



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

Carlos Felipe Saraiva Beserra

**Punção Aspirativa por Agulha Fina  
em Lesão Nodular da Tireóide**

Estudo da Precisão da Análise Citopatológica no  
Hospital Universitário Walter Cantídio

Fortaleza – Ceará

1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Carlos Felipe Saraiva Beserra

**Punção Aspirativa por Agulha Fina  
em Lesão Nodular da Tireóide**

Estudo da Precisão da Análise Citopatológica no  
Hospital Universitário Walter Cantídio

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Bases da Técnica Cirúrgica Experimental, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto de Oliveira

Fortaleza – Ceará

1998

**B554p**

Beserra, Carlos Felipe Saraiva

Punção aspirativa por agulha fina em doença nodular da tireóide: estudo da precisão da análise citopatológica no Hospital Universitário Walter Cantídio/ Carlos Felipe Saraiva Beserra. \_\_\_\_\_ Fortaleza, 1998.

111f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto Oliveira  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará: Curso de Mestrado em Bases da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental.

1.Nódulo da Tireóide-Punção. 2. Tireóide citologia  
I. Título

**CDD**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**Punção Aspirativa por Agulha Fina  
em Lesão Nodular da Tireóide**

Estudo da Precisão da Análise Citopatológica no  
Hospital Universitário Walter Cantídio

Carlos Felipe Saraiva Beserra

Defesa em: Março/1998

Conceito obtido: 10,0

Banca Examinadora

---

Orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto de Oliveira

---

Dr. Geraldo Matos Sá

---

Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais: Felipe e Antônia, pelo exemplo de vida, dedicação e carinho.

À Luciene, minha amada esposa.

Aos meus filhos, Caroline e Carlos, verdadeiro sentido da minha existência.

Aos pacientes, razão maior do presente estudo, para quem é indispensável trabalhar.

Ao Prof. Dr. Luiz Roberto de Oliveira, pela orientação e amizade demonstradas durante esta pesquisa.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha gratidão aos que transmitiram suas experiências de alguma forma para que a conclusão deste trabalho fosse possível.

À Professora Tereza Neuma Albuquerque Gomes, patologista do Departamento de patologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC, pela valiosa contribuição no presente estudo.

Ao Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro, pela presteza com que gentilmente me liberou do Instituto do Câncer do Ceará.

Ao Dr. Haroldo Gondim Juaçaba, pela dedicação e empenho nas suas palestras neste Curso.

Ao Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, pelo espírito científico com que conduz este Curso de Mestrado e pela sua contribuição no presente trabalho.

Ao Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, em especial ao Dr. Sérgio Pinheiro Regadas, pela minha liberação para realização do estudo.

Ao Dr. Francisco Monteiro de Castro, Chefe do Serviço de Cabeça e Pescoço do HUWC-UFC, que, compreendendo a importância do aperfeiçoamento médico, facilitou a minha liberação.

*Um mundo de criaturas passivas seria também triste e sem beleza;  
precisamos, portanto, dar um sentido humano às nossas construções*

Érico Veríssimo

## RESUMO

Punção Aspirativa por Agulha em lesão Nodular da Tireóide: Estudo da Precisão da Análise Citopatológica no Hospital Universitário Walter Cantídio. Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Base da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental, do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da UFC. Autor: Carlos Felipe Saraiva Beserra.

No presente trabalho, objetivou-se analisar a precisão da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), nos pacientes avaliados no Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde do HUWC-UFC, portadores de lesões nodulares de tireóide, bem como instituir como prática rotineira o uso da punção na avaliação destes pacientes. De forma secundária foram avaliados os fatores de risco para presença de neoplasia maligna nas lesões nodulares de tireóide e a importância dos exames complementares, nestes casos. Todos os pacientes foram avaliados com história clínica, exame físico, exames pré-operatórios de rotina, dosagem dos hormônios triiodotironina, e tireotropina, estudo citológico e histológico. A cintilografia, ultrassom e a sorologia para anticorpos antitireoideanos não foram realizados em todos os pacientes. Os fatores de risco presentes, assim como a idade e o sexo, foram analisados em relação à sua associação com a presença de neoplasias malignas. Foram avaliados 66 pacientes portadores de nódulos de tireóide clinicamente palpáveis, submetidos a tratamento cirúrgico, cuja indicação obedeceu a critérios clínicos e citológicos. Desse total, 63 pacientes eram do sexo feminino. A média de idade foi de 41, anos, variando de 12 a 72 anos. Os fatores de risco, 09 com consistência dura no exame físico (13,6%), 09 pacientes apresentaram linfonodos clinicamente suspeitos (13,6%), e 01 apresentou rouquidão (1,5%). Os resultados da análise citológica foram agrupados como: benigno – 30 (45,5%), neoplasia folicular – 16 (24,2%), suspeito – 5 (7,6%), maligno – 12 (18,2%) e insatisfatório – 3 (4,5%). No estudo histológico, foi verificada a presença de 22 neoplasias malignas e 44 lesões benignas. A avaliação estatística em relação ao sexo masculino, presença de nódulos duros e de linfonodos cervicais palpáveis homolaterais ao nódulo mostrou maior associação com presença de câncer, estatisticamente significativa (Teste exato de Fisher;  $p < 0,05$ ). A análise quanto à idade, à presença de crescimento rápido, ao número ou o tamanho dos nódulos e à presença de rouquidão não apresentou associação com presença de neoplasia maligna, estatisticamente significativa. No estudo da associação entre citologia e histologia foram observados os seguintes índices: sensibilidade de 78,6%, especificidade de 96,4%, valor de predição de 90,5%, valor preditivo positivo de 91,6%, falso-positivo de 8,4%, valor preditivo negativo de 90,0% e falso-negativo de 10,0%. Quando foram incluídos os resultados indeterminados (suspeito e neoplasia folicular) como positivo para presença de neoplasia maligna, na mesma seqüência anterior, os resultados foram: 85,0%, 62,8%, 69,0%, 53,3%, 46,7%, 89,3% e 10,6%. A cintilografia foi realizada em 23 pacientes e revelou 20 nódulos hipocaptantes (87%), dos quais 6 eram malignos (33%); não foram registrados cânceres nos 2 nódulos normocaptantes e em nódulo hipercaptante. O ultrassom foi realizado em 52 pacientes, dos quais, 36 apresentavam nódulos únicos, 14 nódulos múltiplos e em 2 casos a tireóide, segundo o laudo do ultrassonografista, era normal. Verificou-se um maior percentual de câncer nos pacientes com nódulo único, 36,1% versus 21,4%, contudo, a análise estatística não mostrou significância. Na presença de hipocogenicidade do nódulo, 71% eram neoplasias malignas. A avaliação da função hormonal mostrou um maior percentual de câncer em pacientes com dosagens normais, 22 em 58 (37,9%), enquanto nos hipotireoideanos foi de 1 em 4 (25%), e nenhum nos 4 pacientes com hipertireoidismo. Os resultados aqui apresentados, portanto, confirmam a precisão da PAAF na abordagem da patologia nodular tireoideana e credenciam o método como seguro, no HUW-UFC.



## ABSTRACT

Fine needle aspiration in thyroid disease: study on the accuracy of cytology at Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC).

This study analysed the accuracy of fine-needle aspiration technique (FNA) in patients referred to the Departamento de Cirurgia of the Universidade Federal do Ceará (UFC). These patients presented of thyroid nodular disease. The intention of the study was also to establish the routine use of the FNA in these patients. It was also part of the study to analyse risk factors to malignant thyroid disease and the importance of complementary exam in the patients studied. All patients had their clinical history taken and underwent physical examination, pré operative de routine exam and measurement of thyroid hormones. The aspirative form FNA was subjected to cytologic and histologic studies. Thyroid scan, ultrasonography and serological test to detect antithyroid antibodies were not performed in all patients. Endemiological risk factors such as age and sex were analysed regarding their association with malignant thyroid disease. Sixty-six (66) patients were studied. They presented with clinically palpable thyroid lumps and were subjected to surgical treatment, which indications obeyed clinical and cytologic criteria. 63 patients were female and 3 male. Age average was 41,5 years, varying from 12 to 72 years. Risk factors were identified as patients with: 08 lumps with fast growth (12,1%), 9 lumps with hard texture at physical examination (13,6%). (08) Eight patients presented at physical examination palpable lymphnodes (12,1%) and one (1) patient had hoarseness (1,5%). Results from cytologic were grouped as: benign – 30 (45,5), follicular neoplásica – 16 (24,2%), suspicious of being malignant – 5 (7,6%), malignant – 12 (18,2%), and inadequate – 3 (4,5%). Histology showed 22 malignant neoplasias and 44 benign nodules. Statistical analysis regarding sex, age, presence of hard lumps and palpable neck lymphnodes homolateral to the lump showed an increased association with malignant disease (Fisher;  $p < 0,05$ ). However, there was no increase association with malignant age, patients who presented hoarseness, with lumps, with fast growth, and varied number to lumps and with different sizes. Combining cytology and histology enable to obtain the following indicators: sensitivity – 78,6% specificity – 94,5%, value of prediction – 90,5%, predictive positive value – 91,6%, false-positive – 8,4%, predictive negative value – 90,0%, and false-negative – 10,0%. When included cytological results classified as indetermined (suspicious of malignancy and follicular neoplásica) as positive for malignant disease the indicators in the same sequence above were: 85%, 62,8%, 69,0%, 53,3%, 46,7%, 89,3% and 10,0%. Thyroid scan was performed in 23 patients and revealed 20 hypocaptent lumps (87%) – 6 of which were malignant (33,0%). No malignancy was found in two (2) normocaptent lumps and one (1) following results: 36 patients presented single lumps, 14 patients – multiple lumps and 2 patients had normal ultrasonography exam. There was a higher of malignancy in patients with single lumps turned to be malignant. When evaluating hormonal function there was a higher percentage of malignancy inpatients with normal hormonal disease (37,9%) – 22 out of 58 patients. When hypothyroidism was fund 25% this patients (1 out of 4) presented malignancy of nodular thyroid diseases and creditate the method as safe at the HUWC/UFC.

