENCE, A. M.; PALOYAN, E. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. **Surgery**, St. Louis, v. 100, n. 6, p. 1128-1132, 1986.
- MCCONAHEY, W. M.; HAY, I. D.; WOOLNER, L. B.; VAN HEERDEN, J. A.; TAYLOR, W. F. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970 : initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 61, n. 12, p. 978-996, 1986.
- MEDEIROS NETO, G.; KNOBEL, M. Hipotireoidismo. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo : Roca, 1992. p. 308-329.
- MEKO, J. B.; NORTON, J. A. Large cystic/solid thyroid nodules : a potencial false-negative fine-needle aspiration. **Surgery**, St. Louis, v. 118, n. 6, p. 996-1004, 1995.
- MERCHANT, W. J.; THOMAS, S. M.; COPPEN, M. J.; PRENTICE, M. G. The role of thyroid fine needle aspiration (FNA) cytology in a district general hospital setting. **Cytopathology**, Oxford, v. 6, p. 409 - 418, 1995.
- MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica** : com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. São Paulo : EPU, 1980. 277p.
- MILLER, J. M. Evaluation of thyroid nodules : accent on needle biopsy. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 69, n. 5, p. 1063-1077, 1985.
- _____. Introduction. In: KINI, S. R. **Guides to clinical aspiration biopsy : thyroid**. New York : Igaku-Shoin, 1987. cap. 1, 1-3.
- MILLER, J. M.; ABELE, J. S.; GREENSPAN, F. S. Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **West J. Med.**, San Francisco, v. 134, p. 198-205, 1981.

- MILLER, J. M.; HAMBURGER, J. I.; KINI, S. R. Diagnosis of thyroid nodules : use of fine-needle aspiration and needle biopsy. **JAMA**, Chicago, v. 241, p. 481-486, 1979.
- MILLER, J. M.; KINI, S. R.; HAMBURGER, J. I. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. **Cancer**, Philadelphia, v. 55, p. 2812-2817, 1985.
- MOLINS, L.; CAÑADELL, A. M.; RODRÍGUEZ-MÉNDEZ, F.; GALOFRÉ, M. Punción-aspiración com aguja fina de los nódulos tiroideos solitarios: evaluación a los cinco años. **Med. Clin.**, Barcelona, v. 89, n. 10, p. 401-404, 1987.
- MOLITCH, M. E.; BECK, J. R.; DREISMAN, M.; GOTTLIEB, J. E.; PAUKER, S. G. The cold thyroid nodule : an analysis of diagnostic and therapeutic options. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 5, p. 185-199, 1984.
- MONZANI, F.; CARACCIO, N.; GOLETTI, O.; LIPPOLIS, P. V.; CASOLARO, A.; DELGUERRA, P.; CALVINA, E.; MICCOLI, P. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hiperfunctioning thyroid nodules : a study of 117 patients. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 46, n. 1, p. 9 - 15, Jan. 1997.
- MORAYATI, S. J.; FREITAS, J. E. Guiding thyroid nodule management by fine-needle aspiration. **Fam. Pract. Res. J.**, New York, v. 11, n. 4, p. 379-386, 1991.
- MORENO, J. M. L. La Biopsia por puncion aspirativa en la enfermedad nodular del tiroides **Rev. Med. Chil.**, Santiago, v. 115, p. 148-149, 1987. Editorial.
- MOROSINI, P. P.; FILIPPONI, S.; MANCINI, V.; TACCALITI, A.; SIMONELLA, G.; FERRETTI, M.; GUSELLA, P.; VECCHI, A. Valutazione del ruolo della ripetizione dell'agoaspirato nella diagnosi e follow-up del nodulo tiroideo. **Minerva Endocrinol.**, Turin, v. 21, n. 2, p. 59-62, 1996.
- MORTENSEN, J. D.; WOLLNER, L. B.; BENNETT, W. A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 15, p. 1270-1280, 1955.
- MOWSCHENSON, P. M.; HODIN, R. A.; WANG, H. H.; UPTON, M.; SILEN, W. Fine-needle aspiration of normal thyroid tissue may result in the misdiagnosis of microfollicular lesions. **Surgery**, St. Louis, v. 116, n. 6, p. 1006-1009, 1994.
- MYREN, J.; SIVERTSSEN, E. Thin-needle biopsy of the thyroid gland in the diagnosis of thyrotoxicosis. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 39, p. 431-438, 1962.
- NGUYEN, G.K., GINSBERG, J., CROCKFORD, P. M., VILLANUEVA, R. R. Hashimoto's thyroiditis : cytodiagnostic accuracy and pitfalls. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 16, n. 6, p. 531-536, Jun. 1997.

- NICCOLI, P.; WION-BARBOT, N.; CARON, P.; HENRY, J-F.; DE MICCO, C.; SAINT ANDRE, J-P.; BIGORGNE, J-C.; MODIGLIANI, E; CONTE-DEVOLX, B. Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 82, n. 2, p. 388-341, 1997.
- NICOLAU, W. Tirotoxicose. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo : Roca, 1992. p. 330-403.
- NILSSON, L. R.; PERSSON, P. S. Cytological aspiration biopsy in adolescent goitre. **Acta Paediatr. Scand.**, Stockholm, v. 53, p. 333-338, 1964.
- NISHIYAMA, R. H.; BIGOS, T.; GOLDFARB, W. B.; FLYNN, S. D.; TAXIARCHIS, L. N. The efficacy of simultaneous fine-needle aspiration and large-needle biopsy of the thyroid gland. **Surgery**, St. Louis, v. 100, n. 6, p. 1133-1141, Dec. 1986.
- NORTON, L. W.; WANGENSTEEN, S. L.; DAVIS, J. R.; PAPLANUS, S. H.; WERNER, S. C. Utility of thyroid aspiration biopsy. **Surgery**, St. Louis, v. 92, p. 700-705, 1982.
- NOVELLINO, P.; BASÍLIO DE OLIVEIRA, C. A.; ROSSI, J.; VICTOR JUNIOR, A. F. Punção aspirativa com agulha fina nas tireoideopatias : indicações - técnica - complicações. **Arq. Bras. Med.**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 2, p. 65-66, 1982.
- OERTEL, Y. C. A pathologist's comments on diagnosis of thyroid nodules by fine needle aspiration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 80, n. 4, p. 1467-1468, 1995. Letter.
- _____. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 69-91, 1996.
- OKAMOTO, T.; YAMASHITA, T.; HARASAMA, A.; KANAMURO, T.; AIBA, M.; KAWAKAMI, M.; ITO, Y.; MURAKAMI, M.; FUJIMOTO, Y.; OBARA, T. Test performances of three diagnostic procedures in evaluating thyroid nodules : physical examination, ultrasonography and fine needle aspiration cytology. **Endocr. J.**, Hants, v. 41, n. 3, p. 243-247, 1994.
- OLAVARRIETA, J. L.; ARCIA, M.; VAZQUEZ, J. C.; TORRES, J. R. Nódulo frío y carcinoma del tiroides. **Centro Médico**, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 42-45, 1992.
- ONGPHIPHADHANAKUL, B.; RAJATANAVIN, R.; CHIEMCHANYA, S.; CHAILURKIT, L.; KONGSUKSAI, A.; AYUTHYA, W. I. Systematic inclusion of clinical and laboratory data improves diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in solitary thyroid nodules. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 126, p. 233-237, 1992.
- ORELL, S. R.; STERRET, G. F.; WALTERS, M. N-I.; WHITAKER, D. **Manual and atlas of fine needle aspiration cytology**. 2 ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992. cap.1, p. 1-6. (a)

- _____. _____. 2 ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992. cap.2, p. 7-23. (b)
- _____. _____. 2 ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992. cap.6, p. 95-128. (c)
- PACINI, F.; FONTANELLI, M.; FUGAZZOLA, L.; ELISEI, R.; ROMEI, C.; DI COSCIO, G.; MICCOLI, P.; PINCHERA, A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 78, n. 4, p. 826-829, 1994.
- PARKER, S. L.; TONG, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P. A. Cancer statistics, 1996. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v. 65, p. 5-27, 1996.
- PELIZZO, M. R.; PIOTTO, A.; RUBELLO, D.; CASARA, D.; FASSINA, A.; BUSNARDO, B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. **Tumori**, Milano, v. 76, p. 255-257, 1990.
- PEPPER, G. M.; 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.**, v. 149, p. 594-596, 1989.
- PEREZ, J. A. P.; PISANO, R. O.; KINAST, C. C.; VALENCIA, V. S.; ARANEDA, M. Z.; MERA, M. E. K. Citología por puncion aspirativa en el bocio uninodular eutiroideo. **Rev. Med. Chil.**, Santiago, v. 119, p. 158-163, 1991.
- PERSSON, P. S. Cytodiagnosis of thyroiditis. **Acta Med. Scand.**, Stockolm, p. 483, 1967. Supplement.
- PIAGGIO BLANCO, R. A.; PASEYRO, P.; GROSSO, O. F. El citograma tiroideo : su interes clinico. **Arch. Urug. Med.**, Montevideo, v. 32, p. 81-98, 1948.
- PINTO, R. G. W.; COUTO, F.; MANDREKER, S. Infarction after fine needle aspiration : a report of four cases. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 40, p. 739-741, 1996.
- PIRAÍNO, P. N.; IBARRA, A. V.; ARROYO, A. P.; PUMARINO, H. C.; BARSBY, F. H. Punction y citologia tiroidea : correlacion cito-histologica en 136 pacientes operados de bocio nodular. **Rev. Med. Chil.**, Santiago, v. 120, p. 886-892, 1992.
- PIROMALLI, D.; MARTELLI, G.; DEL PRATO, I.; COLLINI, P.; PILOTTI, S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules : analysis of 795 consecutive cases. **J. Surg. Oncol.**, New York, v. 50, p. 247-250, 1992.
- PRETORIUS, H. T.; KATIKINENI, M.; KINSELLA, T. J.; BARSKY, S. H.; BRENNAN, M. F.; CHU, E. W.; ROBBINS, J. Thyroid nodules after high-dose external radiotherapy: fine needle aspiration cytology in diagnosis and management. **JAMA**, Chicago, v. 247, p. 3217-3220, 1982.

