

Padrão citológico de punção aspirativa do tecido tireoidiano morfologicamente normal

Primeira submissão em 23/05/05
Última submissão em 14/12/05
Aceito para publicação em 03/03/06
Publicado em 13/03/06

Cytologic pattern for fine-needle aspiration among morphologically normal thyroids

Daysi Maria de Alcântara-Jones¹; Júlia Souto Miranda²; Selma Sousa Matos²; Conceição Maria Passos de Queiroz³; Leila Maria Batista Araújo⁴; Marco Antonio Vasconcelos Rego⁵; Alex Menezes Santana⁶; Bruno Farias Lessa⁶; Carlos Eduardo Menezes Nunes⁶

unitermos	resumo
Tireóide	Nódulos tireoidianos pequenos com diagnóstico citológico de padrão folicular causam muita inquietação porque, se por um lado podem representar uma lesão que exige muito rigor no acompanhamento, por outro poderão representar material aspirado do tecido tireoidiano normal. Objetivo: Verificar o padrão citológico do tecido tireoidiano normal obtido através de punções aspirativa e não-aspirativa em cadáveres. Métodos: Estudo observacional em que se procedeu a dissecação anatômica da tireóide normal e se efetuou a citoaspiração da glândula, em 38 casos. Dois patologistas <i>cegos</i> para a metodologia do estudo, sem conhecer a correspondência entre citologia e histologia, analisaram os esfregaços e os cortes histológicos. Resultados: As tireóides normais forneceram diagnóstico citológico de bócio adenomatoso em 70,4% das vezes para um observador e 92,6% para o outro. Houve uma concordância regular entre os observadores, com kappa de 0,51 ($p < 0,0001$). Contrariamente ao que se esperava, nenhum caso exibiu padrão folicular nos preparados citológicos. Conclusão: O aspecto citológico da tireóide normal em cadáveres foi semelhante ao do bócio adenomatoso.
Punção	
Nódulo	
Citopatologia	
Autopsia	

abstract key words

Small thyroid nodules, which are diagnosed as follicular pattern for fine-needle aspiration, are a cause of great worry. They may present a lesion requiring rigorous follow up, or on other hand, there is a risk that some normal thyroid tissue is removed during the procedure. Objective: To verify the cytology of a normal thyroid tissue, for aspiration and non-aspiration puncture, in autopsy material. Methods: Observational study involving the anatomical dissection and cytoaspiration of normal thyroid glands in 38 cadavers. Two blind pathologists, unaware of the cytology and histology, analyzed the smears and the histological cuts. Results: One of pathologists identified a diagnostic cytology of adenomatous goiter in 70.4% of the 38 normal glands found, while the other observed it in 92.4%. There was regular agreement between them, with Kappa of 0.51 ($p < 0.0001$). Contrary to what was expected, follicular patterns were not found among the cytological samples. Results: The cytological aspect of a normal thyroid in cadavers was the same as that for adenomatous goiter.

Thyroid nodule

Thyroid

Biopsy, needle

Pathology

Autopsy

1. Professora-assistente do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA); doutoranda do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da UFBA.

2. Médicas patologistas do Monte Tabor – Centro Ítalo-Brasileiro de Promoção Sanitária – Hospital São Rafael (BA).

3. Professora-adjunta do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da UFBA.

4. Professora-adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFBA.

5. Professor-adjunto do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da UFBA.

6. Acadêmicos de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (FBDC) em Salvador.

Trabalho apresentado no 1^o Joint Meeting (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia/American Association of Clinical Endocrinologists) – EndoRecife – Pernambuco, de 26 a 29 de junho de 2003.

Introdução

A doença nodular da tireóide acomete 5% a 7% da população geral⁽²¹⁾ e sua prevalência aumenta proporcionalmente com o avanço da idade⁽¹⁷⁾. Quando se utiliza a ultrasonografia (USG) para detecção de nódulos tireoidianos, constata-se que a frequência de nódulos na população é sensivelmente maior do que a observada pelo exame clínico. Assim, avaliando de forma ultra-sonográfica, mais de 50% dos idosos terão algum nódulo na glândula⁽¹⁶⁾.

