

Incidência de Malignidade na Doença Nodular da Tiróide Com Baixa Suspeita Clínica: Estudo Observacional Prospectivo por Dois Anos Numa Coorte de 50 Pacientes

artigo original

***Claudia A. Yamazaki
M. Conceição C. Mamone
Elza S. Ikejiri
Jairo T. Hidal
Luiza K. Matsumura
Flávio C. Hojaij
Onivaldo Cervantes
Márcio Abrahão
Reinaldo P. Furlanetto
Rui M.B. Maciel***

*Disciplina de Endocrinologia,
Departamento de Medicina e
Disciplina de Cirurgia de Cabeça
e Pescoço, Departamento de
Otorrinolaringologia e Cirurgia
de Cabeça e Pescoço (FCH, MA e
OC), Escola Paulista de Medicina,
Universidade Federal de
São Paulo, São Paulo, SP.*

*Recebido em 13/06/03
Revisado em 18/08/03
Aceito em 08/09/03*

RESUMO

Objetivos: Verificar a ocorrência de lesões malignas em pacientes com nódulos tireoidianos clinicamente benignos e o valor da repetição da citologia aspirativa da tiróide (PAAF). **Métodos:** Estudo observacional prospectivo por 2 anos em coorte de 50 mulheres com nódulos tireoidianos clinicamente benignos, com exame clínico, ultra-sonografia (US) e PAAF inicial, seguidas por acompanhamento clínico, US e repunção dos mesmos nódulos (PAAF2). **Resultados:** A palpação não é bom método para o seguimento dos nódulos quando comparada ao US. O quadro clínico foi parâmetro de confiança, pois 47/50 pacientes (94%) evoluíram sem malignidade durante o seguimento. PAAF1 e PAAF2 concordaram em 33/39 pacientes quando PAAF1 foi negativa (85%); 11 pacientes foram operadas, 8 por PAAF suspeita e 3 por aumento do volume nodular durante o seguimento. O anátomo-patológico (AP) foi benigno nas lesões suspeitas (8 adenomas e 3 bócios colóides). Houve 2 casos de microcarcinoma papilífero não invasivo em área distante dos nódulos e 1 caso de carcinoma papilífero não invasivo em bócio multinodular. **Conclusões:** Houve concordância entre características clínicas de benignidade com PAAF, US e acompanhamento clínico ou cirurgia; numa paciente encontramos carcinoma papilífero. O US deve ser considerado em pacientes com suspeita de nódulos de tiróide ao exame clínico; na maioria das vezes quando o resultado da PAAF1 é negativo para malignidade, o segundo exame citológico confirma o primeiro. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:282-293)

Descritores: Nódulo de tiróide; Ultra-sonografia de tiróide; Câncer de tiróide; Citologia aspirativa por agulha fina

ABSTRACT

Incidence of Malignant Lesions in Patients with Clinically Benign Thyroid Nodules: Observational and Prospective Study in a Cohort of 50 Patients Followed During Two Years.

Introduction: To study the frequency of malignant lesions in patients with clinically benign thyroid nodules and the value of the repetition of fine needle aspiration biopsy (FNAB). **Methods:** Observational and prospective 2-year study in a cohort of 50 patients with clinically benign thyroid nodules. Patients were initially submitted to clinical examination, ultrasound (US) and FNAB1 patients, followed by a second FNAB and US. **Results:** Palpation is not a good test for diagnosis and follow-up of thyroid nodules. On the other hand, the initial consideration that these patients should harbor benign lesions is a very useful parameter, since 47/50 patients (94%) did not present malignant lesions during the follow-up. FNAB1 and FNAB2 were concordant in 33/39 patients when FNAB1 was negative (85%); 11 patients were operated, 8 by suspicious FNAB and 3 due to nodule growth. We observed 2 patients with non-invasive papillary microcarcinoma and 1 patient with papillary carcinoma outside of the main nodules. **Conclusion:** there was concordance between initial clinical benign diagnosis, FNAB and the follow-up. In one case there was

a papillary carcinoma. In addition, ultrasonography should be considered for all patients with suspected thyroid nodules. Finally, we demonstrated that a second cytology usually confirms the result of the first cytology in benign thyroid nodules. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48/2:282-293)

Keywords: Thyroid nodule; Thyroid ultrasound; Thyroid cancer; Fine-needle thyroid biopsy

ADOENÇA NODULAR DA TIRÓIDE, termo que inclui nódulos únicos ou múltiplos da tiróide, é muito freqüente na população e sua incidência e prevalência são dependentes de diversos fatores, como a idade dos pacientes, sua localização geográfica e o método empregado em sua detecção (1). Nos Estados Unidos estima-se em 0,1% a incidência anual de nódulos tireoidianos clinicamente detectáveis na população adulta (1), com prevalência de 4-7% nos estudos que empregam palpação (2-4), 30 a 50% em séries que utilizam ultra-sonografia (2,5,6) e 50% em estudos de autópsia (7).

Nos últimos anos, houve grande elevação no número de nódulos detectados em nosso meio, tendo em vista o aumento da solicitação e execução de exames de imagem do pescoço, que descobrem nódulos sem manifestações clínicas prévias, denominados incidentalomas de tiróide (2,8-11). Diante desta elevada prevalência dos nódulos de tiróide, a maior dificuldade do médico é afastar uma neoplasia; como, entretanto, a maioria dos nódulos é benigna, uma vez que a incidência do câncer de tiróide é baixa e afeta menos do que 5% dos nódulos tireoidianos, torna-se necessário selecionar aqueles doentes com probabilidade maior de portarem uma lesão maligna por meio de uma abordagem mais padronizada e de menor custo para o seu acompanhamento (1,2,8-17).