- PRICE, R.; HORVATH, K.; MOORE JR, F. D. Surgery for solitary thyroid nodules : assessment of methods to select patients at low risk for unsuspected malignancy in the unaffected lobe and the possible utility of preoperative thyroid ultrasound. **Thyroid**, Boston, v. 3, n. 2, p. 87-92, 1993.
- PSARRAS, A.; PAPADOPOULOS, S. N.; LIVADAS, D.; PHARMAKIOTIS, A. D.; KOUTRAS, D. A. The single thyroid nodule. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 59, n. 7, p. 545-548, 1972.
- RALLISON, M. L.; DOBYNS, B.; MEIKLE, A. W.; BISHOP, M.; LYON, J. L.; STEVENS, Natural history of thyroid abnormalities : prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. **Am. J. Med.**, Newton, v. 91, p. 363 - 370, 1991.
- RAMACCIOTTI, C. E.; PRETORIUS, H. T.; CHU, E. W.; BARSKY, S. H.; BRENNAN, M. F.; ROBBINS, J. Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **Arch. Inter. Med.**, Chicago, v. 144, p. 1169-1173, 1984.
- RAVINSKY, E.; SAFNECK, J. R. Differentiation of Hashimoto's thyroiditis from thyroid neoplasms in fine needle aspirates. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 32, n. 6, p. 854-861, 1988.
- _____. Fine needle aspirates of follicular lesions of the thyroid gland : the intermediate-type smear. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 34, n. 6, p. 813-820, 1990.
- REEVE, T. S.; DELBRIDGE, L.; CRUMMER, P. *et al.* Conservative management of thyroid nodules following a "benign" fine needle biopsy : a five year follow up study. In: GENERAL SCIENTIFIC MEETING, ROYAL AUSTRALASIAN COLLEGE OF SURGEONS, 1992, Sydney. Abstract.
- REEVE, T. S.; DELBRIDGE, L.; SLOAN, D.; CRUMMER, P. The impact of fine-needle aspiration biopsy on surgery for single thyroid nodules. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 145, n. 7, p. 308-311, 1986.
- RIDGWAY, E. C. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 74, n. 2, p. 231-235, 1992.
- RIEU, M.; LAME, M. C.; RICHARD, A.; LISSAK, B.; SAMBORT, B.; VUONG-NGOC, P.; BERROD, J-L.; FOMBEUR, J-P. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma : the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 42, p. 453-460, 1995.
- ROGERS, W. F.; ASPER, S. P.; WILLIAMS, R. H. Clinical significance of malignant neoplasms of the thyroid gland. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 237, p. 569-576, 1947.
- ROHDE, L.; ZETTLER, C. G.; SCHOLL, J. G.; CORAL, R. Estudo citológico em nódulos da tireóide por biópsia de aspiração. **Rev. Col. Bras. Cirurg.**, Rio de Janeiro, v. 11, p. 65-67, 1984.

- ROJESKI, M. T.; GHARIB, H. Nodular thyroid disease : evaluation and management. *N. Eng. J. Med.*, Boston, v. 313, n. 7, p. 428-434, 1985.
- ROLLA, A. R. Thyroid nodules in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.*, Philadelphia, v. 11, n. 2, p. 259-269, May 1995.
- ROMALDINI, J. H. Nódulos de tiróide : importância da punção aspirativa da tiróide na relação custo-benefício. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. II, 1993. Editorial.
- ROSEN, I. B.; PALMER, J. A.; BAIN, J.; STRAWBRIDGE, H.; WALFISH, P. G. Efficacy of needle biopsy in postradiation thyroid disease. *Surgery*, St. Louis, v. 94, n. 6, p. 1002-1007, 1983.
- ROSEN, I. B.; WALLACE, C.; STRAWBRIDGE, H. G.; WALFISH, P. G. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery*, St. Louis, v. 90, n. 4, p. 747-756, 1981.
- ROSS, D. S. Monitoring L-thyroxine therapy : lessons from the effects of L-thyroxine on bone density. *Am. J. Med.*, Newton, v. 91, p. 1-4, July 1991. Editorial.
- SANDERS, L. E.; ROSSI, R.; HARBOLDT, S.; SELDIN, S. E.; DUGAN, J. Manejo de la patologia tiroidea : utilidad y limitaciones de la biopsia percutanea con aguja fina y de la biopsia rapida. *Rev. Med. Chil.*, Santiago, v. 124, n. 6, p. 688-93, June 1996.
- SANTAMARÍA SANDI, J.; GARCÍA RIEGO, A.; CUIÑAS PÁRAMO, C.; VÁZQUEZ GARCÍA, J. A. Valor de la punción-aspiración en el seguimiento del nódulo tiroideo. *Endocrinología*, Barcelona, v. 36, n. 8, p. 327-329, 1989.
- SANTOS, J. E. C.; LEIMAN, G. Nonaspiration fine needle cytology : application of a new technique to nodular thyroid disease. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 32, n. 3, p. 353-356, 1988.
- SARDA, A. K.; BAL, S.; GUPTA, D.; KAPUR, M. M. Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration. *Surgery*, St. Louis, v.103, n.5, p.593-596, 1988.
- SARDA, A. K.; GUPTA, A.; JAIN, P. K.; PRASAD, S. Management options for solitary thyroid nodules in an endemic goitrous area. *Postgrad. Med. J.*, London, v. 73, n. 863, p. 560-564, 1997.
- SARNE, D. H.; SCHNEIDER, A. B. Evaluation and management of patients exposed to childhood head and neck irradiation. *The Endocrinologist*, Baltimore, v. 5, p. 304-307, 1995.
- SASSI, I.; MANGILI, F.; SIRONI, M.; FRESCHI, M.; CANTABONI, A. Morphometric evaluation of fine needle biopsy of single thyroid nodules. *Pathol. Res. Pract.*, Stuttgart, v. 185, p. 722-725, 1989.

- SAWIN, C.T.; GELLER, A.; WOLF, P. A.; BELANGER, A. J.; BAKER, E.; BACHARACH, P.; WILSON, P. W.; BENJAMIN, E. J.; D'AGOSTINO, R. B. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 331, n. 19, p. 1259-1252, 1994.
- SCHLINKERT, R. T.; VAN HEERDEN, J. A.; GOELLNER, J. R.; GHARIB, H. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin. Proc.*, Rochester, v. 72, n. 10, p. 913-916, 1997.
- SCHMID, K. W.; HOFSTÄDTER, F.; PROPST JUNIOR, A.; LADURNER, D.; ZECHMANN, W. A fourteen year practice with the fine needle aspiration biopsy of the thyroid in an endemic area. *Pathol. Res. Pract.*, Stuttgart, v. 181, p. 308-310, 1986.
- SCHÜRCH, M.; PETER, H. J.; GERBER, H.; STUDER, H. Cold follicles in a multinodular human goiter arise partly from a failing iodide pump and partly from deficient iodine organification. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Baltimore, v. 71, n. 5, p. 1224-1229, 1990.
- SCHWARTZ, A. E.; NIEBURGS, H. E.; DAVIES, T. F.; GILBERT, P. L.; FRIEDMAN, E. W. The place of fine needle biopsy in the diagnosis of nodules of the thyroid. *Surg. Gynecol. Obstet.*, Chicago, v.155, p. 54-58, 1982.
- SERINI, G.; TRUSOLINO, L.; SAGGIORATO, E.; CREMONA, O.; DE ROSSI, M.; ANGELI, A.; ORLANDI, F.; MARCHISIO, P. C. Changes in integrin and E-cadherin expression in neoplastic versus normal thyroid tissue. *J. Natl. Cancer Inst.*, Bethesda, v. 88, n. 7, p. 442-449, 1996.
- SESSIONS, R. B.; DAVIDSON, B. J. Thyroid cancer. *Med. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 77, n. 3, p. 517-38, May 1993.
- SHIMAOKA, K.; BADILLO, J.; SOKAL, J. E.; MARCHETTA, F. C. Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. *JAMA*, Chicago, v. 181, n. 3, p. 179-185, 1962.
- SHULKIN, B. L.; SHAPIRO, B. The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 523-543 Sept. 1990.
- SIDAWY, M. K.; DEL VECCHIO, D. M.; KNOLL, S. M. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer (Cancer Cytopathology)*, New Jersey, v. 81, n. 4, p. 253-259, Aug. 25, 1997.
- SILVA, G. N.; SABA, L. M. B.; SOARES, F.A.; MATTOS, M. C. I.; VITA, D. G.; MARQUES, L. A. Citologia aspirativa de tiróide por agulha fina: estudo morfológico em peças cirúrgicas. *Acta Oncol. Bras.*, São Paulo, v. 6, p. 103-110, 1986.
- SILVERMAN, J. F.; WEST, R. L.; FINLEY, J. L.; LARKIN, E. W.; PARK, K.; SWANSON, M. S.; FORE, W. W. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer*, Philadelphia, v. 57, p. 1164-1170, 1986.

SINGER, P. A. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. **Otolaryngol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 577-591, Aug. 1996.

SINGER, P. A.; COOPER, D. S.; DANIELS, G. H.; LADENSON, P. W.; GREENSPAN, F. S.; LEVY, E. G.; BRAVERMAN, L. E.; CLARK, O. H.; MCDUGALL, I. R.; AIN, K. V.; DORFMAN, S. G. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 156, p. 2165 - 2172, 1996.

SMEDS, S.; MADSEN, M.; RÜTER, A.; LENNQUIST, S. Evaluation of preoperative diagnosis and surgical management of thyroid tumours. **Acta Chir. Scand.**, Stockholm, v. 150, p. 513-519, 1984.

SMITH, I. H.; FISHER, J. H.; LOTT, J. S.; THOMSON, D. H. The cytological diagnosis of solid tumours by small needle aspiration and its influence on cancer clinic practice. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v. 80, n. 11, p. 855-860, 1959.

SOARES, P.; SOBRINHO-SIMÕES, M. Recent advances in cytometry, cytogenetics and molecular genetics of thyroid tumours and tumour-like lesions. **Pathol. Res. Pract.**, Stuttgart, v. 191, p. 304-317, 1995.

SÖDERSTRÖM, N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. **Acta Med. Scand.**, Stockholm, v. 144, p. 236-244, 1952.

SOLOMON, B. L.; WARTOFSKY, L.; BURMAN, K. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 81, n. 1, p. 333-339, 1996.

SOLOMON, D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. **Thyroid Today**, Minneapolis, v. 16, n. 3, p. 1-9, 1993.

STALL, G. M.; HARRIS, S.; SOKOLL, L. J.; DAWSON-HUGHES, B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 113, n. 4, p. 265-269, 1990.

STEWART, F. W. The diagnosis of tumors by aspiration. **Am. J. Pathol.**, New York, v. 9, p. 801-812, 1933.

STUDER, H.; GERBER, H.; ZBAEREN, J.; PETER, H-J. Histomorphological and immunohistochemical evidence that human nodular goiters grow by episodic replication of multiple clusters of thyroid follicular cells. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 75, n.4, p. 1151-1158, 1992.

