

DILERMANDO HOPFER BRITO

**VALOR DA REPUNÇÃO ASPIRATIVA NA DOENÇA
NODULAR BENIGNA DE TIREÓIDE**

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

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Hungria de Camargo

Co-Orientador: Prof. Dr. Hans Graf √

**CURITIBA
1999**

DILERMANDO HOPFER BRITO

**VALOR DA REPUNÇÃO ASPIRATIVA NA DOENÇA
NODULAR BENIGNA DE TIREÓIDE**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Hungria de Camargo
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Co-orientador: Prof. Dr. Hans Graf
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Profª. Dra. Gisah Amaral de Carvalho
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Profª. Dra. Belkiss de Araújo Cardoso Ferrari
Setor de Ciências Biomédicas, PUC – PR

Profª. Dra. Rosalinda Yossie Asato de Camargo
Departamento de Cirurgia; Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da USP

DEDICATÓRIA:

A Deus, por tudo;
à Débora minha amada esposa e
companheira;
aos meus pais e irmãos, por tudo o que
sou;
ao professor Hans Graf, mestre e
incentivador, sem o qual nada seria
possível.

**“Ó Verdade, Vós em toda parte
assistis a todos os que vos
consultam e ao mesmo tempo
respondeis aos que Vos interrogam
sobre os mais variados assuntos.
Respondeis com clareza, mas nem
todos Vos ouvem com a mesma
lucidez. Todos Vos consultam sobre
o que desejam, mas nem sempre
ouvem o que querem”**

Santo Agostinho.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. dr. Hans Graf, chefe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, pelo grande espírito científico, confiança e incentivo, o que me possibilitou começar e concluir a tese, além de minha formação como endocrinologista.

Ao prof. dr. Lineu Cesar Werneck, coordenador do Curso de Mestrado em Medicina Interna, pela oportunidade e cobranças oportunas, sem as quais o trabalho não teria o mesmo rendimento.

Aos professores, residentes e amigos do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFPR, pela colaboração na tese e em minha formação.

Ao dr. Vicente Florentino Castaldo Andrade, pelo incentivo e colaboração no decorrer do estudo e sobretudo pela amizade.

Ao dr. Luiz Martins Collaço, patologista do Hospital de Clínicas da UFPR, pela minuciosa avaliação citopatológica dos pacientes estudados.

Ao prof. dr. Cesar Luiz Boguszewski, pelo auxílio na coleta dos dados no ambulatório.

Ao Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pela realização das ultrassonografias de tireóide.

Ao serviço de Medicina Nuclear da UFPR, pela realização sistemática das cintilografias e pelas dosagens laboratoriais dos pacientes estudados.

A todos aquelas que de alguma forma contribuíram para o andamento do estudo.

Ao laboratório Knoll, especialmente nas pessoas dos representantes Marcos e Andréia, pelo auxílio concedido e pela pronta obtenção de diversos dos trabalhos citados na revisão bibliográfica.

Aos pacientes, por terem aceitado participar do estudo científico realizado, sem os quais não seria possível o aperfeiçoamento da ciência visando a melhoria da vida humana. Obrigado!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
1. Doença nodular benigna de tireóide.....	5
1.1. Generalidades, prevalência e incidência.....	5
1.2. Patogênese.....	7
1.3. Anamnese e Exame Físico.....	8
1.4. Exames.....	9
1.4.1. De laboratório.....	9
1.4.1.1. Dosagem de T3, T4 e TSH.....	9
1.4.1.2. Dosagem de calcitonina e tireoglobulina.....	10
1.4.1.3. Dosagem de anticorpos anti-tireoidianos.....	10
1.4.2. De imagem.....	11
1.4.2.1. Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética	11
1.4.2.2. Ecografia de tireóide.....	11
1.4.2.3. Cintilografia.....	12
1.5. Tratamento.....	13
1.5.1. Terapia supressiva.....	13

1.5.2. Cirurgia.....	14
1.5.3. Escleroterapia percutânea com etanol.....	14
2. Punção aspirativa com agulha fina (PAAF).....	15
2.1. O histórico.....	15
2.2. A técnica.....	16
2.3. Generalidades.....	16
2.4. A citopatologia.....	19
3. A repunção aspirativa de doença nodular de tireóide.....	20
OBJETIVOS.....	23
PACIENTES E MÉTODOS.....	25
1. Pacientes.....	26
2. Métodos.....	27
2.1. Considerações gerais.....	27
2.2. Avaliação clínica e protocolo.....	27
2.3. Exames laboratoriais.....	29
2.3.1. Dosagem de triiodotironina (T3).....	29
2.3.2. Dosagem de tiroxina (T4).....	29
2.3.3. Dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH).....	30
2.3.4. Dosagem de anticorpos anti-tireoidianos.....	30
2.3.5. Dosagem de tireoglobulina.....	31
2.4. Ecografia de tireóide.....	31
2.5. Cintilografia de tireóide.....	32
2.6. Teste de supressão.....	32
2.7. Técnica.....	32
2.7.1 Material utilizado.....	32
2.7.2. Procedimento para a realização da punção aspirativa com agulha fina....	33
2.8. Avaliação citopatológica.....	37
2.8.1. Preparo das lâminas.....	37
2.8.2. Avaliação do material.....	37

2.8.2.1. Material insuficiente ou insatisfatório.....	37
2.8.2.2. Bócio colóide uninodular ou multinodular.....	38
2.8.2.3. Tireoidite crônica linfocítica.....	38
2.8.2.4. Tumor folicular.....	39
2.8.2.5. Carcinoma papilífero.....	39
2.8.2.6. Carcinoma medular.....	40
2.8.2.7. Carcinoma anaplásico.....	40
2.8.2.8. Linfoma.....	40
2.9. Processamento dos dados e análise estatística.....	41
RESULTADOS.....	42
1. Características gerais da população.....	43
1.1. Idade.....	43
1.2. Sexo.....	43
1.3. Início do surgimento do nódulo.....	43
1.4. Volume do nódulo à ecografia.....	44
1.5. Volume da tireóide à ecografia.....	44
1.6. Características clínicas e de imagem do bócio nodular.....	44
1.7. Exames laboratoriais.....	45
1.8. Concordância entre os laudos das duas PAAF.....	46
1.9. Concordância entre as características citopatológicas nas duas PAAF.....	47
1.10. Aspecto citopatológico isolado.....	49
1.10.1. Colóide.....	49
1.10.2. Células foliculares.....	49
1.10.3. Presença de macrófagos, hemácias e metaplasia oxifílica.....	50
2. Complicações.....	50
DISCUSSÃO.....	52

CONCLUSÕES.....	56
ANEXOS.....	58
Protocolo de investigação.....	59
Banco de dados 1 – características clínicas dos 41 pacientes com doença nodular de tireóide estudados.....	60
Banco de dados 2 – características de imagem dos 41 pacientes com doença nodular de tireóide estudados.....	61
Banco de dados 3 – exames complementares dos 41 pacientes com doença nodular de tireóide estudados.....	62
Banco de dados 4 - diagnóstico citopatológico dos 41 pacientes com doença nodular de tireóide estudados.....	63
Banco de dados 5 – estudo citopatológico dos 41 pacientes com doença nodular de tireóide	64
- colóide.....	64
- células foliculares.....	65
- presença de macrófagos, hemácias e metaplasia oxifílica.....	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

LISTA DE TABELAS

1. Dados clínicos e ecográficos observados nos 41 pacientes repuncionados.....	45
2. Dosagens hormonais de T3, T4, TSH e tireoglobulina efetuados nos pacientes repuncionados.....	46
3. Características citopatológicas do colóide e das células foliculares nas duas PAAF dos 41 pacientes estudados.....	51

LISTA DE FIGURAS

1. Procedimento na punção aspirativa com agulha fina.....	35
2. Transferência do material aspirado da agulha para a lâmina.....	36
3. Frequência dos achados clínicos e de imagem do bócio nodular nos 41 pacientes repuncionados.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AAT – anticorpos anti-tireoidianos

ATG – anticorpos anti-tireoglobulina

ATPO – anticorpos anti-tireoperoxidase

bc – bócio colóide

bmn – bócio multinodular

bun – bócio uninodular

cm – centímetro

cm² – centímetro quadrado

cm³ – centímetro cúbico

dl – decilitro

EGF – Epidermal Growth Factor

g - grama

G - Gauge

HC – Hospital de Clínicas

¹³¹I – iodo radioativo – isótopo 131

IGF-1 – Insuline-like Growth Factor

MHz – Mega Hertz

ml – mililitro

mm - milímetro

ng – nanograma

PAAF – Punção aspirativa com agulha fina

TSH – hormônio tireoestimulante

TG – tireoglobulina

T4 - tiroxina

T3 – triiodotironina

UFPR – Universidade Federal do Paraná

UI – unidades internacionais

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo verificar se um novo exame de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) deve ser realizado em pacientes que já foram submetidos a tal procedimento e tiveram o diagnóstico citopatológico compatível com doença nodular benigna de tireóide. Quarenta e um pacientes com o diagnóstico clínico e laboratorial de bócio nodular foram submetidos a duas punções aspirativas com agulha fina, com intervalo mínimo de seis meses, e comparados quanto aos seus laudos e características citopatológicas. Além do resultado das punções foram observadas as seguintes características: idade (média = $44,3 \pm 13,1$ anos); início do aparecimento do nódulo (média = $5,1 \pm 8,1$ anos e mediana de 2,0 anos); volume nodular (média = $18,6 \pm 21,6$ ml e mediana de 9,6 ml) e volume tireoidiano (média = $42,8 \pm 30,8$ ml e mediana de 33,5 ml), ambos à ecografia; captação de ^{131}I em 24 horas (média = $13,2 \pm 5,4$ %); níveis de triiodotironina (T3) (média = $142,0 \pm 34,5$ ng/dl), de tiroxina (T4) (média = $8,63 \pm 1,5$ µg/dl), de hormônio tireoestimulante (TSH) (média = $1,7 \pm 1,0$ mUI/L) e de tireoglobulina (TG) (média = $59,3 \pm 47,8$ ng/ml). O estudo demonstrou predominância do sexo feminino (40 de 41); nódulo misto (23 de 41) e frio (29 de 41), com padrão multinodular (23 de 41). Na avaliação citopatológica o segundo laudo foi idêntico ao primeiro em 40 de 41 pacientes (97,56%), embora houvessem características citopatológicas distintas em 39 dos 41 pacientes estudados (95,12%), apontando para a própria heterogeneidade do nódulo colóide. Concluímos que a PAAF é um método diagnóstico seguro na doença nodular de tireóide, não existindo necessidade de repetição do procedimento quando a punção é satisfatória. A não concordância nos detalhes citopatológicos das punções seqüenciais revela a grande heterogeneidade da morfologia do bócio colóide.

ABSTRACT

The aim of this study was to verify if a new fine needle aspiration (FNA) biopsy has to be realized in patients who have already been submitted to the procedure with cytopathologic diagnosis of benign thyroid nodular disease. Forty-one patients with clinical and laboratorial diagnosis of nodular goiter were submitted to two fine needle aspirative biopsies, in the interval of at least six months, and compared in relation to their final results and cytopathological characteristics. Apart the aspirative biopsies, the following characteristics were observed: age (mean rate = $44,3 \pm 13,1$ years); nodule appearance (mean rate = $5,1 \pm 8,1$ years and median of 2,0 years); nodular volume (mean rate = $18,6 \pm 21,6$ ml and median of 33,5 ml) and thyroid volume (mean rate = $42,8 \pm 30,8$ ml and median of 33,5 ml), both at ecography; ^{131}I thyroid uptake in 24 hours (mean rate = $13,2 \pm 5,4$ %); triiodothyronine (T3) (mean rate = $142,0 \pm 34,5$ ng/dl), thyroxine (T4) (mean rate = $8,6 \pm 1,5$ $\mu\text{g/dl}$), thyrotropin (TSH) (mean rate = $1,7 \pm 1,0$ mUI/L) and thyroglobulin (TG) (mean rate = $59,3 \pm 47,8$ ng/ml) levels. The study showed the predominance of female (40 of 41); mixed (23 of 41) and cold nodules (29 of 41), with multinodular pattern (23 of 41). In the cytopathological evaluation the second result was identical to the first one in 40 of 41 patients (97,56 %), in spite of the distinct first biopsy characteristics in 39 of the 41 studied patients (95,12 %), showing the heterogeneity of the colloid nodule. We conclude that FNA is a safe method for the diagnosis of thyroid benign nodular disease, with no necessity to repeat the procedure when the first biopsy is satisfactory. The difference in the cytopathological details of the sequential biopsies reveals the large heterogeneity of the colloid nodule.

INTRODUÇÃO

A doença nodular de tireóide é muito prevalente e apresenta como principal problema a possibilidade de estar relacionada ao carcinoma tireoidiano em aproximadamente 5 % dos casos (GHARIB, 1994). No caso do carcinoma, o diagnóstico precoce é importante para o resultado do tratamento, pois quando descoberto em fase inicial apresenta elevado índice de cura (MAZAFFERRI, 1993).

Antes da década de sessenta os nódulos tireoidianos geralmente eram retirados cirurgicamente, pelo risco de malignidade. O estudo histopatológico posterior mostrava que a grande maioria destes nódulos era de caráter benigno, demonstrando ser o ato cirúrgico uma agressão desnecessária. Apesar de relatos isolados iniciais em meados do século XIX, foi apenas após 1962 que a punção aspirativa foi melhor avaliada e teve sua eficácia comprovada. Inicialmente foi mais realizada com agulha calibrosa e posteriormente com agulha fina, a chamada punção aspirativa com agulha fina (PAAF) .

A punção aspirativa foi divulgada e melhor estudada por pesquisadores como EINHORN e FRANZÉN (1962), MYREN e SIVERTSSEN (1962) e NILSSON e PERSSON (1964), o que levou um número crescente de médicos a adotar a PAAF como procedimento de escolha na avaliação da doença nodular de tireóide. Sua eficácia foi reforçada na década de setenta por outros, como LÖWHAGEN e SPRENGER (1974), CROCKFORD e BAIN (1974) e FRABLE (1976), que aperfeiçoaram ainda mais a punção aspirativa. Atualmente a PAAF é aceita como método de escolha para avaliar a natureza citopatológica de nódulos tireoidianos, tanto por ser de baixo custo quanto por ser de fácil executabilidade e excelente sensibilidade, além de poder evitar uma cirurgia desnecessária.

Existem, entretanto, controvérsias se após certo tempo um paciente com diagnóstico citopatológico de lesão benigna à PAAF deve ser submetido a uma segunda punção, a fim de determinar uma malignidade não vista no primeiro exame. Existem autores como ASTORGA et al. (1985), HAMBURGER (1987) e LA ROSA et al. (1991) que acreditam ser de valor a repunção, enquanto outros como MOLINS et al. (1987), LUCAS et al. (1995) e ERDOGAN et al. (1998) pensam ser limitado o valor da repunção se a primeira foi bem realizada, provavelmente refletindo as condições da análise citopatológica e da execução da PAAF em cada local. Realizamos o presente estudo com a finalidade de verificar se em nosso meio a repunção é de algum valor em pacientes que já tenham uma punção aspirativa

com o laudo de benignidade, para ser recomendada como rotina bem como estudar as variações citopatológicas do bócio colóide.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. DOENÇA NODULAR BENIGNA DE TIREÓIDE

1.1. GENERALIDADES, PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA

A denominação doença nodular benigna de tireóide é usada para caracterizar a glândula tireóide que contém um ou mais nódulos em seu tecido sem constituir malignidade, além de, usualmente, não apresentar alteração nos níveis circulantes de hormônio tireoidiano (GHARIB e GOELLNER, 1988; MAZZAFFERRI, 1993; TAN e GHARIB, 1997; ERDOGAN et al., 1998).

O nódulo tireoidiano pode corresponder a um adenoma, carcinoma, cisto ou bócio colóide, entre outros. No caso do carcinoma as variedades mais encontradas são: papilífero, folicular, medular, anaplásico e linfoma (MAZZAFFERRI, 1993).

O nódulo colóide é o tipo de nódulo mais comum, constituindo 60 a 70 % do total, e é composto principalmente de colóide com células foliculares dispostas em vários arranjos. Às vezes é pouco demarcado do restante da glândula, não apresentando cápsula completa, além das suas células serem muito similares àquelas do parênquima adjacente e conter grande variedade de elementos estruturais com intensa heterogeneidade, como folículos em diferentes estados de maturação e com diferente capacidade de metabolizar o iodo (STUDER e RAMELLI, 1982; STUDER et al., 1989; GHARIB et al., 1993; STUDER e DERWAHL, 1995; MCKEE, 1997).

Vários estudos estimam o valor de 4 a 7 % como a prevalência de nódulos palpáveis na população adulta, porém a incidência aumenta muito se forem considerados os nódulos não palpáveis (SHEPPARD e FRANKLYN, 1992; RIFAT e RUFFIN, 1994; LUCAS et al. 1995; ERDOGAN et al. 1998; KHURANA et al., 1998).