Em que pese a elevada frequência dos nódulos tireoidianos na população geral, a frequência de malignidade nos nódulos examinados é baixa (< 10%)^(4, 5). Antes da implantação da punção aspirativa da tireóide com agulha fina (PAAF) como método de diagnóstico, mais de 90% dos nódulos tireoidianos excisados cirurgicamente eram benignos⁽⁸⁾. A PAAF se consolidou como excelente método para triar os nódulos que devem ser excisados^(25, 26).

A citopunção de um nódulo de pequena dimensão sempre levanta a hipótese de, mesmo sendo guiada pela USG, haver se punccionado o tecido tireoidiano normal e não o nódulo. Nódulos tireoidianos localizados em situação posterior, que forneçam esfregaços de padrão folicular^(2, 6, 13), suscitam a possibilidade de representarem as células do parênquima normal.

Não está bem estabelecido o padrão citológico da tireóide normal, porém em ampla revisão da literatura um único trabalho foi encontrado, o de Layfield *et al.*⁽¹⁴⁾, que estudou esfregaços de um segmento da tireóide histologicamente normal e comparou as características citológicas que poderiam diferenciar a glândula normal de outras patologias freqüentemente encontradas na glândula.

De May⁽⁹⁾ descreve o tecido tireoidiano benigno como sendo “essencialmente folicular, com muitos aspectos em comum com as lesões foliculares”. O folículo, unidade funcional da tireóide, é constituído por uma única camada de células foliculares que circundam o colóide. É plausível considerar que a punção aspirativa da tireóide tenha o aspecto citológico semelhante ao padrão folicular, com células foliculares típicas, por vezes esboçando folículos, e escassa quantidade de colóide.

O objetivo deste trabalho foi observar o padrão citológico de esfregaços de tecido tireoidiano normal, obtidos através da PAAF em material de autópsia, correlacionando os achados com a histologia.

Material e métodos

Cinquenta cadáveres não identificados, recém-admitidos no Instituto Médico Legal Nina Rodrigues (IMLNR),

em Salvador, tiveram suas tireóides dissecadas. Destas, 40 que não exibiam qualquer anormalidade macroscópica foram selecionadas para estudo, efetuando-se três punções aspirativas em um segmento da glândula.

O procedimento foi executado por acadêmicos de medicina, supervisionados por endocrinologistas experientes na técnica da PAAF. Em cada caso, realizou-se dissecação da musculatura do pescoço até a exposição da glândula tireóide, com o corpo do cadáver em decúbito dorsal. Para produzir a hiperextensão do pescoço foi colocado um cilindro de madeira sob a região escapular do corpo.

Sem a superposição normal da pele e utilizando uma seringa de plástico de 10 ml conectada a uma agulha fina, calibre 25X6 (23G), com a glândula ainda fixada aos planos posteriores, procedia-se à aspiração ao mesmo tempo em que se fazia uma leve rotação da agulha. Como era evidente a obtenção de pouco material desde o início da coleta de dados, repetiam-se mais duas aspirações através de punção não-aspirativa no mesmo segmento da tireóide, segundo método já descrito na literatura⁽²²⁾. Assim, o material aspirado era distribuído em três lâminas e imediatamente fixado em solução álcool a 96^o.

A seguir, o segmento onde se procedeu a PAAF, que mediu 1,4 ml de volume, foi destacado do restante da glândula e marcado para confirmar que se tratava de tecido livre de qualquer patologia – todo o material foi fixado em formol a 10%.

O exame anatomopatológico foi feito por um patologista, que pesou a glândula, inclusive o fragmento excisado, e mediu os pontos mais distantes no sentido longitudinal (L), transversal (T) e ântero-posterior (AP) dos lobos. Usou-se a fórmula de cálculo do volume de estruturas elipsóides: $V = L \times T \times AP \times 3,14/6$ ⁽⁷⁾. O fragmento excisado foi então selecionado para preparação das lâminas. As lâminas dos esfregaços citológicos recebiam, para identificação, letras e números escolhidos ao acaso. A glândula e os fragmentos de tecido tireoidiano foram identificados por um número entre 111 e 200, distribuídos aleatoriamente através de sorteio.