STUDER, H.; PETER, H. J.; GERBER, H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 10, p. 125-135, 1989.

- SUEN, K. C. How does one separate cellular follicular lesions of the thyroid by fine-needle aspiration biopsy?. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 4, p. 78-81, 1988.
- SUEN, K. C.; QUENVILLE, N. F. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a study of 304 cases. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 36, p. 1036-1045, 1983.
- SZABOLCS, I.; KASZÁS, I.; DOHÁN, O.; GÓTH, M.; KOVÁCS, L.; SZILÁGYI, G. Diagnosis from thyroid aspirates: is the cytopathologist handicapped if not fully informed about the patient?. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 41, n. 3, p. 683-686, 1997.
- TAKASHIMA, S.; FUKUDA, H.; KOBAYASHI, T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. **J. Clin. Ultrasound**, New York, v. 22, n. 9, p. 535-542, Nov./Dez. 1994.
- TAL, A. Cold thyroid nodule: predictive value of fine needle aspiration biopsy at surgery. **J. Tenn. Med. Assoc.**, Nashville, v. 85, n. 8, p. 369-71, Aug. 1992.
- TAN, G. H.; GHARIB, H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 126, n. 3, p. 226 - 231, Feb. 1997.
- TAN, G. H.; GHARIB, H.; READING, C. C. Comparison between palpation and ultrasonography. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 155, p. 2418-2423, Dec. 1995.
- TANI, E.; SKOOG, L. Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoid lesions of the thyroid gland. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 33, p. 48-52, 1989.
- TEUSCHER, J.; PETER, H-J.; GERBER, H.; BERCHTOLD, R.; STUDER, H. Pathogenesis of nodular goiter and its implications for surgical management. **Surgery**, St. Louis, v. 103, n.1, p. 87-93, Jan. 1988.
- THE PAPANICOLAOU SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY TASK FORCE ON STANDARDS OF PRACTICE. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine needle aspiration specimens from thyroid nodules. **Mod. Pathol.**, Baltimore, v. 9, p. 710-715, 1996.
- TOMIMORI, E.; PEDRINOLA, F.; CAVALIERE, H.; KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. **Thyroid**, New York, v. 5, n. 4, p. 273-276, 1995.
- TSUNG, J. S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. **Indiana Med.**, Indianapolis, v. 81, n. 8, p. 701 - 705, 1988.
- TUNG, C-C.; CHANG, T-C.; HSIEH, H-C. Value of immunoperoxidase staining of thyroglobulin in fine needle aspiration cytology of thyroid diseases. **Acta Cytol.**, St Louis, v. 39, n. 3, p. 396-401, 1995.

- TYLER, D. S.; WINCHESTER, D. J.; CARAWAY, N. P.; HICKEY, R. C.; EVANS, D. B. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery*, St. Louis, v. 116, n. 6, p. 1054-1060, 1994.
- VAN HERLE, A. J.; RICH, P.; LJUNG, B-M. E.; ASHCRAFT, M. W.; SOLOMON, D. H.; KEELER, E. B. The thyroid nodule. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 96, n. 2, p. 221-232, 1982.
- VANDER, J. B.; GASTON, E. A.; DAWBER, T. R. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 69, n. 3, p. 537-540, 1968.
- VASSALLO, E. C.; ACCETTA, P.; CHAVES, M. C. D. C. M.; RONAY, A.G. S.; LOPES, A. S. Estudo comparativo entre a punção aspirativa com agulha fina e a punção biópsia com agulha de Menghini no diagnóstico da patologia de tiróide. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 138 - 142, 1997.
- VOJVODICH, S. M.; BALLAGH, R. H.; CRAMER, H.; LAMPE, H. B. Accuracy of fine needle aspiration in the pre-operative diagnosis of thyroid neoplasia. *J. Otolaryngol.*, Toronto, v. 23, n. 5, p. 360 - 365, 1994.
- WALFISH, P. G.; HAZANI, E.; STRAWBRIDGE, H. T. G.; MISKIN, M.; ROSEN, I. B. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 270-274, Sept. 1977.
- WANG, C.; VICKERY JUNIOR, A. L.; MALOOF, F. Needle biopsy of the thyroid. *Surg. Gynecol. Obstet.*, Chicago, v. 143, p. 365-368, Sept. 1976.
- WARD, L. S.; CARNEIRO, M. C.; TOLEDO, A. J. O.; FURLANETTO, R. P.; MACIEL, R. M. B. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tiróide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 18-22, 1993.
- WARTOFSKY, L. Levothyroxine therapy and osteoporosis: an end to the controversy?. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 155, p. 1130-1131, 1995. Commentary.
- WEISS, M.; BARUCH, A.; KEYDAR, I.; WRESCHNER, D. H. Preoperative diagnosis of thyroid papillary carcinoma by reverse transcriptase polymerase chain reaction of the *mut1* gene. *Int. J. Cancer*, New York, v. 66, p. 55-59, 1996.
- WIERSINGA, W. M. Is repeated fine-needle aspiration cytology indicated in (benign) thyroid nodules?. *Eur. J. Endocrinol.*, Oslo, v. 132, p. 661-662, 1995. Invited Commentary.

- WITTERICK, I. J.; ABEL, S. M.; HARTWICK, W.; MULLEN, B.; SALEM, S. Incidence and types of non-palpable thyroid nodules in thyroids removed for palpable disease. *J. Otolaryngol.*, Toronto, v. 22, n. 4, p. 294-300, 1993.
- WOEBER, K. A. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 75, n. 3, p. 357-363, June 1995.
- YAM, L. T. Immunocytochemistry of fine needle aspirates: a tactical approach. *Acta Cytol.*, St. Louis, v. 34, p. 789-796, 1990.
- YAO, Y. Thyroid nodules-benign or malignant?: diagnosis. *Postgrad. Med.*, Minneapolis, v. 61, n. 4, p. 65-70, 1977.
- YOUNES, N.; ROBINSON, B.; DELBRIDGE, L. The aetiology, investigation and management of surgical disorders of the thyroid gland. *Aust. N. Z. Surg.*, Victoria, v. 66, p. 481-490, 1996.
- ZEPPA, P.; ERRICO, M. E.; BOON, M. E.; VETRANI, A.; TRONCONE, G.; FULCINITI, F.; PALOMBINI, L. Application of plastic embedding to fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol.*, St Louis, v. 40, n. 4, p. 657-663, 1996.
- ZINGRILLO, M.; TORLONTANO, M.; GHIGGI, M. R.; D'ALOISO, L.; NIRCHIO, V.; BISCEGLIA, M.; LIUZZI, A. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid*, New York, v. 6, n. 5, p. 403-8, Oct. 1996.

Normas para apresentação de trabalhos e referências bibliográficas baseadas em:

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Biblioteca Central. **Normas para apresentação de trabalhos** : teses, dissertações e trabalhos acadêmicos. 5. ed. Curitiba : Ed. da UFPR, 1995.

_____. **Normas para apresentação de trabalhos** : referências bibliográficas. 5. ed. Curitiba : Ed. da UFPR, 1995.

ANEXOS

ANEXO 1 - UNIDADES DE ANÁLISE

- Paciente com nódulo tireóideo único ou dominante.
- Resultados citopatológicos obtidos através da PAF.

1 Variáveis (Primeira Visita) e Escores Utilizados na Análise

1.1 Sexo: M (1) / F (0).

1.2 Idade: Data Nascimento __/__/__. Idade: ____ anos.

Idade <20 e >60 (1) / Idade ≥ 20 e ≤ 60 anos (0).

1.3 Raça: Branca (2)/ Mulata (1)/ Negra (0).

1.4 Naturalidade:

Procedência:

Procedência (Segundo a divisão Microrregional Homogênea pelo IBGE):

- Grande Florianópolis (Florianópolis, Porto Belo, Tijucas, São João Batista, Biguaçu, São José, Palhoça, Santo Amaro da Imperatriz, São Bonifácio, Paulo Lopes, Garopaba.
- Outras cidades do Estado de Santa Catarina.
- Outros Estados/País.

1.5 História do nódulo:

1.5.1 Aparecimento: Mês / Ano.

≤ a 1 ano () / >1 a ≤ 5 anos / () >5 a ≤ 10 anos () / > 10 anos (). Codificação (dicotomizada): ≤ a 1 ano (1) / >1 ano (0).

1.5.2 Evolução: Gradual (0) / Acelerado (crescendo rápido desde que notado / cresceu rápido nos últimos 6 meses) (1).

1.6 Sintomas compressivos ou locais persistentes: Sim (1) / Não (0).

a) Disfagia: Sim (1) / Não (0).

b) Dor: Sim (1) / Não (0).

c) Disfonia: Sim (1) / Não (0).

d) Dispneia: Sim (1) / Não (0).

e) Tosse: Sim (1) / Não (0).

1.7 Sintomas gerais/disfunção glandular:

a) Sintomas gerais / constitucionais: Emagrecimento [redução de 5% do peso usual, durante um período de seis meses, de maneira rápida e sem causa aparente; ou perda de peso acentuada durante um curto período de tempo (MARTON, SOX JR. e KRUPP, 1981)], associado a fraqueza, cansaço e/ou anemia conhecida: Sim (1) / Não (0).

b) Hipofunção glandular (MEDEIROS NETO e KNOBEL, 1992): Sim / Não.

c) Hiperfunção glandular (NICOLAU, 1992): Sim / Não.

1.8 História de irradiação de cabeça ou cervical: Sim (1) / Não (0).

1.9 Doença tireóideia prévia: Sim / Não. Qual a doença ou características da doença no passado / operou a tireóide? Qual o resultado?: _____ . Doença tireóideia prévia maligna (1) / benigna (0).

1.10 História familiar de doença tireóideia maligna: Sim (1) / Não (0). Tipo histopatológico:

_____ .

1.11 Tratamento supressivo com hormônio tireóideo: (Fez / Faz): Sim () Não ().

1.12 Exame físico específico [tireóide / nódulo(s)] e da região cervical:

a) Número de nódulos e aspecto geral da glândula: _____

- b) Nódulo único em glândula normal (1).
- c) Nódulo único ou dominante em glândula aumentada ou irregular (0).
- d) Tamanho do nódulo (único ou o dominante): ____ cm (à palpação) - medida com régua flexível, considerando-se o maior diâmetro.
- e) Localização do nódulo (único ou o dominante): Lobo Direito / Esquerdo / Istmo.
- f) Características do nódulo (único ou o dominante): Fibroelástico , firme ou elástico (0) / Muito firme ou duro (pétreo) (1) / Móvel (0) / Aderido (1) / Superfície lisa (0) / Irregular (1) / Sinais flogísticos: Sim / Não.
- g) Linfonomegalia (única ou múltipla) muito firme e/ou aderida e/ou aderência suspeita: Sim (1) / Não (0).