A citologia após punção aspirativa com agulha fina da tiróide (PAAF) é o melhor exame para a definição da benignidade ou malignidade de um nódulo tireoidiano, com sensibilidade, especificidade e acurácia elevadas (1,8-17). Após seu advento como técnica de uso universal, houve grande diminuição na utilização da cintilografia com radioiodo como método de triagem para cirurgias de tiróide; anteriormente, todos os nódulos com captação diminuída do radiofármaco à cintilografia ("nódulos frios") eram operados, mas apenas 8-20% deles eram malignos (12-15). Assim, com o emprego da PAAF, houve queda no número de cirurgias desnecessárias e, em consequência, diminuição no custo, tanto da abordagem diagnóstica como terapêutica na doença nodular da

tiróide. Quando guiada pela ultra-sonografia cervical, a PAAF tem ainda maior valor diagnóstico (18-20). Portanto, se um nódulo é achado ao exame físico ou ocasionalmente numa ultra-sonografia de tiróide, a PAAF é a primeira conduta para determinar se este nódulo tem ou não indicação para cirurgia (1,2,8-17).

Como mencionado, entretanto, o advento da ultra-sonografia e seu uso exagerado na avaliação dos pacientes aumentou de maneira considerável o número de nódulos descobertos na população, a grande maioria benignos; desta forma, é possível que a tática de puncionar qualquer nódulo diagnosticado, até então prevalente na época onde havia apenas palpação, poderia apresentar um benefício pequeno, além de muito estresse para os pacientes e elevação dos custos de assistência médica.

Tendo em vista essa situação, alguns grupos têm procurado buscar elementos para utilizar apenas os dados de ultra-sonografia no diagnóstico diferencial dos nódulos, eliminando-se a necessidade da realização da citologia aspirativa em todos os nódulos descobertos à ultra-sonografia (2,19,20).

Por outro lado, há muitos anos a literatura vem demonstrando que informações de história e de exame físico podem fornecer dados para dizer se há probabilidade de malignidade ou benignidade. Assim, consideram-se como sugestivos de malignidade os seguintes fatores: aparecimento do nódulo nos extremos de idade (na criança ou no idoso), sexo masculino, exposição à radiação ionizante, nódulo endurecido à palpação ou com crescimento rápido (1,8-10,13). O achado de nódulos múltiplos, característica considerada de benignidade até pouco tempo atrás, tem sido contestado por trabalhos recentes que demonstram não haver diferença quanto à incidência de carcinomas entre lesões multi ou uninodulares (18,22,23).

Desta forma, neste trabalho analisamos o problema do diagnóstico diferencial dos nódulos por meio de um estudo observacional prospectivo de seguimento clínico por um tempo determinado de 2 anos, após a avaliação citológica, de uma coorte de 50 pacientes com nódulos de tiróide que apresentavam características clínicas de benignidade. Nosso objetivo é evidenciar que esses pacientes não apresentam risco elevado de malignidade e que não precisam ser submetidos a investigações abrangentes e periódicas. Além disso, nos pacientes que apresentam citologia benigna, que não foram operados e fizeram o seguimento clínico, também analisamos o valor da repunção dos nódulos de tiróide, questão que ainda levanta dúvidas na literatura (21).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes

Estudamos prospectivamente 50 pacientes do sexo feminino que tiveram o diagnóstico de nódulo único ou múltiplo de tiróide com baixa suspeita clínica para malignidade, referidos consecutivamente ao Ambulatório de Tiróide do Hospital São Paulo, Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, durante os anos de 1999 a 2001. As idades variaram de 11 a 77 anos, média de 51,6 anos e mediana de 62 anos.

Os critérios de inclusão, observados à primeira consulta, que caracterizam nódulos clinicamente benignos foram os seguintes (1,8-10,13): a) nódulo diagnosticado por meio de palpação ou ultra-sonografia; b) bócios multinodulares ou bócios uninodulares com nódulos menores que 2cm de diâmetro à palpação; c) ausência de história familiar de carcinoma de tiróide; d) ausência de antecedentes de exposição à radiação ionizante; e) nódulo não aderido a planos profundos; f) nódulo sem consistência endurecida; g) ausência de adenomegalia cervical; h) nódulo indolor à palpação; i) nódulo sem sinais de compressão; j) quadro clínico de eutiroidismo, com dosagem do hormônio tiroestimulante (TSH) e da tiroxina livre (T4L) normais.

Protocolo

Em cada paciente, além da história e exame físico, realizamos, inicialmente, avaliação ultra-sonográfica e punção aspirativa com agulha fina para exame citológico (PAAF1) guiada por ultra-som. Em caso de 2 ou mais nódulos, escolhíamos para a punção o nódulo dominante ou aquele com características menos sugestivas de benignidade (por exemplo, era escolhido o sólido, ao invés do cístico); quando os nódulos eram semelhantes, selecionávamos, de modo aleatório, 2 nódulos para as punções. Nas pacientes que apresentaram a PAAF1 negativa, depois de um intervalo entre 4 e 12 meses (média 8 meses), fizemos nova punção aspirativa com agulha fina guiada por ultra-som (PAAF2) nos mesmos nódulos.

Aquelas pacientes que apresentassem resultados da PAAF1 com diagnóstico de malignidade ou de suspeito para malignidade foram submetidas à cirurgia. As pacientes com resultado de benignidade ficaram sob observação clínica rigorosa, com retornos ambulatoriais a cada 6 meses para reavaliação quanto a queixas, exame físico e realização de nova ultra-sonografia. Indicamos também cirurgia em pacientes onde havia crescimento dos nódulos durante o acompanhamento.

O padrão-ouro para os nódulos operados foi o resultado anátomo-patológico da peça cirúrgica; para as pacientes em que a cirurgia não foi realizada, consideramos como padrão-ouro o acompanhamento clínico rigoroso no intervalo de 2 anos, onde classificamos como benigna a evolução que demonstrasse manutenção, diminuição ou resolução espontânea dos nódulos.

As pacientes não foram submetidas a nenhum tipo de tratamento referente à tiróide.