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Introdução</b> .....   | 10 |
| <b>2. Revisão de Literatura</b> .....  | 14 |
| 2.1. Indicação da Punção Aspirativa por Agulha Fina .....  | 14 |
| 2.2. Técnica da Punção, Fixação e Coloração .....  | 15 |
| 2.3. Métodos Complementares à Citopatologia, Utilizando o Material<br>Proveniente da Punção Aspirativa por Agulha Fina ..... | 15 |
| 2.4. Formas de Agrupamento dos Resultados da Citopatologia .....   | 17 |
| 2.5. Componentes e Critérios do Diagnóstico Citopatológico, no Material<br>Proveniente da Punção por Agulha Fina .....       | 19 |
| 2.5.1. Citologia nas Lesões Benignas .....   | 20 |
| 2.5.2. Citopatologia nas Neoplasias Foliculares e de Células de Hurthle .....  | 22 |
| 2.5.3. Citopatologia no Carcinoma Papilífero .....   | 23 |
| 2.5.4. Citopatologia nas Neoplasias Pouco Diferenciadas e Anaplásicas .....  | 24 |
| 2.5.5. Citopatologia no Carcinoma Medular de Tireóide .....  | 25 |
| 2.5.6. Citopatologia nas Lesões Metastáticas na Tireóide e em Situações<br>Específicas .....                                 | 27 |
| 2.6. Resultados da Revisão de Literatura .....   | 29 |
| 2.7. Complicações da Punção .....  | 32 |
| 2.8. Fatores de Risco para presença de Câncer .....  | 33 |
| <b>3. Pacientes e Métodos</b> .....  | 38 |
| 3.1. Avaliação Clínica .....   | 38 |
| 3.2. Avaliação Laboratorial e por Imagem .....   | 38 |
| 3.3. Punção Aspirativa por Agulha Fina e Citopatologia .....   | 39 |
| 3.3.1. Material Utilizado na Punção.....   | 39 |
| 3.3.2. Posição do Paciente .....   | 40 |
| 3.3.3. Antissepsia da Pele .....   | 40 |
| 3.3.4. Técnica da Punção .....   | 40 |
| 3.3.5. Preparo das Lâminas .....   | 43 |
| 3.3.6. Fixação e Coloração do Material Aspirado .....  | 43 |
| 3.3.7. Avaliação das Complicações da Punção .....  | 43 |
| 3.3.8. Citopatologia.....  | 44 |
| 3.4. Cirurgia .....  | 44 |

|   |            |
|---|------------|
| 3.5. Métodos Estatísticos .....   | 45         |
| <b>4. Resultados .....</b>  | <b>47</b>  |
| 4.1. Apresentação dos Fatores de Risco para Presença de Câncer .....  | 47         |
| 4.2. Análise dos Fatores de Risco .....   | 51         |
| 4.3. Apresentação e Análise dos resultados do Tamanho do Nódulo .....   | 55         |
| 4.4. Apresentação e Análise dos Resultados dos Exames por Imagem .....  | 58         |
| 4.5. Apresentação e Análise dos Resultados dos Hormônios e Anticorpos .....   | 60         |
| 4.6. Apresentação dos Resultados da Citopatologia .....   | 60         |
| 4.7. Apresentação e Análise dos Resultados do Exame Per-operatório de<br>Congelação .....   | 64         |
| 4.8. Apresentação dos Resultados da Histopatologia .....  | 64         |
| 4.9. Análise dos Resultados da Citopatologia .....  | 67         |
| <b>5. Discussão .....</b>   | <b>71</b>  |
| 5.1. Avaliação dos Resultados da Cintilografia e Ultrassonografia.....  | 72         |
| 5.2. Avaliação dos Resultados dos Exames Complementares, Utilizando o<br>Material Proveniente da Punção Aspirativa por Agulha Fina..... | 74         |
| 5.3. Avaliação dos Resultados dos Hormônios Tireoideanos e Anticorpos.....  | 74         |
| 5.4. Avaliação dos Fatores de Risco para Presença de Câncer.....  | 75         |
| 5.5. Avaliação da Associação entre Neoplasia Maligna e Tamanho do Nódulo .....  | 77         |
| 5.6. Impacto da PAAF nos Custos, Benefícios e Controvérsias.....  | 77         |
| 5.7. Avaliação da Necessidade da Utilização de Anestesia Local .....  | 78         |
| 5.8. Avaliação sobre a Técnica de Punção e Adequação do Material .....  | 79         |
| 5.9. Avaliação dos Métodos de Fixação e Coloração do Material Aspirado.....   | 80         |
| 5.10. Avaliação das Formas de Agrupamento dos Resultados da Citopatologia .....   | 80         |
| 5.11. Critérios de Indicação Cirúrgica ou Acompanhamento Clínico .....  | 82         |
| 5.12. Avaliação da Necessidade do Exame de Congelação Per-operatório .....  | 83         |
| 5.13. Avaliação dos Resultados da Citopatologia em Nódulos Tireoideanos .....   | 85         |
| 5.14. Avaliação dos Riscos de Erro na Análise Citopatológica .....  | 86         |
| 5.15. Avaliação das Complicações da Punção .....  | 88         |
| <b>6. Conclusões .....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>Bibliografia .....</b>   | <b>91</b>  |
| <b>Apêndice .....</b>   | <b>101</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Há quase 70 anos, mais precisamente em meados da 3ª década deste século, foram realizados os primeiros procedimentos de biópsia por punção na área cervical. Martin e Ellis, os pioneiros, segundo citação de CLARK et al. (1991) publicaram o primeiro artigo em 1930 e, utilizando uma agulha de grosso calibre, relataram 65 punções em pacientes portadores de diversas patologias, inclusive de tireóide (CLARK et al., 1991).

Posteriormente, e ainda segundo a revisão de CLARK et al. (1991), foram obtidos vários sucessos com o método, levando ao desenvolvimento da punção biópsia com agulha de Silverman, também de grosso calibre, na qual um fragmento de tecido era removido para exame histológico, sob anestesia local.

CRILE e VICKERY (1952), no entanto, relataram o caso de um paciente puncionado com aquele método, e portador de carcinoma papilífero, que apresentou recidiva local após um ano da cirurgia, ocorrência que os levou a considerar a possibilidade de implante no trajeto da punção. Diante de tal risco, propuseram uma programação cirúrgica incluindo a excisão do trajeto da punção.

Em face da ampla repercussão em todo o mundo do perigo de implante e disseminação sugerido por CRILE & VICKERY (1952), a técnica de punção foi, dessa forma, praticamente esquecida até meados da década de 60, especialmente nos Estados Unidos.

Até meados dos anos cinquenta, a ausência de um método reconhecidamente efetivo no diagnóstico diferencial entre nódulos benignos e malignos da tireóide, bem como a discussão sobre o percentual de câncer nesses casos, levou muitos cirurgiões a indicar a cirurgia de princípio (MILLER et al., 1955).

Na punção por agulha grossa, o procedimento pode ser por aspiração, ou corte. A agulha utilizada nestes casos tem calibre 14G a 18G<sup>1</sup> (esta última é mais ou menos equivalente ao tipo 40 mm x 1,2 mm), e o paciente é submetido a anestesia local. Neste método é possível obter material para citopatologia e histologia. Em 1952, Sodestron, na Suécia, escreveu a alternativa da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), realizada com agulha de calibre 21G a 27G, com diâmetro aproximadamente entre 0,4 a 0,8mm. Nesta técnica, o material obtido é utilizado para

---

<sup>1</sup>G = Gauge

citopatologia e, só eventualmente, pode ser conseguido material para histologia (SODERSTROM, 1952; LOWHAGEN et al., 1981).

