

Dilermando H. Brito
Hans Graf
Luiz M. Collaço

Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Curitiba, Paraná.

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 PAAFs, 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 (média±DP): idade= 44,3±13,1 anos; início do aparecimento do nódulo= 5,1±8,1 anos (mediana= 2,0 anos); volume nodular= 18,6±21,6ml (mediana= 9,6ml) e volume tireoidiano= 42,8±30,8ml (mediana= 33,5ml), ambos baseados na ecografia; captação de ¹³¹I em 24h= 13,2±5,4%; níveis de triiodotironina (T3)= 142,0±34,5ng/dl, de tiroxina (T4)= 8,6±1,5µg/dl, de hormônio tireoestimulante (TSH)= 1,7±1,0mUI/L e de tireoglobulina (TG)= 59,3±47,8ng/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 (97,6%), embora houvessem características citopatológicas distintas em 39 dos 41 pacientes estudados (95,1%), apontando para a própria heterogeneidade do nódulo colóide. Concluímos que a PAAF é um método diagnóstico seguro na doença nodular de tireóide. A não concordância nos detalhes citopatológicos das punções seqüenciais revela a grande heterogeneidade da morfologia do bócio colóide. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/3:246-251**)

Unitermos: Punção aspirativa com agulha fina; Nódulo; Tireóide; Repunção; Citopatologia

ABSTRACT

This study aimed to verify whether a new fine needle aspiration (FNA) biopsy should be performed in patients who have already been submitted to the procedure with a cytopathologic diagnosis of benign thyroid nodular disease. Forty-one patients with clinical and biochemical diagnosis of nodular goiter were submitted to two fine needle aspiration biopsies with an interval of at least six months, and compared as to their final results and cytopathologic characteristics. Apart the aspiration biopsies the following characteristics were observed (mean±SD): age= 44.3±13.1y; time from initial detection= 5.1±8.1y (median= 2.0 y); nodule volume= 18.6±21.6ml (median= 33.5ml); thyroid volume= 42.8±30.8ml (median= 33.5ml), both based on echography; 24h ¹³¹I thyroid uptake= 13.2±5.4%; triiodothyronine (T3)= 142.0±34.5ng/dl; thyroxine (T4)= 8.6±1.5µg/dl; thyrotropin (TSH)= 1.7±1.0mUI/L; thyroglobulin (TG)= 59.3±47.8ng/ml. The study showed the predominance of female (40/41), mixed (23/41) and cold nodules (29/41), with a multinodular pattern (23/41). On cytopathologic evaluation, the second result was identical to the initial one in 40 out of 41 patients (97.6%), in spite of distinct biopsy characteristics in 39 of the 41 patients studied (95.1%), pointing to the

*Recebido em 24/07/00
Revisado em 21/09/00
Aceito em 02/10/00*

heterogeneity of the colloid nodule. We conclude that FNA is a safe procedure for the diagnosis of benign thyroid nodular disease. Differences in the cytopathologic details of the sequential biopsies reveal the large heterogeneous spectrum of the colloid nodule. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001; 45/3:246-251)

Keywords: Fine needle aspiration; Nodule; Thyroid; Sequential biopsies; Cytopathology

ADOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE é muito prevalente e apresenta como principal desafio a possibilidade de estar relacionada ao carcinoma tireoidiano em aproximadamente 5% dos casos (1). No caso do carcinoma, o diagnóstico precoce é importante para o ótimo resultado do tratamento, pois quando descoberto em fase inicial apresenta elevado índice de cura (2).

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).

Existem, entretanto, controvérsias se após um 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 que acreditam ser de valor a repunção (3-5), enquanto outros pensam ser limitado o valor da repunção se a primeira foi bem realizada (6-8), 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.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 41 pacientes com o diagnóstico clínico de bócio uninodular ou multinodular, todos eutireóideos 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, sendo que 18 eram portadores de nódulo único e 23 de bócio multinodular com um nódulo predominante.

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

Foram considerados os seguintes critérios:

1) 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 1,5cm; punção satisfatória; termo de consentimento assinado pelo paciente;

2) 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 (pois a incidência de carcinoma é diferente na população com doença auto-imune de tireóide); nódulos impalpáveis ou menores que 1,5cm; punções repetidamente insatisfatórias; primeira punção compatível com carcinoma, tumor folicular ou tireoidite; recusa do paciente.

O presente trabalho foi submetido à liberação prévia do comitê de ética médica do Hospital de Clínicas. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador.

No exame físico foram observadas as características da tireóide, definindo o bócio como uni ou multinodular, assim como as características nodulares, pesquisa de linfonodos (8), além de verificar a ausência de sinais sugestivos de disfunção tireoidiana. Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames complementares: T3, T4, TSH, tireoglobulina, anticorpos anti-tireoidianos, ecografia e cintilografia de tireóide e exame de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de acordo com a técnica descrita por Löwhagen e cols. (9). Realizaram-se pelo menos três punções em diferentes locais do nódulo único ou predominante, até um máximo de quatorze punções. 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, com uma média de $7,5 \pm 2,5$ meses e mediana de 6 meses. Ambas as PAAF foram exami-

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

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).