Métodos

Todos os exames ultra-sonográficos foram realizados pela mesma examinadora (ESI), utilizando aparelho da marca Aloka SSD-550 (Japan) e transdutor linear de 7,5MHz, empregando as técnicas habituais; assim, realizamos cortes longitudinais com intervalos de 5mm, à direita e à esquerda da linha média, até o limite externo dos lobos tiroidianos; a seguir, fizemos cortes transversais do pescoço, da fúrcula esternal para cima, até o limite da tiróide e classificamos as lesões em focais e difusas. Analisamos as focais quanto ao grau de ecogenicidade, contornos e presença ou ausência de halo ecoluscente ao redor e as consideramos "sólidas" quando se destacavam dentro do parênquima, apresentando ecogenicidade igual, maior ou menor que o tecido glandular normal (iso, hiper ou hipoecóica). Consideramos as lesões "císticas" quando totalmente livres de ecos, contornos lisos e boa transmissão sonora e "mistas" quando apresentavam ecotextura heterogênea, com áreas sólidas e de conteúdo líquido (12). Realizamos mensuração dos nódulos nas suas 3 dimensões (longitudinal, transversal e antero-posterior), exceto em alguns casos onde a presença de margens irregulares não permitiu a mensuração das 3 medidas. Assim, não foi possível calcular o volume de todos os nódulos e a mudança do tamanho do nódulo durante a evolução foi baseada na maior medida em alguns casos.

Todas as punções aspirativas com agulha fina foram realizadas pela mesma colaboradora (MCCM), empregando técnica já descrita (13,16). Por meio desta, antes do procedimento, sempre conversamos com as pacientes, informando-as da simplicidade e rapidez da técnica, com o objetivo de tranquilizá-las, pois a dor, na maioria das vezes, é um leve desconforto que pode ser amplificado pela ansiedade desencadeada pela realização do teste. Após a entrevista, realizamos a inspeção e palpação do nódulo. Para a realização da PAAF, colocamos a paciente em decúbito dorsal com uma almofada ou travesseiro sob os ombros, com o objetivo de promover hiper-extensão do pescoço para melhor exposição da glândula; na ocasião da punção, pedimos à paciente que fique imóvel e que evite a deglutição, para prevenir a

sensação de desconforto e/ou trauma em estruturas adjacentes à tireóide. Após, procedemos à assepsia da pele da região cervical anterior com algodão embebido em álcool. Utilizamos seringas descartáveis de 10mL conectadas a agulhas 25 x 6 (23 G1) ou 30 x 7 (22 G1); outras vezes, dependendo do nódulo, preferimos agulhas menores, como 0,50 x 16 (25G) e 0,45 x 13 (26G). Localizamos o nódulo a ser punccionado com o transdutor e realizamos a punção introduzindo a agulha até que seja visualizada no monitor do equipamento no ponto desejado e, então, exercemos pressão negativa com o êmbolo da seringa até que o material seja visto na base da agulha. Desfazemos a pressão, retiramos a seringa e agulha e preparamos os esfregaços. Pelo menos 3 punções foram realizadas em cada nódulo, usando a coloração de Leishman. Consideramos a amostra adequada quando conseguimos pelo menos 5 ou 6 agrupamentos de células bem preservadas, cada grupo consistindo de 10 ou mais células (13). Emitimos o relatório em 4 categorias gerais: negativo para malignidade, quando houvesse ausência de células malignas, suspeito para malignidade com a presença de lesão folicular celular ou células de Hurthle, positivo para malignidade na presença de carcinoma ou amostra insatisfatória por material insuficiente.

RESULTADOS

As 50 pacientes com nódulos de tireóide com apresentação clínica sugestiva de benignidade apresentavam, à ultra-sonografia, nódulo único em 23 casos (46%) e nódulos múltiplos em 27 (54%) (tabela 1). Todas eram eutiroidianas por ocasião do estudo, com valores normais de TSH, sendo que 4 tinham diagnóstico de hipotireoidismo primário compensado com Levotiroxina e uma o antecedente de doença de Graves tratada com radioiodo que havia evoluído para hipotireoidismo, mas que atualmente estava em eutiroidismo com o uso de Levotiroxina. Uma delas era HIV+ e faleceu, depois do seguimento de 2 anos, por complicações decorrentes da AIDS. As demais não apresentavam outras doenças com complicações relevantes que possam ter prejudicado o seguimento.

A comparação entre a palpação e a ultra-sonografia demonstrou que a palpação, realizada sempre por mais de um clínico experiente, não conseguiu detectar todos os nódulos e, às vezes, faz avaliações muito grosseiras do número e das características do nódulo (tabelas 1, 4 e 5). Em 11 das 50 pacientes (22%) houve discordância quanto ao número de nódulos entre a palpação e a ultra-sonografia.

Os resultados dos exames citológicos são apresentados na tabela 1 e na figura 1. Por meio delas observamos que, na primeira citologia aspirativa realizada nas 50 pacientes (PAAF1), os resultados foram negativos para neoplasia em 41 (82%), suspeitos para neoplasia em 5 (10%) e inconclusivos para diagnóstico, por material insuficiente, em 4 (8%).

Em 42 pacientes, realizamos a segunda citologia (PAAF2), cujos resultados foram negativos para neoplasia em 36 (33 com PAAF1 negativa e 3 com PAAF1 com material insuficiente), suspeitos para neoplasia em 3 (7,5%) e inconclusivos para diagnóstico por material insuficiente em 3 (7,5%). As razões pelas quais 8 pacientes não foram repunccionadas devem-se, em 5 casos, porque foram submetidas à cirurgia por resultado suspeito de malignidade na PAAF1, e em 3 casos porque os nódulos que tinham sido detectados no princípio do seguimento desapareceram durante o acompanhamento ultra-sonográfico. Estas 42 pacientes re-punccionadas correspondem à somatória de 39 que tiveram a PAAF1 negativa (41 com PAAF1 negativa menos 2 com PAAF1 negativa que apresentaram desaparecimento do nódulo) mais 3 que apresentaram a PAAF1 inconclusiva por material insuficiente. Dessas 42 pacientes, 33 mantiveram o resultado original negativo (tabela 2). Analisando somente os 39 casos repunccionados que tinham sido negativos à PAAF1, a manutenção da negatividade em 33 corresponde a 85%.