Nas décadas de 50 e 60, foram publicados poucos artigos, tendo destaque os trabalhos apresentados por W.HAWK et al. (1966) e Einhorn, citado por Clark, que em 1962 avaliou 449 pacientes portadores de nódulos de tireóide, empregando a PAAF, dos quais 216 pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico, tendo sido observados 5 casos (2,3%) de falso-negativo, e nenhum de falso-positivo. Nesses trabalhos, não foi verificado nenhum caso de implante local ou disseminação (CLARK et al., 1991). No entanto, HAWK et al (1966) contra-indica formalmente a PAAF em função do risco de implante. Menos de dez anos depois, em 1973, o próprio Hawk, juntamente com Crile, mudou radicalmente de opinião, afirmando: “- nós acreditamos que a biópsia aspirativa de tireóide alivia a necessidade de tireoidectomia em pequenos nódulos de tireóide num fator de dez para um” (CRELE & HAWK, 1973).

Utilizando o material proveniente da PAAF, LOWHAGEN et al. (1974), definindo os padrões citológicos nas neoplasias de tireóide empregando a coloração de May-Grünwald-Giemsa (MGG), relataram que a citologia é um método efetivo para estabelecer o diagnóstico do carcinoma medular (CMT), carcinoma papilífero, carcinoma de pequenas e grandes células, insuficiente, contudo, para fazer o diagnóstico diferencial entre carcinoma folicular e o adenoma folicular.

VAN-HERLE et al. (1982), ratificando a opinião de Lowhagen, relataram que o desenvolvimento do método de punção aspirativa com agulha fina levou a uma modificação na conduta de investigação diagnóstica nas lesões tireoideanas, e em especial nos nódulos de tireóide. Uma vez aceita como método eficaz e seguro na avaliação do nódulo de tireóide, houve um aumento significativo no número de pacientes tratados de maneira conservadora, com ou sem supressão hormonal, desde que não apresentassem critérios de risco citológicos, clínicos, passado de radioterapia na cabeça e na área cervical, ou alterações sugestivas da presença de câncer nos exames de imagem (GRANT et al., 1989).

Neste sentido, GRANT et al. (1989) acompanharam sem tratamento cirúrgico uma histórica casuística de 641 pacientes portadores de nódulo de tireóide, em um trabalho que foi iniciado por CRILE et al. (1979), na Mayo Clinic. Nesse estudo, foram observados apenas 3 casos de carcinomas, sendo que apenas em um paciente o resultado da citopatologia foi considerado falso-negativo, uma vez que, nos outros 2 casos, a neoplasia surgiu em pontos diferentes da glândula, a taxa de falso-negativo tendo sido, dessa forma, de 0,7%(3).

Assim, a partir da década de 70, a punção aspirativa por agulha fina se firmou como método seguro, eficaz e de baixo custo na investigação das patologias tireoideanas, em especial as nodulares. Os trabalhos desenvolvidos no Hospital Karolinska, em Estocolmo, por Einhorn, Franzén e Lowhagen contribuíram de forma significativa para isso (VAN HERLE et al., 1982; AMORIM et al., 1996).

No que se refere aos nódulos de tireóide, tendo como parâmetro à avaliação clínica, a prevalência destas lesões é de aproximadamente 4% e se constitui em uma das mais freqüentes causas de tireoidectomia, principalmente em função do risco da presença de câncer. Entretanto, apenas 5% a 15% dos pacientes com nódulos palpáveis apresentam neoplasia maligna (VAN HERLE et al., 1982).

Diante do conhecimento da alta freqüência das lesões nodulares de tireóide associada à baixa incidência de câncer no referido órgão (e até mesmo do excelente prognóstico dos pacientes com carcinomas de tireóide, por serem na grande maioria das vezes bem diferenciados), fica estabelecida a necessidade de uma abordagem seletiva dos pacientes, com a finalidade de separar os grupos com câncer ou suspeitos, e que, por conseguinte, seriam abordados cirurgicamente, dos grupos com patologia benigna que poderiam ser acompanhados clinicamente, salvo outras indicações cirúrgicas – funcionais, cosméticas, ou obstrutivas (HAMBERGER et al., 1982; HAMBURGER et al., 1989; MAZZAFERI, 1991; ORELL, 1997).

Na tentativa de selecionar os pacientes com câncer ou de maior risco, inúmeros foram os meios diagnósticos utilizados. Os métodos mais utilizados são: ultrassonografia (US), cintilografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, punção biópsia com agulha grossa e punção com agulha fina (PAAF). A imunohistoquímica, próton-ressonância magnética, citometria de fluxo, microscopia eletrônica (ME) e o estudo da biologia molecular podem ser realizados com o material proveniente da PAAF. Apesar da complexidade tecnológica de alguns destes exames, a punção por agulha fina, um exame de fácil execução, se constituiu na maneira mais efetiva para auxiliar o médico na elucidação diagnóstica do nódulo de tireóide, e até em algumas patologias difusas, tanto em relação à precisão como ao custo (VAN HERLE et al., 1982; HAMBURGER et al., 1989; ASIMAKOPOULOS et al., 1995; WOEBER et al., 1995; SHAHA & SHAH, 1995; ORELL, 1997).

Apesar do amplo conhecimento literário sobre a eficácia, fácil execução e baixo custo da PAAF, este procedimento não vinha sendo empregado de forma rotineira no ambulatório de cirurgia. Deste modo, o presente estudo objetivou, de início, estimular a adoção rotineira desta

prática e, ao mesmo tempo, analisar os resultados da citologia obtidos da PAAF no HUWC. De forma secundária, mas não menos importante, foi analisada a associação entre os fatores de risco e a presença de câncer na amostra estudada, analisando-se, também, os exames de imagem e de laboratório na avaliação dos pacientes portadores de nódulos de tireóide.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

Uma vez consolidadas as vantagens da PAAF, foram publicados inúmeros artigos sobre este tema, abordando os mais diversos itens sobre punção aspirativa por agulha fina, não apenas quanto às indicações do método, às variações técnicas das punções, às formas mais adequadas para fixação e coloração, bem como sobre os métodos complementares à citologia, às formas de agrupamento dos espécimes citológicos, além dos critérios diagnósticos citológicos, e os resultados da análise citológica e complicações da PAAF. Em alguns trabalhos, o estudo da associação entre os fatores de risco do nódulo de tireóide e a presença de câncer foi realizado simultaneamente (CLARL et al., 1991; SANDERS et al., 1996).

### **2.1 Indicações da Punção Aspirativa por Agulha Fina**

Em relação a indicações da PAAF, este procedimento pode ser realizado com objetivo diagnóstico, na quase totalidade das lesões tireoideanas, incluindo desde as que envolvem difusamente da tireóide até os nódulos onde reside sua maior importância (MILLER et al., 1979; LOWHAGEN et al., 1981).

No contexto do diagnóstico das lesões que envolvem de forma difusa a glândula em questão, a PAAF pode ser utilizada nas seguintes condições: bócio multinodular não funcionante, bócio difuso tóxico (Doença de Graves), bócio relacionado a deficiências enzimáticas geneticamente determinadas, tireoidites auto imunes, tireoidite supurativa aguda, tireoidite subaguda (de Quervain's), tireoidite granulomatosa (riedel's), neoplasias que envolvem difusamente a tireóide (linfomas, carcinomas anaplásicos).

As patologias que se apresentam na forma nodular ou com nódulo dominante podem ser avaliadas com a PAAF, incluindo nódulos císticos, doença hiperplásica nas mais variadas formas (hiperplasia, bócio adenomatoso com nódulo dominante, adenoma macrofolicular), adenoma folicular e carcinoma folicular bem diferenciado, neoplasia de células de Hürthle (benignas e malignas), adenoma trabecular, carcinomas pobremente diferenciados, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, carcinoma escamoso, linfoma, lesões metastáticas e outros tumores (GHARIB et al., 1994; SHAHA & SHAH, 1995; ORELL, 1997).



## **2.2 Técnica da Punção, Fixação e Coloração**

Em referência às discussões sobre a técnica, Santos e Leiman, no ano de 1988, descreveram a punção com agulha fina por capilaridade, na qual é utilizada apenas a agulha, introduzindo-a e retirando-a seguidamente até obter, por capilaridade, o material desejado. Estes autores relataram um percentual menor de punções insatisfatórias com esta modificação (SANTOS & LEIMAN, 1988).

Atualmente, alguns autores vêm utilizando o ultrassom com finalidade de direcionar a PAAF, sobretudo para nódulos não palpáveis (EFTEKHARI et al., 1995; TAKASHIMA et al., 1992). Entretanto, MILLER (1985) relatou que somente em 10% dos casos a punção biópsia não é feita de forma satisfatória sem um exame complementar de imagem.

Quanto aos métodos de coloração e fixação, Lowhagen et al., em artigo apresentado em 1981, referindo-se as 20 mil punções aspirativas avaliadas no Departamento de Patologia do Hospital Karolinska, relataram as controvérsias sobre os métodos de fixação e coloração, afirmando sua preferência pela fixação a seco e coloração com método de May-Grunwald-Giemsa (MGG). Justificaram tal escolha com o argumento de que, dessa forma é possível obter uma fixação mais consistente, associada a uma identificação adequada de colóide e dos detalhes citoplasmáticos. Miller e Hambúrguer, na parte dos comentários do mencionado artigo, relataram como alternativa sua preferência pela fixação com álcool e coloração com Papanicolau, argumentando que dessa forma é possível melhor avaliação dos detalhes do núcleo. Na suspeita de carcinoma medular, estes autores utilizam também a coloração com vermelho congo, objetivando demonstrar a presença de amilóide (LOWHAGEN et al., 1981).