1.13 Exame físico geral:

- a) Estado geral: Bom / Regular / Caquético.
- b) Sinais de hipofunção glandular (MEDEIROS NETO e KNOBEL, 1992): Sim / Não.
- c) Sinais de hiperfunção glandular (NICOLAU, 1992): Sim / Não.
- d) Sinais específicos: _____

1.14 Exames complementares:

1.14.1 Teste de função tireóidea: Data __/__/__. T3 total =__ T4 total =__

T4 livre =__ TSH =__. / Normal () / Hiperfunção () / Hipofunção ().

1.14.2 Dosagem (titulação) de anticorpos antitiróideos: Sim / Não. Data __/__/__.

a) Antitiroglobulina: Sim / Não. / Positivo / Negativo.

b) Antimicrosomal / Antiperoxidase: Sim / Não. / Positivo / Negativo.

1.14.3 Cintilografia de tireóide: Sim / Não. Data: __/__/__. Nódulo Frio / Morno / Quente.

1.14.4 Laringoscopia: Sim / Não. Data: __/__/__. Paralisia de cordas vocais: Sim / Não.

1.14.5 Evidência radiográfica de doença metastática /invasão local: Sim / Não. Data: __/__/__.

1.14.6 Ultrassonografia de tireóide: Sim / Não. Data: __/__/__.

Local do nódulo único ou dominante: lobo direito / esquerdo / istmo.

Características do nódulo (único ou dominante): _____.

- a) Nódulo único em glândula normal / ____ cm (nódulo).
- b) Nódulos múltiplos em glândula normal / ____ cm (nódulo dominante).
- c) Nódulo único em glândula aumentada / ____ cm (nódulo).
- d) Nódulos múltiplos em glândula aumentada / ____ cm (nódulo dominante).

1.15 Punção com Agulha Fina (Resultado Citopatológico):

Punção (PAF1): Data : __/__/__. Número do exame: _____.

Qualidade da amostra: Número de punções: ____.

Número de lâminas (total): ____.

Número de lâminas representativas: ____.

Bloco celular: Sim / Não / Representativo / Não representativo .

Laudo Descritivo: _____.

Diagnóstico Específico: _____.

Diagnóstico Categórico: Benigno / Maligno / Indeterminado / Insatisfatório.

Observações: _____.

2 Variáveis (Seguimento):

2.1 Sintomas locais: Sim / Não. Se “Sim” (data / quais sintomas):

- a) Diminuíram: _____.
- b) Aumentaram: _____.
- c) Apareceram: _____.
- d) Desapareceram: _____.

2.2 Sintomas gerais: Sim / Não. Se “Sim”: (quais sintomas _____).

2.3 Supressão hormonal: Fez: Sim / Não. Dose: _____ .Tempo: _____ . Uso:

- a) Regular (no mínimo 6 meses, com dose de levotiroxina sódica entre 150 a 300 ug/dia, dependendo do peso do paciente e do valor de TSH na vigência da dose supressiva).
- b) Irregular.

2.4 Exame físico do nódulo: Alterações: Sim / Não. Palpação: ____ (cm).

Se Sim: (anotar): _____.

a) Diminuiu (redução maior ou igual a 50% do seu maior diâmetro inicial).

b) Não alterou.

c) Aumentou (aumento maior do que 1 cm em seu maior diâmetro inicial).

2.5 Exame físico geral: Alterações: Sim / Não.

Se Sim: (anotar): _____.

2.6 Exames complementares:

2.6.1 Dosagem hormonal: Sim / Não. Data: __/__/__. Se Sim:

T3 total: ____ T4 total: ____ T4 livre : ____ TSH: ____.

2.6.2 Ultrassonografia de tiróide: Sim / Não. Data: __/__/__.

2.6.2.1 Medida do nódulo:

a) Nódulo único em glândula normal / ____ cm.

b) Nódulos múltiplos em glândula normal / ____ cm (nódulo dominante)

c) Nódulo único em glândula aumentada / ____ cm.

d) Nódulos múltiplos em glândula aumentada / ____ cm (nódulo dominante).

2.6.2.2 Alteração do nódulo:

a) O nódulo diminuiu (redução = ou > a 50% do valor inicial no maior diâmetro ou no diâmetro médio).

b) Não alterou.

c) Aumentou (aumento = ou > a 1 cm do valor inicial no maior diâmetro ou no diâmetro médio).

2.6.3 Demais exames: se necessário, segundo avaliação clínica do caso.

2.7 Punção com Agulha Fina (resultado citopatológico):

Punção (PAF2): Data : __/__/__. Número do exame:_____.

Qualidade da amostra: Número de punções:___.

Número de lâminas (total): ___.

Número de lâminas representativas: ___.

Bloco celular: Sim / Não. / Representativo / Não representativo.

Laudo Descritivo: _____.

Diagnóstico Específico: _____.

Diagnóstico Categórico: Benigno / Maligno / Indeterminado / Insatisfatório.

Observações: _____.

2.8 Diagnóstico HISTOPATOLÓGICO: Data: __/__/__. Número do exame_____.

Descrição: Macroscópica: _____.

Microscópica: _____.

Laudo Final: (do nódulo em questão): _____.

Laudo Complementar (acessório)/observações: _____.

A seguir, encontram-se as informações gerais sobre o nosso Hospital (Hospital Universitário Polidoro Ernani São Tiago da Universidade Federal de Santa Catarina).

INFORMAÇÕES GERAIS

1 CLASSIFICAÇÃO: HOSPITAL GERAL

2 CATEGORIA CONFORME FATOR DE INCENTIVO DE DESENVOLVIMENTO DE ENSINO E PESQUISA (FIDEPS): C (75%)

3 ÁREA FÍSICA	1994	1995
3.1 Total construída:	26.862,74 m ²	26.862,74 m ²
3.2 Interna a construir:	1.177,28 m ²	897,64 m ²
3.3 Interna em construção:	680,00 m ²	-
3.4 Pronta, não ocupada:	1.748,00 m ²	-
3.5 Pronta, ocupada:	23.196,74 m ²	25.965,08 m ²
3.6 Área interna, por pavimento.		
3.6.1 Sub-solo: 2.760,00 m ²		
3.6.2 1º Pavimento: 11.817,29 m ²		
3.6.3 2º Pavimento: 4.094,85 m ²		
3.6.4 3º Pavimento: 4.094,85 m ²		
3.6.5 4º Pavimento: 4.094,85 m ²		

4 Nº DE LEITOS EM FUNCIONAMENTO:

4.1 Clínica Médica:

Hematologia	11
Clinica Médica Geral	20
Pneumologia	12
Cardiologia	12
Reumatologia	02
Nefrologia	06
Endocrinologia	02
Gastroenterologia	10
Neurologia	08
Oncologia	02
Psiquiatria (a ser ativado).....	01
Isolamento	06
Total	92

4.2 Clínica Cirúrgica:

Cirurgia Geral	24
Cabeça e Pescoço	02
Buco-Maxilo-Facial	02
Ortopedia	04
Vascular	08
Urologia	08
Cirurgia Plástica	02
Cirurgia Torácica	02
Proctologia	08
Total	60

4.3 Pediatria:

Lactentes (0 - 01 ano)	16
Pré-escolar (01 -05 anos)	08
Escolar (05 - 14 anos)	06
Observação/Emergência	05
Total	35

4.4 Maternidade:

Obstetrícia.....	22
Neonatologia (Alojamento Conjunto).....	16
Neonatologia.....	8
UTI Neonatal.....	8
Total	54

4.5 Ginecologia: 7

4.6 UTI 06

4.7 Observação/Emergência (Adultos) 07

4.8 Unidade de Tratamento Dialítico 04

TOTAL GERAL **265**

**ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO TRABALHO PELA COMIS-
SÃO DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSI-
TÁRIO - UFSC**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA

Florianópolis , 14 de dezembro de 1994.

Ilma.Sra.

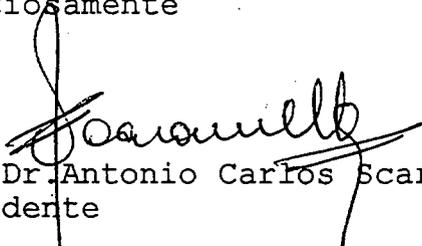
Dra.Maria Heloisa B. da Silva Canalli

Prezada colega

Tem este a finalidade de vos informar que o seu projeto de pesquisa intitulado - NÓDULO DE TIREÓIDE ; BIÓPSIA POR AGULHA FINA - , foi por esta Comissão analisado e , por não conter elementos que possam ferir o Código Brasileiro de Ética Médica , poderá ser realizado nas dependências do HU-UFSC , nos moldes propostos .

Na certeza dos bons resultados que deverão surgir em benefícios dos nossos pacientes , auguramos sucesso .

Atenciosamente



Prof.Dr. Antonio Carlos Scaramello
Presidente

ANEXO 3 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO NÓDULO DE TIRÓIDE

1- Nódulo colóide (adenomatoso)	5- Tiroidite
2- Adenoma tiróideo	5.1- Aguda
2.1- Adenoma Folicular	5.2- Subaguda
2.2- Adenoma de células de Hürthle	5.3- Crônica (Hashimoto)
3- Câncer de tiróide	6- Doença de Riedel
3.1- Primário	7- Doença de Graves
3.1.a- Papilar	8- Infecção
3.1.b- Folicular	8.1- Abscesso
3.1.c- de células de Hürthle	8.2- Tuberculose
3.1.d- Medular	9- Doença infiltrativa/granulomatosa
3.1.e- Anaplásico/indiferenciado	9.1- Sarcoidose
3.2- Invasão direta/metastática	9.2- Amiloidose
3.2.a- Renal	10- Anomalias do desenvolvimento
3.2.b- Mama	10.1- Hemiagenesia tiróidea
3.2.c- Pulmão	10.2- Cisto do ducto tiroglosso
3.2.d- Melanoma	10.3- Teratoma
3.2.e- Câncer do cólon	11- Estruturas cervicais que simulam nódulos tiróideos
3.2.f- Carcinoma gástrico	11.1- Vasos subclávios aberrantes
3.2.g- Carcinoma pancreático	11.2- Aneurisma de carótida
3.2.h- Tumores de cabeça e pescoço	11.3- Lipomas
3.2.i- Doença de Hodgkin	11.4- Hematoma extratiróideo
3.3- Linfoma de tiróide	11.5- Divertículo do esôfago
4- Cisto tiróideo	11.6- Cisto, adenoma ou adenocarci- noma de paratiróide
4.1- Cisto puro	
4.2- Cisto complexo	