A maioria dos estudos mostra que se utilizarmos métodos de imagem como a ecografia de alta resolução (sensibilidade superior à convencional) a prevalência de nódulos tireoidianos aumenta muito (CARROL, 1982; TOMIMORI et al., 1995). Assim a avaliação ecográfica de 547 pessoas entre 27 e 58 anos, 380 mulheres e 167 homens, todos sem história familiar ou prévia de alteração tireoidiana, demonstrou doença nodular de tireóide em 17 % (TOMIMORI, 1995). Já HORLOCKER et al. (1985) acharam nódulos em 46,2 % de 1000 pacientes examinados ecograficamente de forma consecutiva. EZZAT et al. (1994)

submeteram 100 pacientes à ecografia e verificaram que 67 % tinham nódulos, sendo que 22 % eram uninodulares e 45 % eram multinodulares.

Estudos epidemiológicos mostram que a incidência anual de novos nódulos é de aproximadamente 0,1 % na população em geral, o que nos E.U.A. se reflete pelo aparecimento de 250.000 novos casos cada ano (GHARIB , 1994). A prevalência de nódulos tireoidianos aumenta linearmente com o avançar da idade, sendo mais elevada nas mulheres, principalmente entre 49 a 58 anos, com a razão sexo feminino/masculino de aproximadamente 4,3/1 (MORTENSEN et al., 1955; BRANDER et al., 1989; MAZZAFERRI, 1993). Os nódulos são mais comuns em áreas com menor aporte de iodo (BELFIORE et al., 1992), e de menor prevalência em negros (MAZZAFERRI et al., 1988).

Dos nódulos detectados clinicamente, ou palpáveis, em torno de 5 % mostram ser malignos, sendo que esta possibilidade torna importante a investigação minuciosa do nódulo (CRILE e DEMPSEY, 1949; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; GIUFFRIDA e GHARIB, 1994; GHARIB, 1994). De todas as malignidades as neoplasias de tireóide correspondem a aproximadamente 1 % (RIFAT e RUFFIN, 1994).

O tamanho do nódulo considerado palpável usualmente é maior que 1,0 a 1,5 cm. Alguns nódulos ainda maiores, pela consistência ou localização, são de difícil palpação. Isto foi verificado por BRANDER et al. (1992), que em estudo de 77 nódulos bem identificados à ultrassonografia de alta resolução constataram que 43 não foram percebidos ao exame físico prévio, sendo que destes, 14 mediam mais que 2 cm de diâmetro.

A exposição do indivíduo à radiação ionizante aumenta a incidência de nódulos, tanto benignos quanto malignos. A prevalência de carcinoma oculto nos japoneses que vivem em Nagasaki e Hiroshima varia entre 18,9 % até 28,4 %, de acordo com diversos estudos (FUKUNAGA e LOCKETT, 1971; FUKUNAGA e YATANI, 1975; MAZZAFERRI, 1981; RIFAT et al., 1994). Os nódulos rádio induzidos podem ser tanto benignos quanto malignos. O carcinoma papilífero responde por aproximadamente 95 % dos carcinomas tireoidianos rádio induzidos. A formação deste carcinoma ocorre por morte celular, mutagênese e transformação celular devida a dano do DNA. A mutagênese leva a ativação de oncogenes ou inativação de gene supressor tumoral (NIKIFOROV e FAGIN, 1998).

MORTENSEN et al. (1955) estudaram a tireóide de 821 indivíduos, que foram submetidos a necrópsia, todos sem história prévia de doença tireoidiana, e encontraram

nódulos em 49,5 % destes indivíduos. Também verificaram que 4,2 % de todos os pacientes apresentavam lesão histológica compatível com malignidade do tipo papilífero, mesmo sem nódulo evidenciável, levantando a suposição de que nem todo carcinoma apresentaria repercussão negativa importante ao paciente, podendo passar muitas vezes despercebido.

Muitos estudos clínicos tem sido realizados com o objetivo de determinar se um nódulo é potencialmente maligno ou benigno, correlacionando os achados clínicos com a possibilidade de malignidade. RIDGWAY (1992) sugere a seguinte graduação para o nódulo, levando em conta a história e exame físico: nódulos altamente suspeitos (história familiar de neoplasia medular de tireóide, achados clínicos de nódulos firmes, dolorosos e a presença de linfonodos maiores que 1 cm, paralisia de cordas vocais, rápido crescimento do tumor, fixação a estruturas adjacentes, metástases à distância), nódulos moderadamente suspeitos (idade menor que vinte ou maior que sessenta anos, sexo masculino e nódulo solitário, exposição à radiação ionizante, fixação dúbia, diâmetro maior que 4 cm, nódulos com componente cístico), baixo grau de suspeita (todos os outros nódulos).

1.2. PATOGÊNESE

Não se conhecem ainda todos os fatores envolvidos no aparecimento e desenvolvimento dos nódulos tireoidianos, porém se sabe que existe uma certa heterogeneidade no parênquima da tireóide onde se verifica o nódulo.

A formação de nódulos tireoidianos pode ser influenciada por vários fatores como TSH, fatores de crescimento como IGF-1 (insulin-like growth factor-1) e EGF (epidermal growth factor), imunoglobulinas estimuladoras da tireóide, radiação ionizante, principalmente na área de cabeça e pescoço, e mutações no receptor do TSH na tireóide, entre outros fatores (FUKUNAGA e YATANI, 1975; FAGIN, 1992; RIFAT e RUFFIN, 1994; MEDEIROS et al., 1996; TAN e GHARIB, 1997; PASCHKE e LUDGATE, 1997). O nódulo pode ser maligno quando suas células sofrem diferenciação intrínseca em relação ao restante do tecido tireoidiano (STUDER e RAMELLI, 1982; MACIEL, 1992; GREENSPAN, 1997).

Alguns fatores que podem aumentar a produção endógena do TSH incluem deficiência de iodo na dieta, substâncias bociogênicas ingeridas e a disormoniogênese (GREENSPAN, 1997; TAN e GHARIB, 1997).

Os fatores estimulatórios podem agir de diversas formas em tecidos tireoidianos, levando a hipertrofia individual de células, geração de novas células secretórias por replicação, recrutamento gradual das células secretórias em repouso com uma alta resposta intrínseca ao estímulo e o aumento da produção hormonal por células isoladas. O tecido tireoidiano pode responder ao estímulo constante e inadequado com uma hiperplasia celular, o que leva ao nódulo. Tal hiperplasia apresenta algumas características importantes, como nem sempre ser um processo reversível quando cessa o estímulo e ser quase sempre focal e nodular. O nódulo hiperplásico pode, secundariamente, adquirir autonomia funcional (STUDER e DERWAHL, 1995).

Nódulos com origem em uma célula são chamados de monoclonais, e os com origem em mais de uma célula de policlonais; sendo que em um mesmo bócio multinodular estes dois tipos de nódulos podem coexistir (KOPP et al., 1994).

Certos genes podem estar associados a alguns bócios familiares. BIGNELL et al. (1997) avaliaram 37 famílias com história de doença multinodular, que se manifestava em vários membros da família, e verificaram que a maioria dos envolvidos tinha um mesmo gene mutado (ao qual atribuíram o nome de MNG) no cromossomo 14, associando o bócio, em alguns casos, a esta mutação (MEDEIROS et al., 1999).

1.3. ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese não é muito sensível ou específica para detectar malignidades. Entretanto, o desenvolvimento de cornagem, disfagia progressiva ou dispnéia podem sugerir invasão e crescimento de carcinoma de tireóide (SINGER et al., 1996).

O paciente deve ser interrogado sobre irradiação prévia, principalmente em região de cabeça e pescoço. Ocorre maior chance de malignidade no sexo masculino e em idades abaixo de 20 e acima de 60 anos. Crescimento rápido do nódulo, e sintomas compressivos,

assim como a história familiar de carcinoma medular sugerem fortemente malignidade (MAZZAFERRI, 1981).

O exame tireoidiano inclui inspeção do pescoço em repouso e ao deglutir, seguido da palpação nestas condições. A região cervical e supra claviclar deve ser avaliada pela possibilidade de linfonodos sugestivos de malignidade (MCCONAHEY et al., 1986).

Alterações de voz devem ser avaliadas por laringoscopia indireta, sendo que uma paralisia de cordas vocais sugere malignidade. Deve-se dar especial atenção a nódulos duros, lembrando que malignidades podem sofrer necrose e se tornarem parcialmente císticas, desta forma levando a nódulos macios à palpação (MAZZAFERRI, 1981; SHEPPARD e FRANKLYN 1992).

Pacientes com tireoidite de Hashimoto que apresentem nódulos devem ser investigados para linfoma ou carcinoma papilífero por existir uma incidência aumentada destas lesões nesta população (GUARDA E BASKIN, 1987).

Certas síndromes de caráter familiar estão associadas a uma maior probabilidade de malignidade do nódulo, como a síndrome de Gardner (pólipos de cólon e tumores benignos, com maior ocorrência de nódulos benignos e malignos) e a neoplasia endócrina múltipla tipo 2 A (ROJESKI e GHARIB, 1985).

1.4. EXAMES

1.4.1. De Laboratório

1.4.1.1. Dosagem de T3, T4 e TSH

Raramente encontramos dosagens alteradas de hormônios tireoidianos em neoplasias da tireóide (RIFAT e RUFFIN, 1994; SINGER et al., 1996). Nível suprimido de TSH pode

sugerir nódulo autônomo (GIUFFRIDA e GHARIB, 1995), freqüentemente cursando com uma mutação de caráter benigno do receptor do TSH (PARMA et al., 1995).

1.4.1.2. Dosagem de Calcitonina e Tireoglobulina

A dosagem de calcitonina deve ser rotineira em pacientes com nódulo e história familiar de carcinoma medular de tireóide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e 2B, sendo útil tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento pós-cirúrgico da lesão, por ser um marcador de recidivas deste tecido neoplásico (SINGER et al., 1996; ABELIN et al., 1999).

A tireoglobulina não é de ajuda no diagnóstico diferencial entre nódulo benigno e maligno, sendo útil apenas no acompanhamento pós-ablação de neoplasias bem diferenciadas (ROJESKI e GHARIB, 1985; ONGPHIPHADHANAKUL et al., 1992; SPENCER e WANG, 1995).

1.4.1.3. Dosagem de Anticorpos Anti-tireoidianos

Pode ter utilidade na investigação de linfoma, uma vez que se sabe da maior incidência de linfoma em paciente com tireoidite de Hashimoto (GUARDA E BASKIN, 1987; GREENSPAN, 1997; GHARIB, 1997).

GOLDMAN et al. (1990) realizaram um estudo retrospectivo em 7.338 tireoidectomizados e relataram uma aparente proteção contra recidiva de neoplasias bem diferenciadas nos pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto com neoplasia concomitante.

1.4.2. De Imagem

1.4.2.1. Tomografia Computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética

A tomografia e a ressonância podem ocasionalmente ser de utilidade na identificação de extensão e localização de massas tireoidianas. Costumam ter maior indicação para massas subesternais ou retroesternais (GIUFFRIDA e GHARIB, 1995).

1.4.2.2. Ecografia de Tireóide

A ecografia ou ultrassonografia caracteriza a consistência do nódulo como sólido, cístico ou misto, com uma acurácia de 90 %, tendo sido utilizada com fins diagnósticos a partir de 1965 (MAZZAFFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993).

Na avaliação nodular tireoidiana de 1000 pacientes, com ecografia e remoção cirúrgica posterior, ROJESKI e GHARIB (1985) verificaram que 69 % eram sólidos, 19 % císticos e 12 % mistos, sendo que a posterior avaliação histopatológica revelou que 21 %, 7 % e 12 % respectivamente eram malignos.

A ecografia tem uma sensibilidade superior à tomografia computadorizada e à ressonância nuclear magnética na detecção de nódulos e suas características, sendo que aparelhos de alta resolução podem determinar nódulos de até 1 mm (JAMES e CHARBONEAU, 1985; SHULKIN e SHAPIRO, 1990; MAZZAFFERRI, 1993).

Atualmente a ecografia tem ajudado na diferenciação entre nódulos benignos e malignos por sugerir características próprias em cada situação. A presença de hipocogenicidade, microcalcificação no interior do nódulo, limites imprecisos e aspectos infiltrativos são sugestivos de malignidade; ao passo que hiperecogenicidade, ausência de calcificações, presença de halo com limites precisos são sugestivos de benignidade (TOMIMORI et al., 1995).

A ecografia com Doppler colorido tem valor limitado na diferenciação de nódulo benigno e maligno, porém tem sido estudada como método diagnóstico complementar na

avaliação do nódulo pelo fato que muitas neoplasias tendem a ser mais vascularizadas (CLARCK et al., 1995).

A ecografia tem sido utilizada também para dirigir a punção aspirativa do nódulo, permitindo a visibilização do nódulo durante o exame, facilitando que se puncione áreas mais suspeitas para malignidade (KHURANA et al., 1998).

1.4.2.3. Cintilografia

A cintilografia tem sido mais comumente realizada com os radioisótopos de iodo (^{131}I e ^{123}I) ou de tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), sendo que as células foliculares da tireóide captam tanto o iodo quanto o tecnécio, porém organizam apenas o iodo. Os nódulos são classificados cintilograficamente de acordo com sua capacidade de absorção do isótopo e, desta forma, são denominados como não funcionantes ou frios, normofuncionantes ou mornos e hiperfuncionantes ou quentes, sendo que estes últimos tem uma baixíssima incidência de malignidade. O maior problema é que, apesar da maioria dos nódulos malignos serem frios, a maioria dos nódulos frios é benigna (GIUFFRIDA e GHARIB, 1995). Nódulos determinados como hipocaptantes à cintilografia apresentam incidência de até 15 % de malignidade (ROJESKI e GHARIB, 1985, GIUFFRIDA e GHARIB, 1995). O radioisótopo usado mais rotineiramente para a verificação cintilográfica do nódulo é o ^{131}I (SHEPPARD e FRANKLIN, 1992). Outros radioisótopos não demonstraram melhora significativa de sensibilidade ou especificidade em relação ao ^{131}I e ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (SHULKIN e SHAPIRO, 1990; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; GALLOWAY e SMALLRIDGE, 1996).

A cintilografia tem baixa especificidade e sensibilidade no diagnóstico do nódulo tireoidiano, e usualmente deve ser realizada com outros testes concomitantes, sendo de muita ajuda na determinação de nódulo hiperfuncionante (RIFAT E RUFFIN, 1994; GIUFFRIDA e GHARIB, 1995).

1.5. TRATAMENTO

1.5.1. Terapia Supressiva

A terapia supressiva de nódulos tireoidianos consiste em administrar doses suficientemente altas de tiroxina para suprimir o TSH abaixo de 0,1 mUI/L, o que é conseguido com doses de 100 a 300 µg de levo-tiroxina. O objetivo é diminuir ou fazer desaparecer o nódulo de tireóide, pela suposta supressão do efeito estimulatório do TSH sobre a tireóide (CELANI et al., 1990; ROSS, 1992; REVERTER et al., 1992; COOPER, 1996).

O uso da terapia supressiva ainda é controverso existindo muita discrepância entre o resultado de diversos trabalhos, sendo que a eficácia varia desde 0 até 68 % de acordo com diversos autores (ROJESKI e GHARIB, 1985; GHARIB et al., 1987; RIDGWAY, 1992; MAZZAFERRI, 1993; SESSIONS e DAVIDSON, 1993; LA ROSA et al., 1995; BURCH, 1995; GHARIB, 1997; ALVES et al., 1997). Nódulos podem ter seu tamanho espontaneamente reduzido sem se fazer nada, podendo ocorrer tanto diminuição quanto desaparecimento completo em até 30 % (GHARIB, 1997).

Em avaliação de 122 pacientes com doença nodular de tireóide, CELANI et al. (1990) submetem os mesmos a supressão com levo-tiroxina em doses variáveis entre 0,1 mg até 0,2 mg e os acompanharam por um período que variou de seis até doze meses. O resultado mostrou que 55,7 % responderam com redução importante do nódulo; 19,7 com resposta discreta e 24,6 % não responderam nada; todos os pacientes foram avaliados ecograficamente.

No Brasil, podemos citar dois estudos onde a terapia supressiva não foi melhor do que o simples acompanhamento clínico de nódulos tireoidianos (ALVES et al., 1997; BOGUSZEWSKI et al., 1998); e um estudo no qual o tratamento supressivo pareceu ser eficaz (LIMA et al., 1997). O nódulo pode ser maligno quando suas células sofrem diferenciação intrínseca em relação ao restante do tecido tireoidiano (STUDER e RAMELLI, 1982; MACIEL, 1992; GREENSPAN, 1997).