Os cortes histológicos foram corados pelo método hematoxilina-eosina (HE), e os três preparados citológicos pelo método Papanicolaou e, em seguida, foram encaminhados para dois patologistas que examinaram todas as lâminas (citologias e cortes histológicos), em tempos e lugares distintos, não havendo comunicação entre eles.

Os dois patologistas desconheciam a metodologia do trabalho, sendo solicitado a eles que fornecessem os diagnósticos citopatológicos daquele material sem fazer referência à sua procedência. Assim, dois patologistas analisaram todos os esfregaços e três (incluindo os já mencionados) leram todos os cortes histológicos dos cinquenta casos, perfazendo 250 exames ou possibilidades de diagnóstico.

Os esfregaços foram classificados segundo a qualidade do material, que era suficiente quando podiam ser identificados pelo menos oito a dez agrupamentos com, no mínimo, 10 células foliculares em pelo menos dois esfregaços⁽¹²⁾. Cada caso estudado foi finalmente considerado *suficiente para diagnóstico* no momento em que os dois patologistas concordaram com esse diagnóstico. O esfregaço foi definido como bócio adenomatoso quando havia presença de células foliculares, agrupadas ou isoladas, em meio a uma quantidade variável de colóide.

Células de Hürthle e histiócitos, fagocitando ou não pigmento de hemossiderina, também poderiam ser encontrados. Se uma grande quantidade de colóide sobrepujava os agrupamentos de células, era denominado bócio colóide.

O mesmo procedimento foi realizado em dez cadáveres que exibiam nódulos na tireóide, definidos por estrutura que se sobressaía à glândula (aumento do volume), com alteração da consistência, podendo ser circunscrito por cápsula contendo ou não cistificação. Esse material também foi enviado para estudos citológico e histopatológico, cuja finalidade foi eliminar a tendência dos patologistas em considerar que todos os espécimes que lhes eram enviados seriam normais. Esse material não foi considerado para análise dos resultados.

Todos os casos que exibiam alguma patologia ao exame histológico foram excluídos da análise. Considerou-se como *tireóide normal* os casos em que pelo menos dois especialistas concordaram com esse diagnóstico. Somente as citologias provenientes de tireóides normais foram consideradas para análise. Um dos citopatologistas descreveu o aspecto citológico de acordo com a celularidade do material, presença ou ausência de atipias, de linfócitos, de colóide e de macrófagos.

As variáveis contínuas foram descritas por média \pm desvio-padrão e as variáveis categóricas, como proporções. Procedeu-se à análise de concordância dos resultados da citopatologia e da histopatologia através do índice kappa^(10, 19). Os cálculos foram realizados utilizando o *software* EpiInfo versão 6 e o Statistical Analyses System (SAS) versão 8.02, sendo considerados como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 5% ($p < 0,05$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira (CEP/COM) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Resultados

Foram realizadas 50 biópsias, entre maio e agosto de 2002, em cadáveres de indivíduos (12 do gênero feminino e 38 do masculino), com idades que variavam de dois meses

a 81 anos, e mediana de 41 anos. Os corpos selecionados para o estudo foram necropsiados com menos de 24 horas *post mortem*.

O peso médio da tireóide de 14 casos, com idades variando entre 20 e 81 anos, foi de 16,23g e o volume médio foi de 14,43mL, sendo 7,83mL para o lobo direito e 7,10mL para o esquerdo. O aspecto macroscópico atribuído à tireóide foi castanho médio a claro, homogêneo em 64,3% das vezes.

Dois casos, cujas glândulas exibiam nódulos à macroscopia, foram desprezados porque exibiam autólise. Das 40 glândulas consideradas normais à inspeção externa durante a autópsia, o exame histopatológico revelou que duas possuíam alterações patológicas e essas foram retiradas da análise.

Em todos os 38 casos de tireóide normal, a única causa que levou os patologistas a considerar o material como insuficiente para diagnóstico foi a escassez de células no esfregaço. Com um índice de concordância de 84,2% e um Kappa = 0,62 ($p < 0,0001$), os patologistas concordaram que 24 esfregaços provenientes de tireóides normais eram suficientes para diagnóstico.