ANEXO 4 - RESUMO DE ESTUDOS COM PAFc E COMPARAÇÃO HISTOPATOLÓGICA EM LESÕES TIRÓIDEAS (A)

Autores	Ano	País	N. de Aspirados	CITOPATOLOGIA (PAFc)			N. Malignos	Obs.	S (%)	FN (%)	FP (%)	Ac (%)		
				M (%)	B (%)	I (%)							Casos c/ Histo	E (%)
ABU-NEMA <i>et al.</i>	1987	Kuwait	124	6	72	22	0	124	8	a,c,m,##	88	12	0	99
AGRAWAL	1995	Índia	100	15	51	23	11	100	34	a,f,j,#	76	4	2	91
AKERMAN <i>et al.</i>	1985	Suécia	420	28	57	12	3	420	203	d,f,j,##	59	19	1	79
ALTAVILLA <i>et al.</i>	1990	Itália	2433*	1	78	5	16	257	49	a,f,i,#	71	6	0	95
ANDERSON e WEBB	1987	Reino Unido	681*	-	-	-	-	373	63	c,f,m,#	94	6	1	98
ASP <i>et al.</i>	1987	E.U.A.	155*	-	-	-	-	37	18	c,f,m,#	100	0	53	73
BACO <i>et al.</i>	1987	Porto Rico	54	-	-	-	-	34	5	c,f,m,#	80	20	36	67
BAPAT <i>et al.</i>	1992	Índia	65	5	95	-	-	65	4	f,i,#	75	2	0	98
BISI <i>et al.</i>	1992	Brasil	1925	-	-	-	9	g	-	g',##	95	<1	0	97
BURCH <i>et al.</i>	1996	E.U.A.	504*	3	57	9	31	125	31	c,f,m,#	80	20	27	75
CAPLAN <i>et al.</i>	1991	E.U.A.	502	5	53	23	19	185	64	a,f,i,#	80	19	4	88
											96			

ANEXO 4 - RESUMO DE ESTUDOS COM PAFc E COMPARAÇÃO HISTOPATOLÓGICA EM LESÕES TIRÓIDEAS (C)

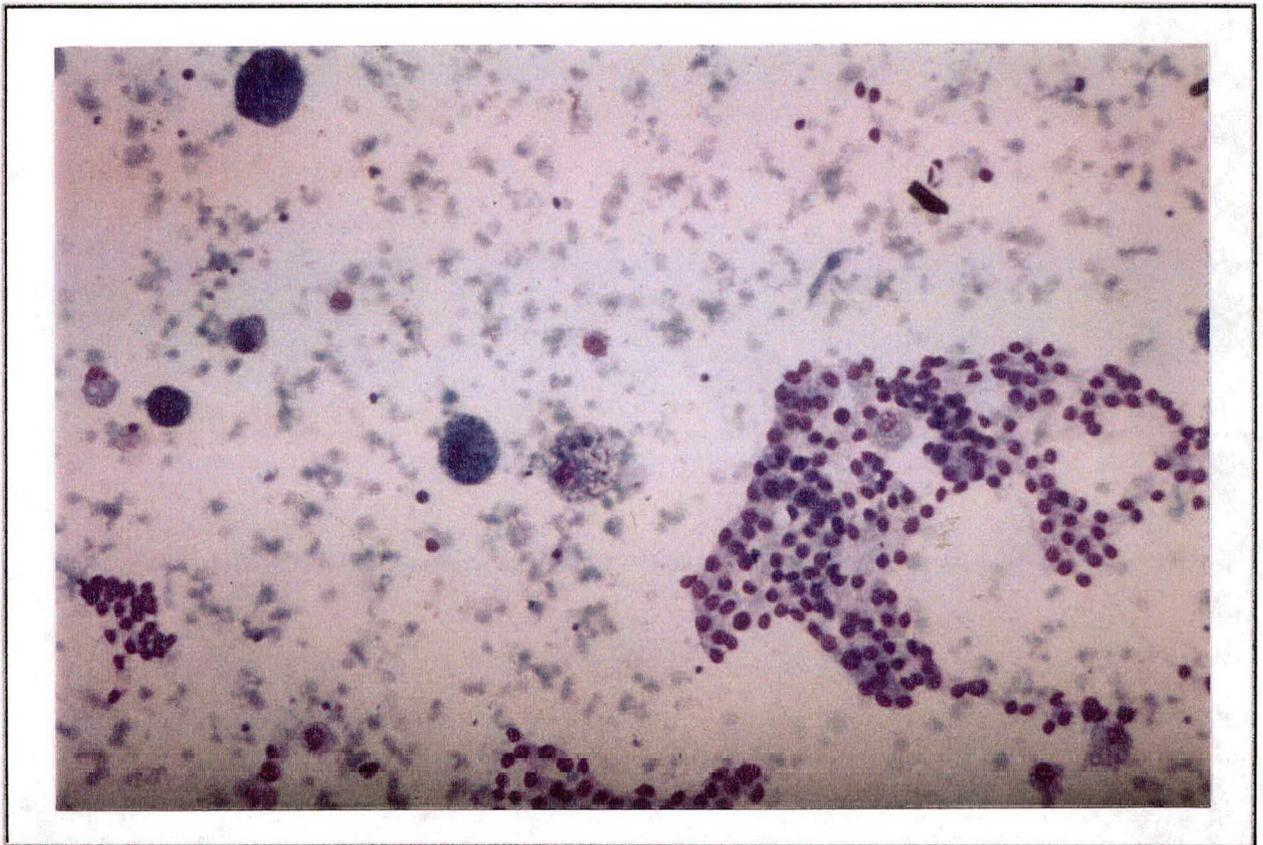
Autores	Ano	País	N. de Aspirados	CITOPATOLOGIA (PAFc)			N. Malignos	Obs.	S (%)		E (%)		
				M (%)	B (%)	I (%)			IS (%)	Histo	FN (%)	FP (%)	Ac (%)
HARSOULIS <i>et al.</i>	1986	Grécia	1100	-	-	-	213	37	c,f,k,##	89	3	17	94
HAWKINS <i>et al.</i>	1987	Espanha	1399	4	89	5	415	73	c,f,j,#	86	2	5	94
HOLLEMAN <i>et al.</i>	1995	Holanda	130*	7	61	21	53	20	c,f,m,#	84	16	48	65
HSU e BOEY	1987	China	555	-	-	-	555	111	h,j,##	81	5	<1	94
HUSSAIN <i>et al.</i>	1993	Reino Unido	108	4	68	9	87	14	c,f,m,#	86	14	10	90
KHAFAGI <i>et al.</i>	1988	Austrália	618	5	65	11	258	44	a,f,i,#	80	4	8	95
KLEMI <i>et al.</i>	1991	Finlândia	1054	-	-	-	194	28	c,f,i,###	68	3	0	90
LA ROSA <i>et al.</i>	1991	Itália	5605*	3	74	17	827	250	a,f,i,#	98	2	2	98
MANDREKER <i>et al.</i>	1995	Índia	2004*	1	78	8	238	31	e,i,#	82	5	8	91
MATSUYAMA <i>et al.</i>	1987	Japão	277	50	50	0	277	151	f,m,##	88	12	6	91
MAXWELL <i>et al.</i>	1996	E.U.A.	53	40	36	0c	20	3	c,j,#	67	5	5	90

Observações:

Todas as porcentagens foram arredondadas para número inteiro mais próximo. Para cálculo de S, E e Ac foram excluídas as PAFc insatisfatórias, exceto no estudo de AKERMAN *et al.* (1985).

- * = número de aspirados = aspirações multifocais ou repetidas no mesmo paciente foram contadas como aspirações separadas.
- a = Excluindo as PAFc indeterminadas (suspeitas) dos cálculos.
- b = Excluindo os casos com PAFc duvidosas ou insatisfatórias.
- c = Incluindo as PAFc indeterminadas (suspeitas) como positivas para malignidade.
- d = Incluindo as PAFc suspeitas como malignas; as indeterminadas, com atipias celulares e as insatisfatórias, como benignas.
- e = PAFc indeterminada (lesão folicular ou de cél. de Hürthle) como "verdadeiro positivo" tanto para Histo de adenoma ou adenocarcinoma (folicular ou de cél. de Hürthle).
- f = Adenomas na Histo como "verdadeiros" benignos.
- g = Realizam citodiagnóstico em "padrões celulares", sob abordagem histopatológica.
- g' = Cálculos estatísticos verificados pela Histo ou pela clínica (seguimento clínico).
- h = Citodiagnóstico sob abordagem histopatológica.
- i = Para cálculo dos FN e FP utilizou-se o total de PAFc benignas e malignas dos casos operados, respectivamente.
- j = Para cálculo dos FN e FP utilizou-se o número total de casos operados.
- k = Para cálculo dos FN e FP utilizou-se o total de PAFc benignas e malignas (incluindo as suspeitas) dos casos operados, respectivamente.
- l = Para cálculo dos FN e FP utilizou-se a série total de PAFc realizadas.
- m = Utilizando o IFN (1-sensibilidade) e IFP (1-especificidade).
- # = Ignoram os carcinomas ocultos.
- ## = Carcinomas ocultos como falsos negativos.
- ### = Excluem os carcinomas ocultos.