1.5.2. Cirurgia

Em pacientes com nódulos grandes, sem resposta à terapia supressiva ou com suspeita de malignidade se deve considerar a cirurgia, usualmente a tireoidectomia parcial (FOGELFELD et al., 1989; GREENSPAN, 1997). FOGELFELD et al. (1989) acompanharam 511 pacientes por 11,2 anos em média, após cirurgia por nódulos benignos de tireóide com a recorrência em 100 pacientes (19,5 %).

Alguns autores, como MAZZAFERRI (1993), acreditam existir redução do risco de recidivas do nódulo retirado cirurgicamente se for realizada a administração pós-operatória de levo-tiroxina, porém este é um assunto muito controverso, já que autores como BURCH (1995) comprovaram que a supressão não parece ser, na realidade, eficaz. O resultado favorável de alguns autores pode se dever ao fato de não terem sido usadas medidas ultrassonográficas objetivas, nem determinações ultrasensíveis do TSH para comprovar a supressão da glândula.

1.5.3. Escleroterapia Percutânea com Etanol

As propriedades esclerosantes do etanol têm sido reconhecidas já há 15 anos tanto em lesões benignas como em malignas, sendo que seu mecanismo de ação parece estar relacionado à necrose por coagulação e trombose completa ou parcial local nos pequenos vasos. Ela deve ser sempre realizada com o auxílio de ultrassonografia para que o etanol seja administrado apenas na área desejada. Seu uso parece ser altamente eficiente em lesões com nódulos hiperfuncionantes, lesões císticas e em nódulos sólidos benignos, com eficácia em torno de 70 %, 80 % e 80 % respectivamente, de acordo com a meta-análise realizada por BENNEDBAEK et al. (1997).

2. PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA (PAAF)

2.1. O HISTÓRICO

FRABLE (1989) menciona que KUN, em 1847, foi o primeiro pesquisador a relatar a técnica de punção aspirativa, sendo que o procedimento foi então realizado em nódulos mamários. KOSS et al. (1984) relataram que HIRSCHFELD diagnosticou um linfoma através de aspirado, em 1912. GUTHRIE (1921) relatou a aplicação da punção no diagnóstico de infecções assim como em linfonomegalia de malignidades. DUDGEON e PATRICK (1927) verificaram que a técnica de punção biópsia poderia ser considerada um método fácil e rápido no diagnóstico de tumores.

MARTIN e ELLIS (1930), no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em New York, U.S.A., realizaram um estudo da punção aspirativa com agulha grossa (18 G) em diversos órgãos. No mesmo hospital STEWART (1933) realizou estudo em 45 pacientes com nódulos de tireóide, demonstrando a utilidade da punção aspirativa com agulha grossa (18 G) para diferenciar processos pouco diferenciados dos muito diferenciados de tireóide.

MANNHEIM (1931) iniciou o uso de agulha fina, com 1 mm de diâmetro, sendo seguido por DUTCH, LOPES-CARDOZO e SÖDERSTRÖM, que contribuíram para o aperfeiçoamento da técnica. O último autor instituiu a PAAF na rotina pré-operatória de nódulos tireoidianos e demonstrou efetivamente que a avaliação citopatológica dos aspirados tireoidianos pode ser muito confiável, obtendo 77 % de sensibilidade no material obtido através da punção em 100 pacientes (KOSS et al., 1984). SÖDERSTRÖM foi o primeiro a descrever detalhadamente a técnica de PAAF, sendo que no seu estudo em 1952, atribuiu a TEMPKA, ALEKSANDROWICZ e TILL os primeiros relatos de avaliação citopatológica dos aspirados tireoidianos.

O uso inicial da PAAF foi controverso, principalmente nos Estados Unidos, pelo receio do método não ser suficientemente seguro para o diagnóstico de malignidade, já que se obtém apenas alguns grupos celulares aspirados. Além disto, por muito tempo foi questionada a segurança em se puncionar lesões malignas, com a técnica da PAAF, pelo

receio de metástases no trajeto da agulha (HALES e HSU, 1990). Mais tarde também neste país se comprovou a funcionalidade, eficiência e segurança do método (FRABLE, 1976).

Os Estados Unidos adotaram efetivamente a PAAF nos moldes europeus a partir da década de setenta. Desta época em diante o método, pela facilidade e sensibilidade, foi sendo cada vez mais usado e difundido (CROCFORD e BAIN, 1974; CLARCK et al. 1991).

LÖWHAGEN e SPRENGER (1974) avaliaram 18.183 PAAF em diversas doenças tireoidianas, e apresentaram o maior relato, até então, da eficiência do método. Realizaram comparação com a avaliação histopatológica de 412 pacientes operados e obtiveram 2,2 % de falsos negativos, com sensibilidade de 72 % e acurácia de 95 %.

BLUM (1977) alertou para o risco de implantação de células cancerosas no local da biópsia, quando a mesma era realizada com agulhas grossas tipo Vim-Silverman, constituindo este um fator, além da sensibilidade, para se preferir a PAAF.

No Brasil os pioneiros em publicações referentes à citopatologia de tireóide foram FIALHO et al. em 1978, avaliando dezesseis casos.

CARVALHO (1994) demonstrou que a punção não aspirativa com agulha fina tem semelhante eficácia que a PAAF, podendo ser usada como opção desta.

2.2. A TÉCNICA

A técnica é realizada com seringas de 10 ml, agulhas de 22 a 25 gauge e lâminas de vidro. Se realiza introduzindo a agulha perpendicularmente ao nódulo, com movimentos de vaivém, para frente e para trás, de acordo com o descrito por LÖWHAGEN et al. (1981) e OERTEL (1996).

2.3. GENERALIDADES

A PAAF apresentou vantagens em relação à biópsia com agulha grossa: é de fácil aprendizado e realização; pode-se realizar a punção em nódulos de até 1,0 cm de diâmetro;

o esfregaço pode ser corado e examinado imediatamente; o risco é quase ausente; os citopatologistas conseguem adquirir habilidade na interpretação do material rapidamente (HAMBURGER et al., 1991).

Para a experiência do médico puncionador ser considerada boa VAN HERLE et al. (1982) acham que o profissional deveria realizar de 100 a 200 punções durante um curto período de tempo (máximo 6 meses) para adquirir a habilidade, e para mantê-la seria necessária a realização de pelo menos 10 punções por semana.

Na opinião de HAMBURGER e HUSAIN (1988) o número ideal de punções deveria ser de pelo menos seis por nódulo; verificando que a incidência de material insatisfatório nas 2 a 4 punções iniciais era de 77 %, sendo necessárias 6 a 8 punções para concluir o diagnóstico. Estabeleceu-se como critério para considerar uma análise se citopatológica compatível com benignidade na PAAF, a presença de pelo menos seis agrupamentos de células benignas por exame (HAMBURGER et al., 1989).

Em estudo de 149 pacientes com doença nodular de tireóide foi realizada avaliação de diversos itens pertinentes à lesão não se encontrando nenhum critério capaz de selecionar os pacientes que deveriam ser submetidos à PAAF. Os autores sugerem que a realização de tal procedimento deva ser feito em todo portador de nódulo, tanto pela facilidade quanto pela alta sensibilidade do método (LAYFIELD et al., 1992).

As punções aspirativas de lesões nodulares de tireóide mostram aproximadamente 4 a 5 % de lesões malignas, 15 % de lesões suspeitas, 70 % de lesões benignas e aproximadamente 20 % de material insuficiente para diagnóstico. Quando comparados à anatomia patológica (padrão ouro) apresentaram 85 a 98 % de sensibilidade, 90 a 99 % de especificidade, 2 % de falsos-negativos, 1 % de falsos positivos e acurácia de 98,5. Os valores discrepantes, obtidos por vários autores, se devem a uma não uniformização da realização das PAAF, além da experiência variável do médico que realiza o exame assim como a do citopatologista (MAZZAFERRI et al., 1988; CARUZO e MAZZAFERRI, 1991; SHEPPARD e FRANKLIN, 1992; RIDGWAY, 1992; GHARIB et al., 1993; MAZZAFERRI, 1993; SOLOMON, 1993; HAMBURGER, 1994; SINGER et al., 1996; ERDOGAN et al., 1998). O número de cirurgias desnecessárias caiu a pelo menos 50 % após a introdução e uso corriqueiro da PAAF (MAZZAFERRI, 1993; HAMBURGER e HAMBURGER, 1986).

Os cistos tireoidianos correspondem a aproximadamente 20 % de todos nódulos; podendo também existir risco de malignidade nos mesmos. Na PAAF é útil examinar tanto o componente líquido quanto o sólido, quando presente, já que um cisto pode representar uma neoplasia que necrosou, cistificou e deixou material sólido com células neoplásicas em seu interior (CLARK et al., 1979; ROSEN et al., 1986; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; MAZZAFERRI, 1993; GHARIB et al., 1993; ERDOGAN et al., 1998).

A PAAF inconclusiva ou suspeita para malignidade é tipicamente representada pelo tumor folicular, o qual pode corresponder a um carcinoma em 20 % dos casos (LÖWHAGEN et al. 1981; CARUSO e MAZZAFERRI, 1991; MAZZAFERRI, 1993; GHARIB et al., 1993; GHARIB, 1994). Muitos autores sugerem que se deve proceder a retirada da lesão para o exame histológico da mesma. É controversa, entretanto, a opinião dos autores quanto a retirada de toda lesão suspeita, havendo os que sugerem excisão sempre, como MAZZAFERRI (1988) e GHARIB (1994); e aqueles como HAMBURGER et al.(1991) e GARDNER et al. (1993) que sugerem a retirada apenas nos pacientes com alta suspeita para malignidade.

O tipo de bócio nodular mais comum é sabidamente o colóide, que é uma lesão muito heterogênea em sua estrutura, possuindo áreas com celularidade e folículos abundantes e outras com escassos elementos, por este fator é necessária a PAAF em diversos locais no nódulo (STUDER e RAMELLI, 1982; STUDER et al., 1989; STUDER e DERWAHL, 1995).

As complicações da PAAF podem ser observadas em 2 %, porém praticamente todas sem gravidade como dor local, equimoses, hematomas, punção traqueal, punção carótida, punção jugular, punção do nervo laringeo recorrente, ansiedade e lipotímia (MAZZAFERRI et al., 1988; GHARIB, 1994; SINGER et al., 1996).

HALES e HSU (1990) relataram o caso de uma paciente que teve implante de células cancerosas de um carcinoma papilífero no local da PAAF. GORDON et al. (1993) relataram o caso de um paciente que desenvolveu tireoidite pós-punção em um adenoma folicular, tal fato foi presumido pela diminuição da captação de radioisótopo no nódulo após a punção.

Atualmente se tem tentado avaliar o potencial de malignidade de uma lesão nodular com a avaliação de marcadores presentes à citopatologia, como a atividade da telomerase

(HAUGEN, 1999) ou a expressão do GLUT-1. No Brasil, CAMARGO et al. (1996) observaram que a reatividade imunológica à lactoferrina parecia estar associada à neoplasias, sugerindo ser usado como marcador para tais lesões.

Os principais motivos da falha da PAAF se devem a erro na interpretação citopatológica, esfregaços inadequados e erros de amostragem (CARAWAY et al., 1993; SIDAWAY et al., 1997).

2.4. A CITOPATOLOGIA

Os achados citopatológicos podem ser classificados nos seguintes sub-tipos (GHARIB, 1997):

- 1 – benignos (bócio colóide, adenoma, tireoidite);
- 2 – suspeitos ou indeterminados (lesões foliculares ou oxifílicas, os aspirados com muitas atipias ou sugestivos mas não conclusivos de uma determinada malignidade);
- 3 – malignos (com características definidas de malignidade; como: papilífero, folicular, medular, anaplásico ou linfoma);
- 4 – insatisfatórios (com raras células foliculares ou acelulares, muito hemorrágicos, com células degeneradas, material necrótico ou colóide).

No Brasil CARNEIRO (1988) comparou a histopatologia com a citopatologia em 459 casos, obtendo 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 para a citopatologia.

Os métodos de coloração das lâminas variam de acordo com a experiência de cada citopatologista, sendo mais comumente usados a coloração de May-Grünwald-Giemsa e a de Papanicolaou. Outras colorações usadas são: Vermelho Congo, Mucicarmin, Fontana Masson e imunoperoxidase (REEVE et al., 1986; CARNEIRO, 1988; BISI et al., 1992).

3. A REPUNÇÃO ASPIRATIVA DE DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE

A utilidade de repuncionar o paciente com nódulo de tireóide é sugerida porque apesar da PAAF ter uma sensibilidade excelente existe uma porcentagem pequena de falsos negativos. Com o aumento do número de punções se pode diminuir sensivelmente esta possibilidade, aumentando a sensibilidade do método (ROSEN e MAITLAND, 1983; ASTORGA et al., 1985; HAMBURGER, 1987; LA ROSA et al., 1991; SHEPPARD e FRANKLIN, 1992; RIDGWAY, 1992; GHARIB et al., 1993; MAZZAFERRI, 1993; HAMBURGER, 1994; RIFAT e RUFFIN, 1994; LUCAS et al., 1995; SINGER et al., 1996).

Existem autores que acreditam não haver mudança citológica de uma PAAF para outras consecutivas, desde que a primeira seja bem feita. Se existem falsos-negativos estes se devem a falha da análise ou coleta do primeiro material (MOLINS et al., 1987; LUCAS et al., 1995; ERDOGAN et al., 1998).

BOEY et al. (1986) estudaram 365 pacientes com laudo citopatológico de benigno ou insatisfatório, e os acompanharam em média por 2 anos e meio. Destes, 38 sofreram nodulectomia, e se encontrou malignidade em 2 casos antes diagnosticados como benignos.

HAMBURGER (1987) realizou um estudo onde avaliou 242 pacientes em intervalo médio de 2,39 anos, sendo que o diagnóstico inicial foi alterado em 15 % dos pacientes em novas punções. Em 205 pacientes com laudo inicial de benignidade, o diagnóstico foi alterado em 12 pacientes para lesão suspeita, sendo que destes, 5 operaram e 1 confirmou malignidade. Outros 6 pacientes tiveram o diagnóstico prévio alterado de benigno para maligno, sendo que 5 operaram e todos confirmaram malignidade. Em outro grupo, de 14 pacientes, nos quais as repetidas punções acusaram benignidade, a *nodulectomia confirmou* se tratar de lesões benignas. Dezenove pacientes que tinham punção inicial com laudo de possivelmente malignos, confirmaram em outras punções o mesmo diagnóstico, destes 5 foram operados e todos eram benignos. Em 18 pacientes com diagnóstico inicial de possivelmente maligno outras punções mostraram um laudo de benignidade, 2 operaram e eram benignos. O autor sugere que uma segunda punção teria maior chance mostrar o diagnóstico real por ter potencial de corrigir eventuais falsos-negativos nos primeiros exames.

LUCAS et al. (1995) publicaram estudo em 116 pacientes submetidos a nova PAAF um ano após o diagnóstico citopatológico inicial de doença nodular benigna de tireóide. Em seu protocolo os pacientes não podiam apresentar variação no tamanho ou consistência neste período. De todos os pacientes, 105 apresentaram diagnóstico citológico idêntico nos dois procedimentos estudados. Os outros 11 pacientes tiveram seu diagnóstico inicial de bócio colóide alterado para cisto tireoidiano, sem nenhuma malignidade confirmada. Os autores sugerem que uma segunda punção tem uso limitado se não existirem evidências clínicas de gravidade. LA ROSA et al. (1995) avaliaram 42 nódulos com diagnóstico inicial de lesão benigna, submetendo todos à repunção, sendo que o diagnóstico inicial não se alterou em nenhum deles.

MOROSINI et al. (1996) realizaram repetidas punções num período que variou de 6 meses a 1 ano, em 471 pacientes com diagnóstico citopatológico inicial de doença nodular benigna, sendo que o laudo inicial foi alterado em 15 casos (3,2 %). A maioria destes pacientes passou para lesão suspeita, que no exame histopatológico posterior confirmaram ser lesões benignas. Tal mudança provavelmente se deveu à própria variação morfológica do bócio colóide. MOLINS et al. (1987) não evidenciaram nenhuma alteração no laudo da repunção de 67 pacientes com nódulos solitários de tireóide, sendo que, todos realizaram uma repunção e 13 duas repunções.

GHARIB (1994) propôs a repunção nos pacientes que tenham achados citopatológicos não diagnósticos, em cistos recidivantes e nos nódulos crescentes com diagnóstico inicial benigno, porém frisa que, se bem feita, uma PAAF pode fornecer a informação necessária com confiança aceitável.

ERDOGAN et al. (1998) avaliaram repunções aspirativas em 216 pacientes, sendo que apenas 3 pacientes apresentaram carcinoma papilífero após uma PAAF prévia compatível com doença nodular benigna e concluem que a repunção tem uso limitado, acreditando que, se bem realizada, uma PAAF pode excluir malignidade com grande segurança.