## **2.3 Métodos Complementares à Citopatologia, Utilizando o Material Proveniente da Punção Aspirativa por Agulha Fina**

A partir da década de 80, alguns autores passaram a avaliar o material proveniente da PAAF com imunohistoquímica, citometria de fluxo, microscopia eletrônica, proto-ressonância magnética espectroscópica e biologia molecular (TANI & SKOOG, 1988; SCIACCHITANO et al., 1990; DE MICO, 1993; LEAN et al., 1995).

TANI e SKOOG (1988) avaliaram a importância da imunohistoquímica no diagnóstico diferencial entre as tireóides linfocíticas crônicas e linfomas, e obtiveram pleno sucesso na avaliação de 18 pacientes com infiltrado linfóide nodular, dos quais apenas 2 apresentavam citomorfologia indistinguível entre processo inflamatório e neoplásico, com diagnóstico passível de definição, pelo método da imunohistoquímica.

Neste contexto, HENRY et al. (1994) relataram excelentes resultados com imunohistoquímica, utilizando anticorpos monoclonais na pesquisa do percentual da presença da peroxidase tireoideana (TPO) em células epiteliais, e verificaram que nas patologias malignas o percentual de positividade para TPO era menor do que 80%. Baseados nesta análise defenderam a utilização deste método no diagnóstico diferencial entre patologias benignas e malignas, podendo acrescentar dados valiosos nos casos em que a análise citológica não foi conclusiva. Tais resultados foram ratificados em trabalho de DE MICO et al (1994).

Quanto a citometria de fluxos, alguns autores demonstraram a ineficácia do método para estabelecer o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas da tireóide (BODENSON et al., 1985; GRANT et al., 1990).

LEAN et al. (1994) submeteram o material da PAAF à avaliação com próton ressonância magnética espectroscópica, com o objetivo de obter diagnóstico diferencial das citopatologias classificadas como neoplasia folicular, entre neoplasias benignas e malignas, observando que as neoplasias benignas de tireóide apresentam ressonância idêntica aos tecidos normais, enquanto as malignas mostram ressonância diferente.

Quanto à análise na microscopia eletrônica do material obtido com a PAAF poucos autores relatam a sua utilização, donde a opção pela imunohistoquímica, procedimento mais prático e de menor custo (AKTAR et al., 1991).

Atualmente, o estudo do material obtido através da PAAF, com intuito de proceder a uma análise com biologia molecular, é raramente utilizado; o método da amplificação do ácido desoxirribonucléico (DNA), através da cadeia da polimerase reversa, possibilitará, certamente, avanços nesse sentido (SCIACCHITTANO et al., 1990).

Outro método complementar apresentado para possibilitar o diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma folicular é o da quantificação das NORs. Estas estruturas são alças de DNA, presentes no nucléolo e transcritas para ácido ribonucléico (RNA). As NORs podem ser avaliadas pela técnica Ag-NOR e são encontradas em nível mais elevado nas neoplasias malignas (SHEMTOV et al, 1994).

## **2.4 Formas de Agrupamento dos Resultados da Citopatologia**

A respeito das formas de agrupamento dos resultados da citologia obtidos através da PAAF, verifica-se grande heterogeneidade de conduta, sobretudo em relação à neoplasia folicular.

Nesse sentido, MILLER et al. (1979), relatando a avaliação de 455 pacientes portadores de nódulo de tireóide, classificaram os resultados da citopatologia em três grandes grupos, de acordo com o risco da presença de neoplasia maligna:

- a) categoria 1, de alto risco, subdividida em dois grupos, sendo que no primeiro o diagnóstico de câncer poderia ser definido, enquanto no segundo era fortemente suspeito;
- b) categoria 2, indeterminada;
- c) categoria 3, benigno, que incluía também as tireoidites linfocíticas.

Posteriormente, em 1985, MILLER (1985) justificou a necessidade de separar, em grupos diferentes, o adenoma de células de Hürthle e o adenoma microfolicular, sem células de Hürthle, isso porque, no primeiro caso, era mais comum a ocorrência de câncer, além do que a neoplasia apresentava um comportamento mais agressivo que o carcinoma folicular.

Quando da abordagem sobre a neoplasia folicular, LOWHAGEN et al. (1981) incluíram nessa categoria apenas o carcinoma folicular e o adenoma folicular, sendo que a neoplasia de células de Hürthle foi considerada à parte.

HAWKINS et al. (1987), avaliando 1399 pacientes portadores de lesões nodulares ou difusas, classificaram os resultados em negativo, suspeito ou positivo para neoplasias.

HAMBURGER et al. (1989), avaliando, retrospectivamente, 20 casos considerados de difícil diagnóstico, juntamente com os serviços de patologia de outros três serviços (Cleveland Clinic, National Institute of Health, Bethesda e do Maine Medical Center, em Portland), estabeleceram a seguinte terminologia:

- a) Insatisfatório - menos de seis grupamentos de células benignas nas duas últimas punções, aspirados de locais distintos do nódulo;
- b) Benigno - nesta categoria foram incluídos o bócio colóide, bócio nodular, adenoma macrofolicular e tireoidite de Hashimoto;

- c) adenoma folicular - incluídos os adenomas celulares, adenoma com componente microfolicular, lesões que ao mesmo tempo podem ser neoplasias malignas ou patologias benignas;
- d) neoplasia de células de Hürthle - neoplasias com componentes predominantes de células de Hürthle, que também podem ser malignas ou benignas;
- e) neoplasia folicular atípica - neoplasias microfoliculares com extensa atipia nuclear. Como a invasão de cápsula só pode ser definida na peça cirúrgica, esta categoria necessita de uma avaliação complementar.
- f) carcinoma folicular;
- g) carcinoma papilífero;
- h) carcinoma papilífero com componente folicular

LA ROSA et al. (1990) adotaram a seguinte classificação;

- a) neoplasias malignas - incluindo os carcinomas papilíferos, medular e anaplásico;
- b) lesões foliculares - subdivididas em três grupos:
  - 1 - provavelmente carcinoma folicular, quando se verificava presença de células com forte suspeita de carcinoma de tireóide;
  - 2 - lesões altamente suspeitas, os adenomas atípicos e a neoplasia de células de Hürthle com características de câncer sem, no entanto, serem definitivas;
  - 3 - provavelmente adenomas foliculares, presença de células foliculares em grande número, uniformes (literalmente) na forma, com moderada variação de tamanho e com pequeno aumento de núcleo e nucléolo, geralmente arranjadas em folículos, e com colóide usualmente ausente;
- c) lesões benignas - bócio colóide, nódulos adenomatosos, tireoidites e cistos;
- d) inadequado - quando o diagnóstico não era possível, em função do pequeno número de células epiteliais tireoideanas diluídas com sangue ou escasso colóide.

Analisando a casuística do Instituto Nacional de Milão, PIROMALLI et al. (1992) relataram a avaliação com PAAF em 795 pacientes, dos quais 216 foram submetidos a tratamento cirúrgico, com base nos resultados da análise citológica ou em dados clínicos, tais como, consistência, forma e aumento no tamanho do nódulo. Os autores utilizaram a seguinte classificação:

- a) maligno - presença de células malignas;
- b) suspeito;
- c) neoplasia folicular - adenoma e carcinoma folicular;

- d) benigno;
- e) insatisfatório.

MAZZAFERI (1993) relatou que o adenoma macrofolicular com colóide não tem potencial maligno, enquanto os adenomas microfoliculares e de células de Hürthle apresentam um risco de 5% e o adenoma embrionário de 25%. Desta forma, o autor classificou estes espécimes com alta celularidade, pouco colóide, atipia nuclear e com abundantes células de Hürthle, como indeterminadas ou suspeitas.

No contexto de apresentação das várias formas de agrupamento, DOMINGUES et al. (1995), avaliando 520 pacientes, dos quais 173 foram submetidos a tratamento cirúrgico, com análise citológica e histológica, classificaram os resultados da PAAF nos seguintes grupos:

- a) lesões benignas - negativo para células malignas, bócio colóide, tireoidites;
- b) lesões malignas - carcinomas papilífero, medular, anaplásico, linfomas e carcinomas metastáticos;
- c) insatisfatório - ausência de células epiteliais e foliculares.

KINI (1996) agrupou os resultados da citopatologia da seguinte forma:

- a) insatisfatório – a categoria inclui os esfregaços acelulares, os espécimes inadequados e os casos que, apesar de apresentarem celularidade adequada, mostravam defeitos na fixação ou coloração, bem como na presença de grande quantidade de hemácias que obscurecem os detalhes das células;
- b) negativo para câncer - na presença de células foliculares consistentes com bócio nodular, os espécimes com células foliculares e linfóides consistentes com tireoidites linfocíticas e os casos que apresentam células linfóides e células gigantes multinucleadas;
- c) suspeito - neste grupo estão incluídos a neoplasia de células de Hürthle e os espécimes com células foliculares suspeitos de neoplasia;
- d) positivo - todos os tipos de carcinoma.