Realizamos 11 cirurgias entre as 50 pacientes, 3 por crescimento do nódulo e 8 por resultado suspeito de malignidade à PAAF (7 com resultado de lesão folicular celular e 1 neoplasia de células de Hurthle) (tabela 3). Entre os 8 pacientes com resultado suspeito de malignidade à PAAF, 5 tiveram ambas as PAAFs suspeitas, enquanto que 3 mudaram o resultado negativo para malignidade na PAAF1 para suspeito de malignidade na PAAF2 (pacientes 34, 35 e 38); nesses 3 casos, houve aumento dos nódulos à ultra-sonografia (tabela 3). O resultado anátomo-patológico em todos esses nódulos operados evidenciou benignidade das lesões analisadas à PAAF. Entre as 8 pacientes que foram operadas devido à obtenção de resultado suspeito à PAAF, o exame anátomo-patológico do nódulo evidenciou adenoma folicular em 7 e adenoma de células de Hurthle em 1 caso. Porém, é importante assinalar que, em 3 pacientes, encontramos, em outro local da peça cirúrgica, carcinomas papilíferos; nos 3 casos o achado foi incidental e fora da área dos nódulos eleitos para PAAF. Dois dos casos eram bócios uninodulares que apresentaram microcarcinomas ocultos que mediam, respectivamente, 0,9mm e 0,8cm de diâmetro. O ter-

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais das 50 pacientes.

Nº do paciente	Sexo	Idade (anos)	Quadro clínico	Palpação	Ultra-sonografia	TSH (mU/L)	PAAF1	PAAF2
1	F	55		BMN	BMN	0,4	N	N
2	F	61		BUN	BUN	3,0	N	N
3	F	79		BMN	BMN	0,6	N	N
4	F	57	hipot	BD	BMN*	2,5	N	N
5	F	40		BMN	BMN	1,2	I	N
6	F	63		BUN	BMN*	2,2	N	N
7	F	50		NL	BMN*	1,0	N	N
8	F	63	hipot	BUN	BUN	4,5	N	- (RE)
9	F	58	hipot	BUN	BUN	1,5	N	N
10	F	77		BUN	BUN	3,1	N	- (RE)
11	F	77		BMN	BMN	3,9	N	N
12	F	51		BUN	BMN*	4,0	N	N
13	F	46		BUN	BUN	2,6	N	N
14	F	66	hipot	BUN	BUN	1,2	N	N
15	F	11		BUN	BUN	1,2	N	N
16	F	76		BMN	BMN	1,1	I	N
17	F	42		BMN	BMN	1,7	S	-
18	F	75	MBG tratada	BUN	BUN	2,5	N	N
19	F	26		BUN	BUN	2,0	N	N
20	F	39		BUN	BUN	1,5	N	N
21	F	43		NL	BUN*	3,0	S	-
22	F	59		BUN	BUN	3,7	N	N
23	F	52		BUN	BUN	1,5	N	N
24	F	37	HIV+	BMN	BMN	4,0	N	N
25	F	46		BUN	BMN*	4,1	N	I
26	F	49		BMN	BMN	0,5	N	N
27	F	46		BUN	BMN*	1,2	S	-
28	F	45		BMN	BMN	1,5	N	N
29	F	52		BUN	BUN	1,9	I	- (RE)
30	F	56		BUN	BUN	1,8	I	N
31	F	70		BUN	BMN*	0,7	N	N
32	F	68		BD	BMN	0,7	N	N
33	F	27		BMN	BMN	1,5	N	N
34	F	47		BUN	BUN	0,7	N	S
35	F	40		BUN	BUN	0,8	N	S
36	F	37		BMN	BMN	0,9	N	N
37	F	57		BMN	BMN	0,8	N	N
38	F	33		BMN	BMN	0,9	N	S
39	F	43		BUN	BUN	5,0	N	I
40	F	63		BUN	BUN	1,1	N	I
41	F	60		BUN	BMN*	1,3	N	N
42	F	57		BMN	BMN	0,8	N	N
43	F	52		BUN	BUN	2,4	N	N
44	F	53		BMN	BMN	3,0	S	-
45	F	35		BMN	BUN*	1,0	N	N
46	F	52		BMN	BUN*	1,7	S	-
47	F	32		BMN	BMN	1,0	N	N
48	F	28		BMN	BMN	1,2	N	N
49	F	72		BMN	BMN	2,7	N	N
50	F	60		BUN	BUN	2,5	N	N

BMN: bócio multinodular; BUN: bócio uninodular; BD: bócio difuso; NL: palpação normal; N: negativo para malignidade; S: suspeito para malignidade; I: inconclusiva por material insuficiente para diagnóstico; RE: resolução espontânea do nódulo; * casos que apresentaram diferença entre o número de nódulos à palpação e à ultra-sonografia.

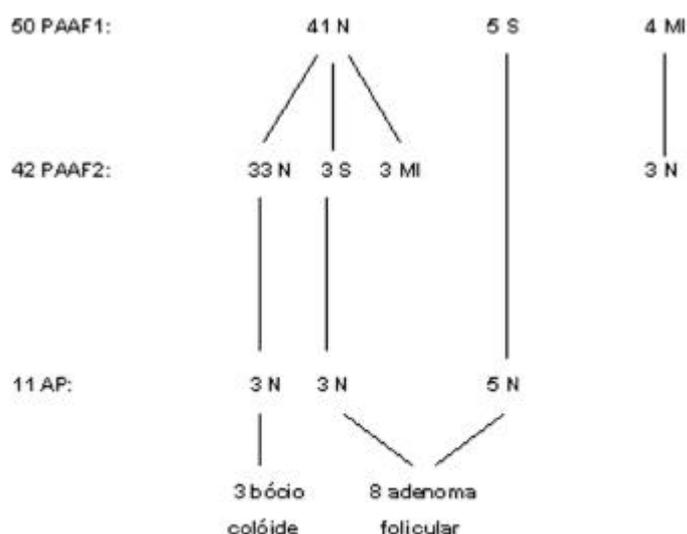


Figura 1. Resultados das citologias e exames anátomo-patológicos. Observação: as 8 pacientes sem repunção correspondem a 3 com desaparecimento do nódulo na segunda ultra-sonografia (duas negativas e uma com material insuficiente à PAAF1) e 5 com PAAF1 suspeita que foram submetidas à cirurgia. PAAF1: primeira punção; PAAF2: repunção; N: negativo para malignidade à PAAF; S: suspeito para malignidade à PAAF; MI: amostra insatisfatória por material insuficiente; AP: resultado do exame anátomo-patológico.