No Brasil, o primeiro trabalho com intuito de avaliar a PAAF, assim como punções repetidas verificou que na 1ª PAAF em 379 pacientes a porcentagem de benignidade foi de 73,6 %, de indeterminada foi 13,7 %, de maligna foi 7,4 % e houveram 5,3 % de punções insatisfatórias. Noventa e cinco pacientes realizaram estudo histopatológico posterior após PAAF satisfatórias, e verificaram ser 67 benignos e 28 malignos. Cento e sessenta e três

pacientes com seguimento foram repuncionados e, destas novas punções, 152 foram benignas e 11 foram indeterminadas (CANALLI, 1998). As conclusões deste trabalho foram: que a PAAF nos nódulos tireoidianos é prática, segura, bem aceita e que a maioria dos nódulos é benigna e que a repunção é limitada se a primeira for bem feita.

OBJETIVOS

1. verificar se um novo exame de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) aumenta a acurácia de PAAF previamente feita;
2. verificar as variações citopatológicas entre duas punções com o mesmo laudo citopatológico.

PACIENTES E MÉTODOS

1. PACIENTES

Foram estudados prospectivamente 41 pacientes com o diagnóstico clínico de bócio uninodular ou multinodular, todos eutireoideos e preenchendo os critérios de inclusão abaixo. Os pacientes avaliados foram atendidos no ambulatório do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Destes pacientes, 40 eram do sexo feminino e 1 do sexo masculino, sendo que 18 eram portadores de nódulo único e 23 de bócio multinodular com um nódulo predominante. O total de pacientes encaminhados com tal propósito foi de 163 pacientes, o número de 41 pacientes foi dado pelo fato dos demais ou apresentarem algum critério de exclusão ou por outro impedimento como o atraso em qualquer dos exames, o não comparecimento para a segunda PAAF ou óbito (em 1 paciente, senhor de 84 anos que tinha todos os exames compatíveis, mas enquanto aguardava os seis meses faleceu de problemas cardíacos).

Os pacientes foram avaliados de março de 1997 até fevereiro de 1999.

Foram considerados os seguintes critérios:

◆ de inclusão:

- nódulo sólido ou predominantemente sólido à ecografia;
- níveis normais de triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e hormônio tireoestimulante (TSH);
- nódulo hipocaptante ou normocaptante à cintilografia, o último responsivo ao teste de supressão com T3;
- valores negativos de anticorpos anti-tireoidianos;
- nódulos palpáveis maiores ou iguais a 1,5 cm;
- punção satisfatória;
- termo de consentimento assinado pelo paciente;

◆ de exclusão:

- nódulo cístico ou predominantemente cístico à ecografia;
- níveis alterados de T3, T4 ou TSH;

- nódulo hipercaptante ou normocaptante à cintilografia, o último não responsivo ao teste de supressão com T3;
- valores positivos de anticorpos anti-tireoidianos;
- nódulos impalpáveis ou menores que 1,5 cm;
- punções repetidamente insatisfatórias;
- primeira punção compatível com neoplasia, tumor folicular ou tireoidite;
- recusa do paciente.

2. MÉTODOS

2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O presente trabalho foi realizado de acordo com as normas para trabalhos e teses da Universidade Federal do Paraná e sua execução foi submetida a liberação prévia do comitê de ética médica do Hospital de Clínicas. Os nomes das estruturas citadas no estudo seguiram as denominações propostas na NOMINA ANATOMICA.

2.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA E PROTOCOLO

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador e não referiam queixas compatíveis com disfunção tireoidiana.

Na consulta inicial o paciente era perguntado de alguns dos sintomas mais comuns de alterações tireoidianas, como: queda capilar, alteração de peso, constipação, ansiedade, taquicardia, palpitações, tremores, disfagia, disfonia, dores no pescoço, cansaço, edema.

Pudemos observar que 94,78 % do total apresentavam alguma queixa, tais sintomas não foram considerados como sendo da tireóide por estarem dentro da normalidade ao exame físico e laboratorial, o que nos leva a concluir que parte dos sintomas aos quais se referiam os pacientes são muito inespecíficos para, se discretos, sugerirem por si só disfunção tireoidiana. Os sintomas apresentados foram interpretados como devidos a outros fatores como por exemplo ansiedade própria do paciente.

No exame físico se observavam as características da tireóide, definindo o bócio como uni ou multinodular, assim como características nodulares (aspecto, calcificações, limites, localização e tamanho), além de verificar a ausência de sinais sugestivos de disfunção tireoidiana. Também procedemos a palpação da região cervical para pesquisa de linfonodos, pela sua maior correlação com carcinoma papilífero (BURCH, 1995). Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames complementares: T3, T4, TSH, tireoglobulina, anticorpos anti-tireoidianos, ecografia e cintilografia de tireóide.

Os pacientes foram submetidos ao exame de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de acordo com a técnica descrita por LÖWHAGEN et al. (1981). Realizou-se pelo menos três punções em diferentes locais do nódulo único ou predominante, até um máximo de quatorze punções. Com o material obtido se realizava a confecção de lâminas, colocando uma gota do material aspirado nas mesmas, e com outra lâmina se procedia o esfregaço que seria posteriormente analisado. O número de lâminas variou de um mínimo de seis até um máximo de vinte e uma (com média de 12 lâminas por paciente). Uma nova PAAF era realizada pelo mesmo examinador após um período de pelo menos seis meses, o tempo máximo para a segunda PAAF foi de 15 meses, para este período tivemos uma média de $7,5 \pm 2,5$ meses e uma mediana de 6 meses. Esta variação se deve a que muitos pacientes eram de localidades distantes de Curitiba, não retornando na data marcada, além de haver atraso nos outros exames. Ambas as PAAF foram examinadas pelo mesmo citopatologista (LMC), o qual desconhecia o resultado da primeira punção. O laudo era dado quando o patologista era capaz de observar no material obtido estruturas suficientes para caracterizar citologicamente a lesão. Se o material fosse insuficiente para determinar a natureza da lesão se repetia o exame de PAAF até que um resultado satisfatório fosse obtido. Quando isto não era possível se optava por acompanhamento clínico e ecográfico do paciente ou encaminhamento à cirurgia.

Na população estudada foram avaliados: idade, sexo, tempo de surgimento do nódulo, se o bócio era uni ou multinodular, tipo do nódulo (sólido ou predominantemente sólido), captação de ^{131}I em 24 horas, volume do nódulo e volume da tireóide (ambos à ecografia), além das características citopatológicas do nódulo.

2.3. EXAMES LABORATORIAIS

Todas as dosagens hormonais foram realizadas no serviço de Medicina Nuclear da UFPR.

2.3.1. Dosagem de triiodotironina (T3)

O T3 sérico foi determinado pelo método de radioimunoensaio, foram utilizados kits comerciais da DPC - DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, Los Angeles - Califórnia, Estados Unidos. A porcentagem do coeficiente de variação foi de 1,7 a 4,2 % para intraensaio e 4,2 a 15,0 % para interensaio, com uma sensibilidade aproximada de 0,31 ng/dl. Os valores de referência para a normalidade foram de 80 a 200 ng/dl.

2.3.2. Dosagem de tiroxina (T4)

O T4 sérico foi determinado pelo método de radioimunoensaio, foram utilizados kits comerciais da DPC - DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, Los Angeles - Califórnia, Estados Unidos. A porcentagem do coeficiente de variação foi de 2,7 a 3,8 % para intraensaio e 4,2 a 14,5 % para interensaio, com uma sensibilidade aproximada de 0,25 µg/dl. Os valores de referência para a normalidade foram de 4,5 a 12,5 µg/dl.

2.3.3. Dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH)

O TSH sérico foi determinado pelo método de radioimunoensaio, foram utilizados kits comerciais da DPC - DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, Los Angeles - Califórnia, Estados Unidos. A porcentagem do coeficiente de variação foi de 1,6 a 3,1 % para intraensaio e 3,1 a 3,9 % para interensaio, com uma sensibilidade aproximada de 0,03 mUI/L. Os valores de referência para a normalidade foram de 0,25 a 4,5 mUI/L.

2.3.4. Dosagem de anticorpos anti-tireoidianos

Os anticorpos anti-tireoperoxidase (ATPO) e anti-tireoglobulina (ATG) foram dosados pelo método de ensaio imunoradiométrico, utilizando kits comerciais da BIODATA DIAGNOSTICS, Roma - Itália. A porcentagem do coeficiente de variação para ATPO foi de 4,9 a 6,2 % para intraensaio e 4,8 a 7,2 % para interensaio, com uma sensibilidade aproximada de <1,0 UI/ml e a porcentagem do coeficiente de variação de ATG foi de 3,6 a 9,9 % para intraensaio e 6,2 a 9,2 % para interensaio, com uma sensibilidade aproximada de <1,0 UI/ml. Os valores de referência para a normalidade foram respectivamente menor que 50UI/ml ou negativo para ATPO e menor que 100 UI/ml ou negativo para ATG.

As dosagens de anticorpos antitireoidianos foram negativas para todos os pacientes, o que é compatível com ausência de tireoidites imunológicas. Sua dosagem é importante por haver uma maior incidência de alguns tipos de carcinoma (como linfoma e carcinoma papilífero) em pacientes com tireoidite de Hashimoto, além do fato da incidência de nódulos nestes pacientes ser diferente dos com ausência de alteração funcional (GUARDA E BASKIN, 1987; RAVINSKY e SAFNECK, 1988).

2.3.5. Dosagem de tireoglobulina

O nível sérico de tireoglobulina foi determinado pelo método de radioimunoensaio, foram utilizados os kits comerciais da DPC - DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION, Los Angeles - Califórnia, Estados Unidos. O coeficiente de variação foi de 3,2 a 5,7 % para intraensaio e de 2,8 a 8,7 % para interensaio, com uma sensibilidade aproximada de 0,26 ng/dl. Os valores considerados normais são até 52 ng/ml.

As dosagens de tireoglobulina foram realizadas em 28 dos 41 pacientes antes do procedimento de PAAF, porém como era necessário realizar prontamente a punção e houveram pacientes de outras localidades, sem tempo para aguardar a coleta num dia e o procedimento noutro, nos outros 13 pacientes realizamos a PAAF e encaminhamos para a coleta da tireoglobulina 3 meses após a punção, considerando isto um tempo adequado para abaixar os níveis anormalmente elevados de tireoglobulina pela PAAF prévia à coleta, já que o procedimento pode elevar o nível desta substância por destruição folicular

2.4. ECOGRAFIA DE TIREÓIDE

As ecografias foram realizadas pelo serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR com aparelho utilizado da marca Sonoline da Siemens, com um transdutor linear de alta frequência de 7,5 MHz.

Os diâmetros longitudinal (L), transversal (T) e ântero-posterior (AP) do nódulo foram medidos, sendo que a variação da resolução do método foi de 0,3 para cada um dos diâmetros aferidos; com tais valores o volume do nódulo foi calculado de acordo com a fórmula usada para uma esfera elipsóide : $V = \pi/6 \times L \times T \times AP$, com o resultado expresso em cm³ ou ml. A mesma fórmula foi usada para cálculo do volume da glândula (cada lobo isolado e ambos somados após).

Todos os pacientes do presente estudo eram portadores de nódulo único ou multinodular com características sólidas ou predominantemente sólidos .

2.5. CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE

Os exames cintilográficos foram realizados no serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da UFPR, utilizando um cintilador retilíneo PHO DOT com cristal de 3 polegadas, sendo que a dose para o exame foi de 100 μ Ci de ^{131}I administrada via oral. O colimador utilizado para a captação foi de 61 furos. Os valores de referência foram de 5 a 15 % para a captação realizada em 2 hs e 15 a 30 % para a captação realizada em 24 hs. Caso o nódulo captasse o ^{131}I com a mesma intensidade que o tecido tireoidiano normal, o paciente era submetido ao teste de supressão com T3. Nódulos autônomos foram excluídos.

2.6. TESTE DE SUPRESSÃO

Se o nódulo era normocaptante com suspeita de ser autônomo, e se o paciente apresentava TSH abaixo de 1 mUI/L, se procedia o teste de supressão tireoidiano. T3 era administrado via oral na dose de 75 μ g/dia por um período de 10 dias imediatamente antes da nova cintilografia. Nódulos mornos sem captação de ^{131}I no nódulo após a supressão, eram incluídos no estudo.

2.7. TÉCNICA

2.7.1. Material utilizado

1. Seringas plásticas descartáveis de 10 ml.

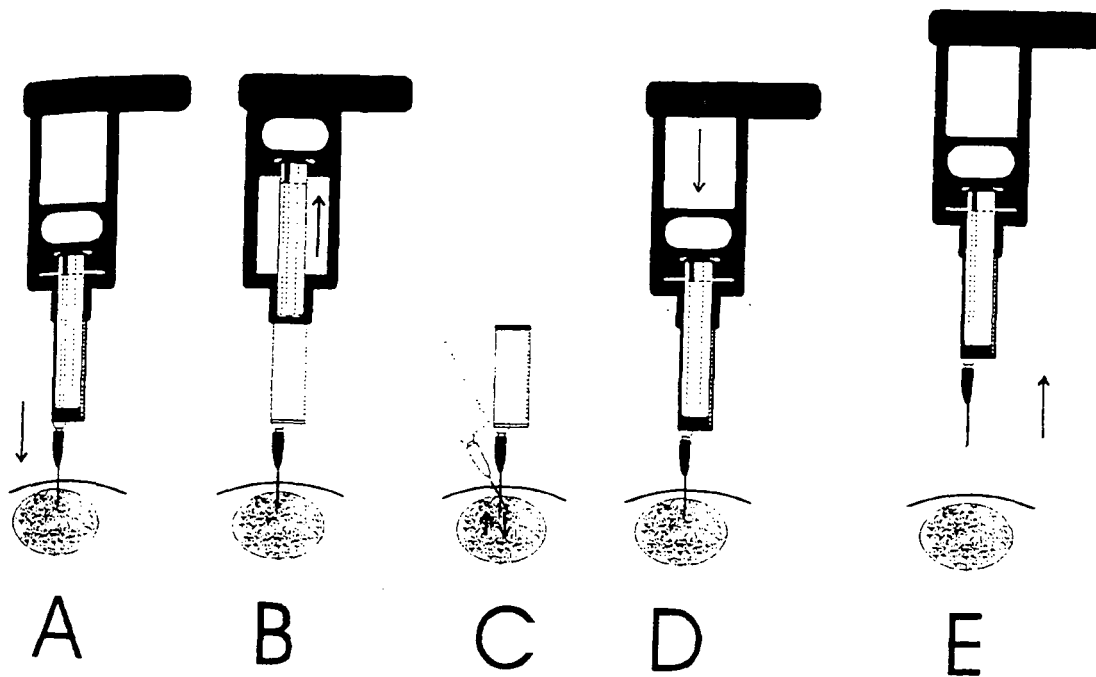
2. Agulhas descartáveis para seringas de calibre 23 G1 (Gauge ou G, determina o calibre da agulha e 23 corresponde ao diâmetro externo de 0,6 mm. O número 1 é referente à uma polegada, ou 2,5 cm de comprimento da agulha).
3. Citoaspirador de Valleri, ou manopla que se adapta à seringa e possibilita a realização de pressão negativa, facilitando a aspiração e introdução da agulha no nódulo.
4. Lâminas de vidro para realização de esfregaço com o material aspirado do nódulo.
5. Luvas de látex para proteção do examinador e do paciente.
6. Algodão e álcool 70 % - 92,8° para antissepsia.
7. Coxim em pano para hiperextensão da região cervical do paciente.

2.7.2. Procedimento para realização da punção aspirativa com agulha fina

A técnica adotada é semelhante àquela empregada por LÖWHAGEN et al. (1981). As punções foram realizadas ambulatorialmente inicialmente colocando o paciente em decúbito dorsal o mais confortável possível; procedíamosmos uma hiperextensão da região cervical com protrusão do nódulo, obtida com a colocação de coxim debaixo dos ombros do paciente. Nesta posição se solicitava ao paciente que permanecesse em repouso durante o procedimento para evitar movimentos do pescoço e dificuldade para o procedimento proposto. Realizava-se antissepsia com o algodão embebido em álcool 70 %. Adaptava-se a agulha de 23 G1 à seringa e esta à manopla. O médico se posicionava do lado direito do paciente e imobilizava o nódulo entre o 2º e 3º quirodáctilos da mão esquerda. A agulha penetrava no nódulo perpendicularmente ou a um ângulo o mais próximo possível de 90 graus (figura 1). Puxa-se o êmbolo da manopla produzindo pressão negativa na seringa e se executavam movimentos de vaivém para cima e para baixo, além de se movimentar a agulha para frente, para trás e para os lados. Quando se percebia material aspirado na base da agulha, soltava-se o êmbolo, desfazendo a pressão negativa no interior da seringa e se retirava a agulha do nódulo, realizava-se aplicação de algodão embebido em álcool 70 % no

local da punção. A agulha era desconectada da seringa e se aspirava ar no interior da mesma; se adaptava a agulha novamente na seringa e se posicionava a agulha com o bisel para baixo quase encostada na lâmina de vidro. Pressionava-se então se o êmbolo da seringa fazendo pressão positiva no interior da mesma, forçando a saída do material da agulha sobre a lâmina o suficiente para realização do esfregaço. Com mais material na agulha se repetia o procedimento para a confecção de outras lâminas. Com o material sobre a lâmina se encostava outra lâmina sobre a que continha o material e se deslizava uma na outra, resultando no esfregaço (figura 2). Eram realizadas três ou mais punções. As lâminas obtidas (pelo menos seis) eram encaminhadas para o serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas para a coloração e posterior avaliação microscópica.