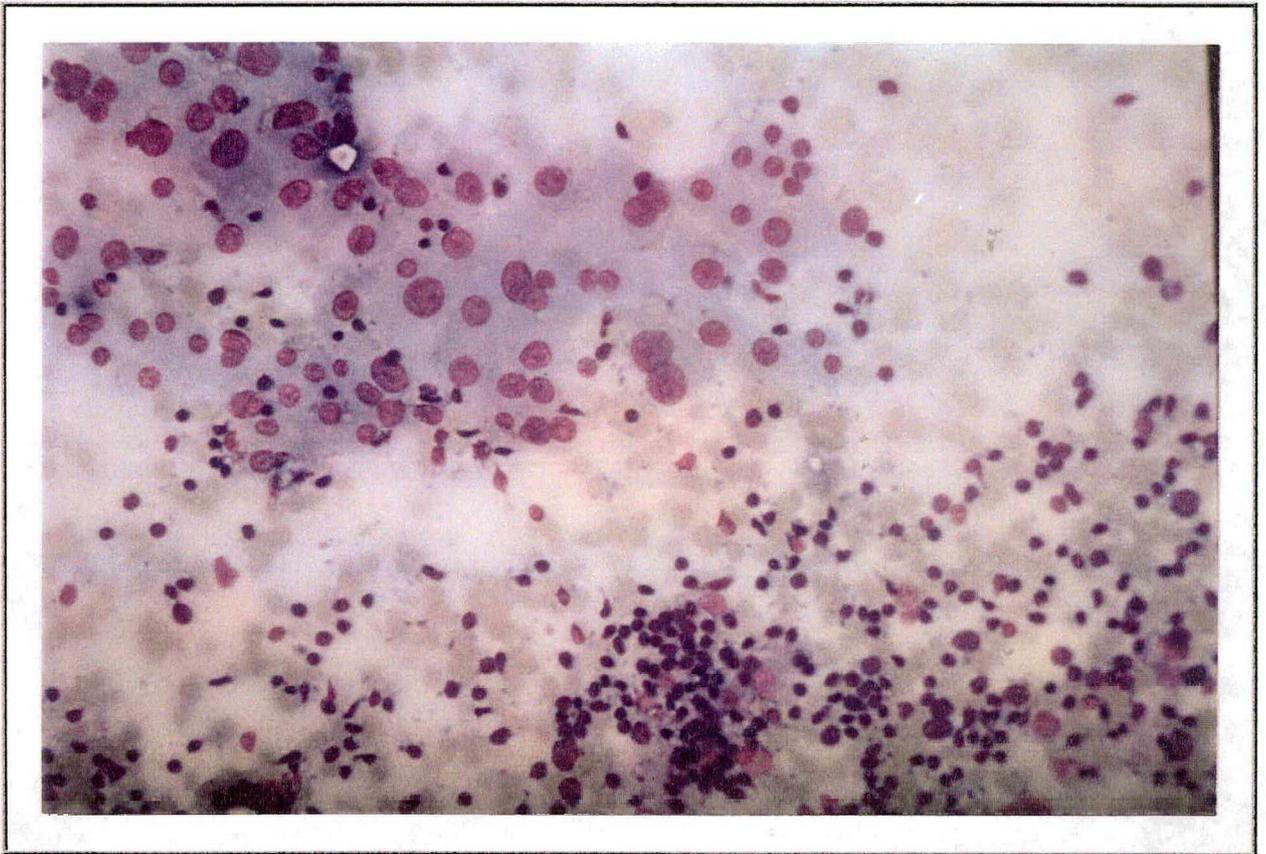
**ANEXO 5 – LÂMINAS DE CITOPATOLOGIA E DE BLOCOS
CELULARES – OBTIDAS PELA PAF - DE NÓDU-
LOS DE TIRÓIDE**



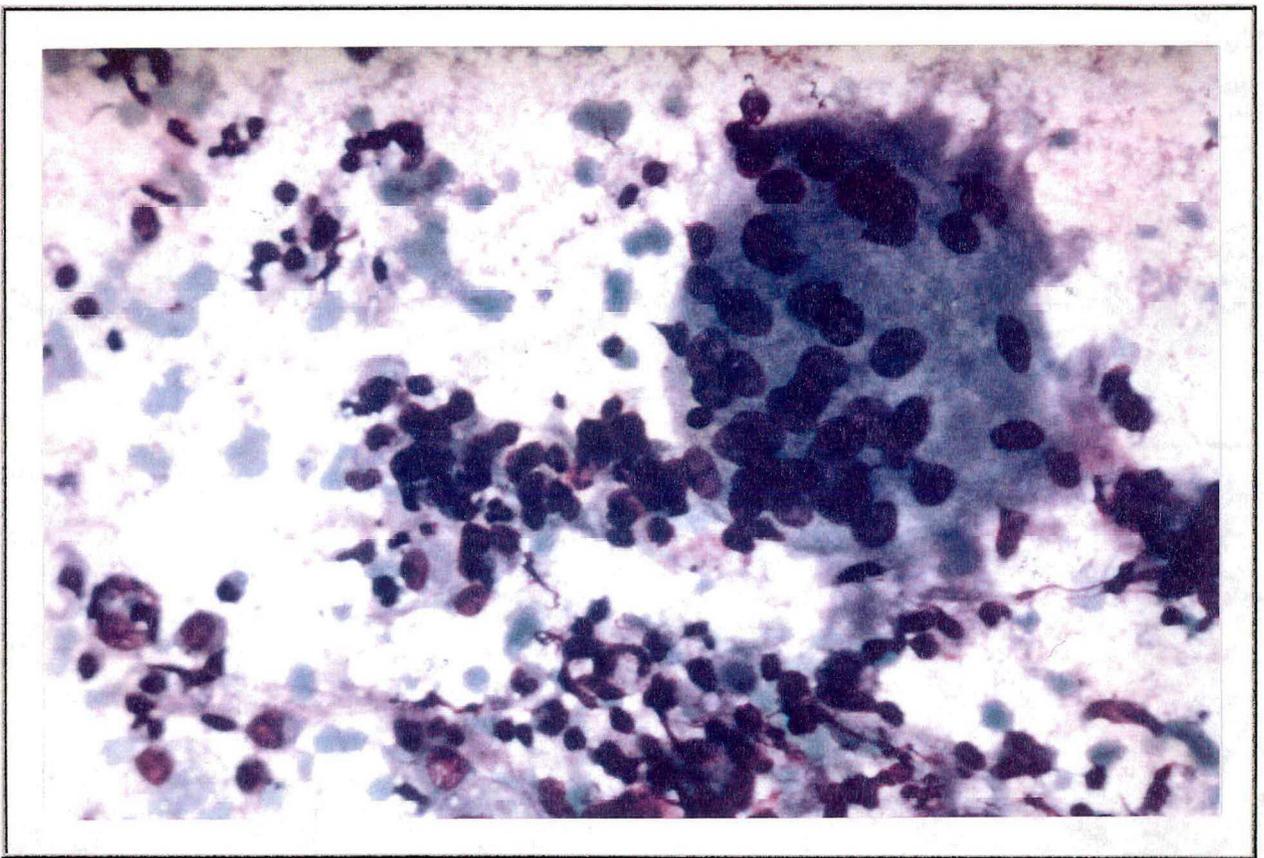
Lâmina 1 - Citopatologia (PAFc) do Bócio Colóide. Presença de células foliculares uniformes em meio a colóide (fundo) e macrófagos (M.G.G., 56x).



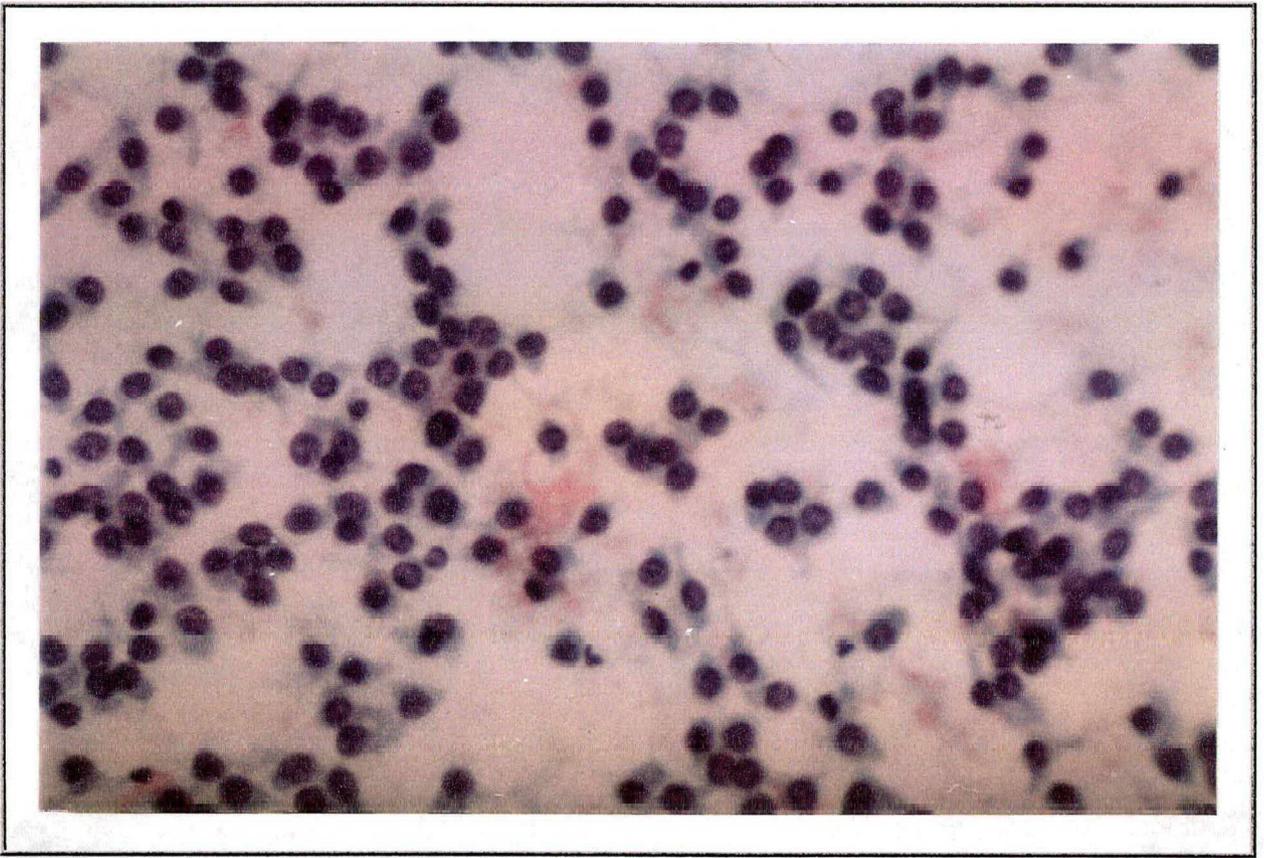
Lâmina 1A - Bloco Celular do Bócio Colóide. Folículos uniformes distendidos por colóide (H.E., 56x).