## **2.5 Componentes e Critérios do Diagnóstico Citopatológico, no Material Proveniente da Punção Aspirativa por Agulha Fina**

A utilização da PAAF, como um método de alta precisão, na avaliação das lesões tireoideanas, não teria sido possível sem um concomitante desenvolvimento das técnicas citológicas.

O material obtido da PAAF pode apresentar elementos celulares e não celulares. As células podem ser divididas em três grupos:

- a) epitélio folicular, que pode exibir variação morfológica de acordo com atividade funcional, células epiteliais atípicas e células C;
- b) outras células, entre as quais os linfócitos, histiócitos, endoteliais e do estroma;
- c) células de sítios extratireoideanos, metastáticas, epiteliais da paratireóide, epiteliais colunadas, e de músculos esqueléticos, entre outras.

### **2.5.1 Citopatologia nas Lesões Benignas**

No que diz respeito às tireoidites, LOWHAGEN et al. (1981) relataram que estas lesões, normalmente, não representam um problema diagnóstico, exceto em alguns casos de tireoidite linfocítica crônica, em especial a tireoidite de Hashimoto, que pode simular uma neoplasia maligna, inclusive na palpação. Nos aspirados típicos de tireoidites, observa-se alta celularidade e grupos de células oxifílicas, células de Askanazy ou Hürthle, e ainda linfócitos e outras células plasmáticas. A presença de células oxifílicas associadas a linfócitos faz parte, freqüentemente, de um quadro morfológico de uma tireoidite linfocítica crônica. A identificação no exame citopatológico de epitélio folicular hipertrófico (células Hürthle) pode ser de valor no diagnóstico diferencial entre tireoidites linfocíticas crônicas e linfomas (TANI et al., 1988).

Segundo HAWKINS et al. (1986), que conseguiram estabelecer um diagnóstico citológico correto em 61 pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto, dentre os quais 4 com sorologia negativa, a análise citopatológica é de grande utilidade, sendo, inclusive, nesta amostra, até mais sensível que as reações sorológicas.

Estabelecendo os critérios citopatológicos de tireoidites auto-imunes, KINI (1996) resumiu:

- a) células linfóides - incluindo blastos e células plasmáticas que são em grande número nas tireoidites linfocíticas floridas, em número variável ou até em pequeno número na tireoidite de Hashimoto clássica;
- b) células oxifílicas - as quais formam grupos com marcada anisocariose e linfócitos aderidos a células epiteliais, achados típicos da doença de Hashimoto;
- c) colóide - geralmente escasso;

d) outras células - células metaplásicas, histiócitos e epitelíoides multinucleadas podem estar presentes.

Pacientes com tireoidites auto-imunes podem apresentar dificuldade no diagnóstico diferencial com outras patologias, em especial os linfomas de baixo grau e os carcinomas papilíferos (TANI et al., 1988, ORELL, 1997).

Quanto aos casos de tireoidite supurativa aguda, a análise citopatológica mostra a predominância de leucócitos do tipo polimorfonuclear (VAN HERLE et al. 1982).

Discorrendo sobre a citologia na tireoidite de Riedel, KINI (1996) relatou que, frequentemente, é obtido material escasso com a PAAF, em função da consistência fibrosa da glândula tireóide nesta patologia.

Ainda segundo KINI (1996), a tireoidite de Quervain subaguda ou granulomatosa apresenta-se com quadro clínico e laboratorial característico, dispensando, na maioria dos casos, a necessidade de confirmação, utilizando a PAAF.

Entretanto, em alguns casos, esta doença pode se apresentar clinicamente de forma semelhante a uma neoplasia. Na análise citológica, observa-se uma reação granulosa com células epiteliais e histiócitos multinucleados. Podem ser encontradas células inflamatórias, entre as quais linfócitos, plasmócitos, bem como células epiteliais foliculares, células de Hürthle e células do estroma. Em alguns casos, pode ser difícil o diagnóstico diferencial com tireoidite de Hashimoto ou com uma neoplasia maligna.

Em relação ao bócio colóide, a presença de abundante colóide e variável número de macrófagos torna o diagnóstico fácil, na maioria das vezes; eventualmente, uma área hiperplásica ou uma área com microfolículos pode dificultar o diagnóstico diferencial com uma neoplasia folicular (LOWHARGEN et al., 1981). O bócio multinodular pode apresentar aspectos variados, entre os quais áreas hiperplásicas com aumento de celularidade, áreas em regressão com excesso de colóide e folículos dilatados, e áreas degenerativas com hemorragia, necrose, fibrose e calcificação na histologia. A análise citológica pode, portanto, apresentar todas essas características. A hiperplasia nodular mostra apenas as características hiperplásicas do bócio multinodular e pode ser observada em patologias auto-imunes (KINI, 1996).

Os aspirados de nódulos císticos apresentam-se no estudo citopatológico com colóide, sinais de hemorragia antiga representados por macrófagos com vacúolos de hemossiderina e células epiteliais mal preservadas (ORELL, 1997).

### **2.5.2 Citopatologia nas Neoplasias Foliculares e Células de Hürthle**

Quanto às neoplasias foliculares, LOWHAGEN e SPRENGER (1974), avaliando dez pacientes com adenoma folicular e dez com carcinoma folicular, descreveram as seguintes características:

- a) adenomas foliculares - apresentaram um padrão folicular em todos os casos; foram observados macrófagos, em 3 casos e oncócitos, também em 3 casos; o núcleo era oval ou redondo, com variação do tamanho em 4 casos, e o aumento do nucléolo foi observado em apenas 1 caso;
- b) carcinomas foliculares - apresentaram padrão folicular em 9 casos, e disperso em 1; macrófagos foram observados em 2 casos, e colóide em 5; o núcleo era redondo ou oval e apresentou variabilidade do tamanho em 3 casos. O contorno citoplasmático foi indistinguível em 9 casos, e bem definido em 1. As granulações citoplasmáticas intranucleares foram vistas em 2 casos, e oncócitos em 1.

Posteriormente, em 1981, LOWHAGEN et al. (1981) relataram a dificuldade do diagnóstico diferencial entre carcinoma e adenoma folicular, oportunidade em que fizeram referência aos estudos desenvolvidos no Hospital Karolinska, nos quais a análise da área nuclear foi empregada como um dos parâmetros para diferenciação dos pacientes com laudo citológico de neoplasia folicular, de acordo com o risco da presença de neoplasia maligna.

HARSOULIS et al. (1986) comentaram as limitações da PAAF no diagnóstico diferencial entre neoplasia folicular e hiperplasia nodular, haja vista a mesma apresentar, com frequência, estruturas microfoliculares, assemelhando-se à neoplasia folicular, com padrão microfolicular. Os autores informaram que, quando o núcleo das células foliculares é arredondado e monomórfico, o diagnóstico mais provável é de adenoma folicular. Nesse sentido, WATNE et al. (1991) relataram que a PAAF é geralmente inadequada para estabelecer o diagnóstico diferencial entre adenoma folicular e carcinoma folicular.

Definindo as características da neoplasia de células de Hürthle, LOWHAGEN et al. (1981) afirmaram que consistem de células grandes, com citoplasma finamente granular e núcleo redondo. ORELL (1997) relatou as seguintes características nesta patologia: células uniformes do tipo oxifílicas, alta celularidade, ausência de colóide, células com padrão disperso, microfolicular ou trabecular.



### 2.5.3 Citopatologia no Carcinoma Papilífero

LOWHAGEN et al. (1981) relataram que os carcinomas papilíferos apresentam um padrão composto por uma mistura de células em grupos e isoladas, mostrando ramificações, imitando formações papilares ou em forma de estruturas foliculares, sendo o citoplasma mais denso que nas neoplasias foliculares. Mais de dois terços dos pacientes portadores de carcinoma papilífero apresentam inclusões citoplasmáticas intranucleares ou pseudonucléolos. Corpos psammomatosos são pouco freqüentes, mas de grande utilidade, quando presentes. Linfócitos e células gigantes multinucleadas são observadas freqüentemente.

MILLER (1985) avaliou exames citológicos de 92 pacientes, confirmados histologicamente, distribuídos em 38 carcinomas papilíferos, 23 bóciós multinodulares, 16 adenomas foliculares, 6 tireoidites, 3 carcinomas medulares, 3 neoplasias de células de Hürthle e 3 carcinomas foliculares. Considerando essa amostra, Miller descreveu a presença das seguintes características citopatológicas: estruturas papilares com vasos, estruturas papilares sem vasos, monocamadas de células dispostas em lençol, citoplasma bem diferenciado, citoplasma metaplásico, corpos psammomatosos, calcificação distrófica, células gigantes do tipo estranho, inclusões intranucleares, vacúolos citoplasmáticos septados, colóide viscoso, células colunares, necrose coagulativa e estruturas foliculares. O autor avaliou e definiu as características, individualmente, com seus respectivos percentuais e sua importância no diagnóstico do carcinoma papilífero de tireóide.