A **Tabela 1** mostra os diagnósticos citopatológicos das 38 glândulas, consideradas normais à histologia, fornecidos pelos dois patologistas. Em 18 (47,4%) casos com tireóide normal, os patologistas concordaram com o diagnóstico de bócio adenomatoso. Desse modo, considerando que isoladamente os patologistas forneceram diagnóstico de bócio adenomatoso em mais de 70% das vezes, passamos a considerar esse diagnóstico para dicotomizar com os outros. Dessa forma, obtém-se um Kappa = 0,62 ($p < 0,01$), com índice de concordância de 79,2%, o que ratifica o consenso dos observadores em atestar que o padrão citológico da tireóide normal foi o de bócio adenomatoso, em cadáveres puncionados.

A **Figura 1** exhibe o aspecto citológico mais frequentemente encontrado nos esfregaços provenientes de tireóides normais. Os esfregaços que foram suficientes para diagnóstico exibiam colóide em todos eles, mas em nenhum deles foi encontrada atipia celular. Quinze das tireóides histologicamente normais exibiam macrófagos à citologia (39,5%).

Chamou a atenção dos patologistas a grande quantidade de células foliculares soltas em 30 dos 46 casos (65,2%). Para investigar se a presença de células soltas era uma característica do esfregaço da tireóide normal, comparamos o percentual dessas células em esfregaço de tireóides normais com aqueles provenientes de nódulos. Enquanto 21 dos 38 (55,3%) esfregaços de tireóide normal exibiam células soltas, todos os esfregaços dos nódulos exibiam grande quantidade dessas células isoladamente distribuídas.

Tabela 1 Diagnósticos citopatológicos da tireóide normal fornecidos por dois patologistas

		Patologista A				Total
		Aspirado não-diagnóstico	Bócio adenomatoso	Tireoidite linfocítica	Cisto hemático	
Patologista B	Aspirado não-diagnóstico	8	2	0	1	11 (28,95%)
	Bócio adenomatoso	1	18	0	0	19 (50%)
	Bócio colóide	1	5	0	0	6 (15,79%)
	Tireoidite linfocítica	1	0	1	0	2 (5,26%)
	Total	11 (28,95%)	25 (65,79%)	1 (2,63%)	1 (2,63%)	38 (100%)

Kappa = 0,51; $p < 0,0001$; intervalo de confiança (IC) = 71%.

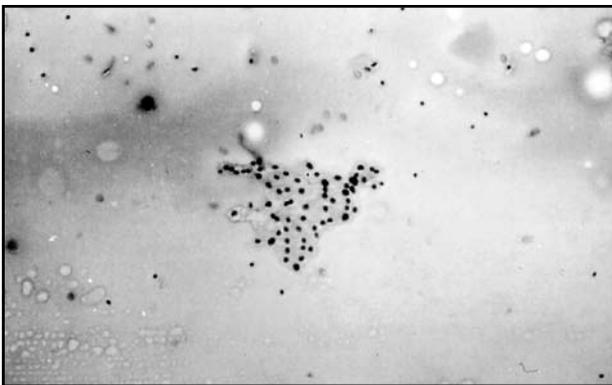


Figura 1 – O padrão citológico observado no material aspirado de tireóides normais foi compatível com bócio adenomatoso, exibindo células foliculares típicas, freqüentemente isoladas ou em agrupamentos. Em quantidade variável, colóide esteve presente em todas as lâminas (método Papanicolaou x 400)

Discussão

Diferentemente do que geralmente é observado no estudo de patologias endócrinas, principalmente dos nódulos tireoidianos, observa-se neste estudo maior número de homens que de mulheres. A razão desse fato vem do local onde buscamos os casos, o instituto médico-legal (IML), que recebe mais corpos do sexo masculino, pois os homens morrem muito mais de causas violentas do que as mulheres. Secundariamente, na medida em que elegíamos corpos de indivíduos do sexo masculino para dissecar a loja tireoidiana, tínhamos mais chance de encontrar uma glândula normal do que se elegêssemos do sexo oposto.

O peso médio e o volume das tireóides estudadas estavam de acordo com o que é observado na população americana normal, que se situa entre 15 e 20g para o peso e entre 10 e 30ml para o volume⁽²⁴⁾. Esperar-se-ia encontrar valores mais elevados que a média, uma vez que a maioria das amostras era composta por homens adultos, e a tireóide é geralmente maior em homens que em mulheres.