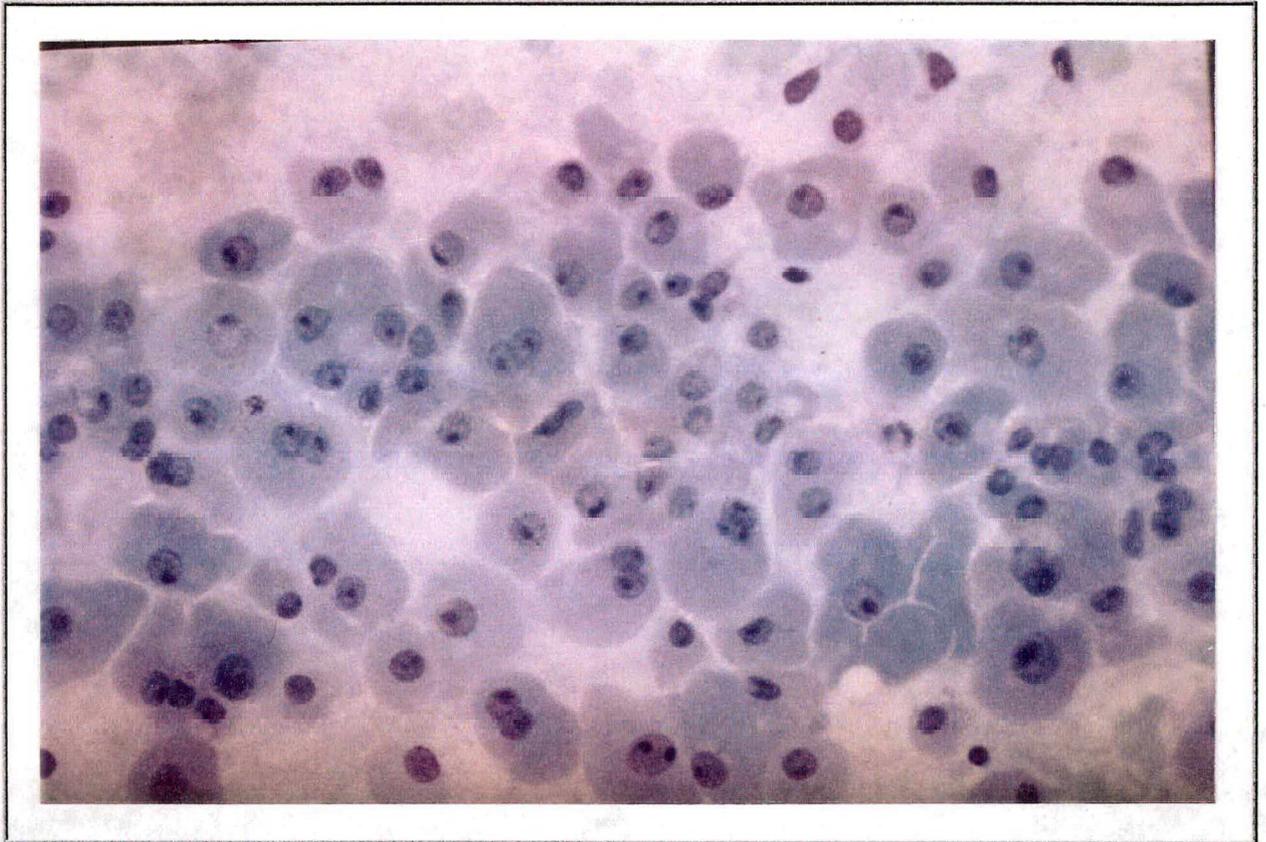
Lâmina 2 - Citopatologia da Tiroidite de Hashimoto. Presença de células de Hürthle cercadas por linfócitos / infiltrado linfoplasmocitário (M.G.G., 100x).



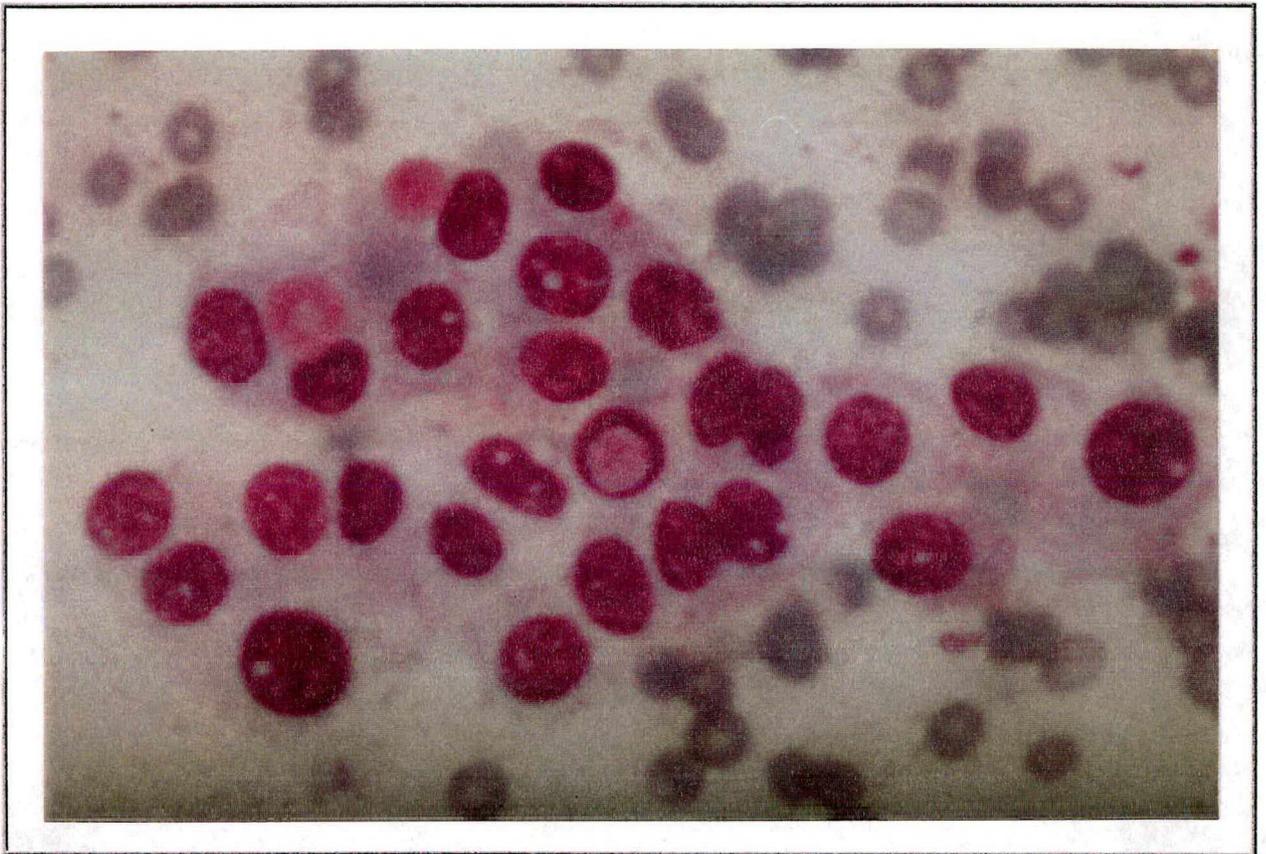
Lâmina 3 - Citopatologia da Tiroidite Subaguda. Célula gigante multinucleada, células foliculares degeneradas e infiltrado inflamatório (M.G.G., 100x).



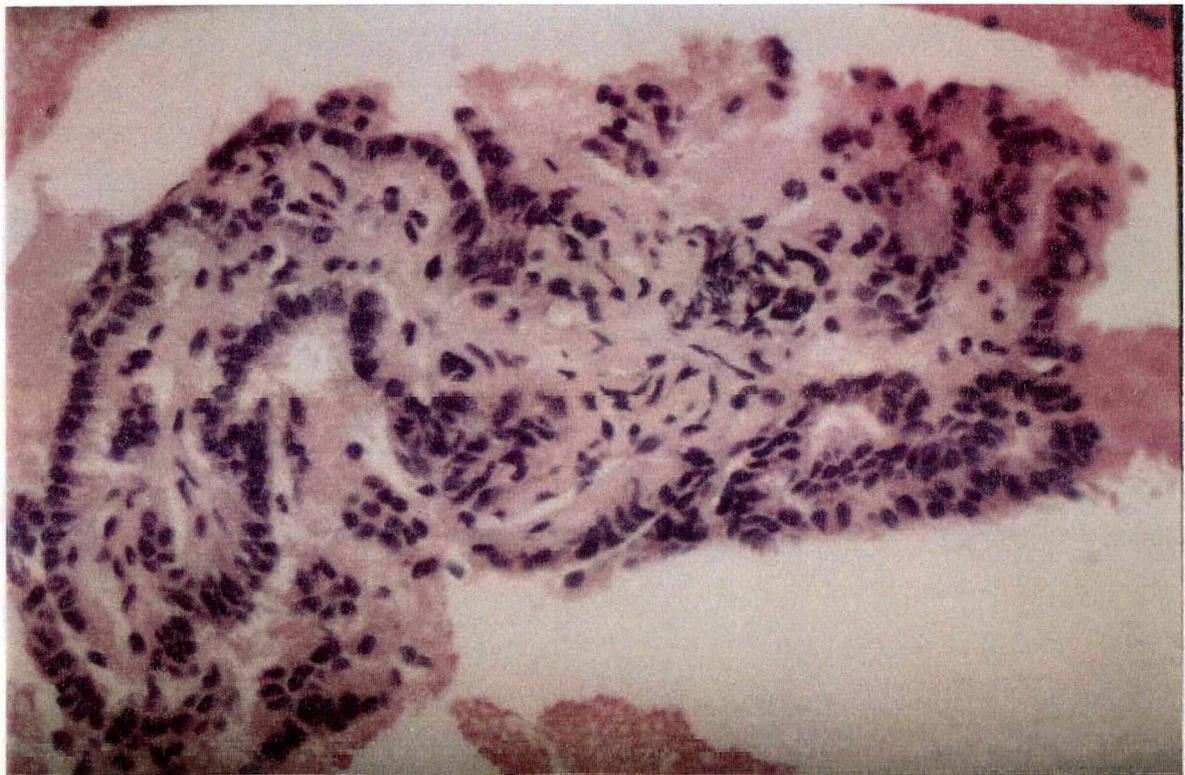
Lâmina 4 - Citopatologia da Lesão Folicular. Esfregaços hipercelulares, com células foliculares dispersas ou em pequenos grupamentos (Papanicolaou, 100x).