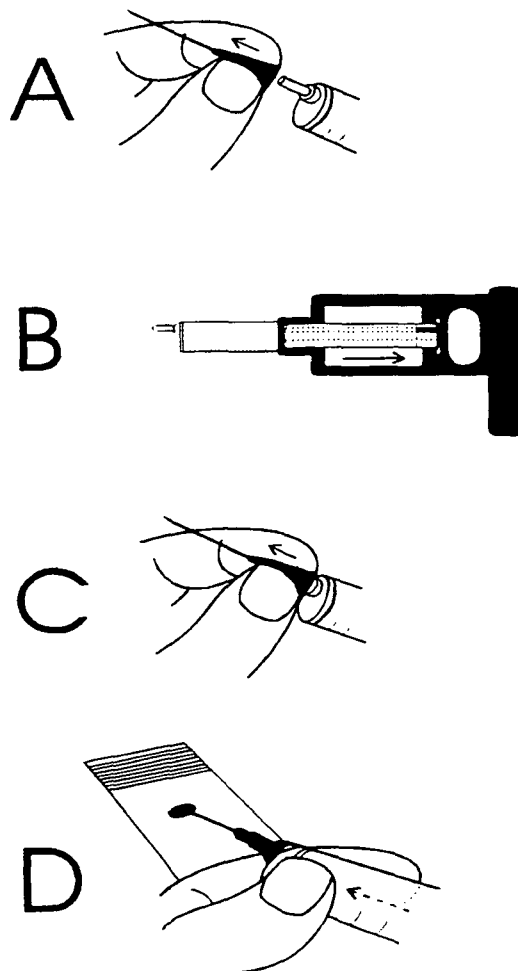
FIGURA 1 – PROCEDIMENTO NA PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA



(LÖWHAGEN et al., 1981)

- A) agulha é introduzida na lesão;
- B) puxa-se o êmbolo da seringa, criando pressão negativa na mesma;
- C) movimenta-se a agulha para frente e para trás em diversas direções e em rotação, sob sucção constante,
- D) retorna-se o êmbolo à posição inicial;
- E) retira-se a agulha da lesão.

FIGURA 2 – TRANSFERÊNCIA DO MATERIAL ASPIRADO DA AGULHA PARA A LÂMINA



(LÖWHAGEN et al., 1981)

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

2.8. AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA

2.8.1. Preparo das Lâminas

As lâminas eram secas ao ar e coradas pela técnica de May-Grünwald-Giemsa, rotina no Serviço de Anatomia Patológica do hospital.

2.8.2. Avaliação do Material

Foram levados em consideração vários aspectos citopatológicos de interesse para o presente estudo, tais como: colóide (se escasso, abundante ou moderado, quanto à quantidade; se grumoso, aquoso ou indeterminado quanto à consistência), presença de hemácias, de células foliculares (se ausentes ou presentes isoladas, em monocamada ou em blocos), a presença de macrofoliculos, de microfoliculos, de macrófagos, de linfócitos e a presença de células de Hürthle.

As lâminas foram consideradas dentro dos critérios descritos abaixo (mencionamos apenas os mais comumente vistos quando do estudo).

2.8.2.1. Material Insuficiente ou Insatisfatório

Quando o material aspirado revelava ausência celular, excessiva quantidade de sangue, presença apenas de histiócitos, linfócitos ou apenas fragmentos de tecido estromal ou ainda se havia apenas colóide sem células foliculares. Quando o laudo era insatisfatório se repetia o exame até a obtenção de um laudo conclusivo. O material obtido era considerado

satisfatório pelo patologista quando havia uma quantidade de estruturas suficientes para determinar o diagnóstico citológico.

2.8.2.2. Bócio Colóide

Na presença de: colóide abundante, células foliculares pequenas e dispostas em monocamada, citoplasma escasso, macrófagos e material cístico freqüentemente presentes, podendo apresentar macrófagos e células oxifílicas, também chamadas oncocíticas ou de Hürthle (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992).

De todos os 82 exames realizados obtivemos 79 com um laudo de bócio colóide, ou seja, estes pacientes apresentaram as seguintes características citopatológicas: colóide presente, células foliculares pequenas e dispostas em monocamada, citoplasma escasso, macrófagos e material cístico freqüentemente presentes, podendo apresentar macrófagos e células oxifílicas, também chamadas oncocíticas ou de Hürthle (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992). Sem apresentar características de malignidades.

2.8.2.3. Tireoidite Crônica Linfocítica

Quando eram observadas células foliculares comumente em padrão oxifílico (células de Hürthle ou Askanazy) com pleomorfismo e anisocitose, presença de numerosos linfócitos grandes e bem preservados, presença de plasmócitos e de histiócitos representados por células gigantes multinucleadas, alguns histiócitos epitelióides e o colóide costumando ser escasso (ORELL et al., 1992). Na presença destes achados na punção inicial o paciente era excluído do estudo.

2.8.2.4. Tumor Folicular

Neste caso a citopatologia não é capaz de identificar se a lesão é benigna ou maligna, sendo considerada como padrão folicular inconclusivo. Os achados podem corresponder a uma lesão histológica maligna (se houver invasão da cápsula ou de vasos), ou benigna (se não existir tal invasão). Caso células oxifílicas estejam presentes em grande quantidade na PAAF a lesão poderá ser descrita como tumor de células de Hürthle. Neste caso o esfregaço é composto quase que integralmente por tais células, podendo corresponder a adenoma ou adenocarcinoma de células de Hürthle na histologia posterior.

Os achados citopatológicos compatíveis com tumor folicular são: presença de células foliculares com ou sem pleomorfismo ou anisonucleose, nucléolos evidentes, cromatina granular, arranjos epiteliais em rosetas ou microfolículos irregulares, rara substância colóide ou aspecto de colóide denso, presença de células de Hürthle ou oxifílicas ou oncocíticas (no caso de tumor folicular, com células de Hürthle) e as atipias celulares. (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992).

2.8.2.5. Carcinoma Papilífero

Tal lesão era considerada quando havia presença de células foliculares em formações papilares em monocamada com bordas únicas, com núcleos comumente claros, e que frequentemente apresentam inclusões citoplasmáticas intranucleares, os ditos pseudonúcleos. O colóide costuma ser denso, e é comum se observar linfócitos e histiócitos gigantes multinucleados e na presença de corpos de psammoma se pode firmar o diagnóstico (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992).

2.8.2.6. Carcinoma Medular

A presença de células parafoliculares em blocos ou isoladas, células alongadas ou triangulares com grânulos citoplasmáticos vermelhos, um ou mais núcleos excêntrica e localizados e presença de material amorfo ou amilóide são diagnósticas de carcinoma medular (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992).

2.8.2.7. Carcinoma Anaplásico

Era considerado na presença células isoladas com grande pleomorfismo, gigantes com núcleos bizarros ou fusiformes e nucléolo proeminente, granulócitos, material necrótico e sem componente folicular (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992).

2.8.2.8. Linfoma

Na presença de células linfocíticas imaturas em tamanho pequeno ou médio e dispersas, além de fragmentação celular. O colóide e as células foliculares costumam ser ausentes ou muito escassos, porém existe grande número de células linfóides com vaga diferenciação e monomórficas, sendo discretas e redondas com citoplasma escasso e pálido e núcleos largos com cromatina finamente granular (LÖWHAGEN e LJUNG, 1992).

Os pacientes com laudo de carcinoma foram excluídos do estudo.

2.9. PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram processados em planilhas do ECXEL 7.0 e a análise estatística, para cálculo da amostra, média, mediana e desvio padrão, foi executada no programa STATISTICA 5.0; ambos no WINDOWS 98.

Considerando os dados obtidos e a natureza do trabalho se optou por uma análise essencialmente descritiva, de modo prospectivo e consecutivo levando em consideração todos os dados obtidos. Foram comparados os laudos da primeira e da segunda punções, e foi verificado a concordância entre as características citopatológicas estudadas.

Foram analisadas a idade, o sexo, o tempo de aparecimento do nódulo, se o bócio era uni ou multinodular, o tipo do nódulo (sólido ou predominantemente sólido), a captação de ^{131}I de 24 horas e o volume do nódulo e da tireóide.

Os dados comparativos quanto ao sexo, tipo do nódulo à ecografia e tipo do nódulo à cintilografia foram apresentados em frequência e porcentagem; os dados descritivos quanto à idade, início do surgimento nodular, volume do nódulo e da tireóide, captação de ^{131}I em 24 horas, T3, T4, TSH e tireoglobulina foram apresentados em média, mediana, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão.

Os dados citopatológicos foram avaliados quanto à frequência de cada um dos principais achados em cada uma das duas punções e quanto à concordância do laudo final de cada uma das punções, além do grau de concordância entre as mesmas se considerado cada um dos ítems isoladamente.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

1.1. IDADE

Dos 41 pacientes estudados a média foi de $44,3 \pm 13,1$ anos, com uma mediana de 44,0 anos, sendo a idade mínima de 12 e a máxima de 70 anos. A principal faixa etária foi de 40 à 60 anos, com 20 pacientes (48,8 %), e a menos freqüente foi na faixa abaixo 20 anos com apenas 1 paciente (2,4 %) (tabela 1). Dois pacientes já haviam sido submetidos anteriormente a terapia supressiva para reduzir o nódulo sem resultado. No momento do estudo estavam há mais de 1 ano sem tratamento. Os outros pacientes nunca tinham utilizado hormônio tireoidiano ou medicação abundante em iodo (vide em anexos, banco de dados 1).

1.2. SEXO

Dos 41 pacientes estudados apenas 1 era homem, o que demonstra um percentual de 97,6 % para o sexo feminino e 2,4 % para o masculino. Nosso estudo apresenta uma clara prevalência da incidência do problema em mulheres, o que é concordante com a literatura mundial (RIFAT e RUFFIN, 1994).

1.3. INÍCIO DO SURGIMENTO DO NÓDULO

A média do tempo de aparecimento do nódulo, em anos, foi de 5,1 com desvio padrão de $\pm 8,3$, a mediana foi de 2,0 anos, sendo que o tempo mínimo para o início da doença nodular foi de até 1 ano para 18 pacientes e máximo de 46 anos para uma paciente.

Podemos observar que a maioria dos os pacientes estudados referiam o surgimento do nódulo no ano anterior ao que procuraram tratamento (43,9 %) (tabela 1).

1.4. VOLUME DO NÓDULO À ECOGRAFIA

O volume nodular foi verificado ecograficamente em todos os 41 pacientes estudados, apresentando uma média de $18,6 \pm 21,6$ ml, com uma mediana de 9,6 ml. O volume nodular mínimo foi de 1,9 ml e o máximo foi de 89,2 ml. Dos pacientes estudados se observou que 21 pacientes (51,2 %) tiveram volume nodular abaixo de 10 ml e 4 pacientes (9,8 %) acima de 40 ml (tabela 1) (vide em anexos, banco de dados 2).

1.5. VOLUME DA TIREÓIDE À ECOGRAFIA

O volume tireoidiano foi verificado ecograficamente em 25 pacientes estudados, sendo que destes a média foi de $42,8 \pm 30,8$ ml, com uma mediana de 33,5 ml. O volume mínimo observado foi de 17,2 ml e o máximo foi de 137,1 ml. Dos pacientes estudados se observou que 12 pacientes (48,0 %) tiveram volume tireoidiano na faixa de 10 a 30 ml e 6 pacientes (24 %) acima de 50 ml (tabela 1).

1.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE IMAGEM DO BÓCIO NODULAR

Dezoito dos 41 pacientes (43,9 %) apresentavam nódulo único à ecografia e os 23 pacientes restantes (56,1 %) apresentavam mais de um nódulo ecograficamente evidenciável. Dezoito dos 41 pacientes (43,9 %) apresentavam nódulo sólido à ecografia, e os 23 pacientes restantes (56,1 %) apresentavam nódulo misto, predominantemente sólido.

Vinte e nove dos 41 pacientes (70,7 %) apresentavam nódulo frio à cintilografia, e os 12 pacientes restantes (29,3 %) apresentavam nódulo morno, este responsivo ao teste de supressão com T3. A captação foi realizada em todos os 41 pacientes, sendo que a média foi de $13,2 \pm 5,4$ e a mediana de 12,2 %. A maior captação de 24 horas registrada foi de 29,0 %, e a menor foi de 3,8 %. Em 25 pacientes (61 %) a captação esteve abaixo de 15 % (figura 3).

TABELA 1 – DADOS CLÍNICOS E ECOGRÁFICOS OBSERVADOS NOS 41 PACIENTES REPUNCIÓNADOS

IDADE		DURAÇÃO		VOLUME DO NÓDULO		VOLUME DA TIREÓIDE	
anos	n (%)	anos	n (%)	ml	n (%)	ml	n (%)
< 20	1 (2,4)	Até 1	18 (43,9)	< 10 ml	21 (51,2)	10 a 30 ml	12 (48,0)
20 a 40	14 (34,2)	2 a 5	14 (34,1)	10 a 40 ml	16 (39,0)	30 a 50 ml	7 (28,0)
40 a 60	20 (48,8)	7 a 10	5 (12,2)	> 40 ml	4 (9,8)	> 50 ml	6 (24,0)
> 60	6 (14,6)	> 10	4 (9,8)				

1.7. EXAMES LABORATORIAIS

Foram determinados em todos os pacientes os níveis séricos de T3, T4, TSH, tireoglobulina e anticorpos antitireoidianos (tabela 2). Os anticorpos antitireoidianos foram negativos em todos os 41 pacientes (100 %). Todos os pacientes tiveram os níveis de T3, T4 e TSH dentro da normalidade. A tireoglobulina sérica foi dosada em 40 pacientes (vide em anexos, banco de dados 3).

FIGURA 3 – FREQUÊNCIA DOS ACHADOS CLÍNICOS E DE IMAGEM DO BÓCIO NODULAR NOS 41 PACIENTES REPUNCIÓNADOS

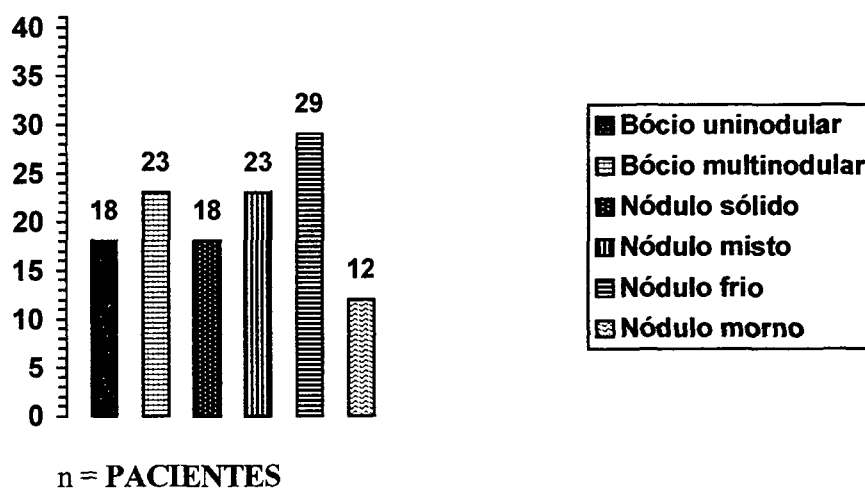


TABELA 2 – DOSAGENS DE T3, T4, TSH E TIREOGLOBULINA NOS PACIENTES REPUNCIÓNADOS

EXAME DOSADO	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Varição
T3 (ng/dl)	41	142,0	34,5	136,0	90,0 a 229,0
T4 (ng/dl)	41	8,6	1,5	8,5	5,1 a 11,3
TSH (mUI/L)	41	1,7	1,0	1,4	0,3 a 4,4
TIREOGLOBULINA (ng/ml)	40	59,3	47,8	48,1	2,7 a 227,2

1.8. CONCORDÂNCIA ENTRE OS LAUDOS DAS DUAS PAAF

Com relação ao laudo citopatológico final, dos 41 pacientes estudados houve concordância em 40 pacientes (97,6 %) com discordância em 1 paciente (2,4 %), que na primeira PAAF teve um diagnóstico citopatológico de **bócio colóide** e na segunda de

tumor folicular. A análise histopatológica da peça retirada foi compatível com adenoma folicular. O erro relativo, ou seja a chance de em 100 pacientes haver erro nesta concordância é de 4,7 %. Em 39 pacientes os laudos citopatológicos das duas punções foi de bócio colóide, e em uma paciente os dois laudos foram de nódulo adenomatoso (vide anexos, banco de dados 4).