No estudo em referência, a seleção das três características - estruturas papilares sem vasos, inclusões intranucleares, e citoplasma metaplásico - apresentou a maior probabilidade de distinguir o carcinoma papilar de outras lesões de tireóide, sendo que 87% dos carcinomas papilares têm duas ou três dessas características-chave, e, em 53% dos casos, todas estão presentes.

Quanto à transformação histológica de carcinoma papilífero em anaplásico, tal ocorrência encontra-se bem sedimentada na literatura. BAUMAN e TAO (1994) relataram um caso, com base em caracteres citológicos e histológicos.

KINI (1997), avaliando a citologia no carcinoma papilífero, definiu as seguintes características:

a) células isoladas ou agrupadas, com aspecto de fragmento de tecidos - formando papilas com ramificações, em monocamadas ou sincicial, com ou sem padrão folicular;

- b) células - podem ser cubóides, colunares, ovais, poligonais, semelhantes às células de Hürthle ou escamosas, ou em forma de fuso;
- c) núcleos - apresentam tamanho de 18 a 50 *microns*, levemente excêntricos, pálidos ou com aparência aquosa, com múltiplos micro ou macronucléolos, e inclusões intranucleares;
- d) citoplasma - varia em qualidade e quantidade, podendo ser pálido, espumoso, vacuolado, ou denso. Corpos psammomatosos podem ser encontrados;
- e) outras células - células gigantes multinucleadas, histiócitos com ou sem hemossiderina, podendo também estar presente infiltrado de linfócitos.

#### **2.5.4 Citopatologia nas Neoplasias Pouco Diferenciadas e Anaplásicas**

No que se refere às neoplasias de tireóide pobremente diferenciadas, existem controvérsias sobre se devem as mesmas ser consideradas como uma entidade patológica das neoplasias epiteliais ou apenas uma forma de apresentação do câncer papilífero ou folicular, com pior prognóstico (Sobrinho-Simões, 1997).

Descrevendo um caso de carcinoma esclerosante de tireóide, CARUSO et al. (1990) observaram que a análise citológica mostrava presença de corpos psammomatosos, metaplasia escamosa em abundância e denso componente inflamatório. O seu diagnóstico diferencial com carcinoma medular ou adenocarcinoma metastático pode, eventualmente, necessitar de imunoradiensaio e imunohistoquímica. HUI et al. (1990) relataram um caso de carcinoma colunar de tireóide, cuja análise citológica mostrou um padrão papilar e glandular, enquanto as células colunares apresentavam um núcleo pseudo-estratificado, oval, alongado e com fendas ocasionais.

No contexto das neoplasias pobremente diferenciadas, SIRONI et al. (1992), avaliando 149 casos de pacientes portadores de neoplasias epiteliais de tireóide, relataram a presença de 4 casos de carcinoma insular de tireóide, e descreveram as seguintes características citológicas:

- a) ausência de necrose no fundo da lâmina, alta celularidade, arranjos arquiteturais em grupos de grandes tireócitos, com troca da posição do núcleo em direção ao centro do agrupamento celular, mostrando padrão folicular e padrão papilar, ou em pequenos ninhos, mostrando um padrão sólido ou trabecular, assemelhando-se às características histológicas. A presença predominante de células isoladas é típica das neoplasias pouco diferenciadas;
- b) o citoplasma é pobremente contornado e, quando presente, contém vacúolos positivos para tireoglobulina;

c) o núcleo não apresenta variação proeminente de forma ou tamanho, o que foi observado em apenas um caso deste estudo. É possível, ainda, ser clivado e com presença de inclusões nucleares. A cromatina é fina ou grosseiramente granular e ocasionalmente apresenta nucléolo.

Em referência aos carcinomas pobremente diferenciados, KINI (1996) relatou as seguintes características: hipercelularidade com pouco ou nenhum colóide, alta relação núcleo/citoplasmática, anisocariose e atipia nuclear, incluindo hipercromasia e cromatina grosseira, figuras de mitose e necrose em menor frequência, células separadas ou em sincício, agregados irregulares de células, com troca na posição do núcleo (apresentando padrão sólido ou trabecular), grupos arredondados de células e microfolículos pobremente formados.

Considerando a avaliação de uma série de 10 pacientes portadores de carcinoma anaplásico de grandes células, e 5 pequenas células, LOWHAGEN e SPRENGER (1974) descreveram as seguintes características citológicas:

a) carcinoma anaplásico de grandes células - é composto por células gigantes anaplásicas, com presença de necrose e células inflamatórias, tornando-se necessário, às vezes, fazer diagnóstico diferencial com tireoidites supurativas agudas. Foi observada marcante variação no tamanho e forma das células, com núcleo, presença de figuras de mitose em três casos, em todos eles o citoplasma apresentava contornos indistintos:

b) Os núcleos têm formas bizarras, são largos e com excesso de cromatina;

c) Os nucléolos são múltiplos e irregulares, as inclusões citoplasmáticas são frequentes, e as figuras de mitose podem estar presentes;

d) O citoplasma é vacuolado ou denso, assemelhando-se ao das células escamosas ou de Hürthle.

### **2.5.5 Citopatologia no Carcinoma Medular de Tireóide**

Em relação ao carcinoma medular de tireóide (CMT), em uma das primeiras séries sobre citologia, nessa neoplasia, LOWHAGEN e SPRENGER (1974) relataram as seguintes observações: o padrão dominante, em 5 pacientes portadores de carcinoma medular, foi de células dispersas em todos os casos; a presença de material fixado denso e amorfo, que considerou como amilóide, foi observada em 6 casos; os núcleos apresentaram grande variação de tamanho, sendo, aproximadamente, redondos ou ovais. Foi observado aumento do nucléolo em um caso.

O contorno citoplasmático era indistinguível em 7 casos; e em 6 casos, foram vistas granulações vermelhas.

Avaliando uma amostra de 18 pacientes portadores de carcinoma medular de tireóide, ZEPA et al. (1985) discorreram sobre as características citopatológicas do CMT. Segundo os autores, o critério geralmente mais aceito no diagnóstico citopatológico do CMT é a presença de células dispersas em padrão poligonal, em fuso ou semelhantes a células carcinóides com grânulos citoplasmáticos vermelhos e amilóide. O padrão disperso foi o mais freqüente na referida série. Nesse estudo, um padrão coeso foi observado em 2 casos e os 6 casos remanescentes mostraram um padrão misto. Apesar do tipo de célula observado na citopatologia ser poligonal, em fuso ou tipo carcinóide, na experiência desses autores foram observados dois tipos ou mais de células na mesma citopatologia.

Segundo KINI (1996), células poligonais apresentam uma semelhança superficial com células de Hürthle. Nos casos avaliados por Zepa, a distinção entre os dois casos sempre foi possível, pois o citoplasma das células de Hürthle é mais denso, mais granular e melhor diferenciado que o citoplasma das células do CMT.

Por vezes, células difusas e alongadas assemelham-se fortemente a fibroblastos no CMT, o que pode levar a um diagnóstico incorreto de fibrossarcoma diferenciado originário, do fascia pré-tireoideano (ZEPA et al., 1985).

Em uma amostra de 38 pacientes portadores de CMT, estudados com citologia e imunohistoquímica, BOSE et al. (1991) relataram as seguintes características citomorfológicas:

- a) tipo celular - foram observados quatro tipos de células no seu estudo: célula plasmocitóide, que consiste de células com núcleo excêntrico e citoplasma bem definido; células pequenas e redondas, com núcleo vesicular e citoplasma escasso; células em fuso com núcleo alongado; células largas, com moderado a abundante citoplasma. No mencionado estudo, o padrão predominante foi o plasmocitóide;
- b) amilóide - observado em 31 casos (81%) desse grupo;
- c) grânulos citoplasmáticos vermelhos - foram demonstrados com a coloração MGG em todos os casos, embora com percentagem de grânulos variáveis, por célula;
- d) pseudo-inclusão nuclear - estavam presentes em 58% dos casos.

STRONG e GARCI (1990) relataram um caso de adenoma trabecular hialinizante, no qual a

análise citológica compatível com neoplasia benigna foi conflitante com o laudo da congelação do CMT, sendo necessário a M.E e imunohistoquímica para estabelecer o diagnóstico. Os autores enfatizaram a dificuldade do diagnóstico diferencial nestes casos e a utilidade da PAAF.

A respeito das características citológicas do CMT, KINI (1996) fez também as seguintes considerações:

- a) padrão celular - composto por células isoladas, em grupos de células soltas ou fragmentos de tecidos tipo sincicial, com padrão pleomórfico ou monomórfico;
- b) células - podem ser redondas, ovais e plasmocitóides, cubóides, triangulares, poligonais ou em forma de raqueta, e apresentam tamanho variado;
- c) núcleos - são ovais, ou em forma de charuto, ocasionalmente multilobulados, gigantes e bizarros, sempre excêntricos e bi ou multinucleados, comumente. A cromatina é grosseiramente granular, e o núcleo é inconsistente. Inclusões citoplasmáticas intranucleares podem ser encontradas;
- d) citoplasma - pálido, fibrilar, variável na quantidade, apresenta grânulos de calcitonina, que se coram em róseo, com as misturas tipo Romanowsky.