Sabe-se que a experiência com a técnica da PAAF é fator determinante para se obter representatividade do material aspirado⁽¹⁾, mas, a despeito da técnica ter sido realizada pelos acadêmicos, o percentual de casos insuficientes para diagnóstico encontrado neste trabalho foi similar àqueles relatados pela maioria dos autores⁽¹⁵⁾ quando realizam o exame em indivíduos vivos.

Nossos achados foram melhores que os de Nam-Goong *et al.*⁽¹⁸⁾ que encontraram 32% de material inadequado para diagnóstico em 317 nódulos impalpáveis. Não temos o registro de trabalho similar feito em cadáveres. Contudo, o percentual de casos insuficientes para diagnóstico foi o mesmo para os dois observadores (28,9%), com uma concordância de 57,1%.

Os endocrinologistas que supervisionaram toda a coleta do material perceberam a dificuldade para obter material através da PAAF, em contraposição ao que observam na sua prática diária com a técnica aplicada no ser vivo.

Cochand-Priollet *et al.*⁽⁷⁾ encontraram a mesma dificuldade quando realizaram o procedimento em espécimes cirúrgicos. Possivelmente, a ausência de circulação sanguínea dentro da glândula seja um fator decisivo para a desidratação do tecido glandular e dificuldade para a ascensão do fluido no interior da agulha. A presença de grande quantidade de hemácias, o principal fator que ocasiona material insuficiente nas citopunções em geral, aqui em nenhum caso se constituiu um embaraço.

Deve-se questionar o fato de haverem sido utilizadas duas técnicas para a obtenção do material: as punções aspirativa e não-aspirativa. No entanto, trabalhos na literatura mostram que não existe superioridade de uma técnica em relação à outra⁽²³⁾. Além disso, o mesmo procedimento foi realizado em todos os casos.

Um outro questionamento que justifica a realização deste trabalho é que as células que vêm no interior da agulha, e servem para fazer o esfregaço, são obtidas pela pressão negativa que se imprime com o êmbolo. No entanto, essas

células também são coletadas pelo princípio físico da capilaridade, onde o material aspirado ascende espontaneamente dentro da agulha, numa velocidade que é inversamente proporcional ao seu diâmetro⁽²³⁾. Assim, ao se puncionar um nódulo tireoidiano situado mais posteriormente, a agulha percorrerá um longo trecho dentro da glândula e, ao chegar ao nódulo, células do tecido tireoidiano normal já estarão no interior da agulha e possivelmente estarão *contaminando* o material aspirado do nódulo. Nódulos de grandes dimensões freqüentemente permitem que a área a ser puncionada seja bem maior que o trajeto de tecido tireoidiano normal, tornando a *contaminação* inexpressiva; entretanto, nos nódulos pequenos e de difícil acesso, ela poderá ser relevante.

Entre os esfregaços que cada patologista considerou como suficientes para diagnóstico, isoladamente, o citopatologista A forneceu em 92,6% das vezes o diagnóstico de bócio adenomatoso e o citopatologista B, 70,4%. Dos seis casos que o citopatologista B considerou como bócio colóide, cinco foram interpretados pelo citopatologista A como sendo bócio adenomatoso, o que é perfeitamente possível em face da semelhança de critérios para o diagnóstico em uma e/ou outra condição. Ademais, um nódulo com o diagnóstico de bócio adenomatoso tem o mesmo significado clínico de outro com padrão citológico de bócio colóide.

O grau de concordância entre os observadores foi bom para selecionar a qualidade do material ($\kappa = 0,59$) e regular ($\kappa = 0,51$) para discernir o diagnóstico. Em ambas as situações os valores de kappa alcançaram alta significância estatística. Ressalte-se que estão sendo considerados vários diagnósticos, mesmo quando se trabalha com patologias com semelhança estrutural que têm o mesmo significado clínico, como reportado anteriormente.

Nenhum dos citopatologistas forneceu diagnóstico de neoplasia folicular e/ou tumor folicular para qualquer dos esfregaços obtidos da tireóide normal. Isso reforça a idéia de que a lesão de padrão folicular observada em esfregaços representa uma neoplasia folicular benigna ou maligna, adenoma ou carcinoma foliculares, ou até mesmo uma área de hiperplasia de um bócio, e não *contaminação* do esfregaço pelas células foliculares da glândula normal, uma vez que o padrão citológico da glândula normal é semelhante ao do bócio adenomatoso.