Tabela 2. Relação PAAF1/PAAF2 dos 42 casos repunçados.

PAAF1	PAAF2			Total
	Negativa	Suspeita	Inconclusiva	
Negativa	33	3	3	39
Inconclusiva	3	0	0	3
Total	36	3	3	42

Obs: Os casos suspeitos à PAAF1 não se encontram nesta tabela porque foram encaminhados para cirurgia e não foram submetidos à repunção.

Tabela 3. Pacientes submetidos à cirurgia e resultados histológicos.

Paciente	Nódulo	PAAF1-PAAF2	Indic. Cirurgia	Cirurgia	Histologia
1	BMN	N-N	€ nód	TT	BC
4	BMN	N-N	€ nód	TT	BC
13	BUN	N-N	€ nód	TT	BC
17	BMN	S-	PF	TT	BC AF
21	BUN	S-	PF	TT	AF
27	BMN	S-	PF	TT	AF
34	BUN	N-S	PF	TT	AF
35	BUN	N-S	PF	TP	AF
38	BMN	N-S	PF	TT	AF*/CP**
44	BMN	S-	PF	TP	AF*/MCP**
46	BUN	S-	CH	TT	AH*/MCP**

PAAF1: primeira punção; PAAF2: repunção; BMN: bócio multinodular; BUN: bócio uninodular; N: negativo; S: suspeito; € nód: aumento do volume nodular; PF: padrão folicular; CH: presença de células de Hurthle; TT: tireoidectomia total; TP: tireoidectomia parcial; BC: bócio colóide; AF: adenoma folicular; AH: adenoma folicular de células de Hurthle; CP: carcinoma papilífero; MCP: microcarcinoma papilífero; * Histologia dos nódulos puncionados; ** 3 carcinomas descobertos em outro local da peça cirúrgica

ceiro caso de carcinoma papilífero é o mais complexo de nossa casuística, pois não é um microcarcinoma, mas um verdadeiro carcinoma papilífero, uma vez que apresentava 1,5cm de diâmetro, era pouco diferenciado, variante sólida, com ausência de invasão capsular e/ou vascular e margens cirúrgicas livres. Tratava-se de paciente com diagnóstico de bócio multinodular em que os 2 nódulos eleitos para PAAF eram sólidos e hipoecogênicos, com 3,4 e 3,8cm no maior diâmetro à ultra-sonografia, cujos resultados do exame anátomo-patológico foram benignos, hiperplasia nodular de padrão microfolicular; o carcinoma papilífero estava num terceiro nódulo, de 1,5cm de diâmetro, visto ao ultra-som, mas que não tinha sido puncionado. Desta forma, nas 3 pacientes os carcinomas papilíferos eram localizados, sem invasão de cápsula ou dos vasos. Nas outras 3 pacientes que foram operadas por crescimento dos nódulos durante a evolução, mas que apresentavam resultado benigno à PAAF, o exame anátomo-patológico apresentou o diagnóstico de hiperplasia nodular de padrão microfolicular ou bócio colóide (tabela 3).

Das 39 pacientes não operadas, 24 apresentaram manutenção das características nodulares à

reavaliação ultra-sonográfica, mas 6 evoluíram com diminuição do tamanho do nódulo, 6 com desaparecimento do nódulo, uma com fusão dos nódulos e duas com melhor definição das margens dos nódulos. Desses 39 casos, 32 apresentavam resultado benigno nas duas PAAF e 7 resultado inconclusivo em alguma das PAAF, por material insuficiente. Este resultado apareceu em 4 PAAF1 e em 3 PAAF2 em nódulos que variaram de 1,4 a 2,0cm no maior diâmetro (tabela 4). Uma das pacientes com material insuficiente à PAAF1 não foi repuncionada, pois o nódulo desapareceu por ocasião do controle ultra-sonográfico. Consideramos que esta única PAAF com resultado negativo era representativa do caso e, tendo em vista o quadro clínico benigno, optamos por observação.

Após a PAAF2, demos continuidade ao acompanhamento clínico, onde observamos que a maioria das pacientes permaneceu estável, enquanto que duas evidenciaram diminuição do volume nodular e duas mostraram desaparecimento completo do nódulo. Do ponto de vista funcional, durante esse período, 3 evoluíram para hipertireoidismo sub-clínico e uma para hipotireoidismo.

Tabela 4. Características e acompanhamento clínico dos casos que apresentaram uma das PAAF negativa para neoplasia e a outra PAAF com material não representativo.

Paciente	Palpação	Ultra-sonografia	PAAF	Evolução após
5	Bocelada Nódulo em LTD	BMN 2cm, mst m. reg	N (BC)	Redução do volume nodular e glandular
16	Gld. vol€ Nódulo em LTE	BMN 3,9cm, hipo, m. irreg macrocalcificação	N (BC)	Sem alterações
25	BUN Nódulo em LTD	BMN 1,4cm, iso m. irreg, vários microcistos	N	Redução do volume nodular e glandular
29	Nódulo em istmo/LTD	BUN istmo/LTD, 1,6cm, iso, m. irreg	N	Desaparecimento do nódulo
30	Nódulo em LTD	1,4cm, hipo, m. Irreg, 3 cistos 3mm	N	Redução do volume do nódulo
39	Nódulo em istmo, de 2cm	2cm, hipo, m. irreg	N (TH)	Área hipoecóica em istmo sugestiva de formação nodular
40	Nódulo em LTD	1,2cm , hiper, m.irreg.	N	Mantém as características clínicas e ultrasonográficas

BMN: bócio multinodular; LTD: lobo direito da tireóide; LTE: lobo esquerdo da tireóide; N: negativo; BC: bócio colóide; TH: tireoidite de Hashimoto.