As ecografias foram realizadas com aparelho utilizado da marca Sonoline da Siemens, com um transdutor linear de alta frequência de 7,5MHz. Foram medidos os diâmetros longitudinal (L), transversal (T) e ântero-posterior (AP) do nódulo, 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 ml. Todos os pacientes eram portadores de nódulo único ou multinodular com características sólidas ou predominantemente sólidos.

Os exames cintilográficos foram realizados utilizando um cintilador retilíneo PHO DOT com cristal de 3 polegadas, sendo que a dose para o exame foi de $100\mu\text{Ci}$ 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 2hs e 15 a 30% para a captação realizada em 24hs. 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 (19-22).

À citopatologia 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. Os pacientes com laudo de neoplasia, tumor folicular ou tireoidite foram excluídos do estudo.

Os dados foram processados em planilhas do EXCEL 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 optou-se por uma análise essencialmente descritiva, de modo prospectivo e consecutivo levando em consideração todos os dados levantados, se obtendo média, desvio padrão e mediana. Foram comparados os laudos da primeira e da segunda punções, e as características citopatológicas das punções.

RESULTADOS

Dos 41 pacientes estudados a média foi de $44,3 \pm 13,1$ anos, com mediana de 44 anos (e variação de 12 a 70 anos). A principal faixa etária foi de 40 à 60 anos, com 20 pacientes (48,8%), e a menos freqüente, abaixo dos 20 anos com apenas um 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. Quarenta e um (97,6%) dos pacientes estudados eram do sexo feminino (10). A média do tempo de aparecimento do nódulo foi de $5,1 \pm 8,3$ anos, com mediana de 2,0 anos (e variação de até 1 ano, para 18 pacientes a 46 anos, para uma paciente). Podemos observar que a maioria dos pacientes estudados referia o surgimento do nódulo no ano anterior ao que procuraram tratamento (43,9%) (tabela 1).

O volume nodular foi verificado ecograficamente apresentando média de $18,6 \pm 21,6\text{ml}$, com mediana de 9,6ml (e variação de 1,9 a 89,2ml). Dos pacientes estudados, 21 deles (51,2%) tiveram volume nodular abaixo de 10ml e 4 (9,8%) acima de 40ml (tabela 1). O volume tireoidiano foi verificado ecograficamente em 25 pacientes, apresentando média de $42,8 \pm 30,8\text{ml}$, com mediana de 33,5ml (e variação de 17,2 a 137,1ml). Dos pacientes estudados, 12 (48,0%) tiveram volume tireoidiano na faixa de 10 a 30ml e 6 (24%) acima de 50ml (tabela 1).

Dezoito dos 41 pacientes (43,9%) apresentavam nódulo único à ecografia e os 23 restantes (56,1%) apresentavam mais de um nódulo ecograficamente evidenciável. Dezoito dos 41 pacientes (43,9%) apresentavam nódulo sólido à ecografia e os 23 restantes (56,1%), nódulo misto, predominantemente sólido. Em 29 dos 41 pacientes (70,7%) o nódulo apresentava-se frio à cintilografia e nos 12 restantes (29,3%),

morno, mas responsivo ao teste de supressão com T3. A média da captação de ¹³¹I foi de 13,2 ± 5,4%, com mediana de 12,2% (e variação de 3,8% a 29,0%). Em 25 pacientes (61%) a captação esteve abaixo de 15%.

Em todos os 41 pacientes foram determinados os níveis séricos de T3, T4, TSH, tireoglobulina (em 40 deles) e anticorpos antitireoidianos (AAT) (tabela 2). Todos os pacientes tiveram níveis de T3, T4 e TSH dentro da normalidade e AAT negativos.

Com relação ao laudo citopatológico final, dos 41 pacientes estudados houve concordância em 40 pacientes (97,6%) com discordância em apenas um paciente, que na primeira PAAF teve 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.

Quando foram analisadas as características citopatológicas individuais das PAAFs, a discordância aumentou muito. Houve concordância entre todos os critérios avaliados em apenas dois pacientes com discordância nos 39 restantes (95,1%). Considerou-se discordância se qualquer uma das variáveis observadas fosse diferente na segunda PAAF.

Em todos os pacientes o aspecto do colóide foi caracterizado segundo sua quantidade (abundante, escasso ou moderado) e de acordo com sua consistência (grumoso, aquoso ou indeterminado) (tabela 3). A concordância deste dado citopatológico em duas punções ocorreu em apenas 11 pacientes (27,1%). A concordância baseou-se na presença ou ausência do mesmo achado nas duas PAAFs.