### **2.5.6 Citopatologia nas Lesões Metastáticas na Tireóide e em Situações Específicas**

Em relação às características citopatológicas das neoplasias metastáticas na tireóide, RIBAKI et al. (1990), em revisão da literatura, referiram que as metástases, na referida glândula, ocorrem em 2 a 17% dos pacientes que morrem de câncer. Os mesmos autores também relataram que o diagnóstico diferencial entre a neoplasia primária e metastática pode ser difícil, especialmente no carcinoma renal de células claras, mas a ausência de coloração das células claras de uma neoplasia desse tipo originária da tireóide, com PAS, consegue ser de grande ajuda no diagnóstico diferencial.

No contexto dos aspectos citopatológicos dos nódulos metastáticos na tireóide SCHIMID et al. (1991) avaliaram 25 mil punções aspirativas por agulha fina, e identificaram 25 casos de metástases na tireóide, o que representou 0,1% do total examinado, com a seguinte distribuição: 8 casos de câncer de rim, 7 de pulmão, 5 de mama, 1 de cérvix uterino, 1 de colo, 1 melanoma, 1 rhabdomyosarcoma, 1 mesotelioma. Na avaliação clínica, em 11 pacientes, o sítio primário era conhecido. Em 5 pacientes, a análise citológica sugeriu a presença de câncer metastático, quando se desconhecia a existência do tumor primário. Em 9 pacientes, o resultado foi positivo para câncer, mas não sugeriu que a neoplasia fosse metastática. Os autores relataram a

dificuldade diagnóstica na ausência de uma história clínica sugestiva, e descreveram as seguintes características, segundo a neoplasia primária:

- a) metástase do adenocarcinoma de mama e rim são indistinguíveis do carcinoma papilífero e folicular de tireóide, necessitando de avaliação complementar com imunohistoquímica e, mesmo assim, nem sempre é possível a distinção;
- b) metástase de carcinoma epidermóide do pulmão e/ou cérvix uterino são factíveis de diagnóstico, com base na presença de células neoplásicas escamosas e ceratinização, uma vez que o carcinoma escamoso primário de tireóide é patologia rara;
- c) metástase de adenocarcinoma de colo - foi possível fazer a suspeita diagnóstica do sítio primário, uma vez que as células formavam estruturas glandulares fechadas que lembravam carcinoma de colo;
- d) no paciente com melanoma, não foi encontrada melanina, mas foram observadas numerosas células com processos citoplasmáticos bipolares e, ocasionalmente, multinucleadas.

Dentro da abordagem das lesões metastáticas na tireóide, CRISTALLINI et al. (1990) ratificaram a utilidade da análise citológica nos casos provenientes de adenocarcinoma de colo, no sistema digestório. Da mesma forma, BISI et al. (1993) relataram a precisão do método nas neoplasias malignas incomuns, incluindo as metastáticas.

Alguns autores, discorrendo a respeito da eficácia citológica obtida com a PAAF em situações específicas, tais como alterações citológicas com a supressão hormonal em pacientes irradiados, no diagnóstico citológico em áreas de bócio endêmico, nos pacientes portadores de cisto tireoglossal, em pacientes com tireóide ectópica e nas gestantes, manifestaram-se favoráveis quanto à sua utilidade.

Neste sentido, nos pacientes submetidos à supressão hormonal, não foram verificadas alterações citológicas que não possibilitassem um diagnóstico diferencial entre patologias benignas e neoplasias malignas (FROST et al., 1995).

Com referência à precisão da PAAF em bócio endêmico, HARACH (1989), avaliando 142 nódulos endêmicos, verificou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 99%.

RANIERI et al. (1996) relataram a importância do diagnóstico pré-operatório dos carcinomas que se desenvolvem em cistos do canal tireoglossal, descrevendo um caso onde o diagnóstico foi feito pela citologia.

Relatando um caso de diagnóstico citopatológico de carcinoma papilífero em uma paciente portadora de tireóide ectópica, JAYARAM et al. (1995) sugeriram a utilidade do método,

nesses casos. Segundo FUKUDA et al. (1991), a PAAF com análise citológica do aspirado é eficaz e pouco invasiva em pacientes gestantes.

Avaliando a citologia em pacientes submetidos à radioterapia, HAMBURGUER (1987) relatou que o método pode ser realizado, nesses casos, sem prejuízo nos resultados.

## **2.6. Resultados da Revisão de Literatura**

Considerando os resultados da análise citológica do material obtido com a PAAF, a maior parte dos autores consultados excluiu, sistematicamente, os resultados insatisfatórios, na avaliação dos resultados, e muitos deles analisam, separadamente, os grupos classificados como neoplasias foliculares e suspeitos. Os índices mais freqüentes avaliados foram: sensibilidade, especificidade, valor de predição (precisão), falso-positivo, falso-negativo, fator preditivo positivo, fator preditivo negativo e percentual de exames inadequados. Outros autores avaliam estes índices por patologia (LA ROSA et al., 1991; CHEN et al., 1995; CHEN et al., 1997).

LOWHAGEN et al. (1981), avaliando os resultados da análise citológica de 1.230 casos de PAAF no Hospital Karolinska, nas décadas de 50 a 70, relataram os seguintes resultados: falso-negativos de 7,7% a 17,7% e falso-positivo de 0 a 0,7%.

VAN HERLE et al. (1982) relataram que, para uma adequada eficiência do método, era necessário um mínimo de 100 a 200 punções para familiarização com o procedimento, e não menos que dez por semana. Vários autores conseguiram reproduzir os resultados desses autores, sem observar tal recomendação (HAMBERGER et al., 1982; ARNOLD et al., 1987).

RAMACCIOTTI et al. (1984), analisando os resultados da análise citológica em 111 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, obtiveram um percentual de 9,5% de falso-negativo (FN) e 24% de falso-positivo (FP).

HARSOULIS et al. (1986), avaliando 213 pacientes com lesões tireoideanas através da análise citológica do material obtido com a PAAF, submetidos a tratamento cirúrgico, relataram os seguintes resultados: sensibilidade de 89,2%, especificidade de 95,4%, FN de 2,6%, FP de 17,5% e precisão de 94%.

HAWKINS et al. (1987), avaliando os resultados da análise citológica obtidos através da PAAF, em 415 pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico, obtiveram uma sensibilidade de 86,3% e especificidade de 95,3%.

ARNOLD et al. (1987), avaliando 155 pacientes portadores de nódulos de tireóide de análise citológica obtida com a PAAF, obtiveram os seguintes índices: sensibilidade de 100%, especificidade de 47,4% e precisão de 73%.

AGGARWAL et al. (1989), avaliando 36 pacientes portadores de nódulos tireoideanos, submetidos a tratamento cirúrgico, com prévia análise da citologia obtida com PAAF, alcançaram os seguintes resultados: sensibilidade de 95,4% ou 68%, caso fossem considerados ou não os suspeitos como malignos; a especificidade foi de 100%, com FN de 10% e FP de 5%.

Analisando os resultados da citologia obtidos por PAAF em 2.433 nódulos presentes em 1.976 pacientes, dos quais 257 foram confirmados histologicamente, no período de 1982 a 1987, ALTAVILA et al. (1990) obtiveram os seguintes resultados: sensibilidade de 71,43%, especificidade de 199%, precisão de 95,9%, falso negativo 8%, fator preditivo positivo de 100%, fator preditivo negativo de 94,4%, sem registros de casos falso-positivos.

Considerando a análise de uma amostra com 4.609 pacientes portadores de 5.605 nódulos de tireóide, que foram submetidos a PAAF, e com posterior confirmação histológica de 827 nódulos, LA ROSA et al (1990) obtiveram a seguinte distribuição dos resultados citológicos:

- a) malignos, 3,42%;
- b) lesões foliculares provavelmente malignas, 1,97% (nessa categoria, foram incluídos os pacientes portadores de lesões foliculares, com forte suspeita de carcinoma de tireóide, os adenomas atípicos e neoplasias de células de Hürthle);
- c) lesões foliculares provavelmente benignas, 15,38%;
- d) lesões benignas, 73,48%

Em referência às citologias inadequadas, LA ROSA et al (1990) relataram que 442 foram assim consideradas, das quais 159 foram repuncionadas e 118 resultaram em adequadas, totalizando, portanto, 332 inadequadas, o que representa um percentual de 5,74%. Foram obtidos os seguintes índices: sensibilidade de 97,8%, especificidade de 97,7% e valor de predição de 97,7%, incluindo os casos considerados positivos e negativos para câncer. As lesões foliculares consideradas provavelmente neoplasias malignas, altamente suspeitas (adenomas atípicos e neoplasia de Hürthle) e provavelmente benignas, apresentaram os seguintes percentuais de câncer: 90% e 10%, respectivamente. Analisando, separadamente, o valor de predição conforme o tipo



histológico, os autores verificaram um elevado grau de precisão nas lesões benignas e nos carcinomas anaplásicos e papilíferos, sendo menor nos carcinomas medular e folicular.