1.9. CONCORDÂNCIA ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CITOPATOLÓGICAS NAS DUAS PAAF

Quando os critérios utilizados para avaliar as diferenças entre as duas PAAF foram as características citopatológicas individuais a discordância aumentou muito. Houve concordância entre todos os critérios avaliados em apenas 2 pacientes (4,9 %) com discordância nos 39 pacientes restantes (95,1 %). Considerou-se discordância se qualquer uma das variáveis observadas fosse diferente na segunda PAAF. Houve uma paciente que apresentou a primeira PAAF com diagnóstico de bócio adenomatoso, de acordo com o citopatologista, por apresentar características típicas de benignidade, sendo que teve o mesmo laudo no segundo exame, sem o patologista saber do primeiro. Na primeira amostra apresentou colóide escasso e grumoso, além de células foliculares em microfóliculos freqüentes, porém sem qualquer invasão capsular ou de vasos e sem atipias celulares, com núcleos isomórficos e bem definidos. Na segunda PAAF o colóide também foi escasso, porém sem grumos, também houveram microfóliculos presentes com as mesmas características anteriores, além de células foliculares em monocamada, porém igualmente sem atipias. A presença de hemácias foi presente nos dois exames. O diagnóstico de bócio adenomatoso hiperplásico se deve ao fato da paciente possuir células hiperplásicas foliculares típicas de tal lesão.

Em apenas uma paciente dos 41 estudados (2,4 %) o laudo foi diferente. No primeiro exame apresentou colóide moderado, células foliculares isoladas e em monocamada, sem atipias, além da presença de hemácias, o que foi compatível com bócio nodular colóide. Na repunção a paciente apresentava as mesmas características nodulares e tinha colóide

escasso e grumoso, com células foliculares isoladas e em macrofoliculos freqüentes com pleomorfismo e nucléolos evidentes, cromatina granular e algumas alterações sugestivas de atipias celulares, além da presença de hemácias, o que levou a um laudo de **tumor folicular**, indeterminado para malignidade, sendo que por isto indicamos cirurgia para a verificação histopatológica do problema. Com o intuito da cirurgia a paciente foi internada dia 18/02/1999, sendo operada pelo serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas da UFPR no dia 21/05/1999. Durante o procedimento se observaram dois nódulos tireoidianos, um em pólo inferior do lobo esquerdo (predominante) e outro em pólo superior do lobo direito. O cirurgião optou por tireoidectomia sub-total, com preservação do terço inferior do lobo direito, por acreditar não haver infiltrações e apresentar aspecto de lesão benigna, porém procedeu a biópsia por congelação cujo diagnóstico foi o mesmo da PAAF, ou seja, lesão ou tumor folicular. A avaliação histopatológica posterior da peça retirada tinha as seguintes características macroscópicas:

1 - Produto de tireoidectomia sub total com 30 g e 5,5 x 5,2 x 2,8 cm, apresentando pontos cirúrgicos recentes em sua cápsula que é congesta, lisa e brilhante. Externamente, em região posterior, presença de lesão cruenta e brilhante, com 4,5 x 2,8 cm. Aos cortes presença de formação nodular encapsulada em sua integridade através de cápsula espessa e amarelada, constituída por tecido castanho-vinhoso, macio e homogêneo. Presença de área cistificada e calcificada.

2 - Tecido tireoidiano rotulado como do lobo esquerdo com 3,5 x 3,0 x 2,5 cm a 15 g, constituído por segmento irregular de tecido castanho-amarelado, firme e lobulado.

3 - Tecido tireoidiano rotulado como do lobo superior direito e com 1,5 x 1,6 x 1,5 cm a 25 g, constituído por segmento irregular de tecido róseo-acastanhado, macio e elástico com formação nodular bem delimitada castanho-vinhosa e opaca..

As características microscópicas foram: múltiplos foliculos com células cúbicas, núcleos redondos, isomórficos e sem atipias, colóide heterogêneo, apresentando ainda alguns foliculos com hemorragias e necrose (provavelmente pela última PAAF). O laudo final foi de negativo para malignidade, compatível com **adenoma folicular**.

Tivemos um claro predomínio de lesões compatíveis com bócio nodular colóide, sendo que se considerarmos os 163 pacientes estudados (considerando os excluídos e os

incluídos) tivemos um total de 148 pacientes com bócio colóide, o que corresponde a 90,8 %.

1.10. ASPECTO CITOPATOLÓGICO ISOLADO

1.10.1. COLÓIDE

Em todos os pacientes o aspecto do colóide foi caracterizado segundo sua quantidade (abundante, escasso e moderado) e de acordo com sua consistência (grumoso, aquoso e indeterminado, este último nos quais não foi possível verificar a consistência) (tabela 3). A concordância deste dado citopatológico em duas punções ocorreu em apenas 11 pacientes (27,1 %). A concordância se baseou na presença ou ausência do mesmo achado nas 2 PAAF (vide anexos, banco de dados 5).

1.10.2. CÉLULAS FOLICULARES

As características das células foliculares foram divididas em 5 subgrupos: células foliculares em microfóliculos, em macrofóliculos, células foliculares isoladas, células foliculares em monocamada e ausência de células foliculares. A frequência de cada um destes achados citopatológicos verificados em todos os 41 pacientes pode ser vista na tabela 3. A concordância deste dado citopatológico ocorreu em apenas 3 pacientes (7,3 %). A concordância se baseou na presença ou ausência do mesmo achado nas 2 PAAF (vide anexos, banco de dados 5).

1.10.3. PRESENÇA DE MACRÓFAGOS, HEMÁCIAS E METAPLASIA OXIFÍLICA

A presença ou ausência dos macrófagos foi concordante em 26 (63,4 %) pacientes, sendo que 17 (41,5 %) por estar presente em ambas e 9 (21,9 %) por estar ausente. A presença ou ausência de hemácias foi concordante em 18 (43,9 %) pacientes, sendo que 10 (24,4 %) por estar presente em ambas e 8 (19,5 %) por estar ausente. A presença ou não de metaplasia oxifílica foi concordante em 37 pacientes (90,2 %), com ausência de metaplasia nas 2 punções, e discordante em 4 pacientes (9,8 %), com presença de metaplasia em apenas uma PAAF (vide anexos, banco de dados 5).

2. COMPLICAÇÕES

Dos pacientes estudados apenas 2 apresentaram dor local considerável, 1 equimose com hematoma e 1 provavelmente teve punção traqueal. Se considerados os 82 exames (as 2 PAAF nos 41 pacientes), nosso índice de complicações (todos leve) ficou em 4,9 %. Existiu uma paciente que ficou extremamente ansiosa na 1ª PAAF (na 2ª não pois já conhecia o procedimento), apresentou sudorese, taquicardia, tremores e agitação, que iniciou pouco antes da PAAF, sendo que a mesma teve que ser interrompida para administração de medicação benzodiazepínica para a paciente, que 30 minutos após a administração de 0,5 mg de alprazolam via oral se submeteu ao exame sem maiores problemas.

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS CITOPATOLÓGICAS DO COLÓIDE E DAS CÉLULAS FOLICULARES NAS DUAS PAAF DOS 41 PACIENTES ESTUDADOS

CARACTERÍSTICAS DO COLÓIDE	1ª PAAF	2ª PAAF	CONCORDÂNCIA ENTRE 2 PAAF **	CARACTERÍSTICAS DAS CÉLULAS FOLICULARES	1ª PAAF	2ª PAAF	CONCORDÂNCIA ENTRE AS 2 PAAF **	
Q T D C O N	ABUNDANTE	12	15	24	MICROFOLÍCUL	3	6	36
	ESCASSO	11	13	29	MACROFOLÍCUL	1	2	38
	MODERADO	18	13	24	ISOLADAS	21	24	22
	GRUMOSO	5	1	35	MONOCAMADA	30	23	20
	AQUOSO	9	5	31	AUSÊNCIA	5	4	34
	INDETERM	27	35	27				

**Concordância: presença ou ausência do critério avaliado.

QTD - Quantidade

CON - Consistência

DISCUSSÃO

A lesão nodular de tireóide sempre foi um dilema na prática médica pois pode representar desde uma alteração totalmente benigna, sem repercussão para o seu portador, até um câncer agressivo e fatal. Até algum tempo atrás se optava comumente por retirada cirúrgica dos nódulos tireoidianos suspeitos, sendo freqüentemente indicada a nodulectomia apenas por imagem cintilográfica. Atualmente se realiza a PAAF como método para avaliar a real necessidade de retirada deste nódulo.

Apesar da PAAF em nódulos tireoidianos ser um exame de alta sensibilidade existe um número de falsos-negativos em torno de 2 %, e de falsos-positivos de cerca de 1 %. Tais falhas provavelmente se devem a erro na coleta ou na interpretação do material obtido, ou seja, se bem realizado a eficácia do método é excelente. Realizamos um estudo prospectivo e consecutivo utilizando a PAAF como método para determinar a natureza citopatológica do nódulo de tireóide (único ou predominante). Em tal estudo pudemos verificar que o laudo foi mudado de benigno para indeterminado em apenas uma paciente, porém foi confirmado ser lesão benigna na avaliação histopatológica do nódulo retirado cirurgicamente. A mudança, provavelmente, ocorreu pelo fato de todo nódulo colóide conter uma estrutura com grande variação morfológica intrínseca ao próprio nódulo, com diversos arranjos celulares de diversas origens em diferentes locais. Conforme pudemos observar apenas 2 pacientes, dos 41 estudados, apresentarem todas as estruturas citopatológicas iguais nas duas PAAFs (STUDER e RAMELLI, 1982; MAZZAFERRI et al., 1988; CARUZO e MAZZAFERRI, 1991; RIDGWAY, 1992; GHARIB et al., 1993; MAZZAFERRI, 1993; SOLOMON, 1993; HAMBURGER, 1994; LUCAS et al., 1995; ERDOGAN, 1998).

Os pacientes foram avaliados comparativamente em relação à suas duas punções, sendo que, para a análise, foram considerados o laudo final e as características citopatológicas presentes em cada PAAF.

Ecografia e cintilografia de tireóide foi realizada em todos os pacientes para determinar as características nodulares da população estudada. (JAMES e CHARBONEAU, 1985; SHULKIN e SHAPIRO, 1990; BURCH, 1995; GIUFFRIDA e GHARIB, 1995).

Quanto ao diagnóstico citopatológico final tivemos uma concordância em 40 dos 41 pacientes, porém quando consideramos as características citopatológicas isoladas temos

uma concordância de apenas 2 dos 41 pacientes. Tais mudanças não foram suficientes para mudar o laudo de 40 pacientes. O nódulo colóide apresenta estrutura intrínseca diversificada e com diversos elementos histológicos em diversos graus de desenvolvimento, porém todos típicos de benignidade.

A hiperplasia celular é causada pela proliferação difusa ou focal de células. Tal hiperplasia pode ser nodular e existem dois mecanismos básicos pelos quais ocorre: no primeiro existe excessivo crescimento celular por resposta inadequada ao estímulo hormonal, e no segundo o nódulo pode representar um tumor verdadeiro (quando não há estímulo externo para seu crescimento). Na hiperplasia por resposta a estímulo hormonal devemos considerar que este é um mecanismo às vezes reversível quando cessa o estímulo, podendo o nódulo, no entanto, adquirir capacidade de crescimento autônomo. Quando existe estímulo anômalo se costuma utilizar a denominação de hiperplasia endócrina não neoplásica; tal situação pode ser dividida em três tipos de estímulo anômalo: as causadas por fonte patológica de estímulo, as causadas por ativação do feed-back negativo (quando o hormônio ou fator estimulatório do crescimento hiperplásico está aumentado por um mecanismo compensatório da falta de capacidade do órgão produzir o hormônio ou fator ativo, como por exemplo o TSH aumentado por uma dificuldade da tireóide produzir os seus hormônios no hipotireoidismo) e as causadas por aplicação exógena de hormônio (esta pouco comum em tireóide) (STUDER e DERWAHL, 1995).

O nódulo hiperplásico pode ser clonal (se originário em apenas uma célula) ou policlonal (com origem em mais de uma célula), porém em qualquer um destes tipos uma heterogeneidade morfológica emerge secundariamente. As lesões policlonais são heterogêneas e polimórficas, sendo que as clonais pela própria hiperplasia também têm estas características de polimorfismo e heterogeneidade, não sendo possível qualquer distinção entre ambas uma vez formado o nódulo (STUDER e RAMELLI, 1982; STUDER et al., 1989; STUDER e DERWAHL, 1995).

Células tireoidianas predispostas geneticamente por mutações somáticas ou germinativas, respondem de forma anormal ao estímulo glandular, determinando hiperplasia, ou seja uma proliferação celular dos locais (ou do local) predispostos, e tal proliferação é variável no próprio nódulo. Por existirem diversos graus e formas de expressão da mutação determinante no nódulo; observamos diversidade estrutural do

nódulo, com diversos tecidos anômalos ao tecido normal, em diversos graus de desenvolvimento celular. Histopatologicamente à autoradiografia se conseguiu determinar que mesmo no nódulo frio existem locais esparsos com autonomia e que são hiperfuncionantes, o que comprova a grande variedade estrutural do nódulo. Este é o motivo de na maioria dos pacientes do nosso estudo obtermos o mesmo laudo de bócio colóide nas duas PAAF, apesar da grande variação de características e elementos observados na citopatologia. À citopatologia todos os aspectos foram benígnos. Pela heterogeneidade nodular é pouco provável que se obtenha os mesmos tipos de estruturas na repunção, sendo que tal diversidade é normal no bócio colóide. Os mecanismos que explicariam tal heterogeneidade ainda não foram totalmente esclarecidos, podendo ocorrer uma falha em algumas células do mecanismo responsável em substituir o padrão de tecido embrionário tireoidiano (de forma local) pelo adulto (STUDER e RAMELLI, 1982; STUDER et al., 1989).

A repunção não acrescenta dados suficientes para mudar o laudo final da primeira PAAF à citopatologia, o que foi observado por diversos estudos. Por exemplo, ERDOGAN et al. (1998) avaliaram a repunção de 216 pacientes e concluem pela sua não utilidade na rotina médica. Os falsos-negativos ocorrem, na sua opinião por possível falha técnica, não existindo se a técnica é bem realizada e avaliada. Tal impressão é corroborada por GHARIB (1997).

LUCAS et al. (1995) avaliaram 116 pacientes submetidos a nova PAAF um ano após o diagnóstico citopatológico inicial de doença nodular benigna de tireóide e obtiveram o mesmo resultado. Nenhum dos seus pacientes teve o laudo de benignidade alterado para malignidade. Os autores sugerem que uma segunda punção tem uso limitado se não existirem evidências clínicas de gravidade. LA ROSA et al. (1995) avaliaram 42 nódulos com PAAF inicial compatível com lesão benigna, e sem nenhuma alteração à repunção. Os autores acreditam que os trabalhos que citam ser de valor a repunção se devem à falha da coleta na PAAF inicial ou erro na interpretação citopatológica da mesma.

CONCLUSÕES

- 1- Uma PAAF é um método diagnóstico seguro para a determinação da natureza citopatológica do nódulo tireoidiano
- 2- Uma segunda PAAF não costuma levar à mudança do laudo da PAAF inicial, se a primeira for bem realizada.
- 3- Uma segunda PAAF costuma trazer informações citopatológicas adicionais, pela própria variação morfológica estrutural do nódulo, não suficiente para mudar o laudo e, portanto, a conduta a ser tomada.