A grande quantidade de células soltas nos esfregaços parece não corresponder a um aspecto peculiar da glândula normal, visto que elas estiveram mais presentes entre os esfregaços provenientes de nódulos do que naqueles provenientes de tireóides normais. A falta de adesão celular deve estar associada a certo grau de autólise, fenômeno particular desse material estudado. Teria sido de grande valia que tivéssemos conhecido com precisão o tempo transcorrido da coleta desse material após as mortes, para termos uma convicção maior do que aqui é defendido.

Resta ser respondido se a inexistência absoluta do diagnóstico de padrão folicular nesse material não poderia estar relacionada ao mesmo fator que produziu grande quantidade de células soltas nos esfregaços.

As lesões tireoidianas (submetidas à PAAF) que podem apresentar padrão folicular à citologia são o adenoma e o carcinoma folicular, a variante folicular do carcinoma papilífero, ou mesmo áreas de hiperplasia de bócio adenomatoso ou de tireoidite linfocítica. Em que pese não se poder diferenciar se correspondem a uma neoplasia benigna ou maligna⁽²⁰⁾, o padrão folicular pode ser facilmente diagnosticado seguindo critérios já bem definidos^(3, 11, 14). No entanto, a literatura é pobre em estabelecer elementos para o diagnóstico diferencial dessas lesões com o tecido tireoidiano normal puncionado acidentalmente.

Em ampla revisão da literatura, um único trabalho foi encontrado, o de Layfield *et al.*⁽¹⁴⁾, que estudou em material cirúrgico esfregaços de nove indivíduos, obtidos a partir de um segmento da tireóide histologicamente normal, e comparou as suas características citológicas com aquelas verificadas em esfregaços obtidos inicialmente da aspiração de sete casos de bócios adenomatosos.

Vem sendo cada vez mais freqüente a descrição de *pseudonódulos* à USG da tireóide, uma estrutura que se assemelha a um nódulo, é limitada por traves de fibrose e tem continuidade com o parênquima tireoidiano normal. Em razão disso, presume-se que seja constituída por tecido tireoidiano normal. A discordância entre observadores sobre essas estruturas vistas à USG faz com que freqüentemente elas sejam puncionadas indevidamente. O conhecimento de particularidades na citologia da glândula normal poderá ajudar nessa diferenciação, possibilitando discernir entre um nódulo verdadeiro e um *pseudonódulo*.

Há necessidade de continuar esse trabalho, buscando maior controle das variáveis, redesenhá-lo, podendo ser coletado material cirúrgico para correlação cito-histológica.

A despeito das limitações deste trabalho, é muito clara a informação que ele evidencia: a PAAF de um nódulo pequeno situado posteriormente dificilmente fornecerá diagnóstico de neoplasia e/ou tumor folicular, devido à *contaminação* que poderá ter com as células do tecido tireoidiano normal.

Assim, quando ocorrer o diagnóstico citológico de padrão folicular em nódulo de pequenas dimensões o médico deverá estar atento, dado que a chance daquele material provir do tecido tireoidiano normal é quase nula.

Conclusão

O padrão citológico mais comumente encontrado na tireóide normal em cadáveres foi semelhante ao referido para o bócio adenomatoso.

Agradecimentos

Ao Dr. Gilson Cardoso Menezes (diretor do Instituto Médico Legal Nina Rodrigues [IMLNR]) que, além de permitir a realização deste trabalho nas dependências desse instituto, forneceu material e apoio logístico para a sua realização.