DISCUSSÃO

A literatura referente à conduta no seguimento dos nódulos da tiróide com suspeita clínica de benignidade é controversa, com recomendações que variam desde condutas que aplicam todo o armamentário disponível, como citologia aspirativa guiada por ultra-sonografia em todos os nódulos por ocasião do diagnóstico, acompanhada de seguimento com citologias de repetição e avaliações ultra-sonográficas freqüentes, até outras indicações menos invasivas, que preconizam simplesmente o seguimento clínico. Tendo em vista essas controvérsias, abordamos o problema em nosso meio fazendo o estudo observacional prospectivo por 2 anos de uma coorte de 50 pacientes com nódulos de tiróide sugestivos de benignidade para verificar a história natural desses nódulos. Assim, além do acompanhamento clínico rigoroso, submetemos as pacientes a duas citologias aspirativas e a exames de ultra-sonografia durante o seguimento.

Entre os achados de nosso trabalho, notamos que a palpação da tiróide não é um bom método para avaliar o número e a característica dos nódulos, quando comparada à ultra-sonografia. Assim, à semelhança de outros estudos, notamos que, em mais de 20% das vezes, existe discordância entre o número de nódulos detectados pelos 2 métodos (1,9,12,14,18). Além disso, verificamos que o acompanhamento clínico das 39 pacientes que não foram submetidas a cirurgia não teria a mesma qualidade de informação se tivesse sido realizado somente pela palpação. A avaliação das pacientes pela ultra-sonografia acrescentou dados importantes para a avaliação clínica, pois, além de verificar o número dos nódulos corretamente, detectou outras nodulações menores ou mais profundas que não tinham sido palpadas, forneceu dados estruturais que ajudaram a seleção dos nódulos para a punção, auxiliou na realização desta ao guiar a agulha para a área mais suspeita do nódulo e evidenciou, no acompanhamento, a mudança de volume e de características dos nódulos, tais como textura, margens, aparecimento de novos nódulos ou calcificações, impossíveis com a palpação (1,2,21,22). Desta forma, percebemos no seguimento das pacientes que o uso da ultra-sonografia no acompanhamento de nódulos benignos é muito útil; seria ideal que o endocrinologista usasse este instrumento como uma extensão de seu exame físico da glândula tiróide em seu próprio consultório. É importante ressaltar, entretanto, que a ultra-sonografia fornece dados apenas para sugerir maior ou menor grau de malignidade e não substitui a citologia aspirativa, que é o exame de maior sensibilidade e especificidade para determinar a conduta nos nódulos tiroidianos (10,12,21).

Por outro lado, concluímos que o quadro clínico continua sendo um parâmetro de confiança na avaliação dos nódulos de tiróide, uma vez que a absoluta maioria das pacientes com clínica sugestiva de benignidade, 39/50 (78%), foram seguidas sem nenhuma intervenção terapêutica, por apresentarem citologias aspirativas benignas e evoluírem sem o aparecimento de lesões malignas durante os 2 anos de seguimento cuidadoso (1).

Ademais, das 8 pacientes que tiveram indicação de tireoidectomia pelo resultado suspeito à citologia, todas apresentaram diagnóstico benigno ao exame histológico dos nódulos, fato que também demonstra concordância com o quadro clínico sugestivo de benignidade. Habitualmente, o resultado de citologia aspirativa suspeita para malignidade tem uma chance de 20 a 30% de ser carcinoma (26-28). O achado citológico de padrão folicular ainda é uma das principais limitações na abordagem dos nódulos de tiróide, pois a certeza da diferenciação entre adenoma ou carcinoma só é possível por meio do exame histológico. Devido ao fato de resultados pós-cirúrgicos das citologias aspirativas com resultado suspeito serem, freqüentemente, causadas por nódulos benignos, vários autores têm procurado características clínicas e ultra-sonográficas para decidir se os pacientes devem se submeter ou não à cirurgia. Hoje parece consenso que a consistência endurecida à palpação e achados ultra-sonográficos de nódulo sólido, hipoecóico, margens irregulares, padrão vascular intranodular e microcalcificações são as características mais suspeitas dos nódulos com diagnóstico citológico de lesão folicular celular (1,2,14-22,26-28).

Também foram submetidas à cirurgia outras 3 pacientes que tinham as duas citologias negativas, mas que apresentaram crescimento dos nódulos durante a evolução. Todos os nódulos foram confirmados como benignos ao exame histológico, bócio colóide. Desta forma, o crescimento dos nódulos durante a evolução clínica não significou, em nossa casuística, evolução para malignidade. Muito recentemente, Alexander e cols. (28), numa casuística maior, verificaram o mesmo fenômeno.

Encontramos, em duas pacientes operadas, o achado de microcarcinomas papilíferos; de acordo com a classificação dos tumores da tiróide da Organização Mundial de Saúde, os microcarcinomas papilíferos têm menos que 1cm de diâmetro e apresentam várias denominações na prática médica, como "carcinoma esclerosante oculto", "tumor esclerosante não encapsulado" e "carcinoma papilífero oculto de tiróide"; o termo "oculto", entretanto, tem conotação mais clínica que patológica e não se justifica mais, pois a ultra-

sonografia permite hoje a detecção de nódulos menores que 1cm (30-33). Habitualmente, são achados em tecidos provenientes de tireoidectomias ou em necrópsias em pacientes sem manifestações clínicas de carcinoma de tiróide. O significado clínico do microcarcinoma papilífero é desconhecido, mas a absoluta maioria comporta-se de modo benigno, sem tendência a se tornar clinicamente aparente e evoluir para um carcinoma verdadeiro, apesar de que às vezes pode-se achar metástases e um comportamento mais agressivo. Sua prevalência varia amplamente na dependência do local, com dados de 0,5 a 35% (30-33). Porém, as grandes séries da literatura, Mayo Clinic com 535 casos (34), Instituto Gustave-Roussy da França com 288 casos (35) e Hospital de Câncer de Tóquio com 178 casos (36), confirmam que o microcarcinoma tem excelente prognóstico. Desta forma, não podemos afirmar que a retirada dos microcarcinomas influenciará a sobrevida das duas pacientes.