ANEXOS

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

REGISTRO DO PRONTUÁRIO: _____

INICIAIS: _____

SEXO: _____ IDADE: _____

TEMPO DE SURGIMENTO DO NÓDULO (anos): _____

QUEIXAS CONCOMITANTES: _____

ECO: _____

VOLUME: _____

ÁREA: _____

MAIOR DIÂMETRO: _____

CINTILO: _____

CAPTAÇÃO 24 HORAS: _____

T3: _____ T4: _____ TSH: _____ TG: _____

AAT: _____

DATA 1ª PAAF: _____ DATA 2ª PAAF: _____

LAUDO 1ª PAAF: _____ LAUDO 2ª PAAF: _____

CARACTERÍSTICAS 1ª PAAF: _____

CARACTERÍSTICAS 2ª PAAF: _____

TERMO DE CONCENTIMENTO

(ASSINATURA): _____

BANCO DE DADOS 1- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS 41 PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE ESTUDADOS

<i>PACIENTE (PAC)</i>	<i>NOME</i>	<i>IDADE</i>	<i>SEXO</i>	<i>TIPO</i>	<i>INÍCIO (ANOS)</i>
01	AF	54	F	BMN	5
02	LZL	55	F	BMN	3
03	MCA	46	F	BMN	12
04	SVM	34	F	BUN	1
05	GAO	28	F	BMN	1
06	GR	50	F	BMN	8
07	AS	29	F	BUN	1
08	MGP	59	F	BMN	3
09	MCL	34	M	BMN	1
10	HF	60	F	BUN	1
11	EMD	42	F	BUN	1
12	HC	70	F	BUN	1
13	HMP	61	F	BMN	3
14	IS	58	F	BMN	20
15	LRB	41	F	BMN	1
16	AMMA	23	F	BUN	1
17	MA	38	F	BMN	8
18	JS	38	F	BUN	2
19	AACA	41	F	BMN	5
20	CB	43	F	BMN	1
21	NVJ	59	F	BMN	10
22	LVM	53	F	BMN	1
23	ISC	46	F	BUN	3
24	HA	60	F	BMN	9
25	DCF	29	F	BUN	2
26	EF	47	F	BUN	1
27	MLBS	66	F	BUN	2
28	JEB	29	F	BUN	1
29	MLT	47	F	BUN	1
30	LLA	62	F	BMN	1
31	MLZ	46	F	BUN	5
32	HCA	12	F	BUN	1
33	TR	53	F	BMN	46
34	LTR	37	F	BUN	20
35	MFS	44	F	BMN	4
36	MDPF	35	F	BMN	5
37	MAC	42	F	BUN	1
38	IP	27	F	BMN	3
39	MM	28	F	BUN	5
40	JP	38	F	BMN	7
41	MAT	52	F	BMN	1
Média	_____	44,3	_____	_____	5,1
Desvio pad	_____	± 13,1	_____	_____	± 8,3
Mediana	_____	44,0	_____	_____	2,0

BANCO DE DADOS 2 –CARACTERÍSTICAS DE IMAGEM DOS 41 PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE ESTUDADOS

PAC	VOLUME DO NÓDULO (ml)	VOLUME DA TIREÓIDE (ml)	CLASSIFICAÇÃO DO NÓDULO	
			ECOGRAFIA	CINTILOGRAFIA
01	10,3	54,4	Ps **	Frio
02	4,6	18,1	Ps	Morno
03	18,7	41,4	Ps	Frio
04	7,7	-----	Ps	Morno
05	2,3	20,0	Ps	Morno
06	78,1	116,9	S *	Frio
07	3,6	26,1	Ps	Morno
08	34,8	-----	Ps	Frio
09	12,9	38,7	S	Frio
10	33,2	-----	Ps	Frio
11	18,7	-----	S	Morno
12	35,6	-----	Ps	Frio
13	12,5	33,7	Ps	Frio
14	67,9	137,1	Ps	Frio
15	2,2	23,4	S	Frio
16	3,7	29,3	S	Frio
17	2,4	44,9	Ps	Frio
18	67,6	-----	Ps	Frio
19	7,7	-----	Ps	Morno
20	3,7	54,8	S	Morno
21	24,7	75,8	Ps	Frio
22	8,1	-----	S	Frio
23	7,9	20,1	Ps	Frio
24	4,0	24,7	S	Frio
25	3,2	24,7	S	Frio
26	8,5	23,9	S	Morno
27	9,6	43,1	S	Frio
28	1,9	-----	S	Morno
29	14,2	-----	S	Frio
30	89,2	-----	Ps	Morno
31	6,2	17,2	Ps	Frio
32	13,6	25,0	Ps	Frio
33	13,0	-----	Ps	Frio
34	18,7	-----	S	Frio
35	4,8	-----	Ps	Morno
36	7,3	39,5	S	Morno
37	19,5	-----	S	Frio
38	4,5	18,9	S	Frio
39	40,0	-----	Ps	Frio
40	9,6	33,5	S	Frio
41	24,9	85,2	Ps	Frio
Média	18,6	42,8	-----	-----
Desv pad	± 21,6	± 30,8	-----	-----
Mediana	9,6	33,5	-----	-----

*- Sólido

** - Predominantemente sólido ou misto

BANCO DE DADOS 3 – EXAMES COMPLEMENTARES DOS 41 PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE ESTUDADOS

<i>PAC</i>	<i>CAPTAÇÃO DE 24 HORAS À CINTILOGRAFIA</i>	<i>T3 ng/dl</i>	<i>T4 µg/dl</i>	<i>TSH mUI/L</i>	<i>TIREOGLO- BULINA ng/ml</i>	<i>ANTICORPOS ANTI-TIREOI- DIANOS - UI/ml</i>
01	15,3 %	115	9,11	1,07	49,67	Negativos (-)
02	12 %	134	8,40	1,71	2,70	-
03	17 %	136	7,29	0,68	79,90	-
04	10,2 %	176	7,59	2,65	41,50	-
05	14,1 %	143	7,70	1,33	36,80	-
06	12,2 %	169	10,0	0,31	102,30	-
07	17 %	98	5,05	0,32	-----	-
08	17,5 %	225	7,50	2,96	108,50	-
09	15,4 %	123	7,12	2,13	92,30	-
10	18,7 %	176	8,50	3,47	82,04	-
11	18,5 %	122	7,45	2,59	227,20	-
12	10,7 %	170	7,68	4,42	113,40	-
13	10,0 %	148	7,36	1,62	45,20	-
14	12,9 %	103	9,06	0,48	45,42	-
15	6,3 %	123	11,0	2,50	7,51	-
16	12,9 %	129	11,0	1,90	135,30	-
17	7,8 %	161	8,96	1,04	24,75	-
18	10,0 %	111	7,59	0,83	111,80	-
19	8,9 %	208	9,98	1,72	10,73	-
20	22,4 %	90	8,50	0,70	50,80	-
21	4,9 %	120	8,50	0,95	10,80	-
22	9,7 %	136	7,04	1,10	14,29	-
23	19,0 %	133	10,0	0,83	6,31	-
24	8,4 %	152	7,60	1,60	77,80	-
25	21,8 %	182	8,80	3,37	46,50	-
26	7,8 %	229	8,82	0,86	7,07	-
27	21,8 %	130	10,0	1,35	159,10	-
28	9,2 %	113	7,36	2,80	7,16	-
29	6,8 %	109	8,11	1,38	39,10	-
30	29,0 %	106	11,0	1,57	27,30	-
31	15,0 %	178	5,22	0,57	54,60	-
32	9,4 %	136	9,96	1,78	31,90	-
33	8,8 %	139	8,30	2,21	15,30	-
34	17,1 %	156	10,8	4,13	103,90	-
35	3,8 %	103	6,69	0,98	78,60	-
36	17,0 %	163	9,96	1,05	61,08	-
37	10,6 %	118	9,83	0,56	57,70	-
38	14,0 %	170	11,0	1,41	13,60	-
39	10,2 %	182	7,27	3,53	76,10	-
40	9,2 %	98	9,24	2,19	68,50	-
41	16,3 %	108	11,3	1,24	45,42	-
Média	12,2 %	142,0	8,6	1,7	59,3	=====
Desv pad	± 5,4	± 34,5	± 8,5	± 1,4	± 47,8	=====
Mediana	13,2 %	136,0	8,5	1,4	48,1	=====

BANCO DE DADOS 4 –DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO DOS 41 PACIENTES COM DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE ESTUDADOS

<i>PAC</i>	<i>LAUDO DA 1ª PAAF</i>	<i>LAUDO DA 2ª PAAF</i>	<i>INTERVALO ENTRE 2 PAAF (MESES)</i>
01	Bócio colóide (Bc)	Bc	8
02	Bc	Bc	6
03	Bc	Bc	6
04	Bc	Bc	6
05	Bc	Bc	9
06	Bc	Bc	6
07	Bc	Bc	6
08	Bc	Bc	7
09	Bc	Bc	10
10	Bc	Bc	6
11	Bc	Bc	6
12	Bc	Bc	6
13	Bc	Bc	13
14	Bc	Bc	7
15	Bc	Bc	8
16	Bc	Bc	6
17	Bc	Bc	6
18	Bc	Bc	6
19	Bc	Bc	7
20	Bc	Bc	6
21	Bc	Bc	6
22	Bc	Bc	7
23	Bc	Bc	6
24	Bc	Bc	6
25	Bc	Bc	6
26	Bc	Bc	7
27	Bc	Bc	6
28	Bc	Bc	15
29	Bc	Bc	7
30	Bc	Bc	12
31	Bc	Bc	6
32	Bc	Bc	8
33	Bc	Bc	6
34	Bc	Bc	7
35	Bc	Bc	6
36	Bc	Bc	7
37	Bc	Bc	15
38	Bc	Bc	6
39	Bócio adenomatoso	Bócio adenomatoso	6
40	Bc	Bc	7
41	Bc	Tumor folicular	13
Média	_____	_____	7,5
Desv pad	_____	_____	± 2,5
Mediana	_____	_____	6,0

BANCO DE DADOS 5- ESTUDO CITOPATOLÓGICO DOS 41 PACIENTES COM DOENÇA NODULAR BENIGNA DE TIREÓIDE

Principais características citopatológicas encontradas na primeira PAAF (1) e na segunda PAAF (2)

PAC	COLÓIDE					
	QUANTIDADE			CONSISTÊNCIA		
	ABUNDANTE	ESCASO	MODERADO	GRUMOSO	AQUOSO	INDETERMINADO
01		1	2			1 e 2
02			1 e 2			1 e 2
03	1 e 2					1 e 2
04	2		1			1 e 2
05	2		1			1 e 2
06	1 e 2					1 e 2
07		1 e 2			1	2
08			1 e 2	1		2
09			1 e 2			1 e 2
10	2		1			1 e 2
11			1 e 2			1 e 2
12	2	1		1		2
13	1	2			1	2
14			1 e 2			1 e 2
15		2	1			1 e 2
16	1		2			1 e 2
17		2	1			1 e 2
18	2		1		1	2
19			1 e 2			1 e 2
20	1 e 2					1 e 2
21	1	2				1 e 2
22	2		1			1 e 2
23	1 e 2					1 e 2
24		2	1		1 e 2	
25		1 e 2			2	1
26		1	2			1 e 2
27		1 e 2			1 e 2	
28	1		2		2	1
29	1		2			1 e 2
30	2	1 e 2		1		2
31		1		1	2	
32		1 e 2			1	2
33	2		1			1 e 2
34	1	2				1 e 2
35	1 e 2					1 e 2
36	2	1			1	2
37			1 e 2		1	2
38	2		1			1 e 2
39		1 e 2		1		2
40	1		2		1	2
41		2	1	2		1

**BANCO DE DADOS 5- ESTUDO CITOPATOLÓGICO DOS 41 PACIENTES
COM DOENÇA NODULAR BENIGNA DE TIREÓIDE**

PAC	CÉLULAS FOLICULARES				
	EM MICRO-FOLÍCULOS	EM MACRO-FOLÍCULOS	AUSENTES	ISOLADAS	EM MONOCAMADA
01				2	1
02			2		1
03				2	1 e 2
04			1		2
05			1	2	2
06	2			1 e 2	1
07			1	2	
08				1 e 2	
09					1 e 2
10			1		2
11				2	1
12	2			1 e 2	2
13					1 e 2
14				2	1 e 2
15				1 e 2	
16					1 e 2
17				2	1
18				1 e 2	1
19	2		2	1	1
20				1	1
21				1 e 2	2
22				2	1 e 2
23	2	2		1	1
24				1 e 2	1
25	1			2	1 e 2
26				2	1 e 2
27				1 e 2	1 e 2
28			1 e 2		
29				1	1 e 2
30					1 e 2
31		1		1	1 e 2
32				1	1 e 2
33				1 e 2	2
34				1	1 e 2
35				1 e 2	1 e 2
36				1 e 2	1 e 2
37				1 e 2	1
38	1 e 2		2	1	1
39	1 e 2				2
40				2	1
41		2		1 e 2	1

BANCO DE DADOS 5- ESTUDO CITOPATOLÓGICO DOS 41 PACIENTES COM DOENÇA NODULAR BENIGNA DE TIREÓIDE

PAC	MACRÓFAGOS PRESENTES	PRESENÇA DE HEMÁCIAS	METAPLASIA OXIFÍLICA – CÉLULAS DE HÜRTLE
01		1	2
02		1	
03	2	1 e 2	
04	1 e 2		
05	1 e 2	2	
06			
07	1 e 2	1 e 2	
08	2	1 e 2	
09		1 e 2	
10	2	1 e 2	
11	1 e 2	1	
12	2	1	1
13		2	
14	2	1	
15	1 e 2	1 e 2	
16	1 e 2	2	
17	1	2	
18	1	1	
19	1 e 2		
20	2	2	
21	2		
22	1 e 2	1	
23	2	1	
24	1	1 e 2	1
25	1 e 2	1	
26	1 e 2	1	
27	1 e 2		
28		1	
29	1	2	
30	1 e 2	2	
31	1 e 2		
32	1	2	
33	1	1	
34	1	2	
35	1 e 2	1	2
36	1 e 2		
37	1 e 2		
38	1 e 2	1 e 2	
39		1 e 2	
40		2	
41		1 e 2	

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 ABELIN, N. M. A.; GOMES, S.; IVANOFF, M. T.; EZABELLA, M. C. L.; HAYASHIDA, C. Y.; TOLEDO, S. P. A. Abordagem clínica e laboratorial do bócio uninodular sólido: vantagens da determinação da calcitonina sérica por métodos distintos no rastreamento do carcinoma medular de tireóide, forma esporádica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 104-113, 1999.

- 2 ALVES R. H. F.; SIEIRO, 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.

- 3 ASHCRAFT, M. W.; VAN HERLE, A. J. Management of thyroid nodules I: history and physical axamination, blood tests, X-ray tests and ultrassonography. **Head Neck Surg.**, Boston, v. 3. p. 216-230, 1981a.

- 4 _____. Management of thyroid nodules II: scanning techniques, thyroid supressive therapy and fine needle aspiration. **Head Neck Surg.**, Boston, v. 3. p.297-322, 1981b.

- 5 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 com aguja fina en el bocio nodular no toxico: correlación com los hallazgoz quirúrgicos y punciones repetidas. **Med. Clin.**, Barcelona, v. 85, n. 18, p. 733-736, 1985.

- 6 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.

- 7 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.
- 8 BENNEDBAEK, F. N.; KARSTRUP, S; HEGEDÜS, L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. **Europ. J. Endocr.**, Oslo, v. 137, p. 240-250, 1997.
- 9 BERGHOUT, A.; WIERSINGA, E. M.; DREXHAGE, H. A.; SMITS, N. J.; TOUBER, J. I. Comparison of placebo with l-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet**, London, v. 336, p. 193-197, 1990.
- 10 BIGNELL, G. R.; CAUZIAN, F.; SHENYEGHI, M.; STARK, M.; SHUGART, Y. Y.; BIGGS, P.; MANGION, J.; HAMOUDI, R.; ROSENBLATT, J.; BUU, P. Familial non-toxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial non medullary thyroid cancer. **Amer J. Hum. Genet.**, London, v. 61, p. 1123-1127, 1997.
- 11 BISI, H.; CAMARGO, R. Y. A.; LONGATO, F. 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.
- 12 BLUM, M. Managing the solitary thyroid nodule: role of the needle biopsy. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 375-377, 1977. Editorial.
- 13 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. 4, p. 623-630, 1986.
- 14 BOUDREAU, R. J.; REMLEY, K. B. Advances in imaging the thyroid and parathyroid glands: nuclear scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging. **Thyroid Today**, Minnesota, v. 19, n. 4, p. 1-11, 1996.

- 15 BOGUSZEWSKI, C. L.; PEDRAZZANI, M.; GRAF, H. Assessment of levothyroxine suppressive therapy in patients with solitary thyroid nodules: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 214-221, 1998.

- 16 BRANDER, A.; VIKINKOSKI, P.; TUUHEA, J.; VOUTILANEN, 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.

- 17 BRIFFOD, M.; GENTILE, A.; HÉRBERT, H. Cytopuncture in the follow-up of breast carcinoma. **Acta Cytol.**, Baltimore, v. 26, p. 195-200, 1982.

- 18 BURCH, H. B. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 663-710, 1995.

- 19 CADY, B. Papillary carcinoma of the thyroid gland, treatment based on risk group definition. **Surg. Oncol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 633-680, 1998.

- 20 CAMARGO, R. Y. A.; LONGATTO, 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.

- 21 CANALLI, M. L. B. S. **Nódulo de tireóide: punção com agulha fina.** Florianópolis, 1998. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

- 22 CARAWAY, N. P.; SNEIGE, N.; SAMANN, N. A. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 9, p. 345-350, 1993.
- 23 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.
- 24 CARROL, B. A. Assymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. **Amer. J. Roentgenol.**, New York, v. 138, p. 499-501, 1982.
- 25 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.
- 26 CARUSO, D.; MAZZAFERRI, E. L. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **The Endocrinologist**, Baltimore, v. 1, p. 194-202, 1991.
- 27 CELANI, M. F.; MARIANI, M; MARIANI, M. On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid or predominantly solid, thyroid nodules. **Acta Endocr.**, Copenhagen, v. 123, p. 603-608, 1990.
- 28 CLARCK, O. H.; OKERLUND, M. D.; CAVALIERI, R. R.; GREENSPAN, F. S. Diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 301, p. 997-999, 1979.
- 29 CLARCK, 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.