As características das células foliculares foram divididas em 5 subgrupos: células foliculares em microfoliculos, em macrofoliculos, células foliculares isoladas, células foliculares em monocamada e ausência de células foliculares. A frequência de cada um destes achados citopatológicos verificados em todos os pacientes pode ser vista na tabela 3. A concordância deste dado ocorreu em apenas três pacientes (7,3%). A concordância baseou-se na presença ou ausência do mesmo achado nas duas PAAFs.

A presença (n = 17) ou ausência (n = 9) dos macrófagos foi concordante em 26 (63,4%) pacientes. A presença (n = 10) ou ausência (n = 8) de hemácias foi concordante em 18 (43,9%) pacientes. A presença ou não de metaplasia oxifilica foi concordante em 37 pacientes (90,2%), com ausência de metaplasia nas 2 punções, e discordante em quatro pacientes (9,8%), com presença de metaplasia em apenas uma PAAF.

Tabela 1. Dados clínicos e ecográficos observados nos 41 pacientes repunçados.

Idade anos	n (%)	Duração anos	n (%)	Volume do Nódulo ml	n (%)	Volume da Tireóide ml	n (%)
<20	1 (2,4)	Até 1	18 (43,9)	<10	21 (51,2)	10 a 30	12 (48,0)
20 a 40	14 (34,2)	2 a 5	14 (34,1)	10 a 40	16 (39,0)	30 a 50	7 (28,0)
40 a 60	20 (48,8)	7 a 10	5 (12,2)	>40	4 (9,8)	>50	6 (24,0)
>60	6 (14,6)	>10	4 (9,8)				

Tabela 2. Dosagens de T3, T4, TSH e Tireoglobulina nos pacientes repunçados.

Exame Avaliado	n	Média	DP	Mediana	Varição
T3 (ng/dl)	41	142,0	34,5	136,0	90 a 229
T4 (µg/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

Tabela 3. Características citopatológicas do colóide e das células foliculares nas duas PAAFs dos 41 pacientes estudados.

Características do Colóide	1ª PAAF	2ª PAAF	Concordância entre as 2 PAAF**	Características das Células foliculares	1ª PAAF	2ª PAAF	Concordância entre as 2 PAAF**
Q Abundante	12	15	58,5%	Microfolicul	3	6	87,8%
T Escasso	11	13	70,7%	Macrofolicul	1	2	92,7%
D Moderado	18	13	58,5%	Isoladas	21	24	53,7%
C Grumoso	5	1	85,4%	Monocamada	30	23	56,1%
O Aquoso	9	5	75,6%	Ausência	5	4	82,9%
N Indetermin.	27	35	65,9%				

**Concordância: presença ou ausência do critério avaliado, em porcentagem.

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 optava-se comumente por retirada cirúrgica dos nódulos tireoidianos em geral, sendo freqüentemente indicada a nodulectomia dirigida apenas por imagem cintilográfica. Atualmente, realiza-se a PAAF como primeiro 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 do nódulo colóide conter uma estrutura com grande variação morfológica. Conforme pudemos observar, apenas dois dos 41 pacientes estudados apresentaram todas as estruturas citopatológicas iguais nas duas PAAFs (7,8,11-18).

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.

Quanto ao diagnóstico citopatológico final, obtivemos concordância em 40 dos 41 pacientes, porém quando consideramos as características citopatológicas isoladas temos concordância em apenas dois dos 41 pacientes. Tais mudanças não foram suficientes para mudar o laudo dos 40 pacientes e se devem ao fato de que um nódulo colóide apresenta padrão histológico muito diversificado, com diversos elementos celulares em diversos graus de desenvolvimento, porém todos típicos de benignidade.

A hiperplasia celular é o principal processo de proliferação celular que determina o nódulo e pode ser difusa ou focal. Existem dois mecanismos básicos que estimulam as células para que tal hiperplasia ocorra: no primeiro existe excessivo crescimento celular por resposta inadequada ao estímulo hormonal presente (normal ou aumentado), e no segundo o nódulo pode

ser um tumor verdadeiro (quando não há estímulo externo para seu crescimento). Na hiperplasia por resposta ao excessivo estímulo hormonal devemos considerar que este é um mecanismo reversível quando cessa o estímulo, porém se continuado o estímulo o nódulo pode adquirir capacidade de crescimento autônomo. Quando se tem estímulo anômalo se costuma utilizar a denominação de hiperplasia endócrina não neoplásica. Tal situação pode ser dividida em três tipos: as causadas por fonte patológica do estímulo, as causadas por ativação do *feed-back* negativo e as causadas por aplicação exógena de hormônio (esta pouco comum em tireóide) (11).