Nosso único caso de carcinoma papilífero não invasivo de 1,5cm de diâmetro encontrado na peça cirúrgica apresentava, à ultra-sonografia, bócio com 2 nódulos maiores e outros menores e semelhantes entre si. Os 2 nódulos mais suspeitos e maiores tiveram o diagnóstico de lesão folicular celular à PAAF e de bócio colóide à histologia. O nódulo do carcinoma papilífero era visível à ultra-sonografia e correspondia a um dos nódulos menos suspeitos do bócio e não foi escolhido para ser puncionado. O exame histológico evidenciou carcinoma papilífero de 1,5cm de diâmetro, pouco diferenciado, variante sólida e sem invasão de cápsula ou vasos. Realmente, se a lesão folicular celular não tivesse sido vista nesta glândula à PAAF, o carcinoma papilífero não teria sido retirado. Este caso nos faz perguntar quais deveriam ter sido os critérios ultra-sonográficos para a escolha dos nódulos a puncionar e se deveríamos ter puncionado todos os nódulos nesse bócio. Assim, este achado neste paciente, junto com os dados recentes de Leenhardt e cols. (19), indicativos de que deveríamos realizar citologia aspirativa em todos os nódulos supra-centimétricos sólidos e hipoecóicos e os de Papini e cols. (20), demonstrativos de que a citologia estaria indicada em todo nódulo > 8mm hipoecóico com margens irregulares ou microcalcificações nos indicam que o terceiro nódulo dessa paciente deveria ter sido puncionado. De qualquer maneira, fica claro que multinodularidade não deve mais ser considerada como critério de benignidade, como também demonstraram recentemente Marqusee e cols. (22).

Nenhum dos 39 casos não operados apresentou alterações clínicas ou ultra-sonográficas que pudessem

sugerir malignização; pelo contrário, as alterações ocorridas foram diminuição de volume dos nódulos, desaparecimento do nódulo, alterações ecotexturais de parênquima e coalescência dos nódulos num bócio multinodular (tabela 5).

Em conclusão, observamos que o estudo observacional prospectivo de uma coorte de 50 pacientes com doença nodular tireoidiana indicou que as características clínicas sugestivas de benignidade apresentaram concordância com as citologias e com o acompanhamento clínico/ultra-sonográfico indicativo de benignidade em 39 casos e com o anátomo-patológico das lesões em 10 casos (levando em conta que não consideramos os 2 microcarcinomas como potencialmente malignos). Em 1 caso, o achado de carcinoma papilífero de 1,5cm de diâmetro num bócio multinodular indicou que este tipo de característica (multinodularidade) não indica benignidade. Além disso, nosso estudo demonstrou que a ultra-sonografia detectou nódulos clinicamente significativos e que deveria ser considerada para todos os pacientes com suspeita de nódulos de tiróide.

Além disso, nossos resultados, de acordo com a literatura, também evidenciaram que, na maioria das vezes (85%), quando o resultado é negativo para malignidade, o segundo exame citológico confirma o primeiro (21,23-25). O valor da repunção das lesões benignas é assunto que vem sendo discutido há algum tempo na literatura; depois de certa controvérsia verificada nos primeiros artigos publicados sobre o tema, decorrente da inexperiência inicial no emprego da técnica, a maior parte dos autores hoje considera que a biópsia inicial, desde que realizada por indivíduo experiente e dentro da melhor técnica (mínimo de 2-3 aspirações de cada nódulo com celularidade satisfatória), é um método que apresenta especificidade e sensibilidade muito boas para o diagnóstico da doença nodular da tiróide. Assim, séries como as do grupo da Mayo Clinic (23), analisando o seguimento de mais de 400 pacientes, de Erdogan e cols. (24), com mais de 200 pacientes, de Brito e cols. (25), com 41 pacientes e de nosso próprio grupo, com 148 pacientes (21), indicam que a segunda citologia não costuma mudar o laudo inicial nem a conduta. Assim, consideramos que houve manutenção significativa do diagnóstico após a segunda punção, e que é discutível a realização rotineira de mais de uma punção aspirativa com agulha fina em pacientes que mantenham os critérios clínicos de benignidade.

Finalmente, é importante ressaltar que estudos observacionais prospectivos em coortes que pretendem avaliar prognóstico apresentam limitações potenciais,

Tabela 5. Palpação, ultra-sonografias e evolução das 39 pacientes sob acompanhamento clínico.

Paciente	Palpação	USG1	USG1 nódulo puncionado	Alts. USG2
2	BUN	Nod BUN	parênquima Het	Dimensões 1,5
3	BMN	BMN	Het	1,9x1,5x1,2
5	BMN	2 nod BMN	Hom	2,2x1,5x1,3
6	BUN	3nod BMN*	Het	3,0
7	NL	2 nod BMN*	Het	1,0x1,7x0,7
8	BUN	BUN	Het	2,2x1,4x1,0
9	BUN	BUN	Het	1,3x0,9x0,7
10	BUN	BUN	Het	1,5
11	BMN	BMN	Het	1,0
12	BUN	5 nod BMN*	Het	0,9x0,9x5,0
14	BUN	2 nod BUN	Het	1,1x0,9x1,1
15	BUN	BUN	Hom	1,5x1,0x0,6
16	BMN	BMN	Het	3,8x4,0x3,2
18	BUN	Vários BUN	Het	1,0x1,1
19	BUN	BUN	Hom	1,5
20	BUN	BUN	Hom	1,6x1,3
22	BUN	BMN*	Hom	1,0x0,9x0,5
23	BUN	BUN	Het	2,6x1,2x1,6
24	BMN	BMN	Hom	2,6x1,7x1,4
25	BUN	2 nod BMN*	Het	1,4x1,0x0,8
26	BMN	4 nod BMN	Het	2,9x2,9x1,7
28	BMN	Vários BMN	Hom	1,3x1,2x0,9
29	BUN	2 nod BUN	Hom	1,4x1,6x0,9
30	BUN	BUN	Het	1,4x1,1
31	BUN	BMN*	Het	1,2x0,9x0,7
32	BD	2 nod BMN*	Het	áreas form nod
33	BMN	Vários BMN	Het	2,0
36	BMN	BMN	Het	3,2x1,6
37	BMN	2 nod BMN	Het	áreas form nod
39	BUN	BUN	Hom	1,1x1,3x0,9
40	BUN	BUN	Hom	1,2x1,0x1,2
41	BUN	BMN*	Het	1,7x1,6x1,4
42	BMN	3 nod BMN	Het	1,6
43	BUN	BUN	Hom	1,2
45	BUN	BUN	Hom	0,3
47	BMN	2 nod BMN	Hom	4,3x3,4x2,2
48	BMN	BMN	Het	3,6x2,8x2,2
49	BMN	2 nod BMN	Het	3,3x2,7x2,4
50	BUN	2 nod BUN	Macrocalc Hom	1,5