- 30 CLARCK, K. J.; CRONAN, J. J.; SCOLA, F. H. Color doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. **J. Clin. Ultrassound**, New York, v. 23, n. 4, p. 215-223, 1995.
- 31 COOPER, D. S. Thyroxine supression therapy for benign nodular disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** Baltimore, v. 80, n. 2, p. 331-334, 1996.
- 32 COOPER, D. S.; SPECKER, B.; HO, M.; SPERLING, M.; LADENSON, P.; ROSS, D. S.; AIN, K. B.; BIGOS, T.; BRIERLEY, J. D.; HAUGEN, B. R.; KLEIN, I.; ROBBINS, J.; SHERMAN, S. I.; TAYLOR, T.; MAXON, H. R. Thyrotropin supression and disease progression in patients with diferentiated thyroid cancer: results from national thyroid cancer treatment cooperative registry. **Thyroid**, New York, v. 8, n. 9, p. 737-744, 1998.
- 33 CRILE JUNIOR, G.; DEMPSEY, W. S. Indications for removal of nontoxic nodular goiters. **JAMA**, Chicago, v. 139, p. 1247-1251, 1949.
- 34 CROCKFORD, P. M.; BAIN, G. O. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v. 110, p. 1029-1032, 1974.
- 35 DUDGEON, L. S.; PATRICK, C. V. A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumors. **Br. J. Surg.**, Guilford, v. 15, p. 250-261, 1927.
- 36 EINHORN, J.; FRANZÉN, S. Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. **Acta Radiol**, Stockolm, v. 58, p. 321-336, 1962.
- 37 ERDOGAN, M. F.; KAMEL, N.; ARAS, D.; AKDOGAN, A.; BASKAL, N.; ERDOGAN, G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 8, n. 12, p. 1087-1090, 1998.

- 38 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, 1994.
- 39 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.
- 40 FIALHO, F.; OLIVEIRA, C. A. B.; BIGI, G.; LEAL, I. R.; CAMARA, A. Da citopatologia nas tireoidopatias. **Folha Méd.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 4, p. 441-450, 1978.
- 41 FOGELFELD, L.; WIVIOTT, M. B. T.; SHORE-FREEDMAN, E.; BLEND, M.; BEKERMAN, C.; PINSKY, S.; SCHNEIDER, A. B. Recurrence of the thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v. 320, n. 13, p. 835-840, 1989.
- 42 FRABLE, W. J. Thin-needle aspiration biopsy. A personal experience with 469 cases. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 65, p. 168-182, 1976.
- 43 FUKUNAGA, F. H.; LOCKETT, L. J. Thyroid carcinoma in the japanese in Hawaii. **Arch. Pathol.**, Chicago, v. 92, p. 6-13, 1971.
- 44 FUKUNAGA, F. H.; YATANI, R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v. 35, p. 1095-1099, 1975.
- 45 GALLOWAY, R. J.; SMALLRIDGE, R. C. Imaging in thyroid cancer. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 93-113, 1996.

- 46 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, p. 2598-2603, 1993.
- 47 GHARIB, H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 69, p. 44-49, 1994.
- 48 _____. Management of thyroid nodules: another look. **Thyroid Today**, Minneapolis, v. 20, n. 1, p. 1-11, 1997.
- 49 GHARIB, H.; GOELLNER, J. R. Evaluation of nodular thyroid disease. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 511-526, 1988.
- 50 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.
- 51 GIUFFRIDA, D.; GHARIB, H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. **Am. J. Med.**, Newton, v. 99, p. 642-649, 1995.
- 52 GOLDMAN, M. B.; MONSON, R. R.; MALOOF, F. Cancer mortality in women with thyroid disease. **Cancer Res.**, Philadelphia, v. 50, p. 2283-2289.
- 53 GORDON, D. L.; GATTUSO, P.; CASTELLI, M.; BAYER, W.; EMANNUELE, M. A.; BROOKS, M. H. Effect of fine-needle aspiration biopsy on the histology of thyroid neoplasms. **Acta 6161 Cytol.**, Baltimore, v. 37, p. 651-654, 1993.
- 54 GREENSPAN, F. The thyroid gland. In: GREENSPAN, F.; BAXTER, J. D. **Basic & clinical endocrinology**. 5. ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1997, p. 160-226.

- 55 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, p. 14-22, 1987.
- 56 GUTHRIE, C. G. Gland puncture as diagnostic measure. **John Hopkins Med. J.**, Baltimore, v. 32, p. 266-269, 1921.
- 57 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.
- 58 HAMBURGER, J. I. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules management implications. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 147, p. 97-99, 1987.
- 59 _____. Getting the most out of fine-needle biopsy. In: Falk. S. A. Thyroid disease. New York, **Raven Press**, New York, p. 361-368, 1990.
- 60 _____. Diagnosis of thyroid nodules by fine-needle biopsy: use and abuse. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** Baltimore, v. 79, n. 2, p. 335- 339, 1994.
- 61 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.
- 62 HAMBURGER, J. I.; HUSSAIN, M. Semiquantitative criteria for fine-needle biopsy diagnosis: reduced false-negative diagnoses. **Diagn. Cytopathol.**, New York, v. 4, n. 1, p. 14-17, 1988.
- 63 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.

- 64 HAMBURGER, J. I.; KAPLAN, M. M.; HUSAIN, M. Diagnosis of the thyroid nodules by needle biopsy. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R. D. (eds) **Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text**. 6. ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1991, p. 544-559.
- 65 HAMMING, J. F.; GOSLINGS, B. M.; VAN STEENIS, G. J.; CLAASEN, H. R.; HERMANS, J.; VELDE, C. J. H. V. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of malignant neoplasms on clinical grounds. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 150, p. 113-116, 1990.
- 66 HAUGEN, B. R. Molecular approaches to differential diagnosis of thyroid nodules. In: **Program & abstract endo'99 of the endocrine society's 81st annual meeting**. San Diego, 1999, p. 32.
- 67 HORLOCKER, T. T.; HAY, J. E.; JAMES, E. M.; READING, C. C.; CHARBONEAU, J. W. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. **Frontiers in thyroidology**, New York, v. 2, p. 1309-1312, 1985.
- 68 JAMES, E. M.; CHARBONEAU, J. W. High-frequency (10 MHz) thyroid ultrasonography. **Semin. Ultrasound, CT and MR**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. 294-309, 1985.
- 69 KINI, S. R. In: **Guides to clinical aspiration biopsy: thyroid**. 2 ed. New York: Igaku-Shoin, 1987.
- 70 KHURANA, K. K.; RICHARDS, V. I.; CHOPRA, P. S.; IZQUIERDO, R.; RUBENS, D.; MESONERO, C. The role of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules. **Thyroid**, New York, v. 8, n.6, p. 511-515, 1998.

- 71 KOPP, P.; KIMURA, E. T.; AESHIMANN, S.; OESTREICHER, M.; TOBLER, A.; FEY, M. F.; STUDER, H. Policlonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** Baltimore, v. 79, n. 1, p. 134- 139, 1994.
- 72 KOSS, L. G.; WOYKE, S.; OLSZEWSKI, W. Aspiration biopsy; citologic interpretation and histologic bases. In: _____ **Principles of aspiration biopsy.** New York: Igaku-Shoin, 1984, cap. 1, p. 3-21.
- 73 LARSEN, P. R.; INGBAR, S. H. Thyroid gland. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. **W. Williams textbook of endocrinology.** 8. ed. Philadelphia: W. D. Saunders, 1992, p. 357-487.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 LAYFELD, L. J.; REICHMAN, A.; BOOTLES, K.; GIULIANO, A. Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine-needle aspiration cytology. **Arch. Otorinolngol. Head Neck Surg.,** Chicago, v. 118, p. 717-721, 1992.

- 77 LIMA, N.; MEYER, K.; CAVALIERE, H.; SZTEJNSZNAJD, C.; TOMIMORI, E.; MEDEIROS, G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiter. **Thyroid**, New York, v. 7, n. 5, p. 131-138, 1997.
- 78 LÖWHAGEN, T.; SPRENGER, E. Cytologic presentation of thyroid tumors in Aspiration biopsy smear. **Acta Cytol.**, Baltimore, v. 18, p. 192-197, 1974.
- 79 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.
- 80 LÖWHAGEN, T.; LJUNG, B. M. Aspiration cytology of the thyroid gland. In: **Tutorials of cytology, compendium on diagnostic cytology**. 7 ed. Chicago: WIED, G.; KEEBLER, C. M.; KOSS, L.; PATTEN, S; ROSENTHAL, D., 1992, p. 340-345.
- 81 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.
- 82 MACIEL, R. M. B. Câncer da tireóide. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de Endocrinologia clínica**. São Paulo: Roca, 1992, p. 404-427.
- 83 MANNHEIM, E. P. Die bedeutung der tumorpunktion fur tumordiagnose. **Z. Krebsforsch**, Berlin, v. 34, p. 574-593, 1931.
- 84 MARIOTTI, S.; FRANCHESCHI, C.; COSSARIZA, A.; PINCHERA, A. The aging thyroid. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 16, n. 6, p. 686-715, 1995.

- 85 MARTIN, H. E.; ELLIS, E. B. Biopsy by needle puncture and aspiration. **Ann. Surg.**, New York, v. 92, p. 169-181, 1930.
- 86 MAZZAFERRI, E. L. Solitary thyroid nodule, clinical characteristics. **Postgrad. Med.**, Minneapolis, v. 70, n. 1, p. 98-103, 1981.
- 87 _____. Solitary thyroid nodule, selective approach to management. **Postgrad. Med.**, Minneapolis, v. 70, n. 2, p. 107-116, 1981.
- 88 _____. Management of a solitary thyroid nodule. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 328, p. 553-59, 1993.
- 89 _____. Treating high thyroglobulin with radiodine: a magic bullet or a shot in the dark? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 80, n. 5, p. 1485-1487, 1995.
- 90 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, 1988.
- 91 MCCONAHEY, W.; 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.
- 92 MCKEE, G. T. Thyroid gland. In: **Atlas of Citopatology**. 1 ed, Barcelona: Grafos, p. 88-111, 1997.
- 93 MEDEIROS, G.; HALPERN, A.; COZZI, Z. S.; LIMA, N.; KOHN, L. D. Thyroid growth immunoglobulins in large multinodular endemic goiters: effect of iodized oil. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 63, p. 644-649, 1996.

- 94 MEDEIROS, G., FONSECA, L.; PEREIRA, M. A. A. Bócio multinodular mergulhante: misiopatologia, genética e tratamento. **EndoHC SP em Foco**, n.2, p. 9-19, 1999.
- 95 MELLEMGAAARD, A.; FROM, G.; JORGENSEN, T.; JOHANSEN, C.; OLSEN, J. H.; PERRILD, H. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders. **Thyroid**, New York, v. 8, n. 9, p. 751-754, 1998.
- 96 MOLINS, L.; CAÑADELL, A. M.; RODRÍGUEZ-MÉNDEZ, F.; GALOFRÉ, M. Punción-aspiración com ajuja fina de los nódulos tiroideos solitarios: evaluación a los cinco años. **Med. Clin.**, Barcelona, v. 89, n. 10, p. 401-404, 1987.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100 NIKIFOROV, Y. E.; FAGIN, J. A. Radiation-induced thyroid cancer in children after the Chernobyl accident. **Thyroid Today**, Minnesota, v. 21, n. 2, p. 1-9, 1998.
- 101 NILSSON, L. R.; PERSSON, P. S. Cytological aspiration biopsy in adolescent goitre. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 53, p. 333-338, 1964.

- 102 NYGAARD, B.; FABER, J.; HAGEDÜS, L.; HANSEN, J. M. ¹³¹I treatment of nodular non-toxic goitre. **Europ. J. Endocr.**, Oslo, v. 134, p. 15-20, 1996.
- 103 OERTEL, Y. C. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 25. n. 1, p. 69-91, 1996.
- 104 ORELL, S. R.; STRET, G. F.; WALTERS, M. N. I.; WHITAKER, D. **Manual and atlas of fine needle aspiration cytology**. 2. ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1992, p. 1-128.
- 105 ONGPHIPHADHANAKUL, B.; RAJATANAVIN, R.; CHIEMCHNYA, S.; CHAILRKIT, L.; KONGSUKSAI, A.; AYUTHYA, W. I. Sistematic 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.
- 106 PARMA, J.; DUPREZ, L.; SANDE, J. V.; SWILLENS, S.; VASSARD, G. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca⁺ cascades. **Mol. Endocrinol.**, Chicago, v. 9, p. 725-733, 1995.
- 107 PASCHKE, R.; LUDGATE, M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 337, p. 1675-1681, 1997.
- 108 PINEDA, J. D.; AIN, L. K.; REYNOLDS, J. C.; ROBBINS, J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Baltimore, v. 80, n. 5, p. 1488-1492, 1995.
- 109 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.

- 110** 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.
- 111** REVERTER, J. L.; LUCAS, A.; SALINAS, I.; AUDI, L.; FOZ, M.; SANMARTI, A. A suppressive therapy with levotiroxine for solitary thyroid nodules. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 36, p. 25-28, 1992.
- 112** RIDGWAY, C. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. **J. Clin. Endocr. Metab.**, Baltimore v. 74, n. 2, p. 231-235, 1992.
- 113** RIFAT, S. F.; RUFFIN, M. T. Management of Thyroid Nodules. **American Family Physician**, Michigan, v. 50, n. 4, p. 785-790, 1994.
- 114** ROJESKI, M. T.; GHARIB, H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 313, p. 428-434, 1985.
- 115** ROSEN, I. B.; MAITLAND, A. Changing the operative strategy for thyroid cancer by node sampling. **Am. J. Surg.**, New York, v. 146, p. 504-508, 1983.
- 116** ROSEN, I. B.; PROVIAS, J. P.; WALFISH, P. G. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. **Surgery**, St. Louis, v. 100, p. 606-613, 1986.
- 117** ROSS, D. S. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter. **Thyroid**, New York, v. 2, n. 3, p. 263-269, 1992.
- 118** SESSIONS, R. B.; DAVIDSON, B. J. Thyroid cancer. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 77, n. 3, p. 517-538, 1993.
- 119** SHEPPARD, M. C.; FRANKLIN, J. A. Management of the single thyroid nodule. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 37, p. 398-401, 1992.

- 120 SHULKIN, B. L.; SHAPIRO, B. The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v. 19, n. 3, p. 523-543, 1990.
- 121 SIDAWAY, 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, 1997.
- 122 SINGER, P. A.; COOPER, D. S.; DANIELS, G. H.; LADENSON, P. W.; GREENSPAN, F. S.; LEVY, E. G.; BRAVERMAN, L. E.; CLARCK, O. H.; MCDUGALL, R.; AIN, K. V.; DORFMAN, S. G. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, n. 156, p. 2165-2172, 1996.
- 123 SÖDERSTRÖM, N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A preliminary report. **Acta Med. Scand.**, Stockolm, v. 144, p. 235-244, 1952.
- 124 SOLOMON, D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. **Thyroid Today**, Minneapolis, v. 16, n. 3, p. 1-9, 1993.
- 125 SPENCER, C. A.; WANG, C. C. Thyroglobulin measurement: techniques, clinical benefits, and pitfalls. **Endoc. Met. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 841-861, 1995.
- 126 STEWART, F. W. The diagnosis of tumors by aspiration. **Am. J. Pathol.**, New York, v. 9, p. 801-812, 1933.
- 127 STUDER, H.; RAMELLI, F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 3, p. 40-61, 1982.
- 128 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, n. 2, p. 125-135, 1989.

- 129** STUDER, H.; DERWAHL, M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia—a changing concept: a review focused on the thyroid gland. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 16, n. 4, p. 411-426, 1995.
- 130** 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, 1997.
- 131** TOMIMORI, E.; PEDRINOLA, F.; CAVALIERE, H.; KNOBEL, M.; MEDEIROS, G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. **Thyroid**, New York, v. 5, n. 4, p. 273-276, 1995.
- 132** 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, p. 221-232, 1982.
- 133** YAO, Y. Thyroid nodules benign or malignant ? : diagnosis. **Postgrad. Med.**, Minneapolis, v. 61, n. 4, p. 65-70, 1977.
- 134** ZIELKE, A.; TEZELMAN, S.; JOSSART, G. H.; WONG, M.; SIPERSTEIN, A. E.; DUH, Q. Y.; CLARCK, O. H. Establishment of a highly differentiated thyroid cancer cell line of Hürthle cell origin. **Thyroid**, New York, v. 8, n. 6, p. 475-483, 1998.