Referências

1. ALCÂNTARA, D.M.F. *Valor diagnóstico da biópsia da tireóide: estudo comparativo*. Salvador, 1985. Dissertação – Universidade Federal da Bahia.
2. BISI, H.; CAMARGO, R.Y.A.; LONGATTO FILHO, A. Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1925 cases. *Diagn Cytophtol*, v. 8, p. 504-10, 1992.
3. BLOCK, M.A.; DAILEY, G.E.; ROBB, J.A. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Am J Surg*, v. 147, n. 1, p. 72-8, 1983.
4. BRAGA, M. et al. Efficacy of the ultra-sound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 9, p. 4089-91, 2000.
5. BRITO, D.H.; GRAF, H.; COLLAÇO, L.M. Valor da repunção aspirativa na doença nodular benigna de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 45, n. 3, p. 246-51, 2001.
6. CAMARGO, R.Y.A.; YOMIMORI, E.K. Diagnóstico dos nódulos tireóideos baseado na avaliação ultra-sonográfica e citológica combinada. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 42, n. 4, p. 273-6, 1998.
7. COCHAND-PRIOU, B. et al. Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on thin prep slide preparations: eighty cases with histological control. *Cytopathology*, v. 14, p. 343-9, 2003.
8. COSTA, V.H.C. et al. Incidência de malignidade nas tireoidopatias em hospital geral. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 25, p. 99-101, 1981.
9. DE MAY, R.M. *The art and science of cytopathology*. Chicago: ASCP Press, 1996. p. 724-9.
10. GORDIS, L. Assessing the validity and reliability of diagnostic and screening tests. In: GORDIS, L. *Epidemiology*. 2 ed. USA: Saunders, 2000. p. 59-76.
11. HADJU, S.I.; MELAMED, M.R. Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. *Acta Cytol*, v. 28, n. 3, p. 337-45, 1984.
12. KINI, S.R. Adequacy, reporting system, and cytopreparatory technique. In: KINI, S.R.; SMITH-PURSLOW, M.J. *Guides to clinical aspiration biopsy: thyroid*. 2 ed. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1996. cap. 3, p. 13-28.
13. KINI, S.R. Follicular adenoma and carcinoma. In: KINI, S.R.; SMITH-PURSLOW, M. J. *Guides to clinical aspiration biopsy: thyroid*. 2 ed. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1996. cap. 6, p. 59-103.
14. LAYFIELD, L.J.; WAX, T.; JONES, C. Cytologic distinction of goiterous nodules from morphologically normal thyroid. *Cancer (cancer cytopathology)*, v. 99, n. 4, p. 217-22, 2003.
15. LEENHARDT, L. et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 1, p. 24-8, 1999.
16. MAZZAFERRI, E.L. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*, v. 328, p. 553-9, 1993.
17. MENDONÇA, S.C.L.; JORGE, P.T.; DINIZ, A.L.D. Prevalência de bócio e nódulos tireoidianos detectados através do ultra-som em população com mais de 50 anos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 44, n. 6, p. 488-92, 2000.
18. NAM-GOONG, I.S. et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol*, v. 60, p. 21-8, 2004.
19. PEREIRA, M.G. Aferição dos eventos. In: PEREIRA, M.G. *Epidemiologia Teoria e Prática*. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. cap. 17, p. 358-75.
20. RABER, W. et al. H. Risk factors 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*, v. 10, n. 8, p. 709-12, 2000.
21. ROSS, D.S. Editorial: nonpalpable thyroid nodules-managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 5, p. 1938-40, 2002.
22. SANTOS, J.E.C.; LEIMAN, G. Nonaspiration fine needle cytology: application of a new technique to nodular thyroid disease. *Acta Cytol*, v. 32, n. 3, p. 353-6, 1987.
23. TORRES, M.R.S. et al. Punção de tireóide: valor da associação das duas técnicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 47, n. 6, p. 705-10, 2003.
24. UTIGER, R.D. The thyroid: physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. In: FELIG, P. et al. *Endocrinology and Metabolism*, 3 ed. USA: McGraw-Hill INC, 1995. cap. 10, p. 435-519.
25. WARD, L.S. et al. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tireóide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 37, n. 1, p. 18-21, 1993.
26. YAMAZAKI, C.A. et al. Incidência de malignidade na doença nodular da tireóide com baixa suspeita clínica: estudo observacional prospectivo por dois anos numa coorte de 50 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 48, n. 2, p. 282-93, 2004.

Endereço para correspondência

Daysi Maria de Alcântara Jones
Loteamento Jardim do Atlântico – Quadra C
– Lote 19 – Villas do Atlântico.
CEP: 42700-000 – Lauro de Freitas-BA
E-mail: daysijones@terra.com.br