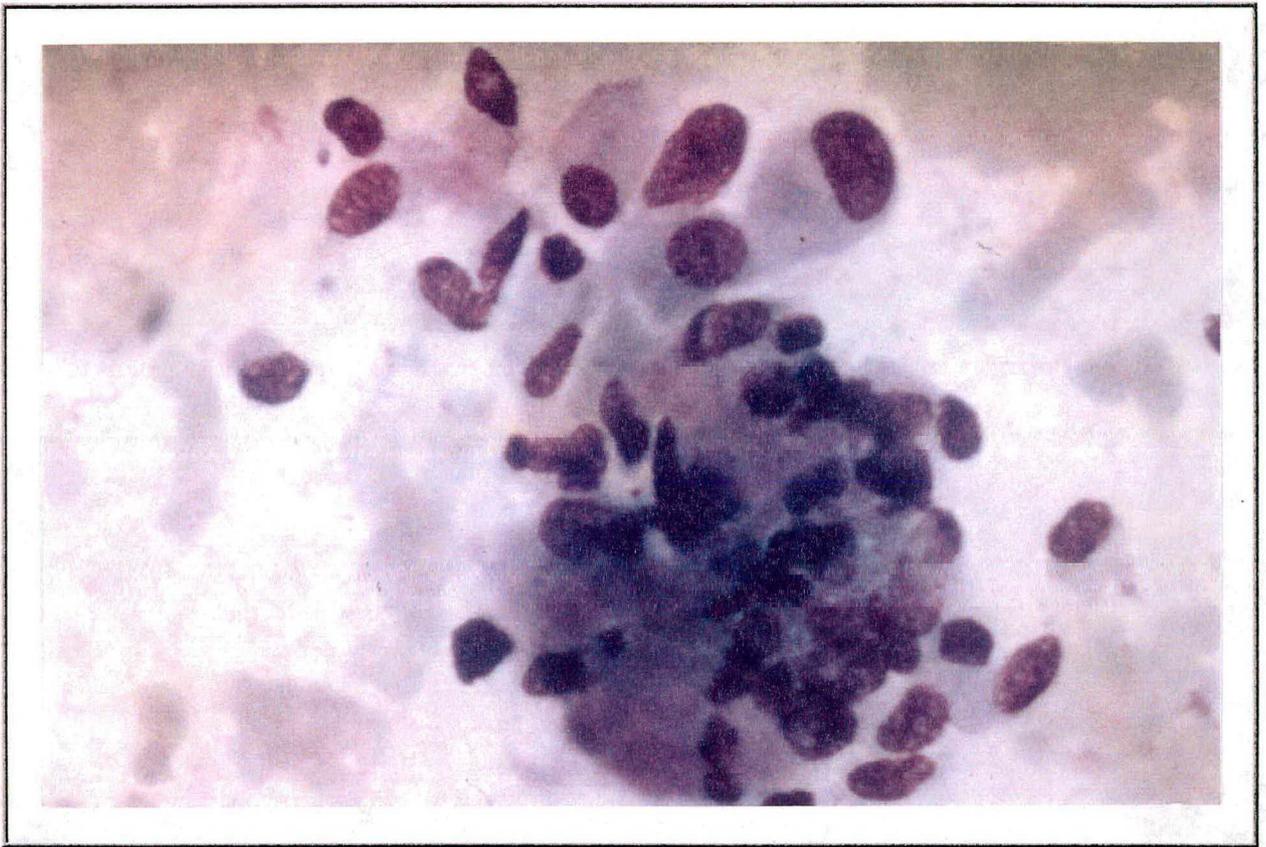
Lâmina 5 - Citopatologia da Lesão Oxiflica. Esfregaços constituídos por inúmeras células oxiflicas (Hürthle) isoladas ou pouco coesas (M.G.G., 100x).



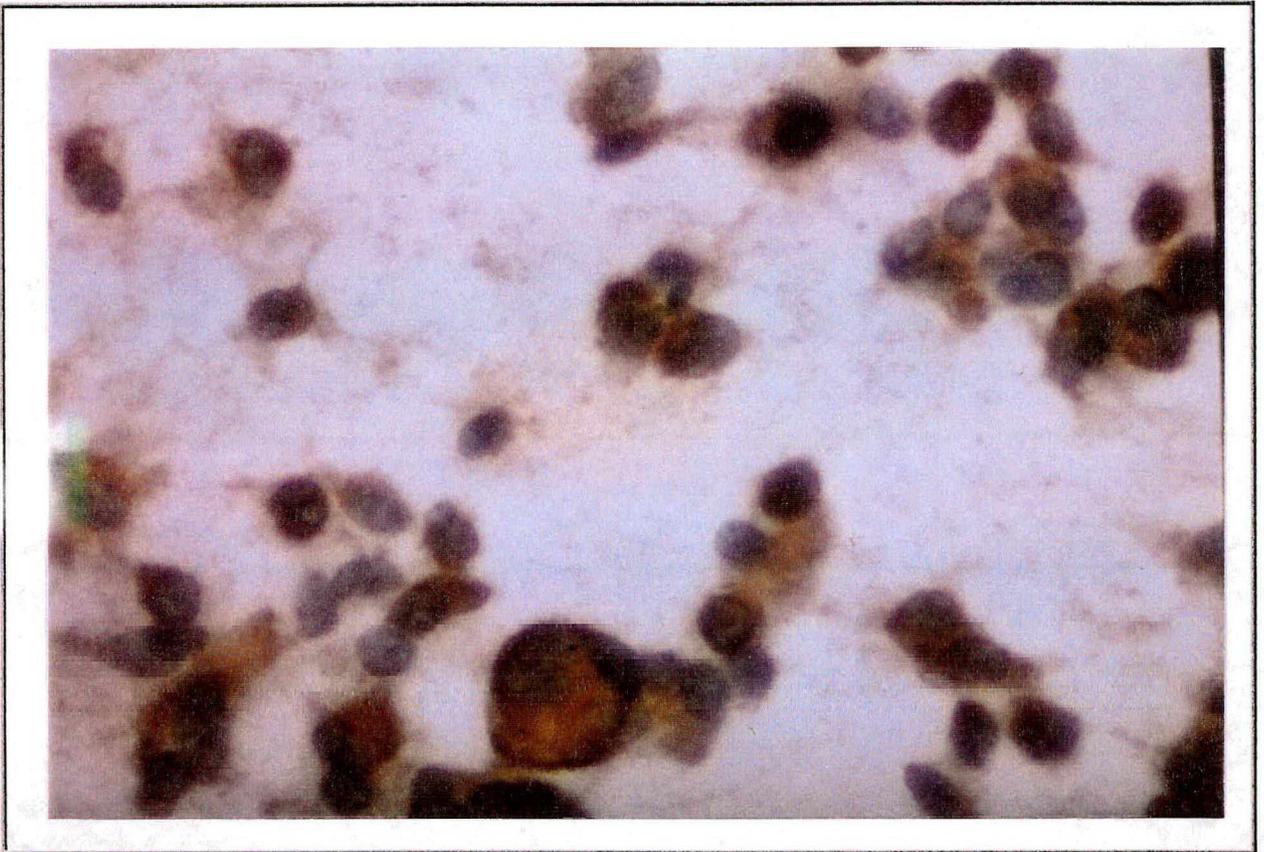
Lâmina 6 - Citopatologia do Carcinoma Papilar. Presença de célula neoplásica contendo inclusão citoplasmática intranuclear (centro) (M.G.G., 200x).



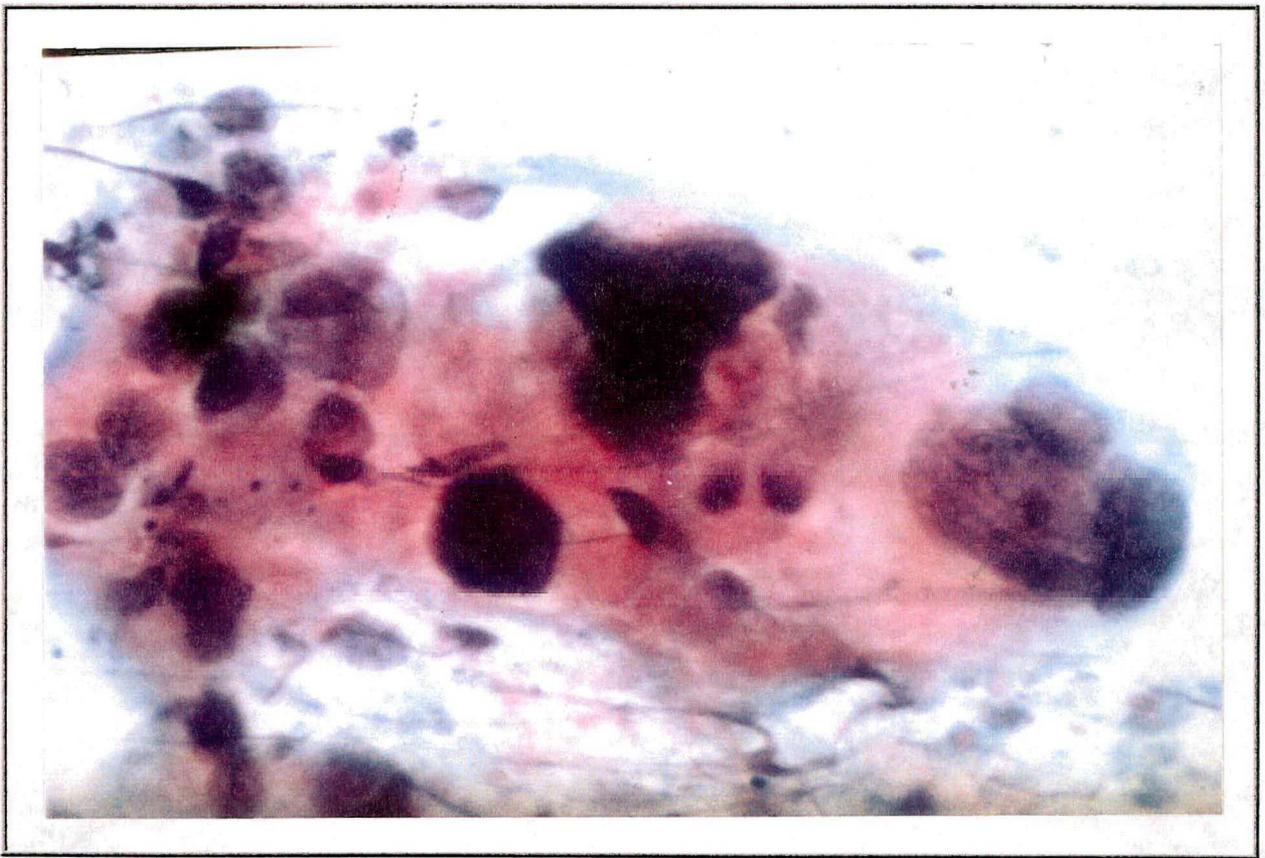
Lâmina 6A - Bloco Celular do Carcinoma Papilar. Nota-se a estrutura papilar (H.E., 100x).



Lâmina 7 - Citopatologia do Carcinoma Medular. Notam-se células dispersas com núcleo excêntrico e citoplasma de aspecto caudal (M.G.G., 200x).



Lâmina 7A - Carcinoma Medular. Imunoperoxidase para a calcitonina com reação positiva no citoplasma (200x).



Lâmina 8 - Citopatologia do Carcinoma Anaplásico. Presença de células bizarras, pleomórficas, com núcleo irregular e proeminente nucléolo (Papanicolaou, 200x).