BUN: bócio uninodular; BMN: bócio multinodular; nod: nódulo(s); hom: homogêneo; het: heterogêneo; sld: sólido; cst: cístico; mst: misto; reg: regular; irreg: irregular; S/alts: ausência de alterações ultra-sonográficas; Ø vol nod: diminuição do volume do nódulo; RE: resolução espontânea do nódulo.

que procuramos contornar em nosso estudo, pois utilizamos uma amostra representativa da população de pacientes com o problema, fizemos uma mensuração objetiva dos desfechos por meio de ultra-sonografia e citologia e realizamos um seguimento longo, completo e sem perdas (37).

AGRADECIMENTOS

Trabalho realizado com auxílio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq — CAY foi bolsista de mestrado e RMBM é pesquisador, contrato 300879/1998-9) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo 01/00246-2). Agradecemos o auxílio laboratorial de Teresa S. Kasamatsu, Ilda S. Kunii, Gilberto K. Furuzawa e Sâmia S. Cavassani e o auxílio administrativo de Ângela Faria.

Este trabalho foi um dos requisitos para a obtenção do título de Mestrado pela aluna Cláudia A. Yamazaki no Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da UNIFESP.

REFERÊNCIAS

- Gharib H. Thyroid nodules and multinodular goiter. In: Cooper DS, editor. **Medical management of thyroid disease**. New York: Marcel Dekker Inc, 2001. p.187-225.
- Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules-Managing an epidemic. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1938-40.
- Vander JB, Gaston EA, Dawler TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. **Ann Intern Med** 1968;69:537-40.
- Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham study. **Clin Endocrinol** 1977;7:481-93.
- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. **Arch Int Med** 1994;154:1838-40.
- Hegedus L. Thyroid ultrasound. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:339-60.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. **J Clin Endocrinol Metab** 1955;15:1270-80.
- Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993;328:553-9.
- Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. **Comp Therapy** 1996;22:239-50.
- Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid carcinoma. **Arch Int Med** 1996;156:2165-72.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997;126:4022-9.
- Alves MLD, Maciel RMB, Valeri FV, Dias da Silva MR, Contrera JD, Andrade JM, et al. Valor preditivo do exame clínico, cintilografia, ultra-sonografia, citologia aspirativa e tiroglobulina sérica no nódulo tiroideano único atóxico: estudo prospectivo de 110 pacientes tratados cirurgicamente. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:648-53.
- Maciel RMB. Carcinoma diferenciado da tireóide: diagnóstico e conduta. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:299-305.
- Guillausseau PJ, Chagnon S. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. **Am J Med** 1994;97:152-7.
- Burch HB, Burman KD, Reed HL, Buckner L, Raber T, Ownbey JL. Fine needle aspiration of thyroid nodules: determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. **Acta Cytol** 1996;40:1176-83.
- Ward LS, Carneiro MCO, Toledo AJO, Furlanetto RP, Maciel RMB. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tireóide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1993;37:18-22.
- Garcia-Mayor RV, Perez Mendez LF, Paramo C, Luna Cano R, Rego Iraeta A, Regal M, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practice. **J Endocrinol Invest** 1997;20:482-7.
- Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. **J Clin Ultrasound** 1995;23:179-84.
- Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillousic D, et al. Indications and limits of ultrasound guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:24-8.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Tacogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1941-6.
- Maciel RMB. Citologia aspirativa da tireóide: utilidade diagnóstica atual e perspectivas futuras. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:217-8.
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas E, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. **Ann Intern Med** 2000;133:696-700.
- Grant CS, Hay ID, Gough IR, McCharty PM, Goellner JR. Long term follow-up of patients with benign fine-needle aspiration cytologic diagnosis. **Surgery** 1989;106:980-6.
- Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskai N, Erdogan G. Value of re-aspiration in benign nodular thyroid disease. **Thyroid** 1998;8:1087-90.

-
25. Brito DH, Graf H, Collaço LM. O valor da repunção aspirativa na doença nodular benigna de tiróide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:240-5.
 26. Raber W, Kareser K, Niederle B, Vierhapper H. Risk for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. **Thyroid** 2000;8:709-12.
 27. Gharib H. Management of thyroid nodules: another look. **Thyroid Today** 1997;20.
 28. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. **Ann Intern Med** 2003;138:315-8.
 29. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle aspiration biopsy: use and abuse. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:335-9.
 30. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. **Tumors of the thyroid gland - Atlas of tumor pathology**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1990.
 31. LiVolsi VA. **Surgical pathology of the thyroid**. Philadelphia: WB Saunders Co., 1990.
 32. Schlumberger M, Pacini F. **Thyroid tumors**. Paris: Ed. Nucléon, 1999.
 33. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. **Cancer** 1989;63:908-10.
 34. Hay ID, Grant CS, van Heerden J, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. **Surgery** 1992;112:1139-47.
 35. Baudin E, Travagli JP, Mancusi F, Bruno-Bessio G, Caillou B, Cailleaux JD, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. **Cancer** 1998;83:553-8.
 36. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. **Endocr J** 1999;46:209-16.
 37. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. **Evidence-based medicine**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.

Endereço para correspondência:

Rui M.B. Maciel
Laboratório de Endocrinologia Molecular
Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina
Universidade Federal de São Paulo
Rua Pedro de Toledo 781, 12º. andar
04039-032 São Paulo, SP