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 existe uma heterogeneidade morfológica secundária. As lesões policlonais são heterogêneas e polimórficas, sendo que as clonais também têm estas características de polimorfismo e heterogeneidade, não sendo possível qualquer distinção entre ambas uma vez formado o nódulo (11,23,24).

Em estudos de auto-radiografia se conseguiu determinar que, mesmo no nódulo frio, podem existir locais esparsos com autonomia e que são hiperfuncionantes, o que comprova a grande variedade estrutural do nódulo (23). No nosso estudo, apesar da variação de características e elementos observados na citopatologia o laudo foi quase sempre o mesmo. Pela heterogeneidade do bócio colóide é pouco provável que se consiga obter exatamente os mesmos tipos de estruturas na repunção. Os mecanismos que explicam tal heterogeneidade ainda não foram totalmente esclarecidos, mas parece ocorrer uma falha em algumas células no mecanismo responsável em substituir o padrão de tecido embrionário tireoidiano (de forma local) pelo adulto (23,24).

A repunção não acrescenta dados suficientes para mudar o laudo definitivo de uma primeira PAAF à citopatologia, o que foi observado por diversos estudos. Em um trabalho se avaliou a repunção de 216 pacientes e concluiu-se a não necessidade de seu uso na rotina médica (25). Em outro trabalho a avaliação de 116 pacientes submetidos a nova PAAF um ano após o diagnóstico citopatológico inicial de doença nodular benigna de tireóide e mostrou 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 (7). Na avaliação de 42 nódulos com PAAF inicial compatível com lesão benigna, os autores não obtiveram nenhuma alteração à

repunção. Tais autores comumente atribuem os resultados dos falsos-negativos à falha na coleta do material ou na interpretação do citopologista (5).

Podemos concluir que a PAAF é um método diagnóstico seguro para a determinação da natureza citopatológica do nódulo tireoidiano. Uma segunda PAAF não costuma mudar o laudo da PAAF inicial, se a primeira for bem realizada, embora uma segunda PAAF costuma trazer informações citopatológicas adicionais, pela própria variação morfológica estrutural do nódulo. Tais mudanças citopatológicas não são suficientes para mudar o laudo e a conduta a ser tomada.

REFERÊNCIAS

1. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. **Mayo Clin Proc** 1994;69:44-9.
2. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993;328:553-9.
3. Astorga R, García-Cantón JA, Rodríguez JR, Leal A, Acosta D, Gavilán I, et al. Fiabilidad de la punción aspirativa com aguja fina en el bocio nodular no toxico: correlación com los hallazgos quirúrgicos y punciones repetidas. **Med Clin** 1985;85:733-6.
4. Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules management implications. **Arch Intern Med** 1987;147:97-9.
5. La Rosa GL, 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** 1995;122:1-8.
6. Molins L, Cañadell AM, Rodríguez-Méndez F, Galofré M. Punción-aspiración com ajuja fina de los nódulos tiroideos solitarios: evaluación a los cinco años. **Med Clin** 1987;89:401-4.
7. Lucas A, Llatjós M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Santmartí A. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease value of re-aspiration. **Eur J Endocrinol** 1995;132:677-80.
8. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskeal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. **Thyroid** 1998;8:1087-90.
9. Löwhagen T, Willens JS, Lundell G, Sundblad R, Granberg PO. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. **World J Surg** 1981;5:61-73.
10. Rifat SF, Ruffin MT. Management of thyroid nodules. **Am Fam Phys** 1994;50:785-90.
11. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of non-neoplastic endocrine hyperplasia - a changing concept: a review focused on the thyroid gland. **Endocr Rev** 1995;16:411-26.
12. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **Endocrinologist** 1991;1:194-202.
13. Mazzaferri EL, De Los Santos ET, Rofagha-Keyhani. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. **Med Clin N Am** 1988;72:1177-211.
14. Ridgway C. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:231-5.
15. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11.000 biopsies. **Clin Lab Med** 1993;13:699-709.
16. Mazzaferri E. Management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993;328:553-9.
17. Solomon D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. **Thyroid Today** 1993;16:1-9.
18. Hamburger J. Diagnosis of thyroid nodules by fine-needle biopsy: use and abuse. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:335-9.
19. James EM, Charboneau JW. High-frequency (10MHz) thyroid ultrasonography. **Semin Ultrasound CT MR** 1985;6:294-309.
20. Shulkin BL, Shapiro B. The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1990;19:523-43.
21. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1995;24:663-710.
22. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. **Am J Med** 1995;99:642-9.
23. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. **Endocr Rev** 1989;10:125-35.
24. Studer H, Ramelli F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. **Endocr Rev** 1982;3:40-61.
25. Gharib H. Management of thyroid nodules: another look. **Thyroid Today** 1997;20:1-11.

Endereço para correspondência:

Dilermando H. Brito
Av. Sete de Setembro 6869
80.240-001 Curitiba, PR