Avaliando 137 pacientes submetidos a PAAF, com posterior cirurgia, IRISH et al. (1992) relataram um valor de predição nas patologias benignas ou nódulos hiperplásicos e adenomas foliculares de 87% e 89%, respectivamente. No carcinoma papilífero e folicular, a precisão foi de 83% e 63%, respectivamente, refletindo a inabilidade da PAAF no diagnóstico do câncer folicular. Analisando a amostra de uma forma global, os índices foram: precisão de 81%, sensibilidade de 74%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 88%, valor preditivo negativo de 75%, falso-positivo de 5% e falso-negativo de 14%.

Relatando os resultados de sete grandes séries em um total de 18.183 casos, GHARIB (1994) observou os seguintes índices: a sensibilidade variou de 65 a 98% (média de 83%), a especificidade variou de 65 a 98% (média de 92%), o valor de predição aproximou-se de 95%, os falso-negativos variaram de 1 a 11% (média de 5%), e os falso-positivos variaram de 0 a 10% (GHARIB, 1994).

Discorrendo sobre a eficácia da PAAF em 57 pacientes com idade de 1 a 18 anos, RAAB et al. (1995) obtiveram uma sensibilidade de 67% e 2% de falso-negativos, quando incluíram como positivos os nódulos suspeitos. Os autores não especificaram outros índices.

SANDERS et al. (1996) avaliaram os resultados da análise citológica em 899 casos de PAAF, em um total de 739 pacientes; 245 (17%) punções resultaram em inadequados, 434 (48%) em benignos, 165 (18%) em suspeitos e 43 (5%) em malignos. Um total de 345 pacientes foi submetido a tratamento cirúrgico, com estudo histológico da peça. Nos pacientes operados, a presença de câncer ocorreu em 118 casos (34%), e em 26% dos pacientes com resultado inadequado. Nos pacientes com nódulos benignos, mas submetidos à cirurgia, em função de suas características clínicas, a incidência de neoplasia maligna foi de 13%, incluindo 6 casos de câncer papilífero ocultos distantes da punção, sem os quais a incidência de falso-negativo diminuía para 8%. Os casos considerados suspeitos associaram-se a uma incidência de neoplasia maligna em torno de 42%, e os interpretados como neoplasias malignas ficaram por volta de 97%. Houve 1 falso-positivo (3%). A sensibilidade foi, portanto, de 92% e a especificidade de 97%. De acordo com estes autores, os índices (sensibilidade e especificidade) dependem de como são considerados os resultados suspeitos e o microcarcinoma. Os microcarcinomas, com frequência estão distantes da patologia examinada e, por consequência, não são diagnosticados com a PAAF, resultando em falso-negativos.

Na literatura nacional, WARD et al. (1993), relatando a análise dos resultados de 172 pacientes submetidos a cirurgia, obtiveram uma sensibilidade de 87%, especificidade de 74% e precisão de 77%.

GUIMARÃES et al. (1996) compararam os resultados das citologias considerados adequados, com o respectivo resultado do estudo histológico, após cirurgia em 126 pacientes. Os autores obtiveram 62 casos verdadeiramente neoplásicos, 38 negativos confirmados, 4 falso-positivos e 6 falso-negativos, entre os 110 exames considerados adequados. Nesse estudo, foram obtidos os seguintes índices: sensibilidade de 91,2%, especificidade de 90,5%, falso-positivo de 3,6%, falso-negativo de 5,5%, valor preditivo positivo de 93,9%, valor preditivo negativo de 86,4% e precisão de 90,0%. Diante destes dados, os autores consideraram a PAAF um método de excelente precisão na investigação diagnóstica de nódulo de tireóide (GUIMARÃES et al., 1996).

## **2.7 Complicações da Punção**

No que se refere às complicações do método, inúmeros autores relataram a quase inexistente morbidade desse procedimento, sendo mais comumente citadas a equimose e dor local discreta (LOWHAGEN et al., 1981; VAN HERLE et al., 1982; GHARIB, 1994). Com menor frequência, alguns autores citaram a presença de infarto nodular pós-punção, alterações citológicas que podem simular neoplasia e a complicação de implante da neoplasia no trajeto da punção descrita inicialmente por Crile e Vickery. Lesões de nervo laríngeo recorrente, de ducto linfático ou outras, não foram descritas com a PAAF (CRILE & VICKERY, 1952; JAYARAM et al., 1989; ROFAGHA et al., 1989; HALES & HSU, 1990; PANUNZI et al., 1994).

Infarto do nódulo, após punção, é incomum com a PAAF. JAYARAM et al. (1989) descreveram um caso de infarto em um nódulo de tireóide de 3,5cm, após PAAF. A análise citológica mostrou estruturas foliculares, o diagnóstico foi de neoplasia folicular, a paciente foi operada três meses mais tarde, e o estudo histológico mostrou um nódulo de 3cm de diâmetro completamente infartado, em virtude de necrose coagulativa e estruturas microfoliculares pouco definidas.

Avaliando 54 pacientes, ROFAGHA et al. (1989) observaram a presença de equimose em vários casos. Em outro estudo, incluindo 221 pacientes portadores de nódulo de tireóide, os autores identificaram complicações em 16 pacientes, quais sejam: dor e hipersensibilidade persistentes por vários dias, em 13 casos, inchaço moderado, em 3 casos, hematoma subcutâneo, em

3 e 1 episódio de reação vaso-vagal. Em 1 paciente, o nódulo desapareceu duas semanas após a PAAF.

RAMACCIOTTE et al. (1984) avaliaram 221 pacientes, e relataram uma incidência de regressão dos nódulos, em 1,19% dos casos. Alguns autores acreditam que o infarto hemorrágico pode ser secundário à trombose da artéria nutridora do nódulo. ROGAGHA et al. (1989) defenderam a necessidade de um estudo, contemplando todos os fatores porventura relacionados a essa complicação, quais sejam: número de punções, tempo entre a punção e a cirurgia, tipo e tamanho do nódulo e sexo do paciente.

Relatando várias séries, totalizando 18.183 casos, GHARIB (1994) não observou nenhum registro de complicações importantes.

HALES et al. (1990) e PANUNZI et al. (1994), em referência a um possível implante de neoplasia maligna, após a PAAF, observaram apenas dois casos, um em cada relato.

LOPEZ et al. (1996) relataram um caso onde a interpretação histológica no pós-operatório foi prejudicada pela PAAF. Os autores observaram a presença de alterações no padrão arquitetural, com cistos, fibrose e estruturas papilares, sugerindo o diagnóstico de um microcarcinoma papilífero. Não foram encontrados, entretanto, corpos psammomatosos ou pseudo-inclusões no estudo histológico, o que possibilitou ao patologista atribuir estas alterações como conseqüentes a PAAF.

Na literatura nacional, GUIMARÃES et al. (1996), avaliando 915 punções em 785 pacientes, relataram apenas um caso de infecção no local da punção, facilmente tratado com o uso de antibióticos.

## **2.8 Fatores de Risco para Presença de Câncer**

Apesar da alta prevalência das lesões nodulares de tireóide, a incidência anual de câncer, nessa glândula, está em torno de 0,004% (SILVERBERG & LUBERA, 1989). Não foram poucos os autores que, objetivando selecionar os pacientes com maior risco de apresentar neoplasia maligna, estudaram os prováveis fatores de risco.

Neste contexto, no que diz respeito ao estudo dos fatores de risco e sua associação com a presença de câncer no nódulo de tireóide, várias divergências foram observadas, mesmo nos relatos mais recentes. Os fatores de risco mais estudados foram: idade, sexo, relato de irradiação prévia (com iodo radioativo ou radioterapia ionizante), número e tamanho dos nódulos, presença de

dísfagia, linfadenopatia cervical, dispnéia ou rouquidão no paciente, presença de crescimento rápido, de fixação a estruturas adjacentes ou de consistência endurecida do nódulo e, menos frequentemente, o aumento do risco na tireoidite de Hashimoto, doença de Basedow-Graves, em pacientes com alterações genéticas (SHAHA et al., 1985; BELFIORE et al., 1992; HOLMES et al., 1977; WOEBER, 1995; PIRAINO et al., 1996).

Discutindo o aumento na incidência de neoplasia maligna em pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto, HOLMES et al., (1977, avaliando 60 pacientes portadores dessa patologia submetidos a tratamento cirúrgico, relataram 2 casos de carcinomas papilíferos (3,3%) e 3 de linfoma (5%), totalizando um percentual de 8,3% de patologias malignas nesses pacientes. Nesse sentido, OTT et al. (1985), analisando uma amostra de 146 pacientes operados com nódulos frios, portadores da patologia em questão, observaram uma incidência de câncer em 32% dos casos. Da mesma forma, TAKASHIMA et al. (1992) relataram um alto percentual de associação entre linfomas de tireóide e tireoidite de Hashimoto.

Discorrendo sobre o risco de câncer nos pacientes submetidos a radioterapia na área cervical, WELCH et al. (1975) e FAVUS et al. (1976) relataram um aumento na incidência de câncer de tireóide nos pacientes submetidos a esta forma de tratamento. Contudo, CRILE et al. (1979), apesar da concordância com essa maior incidência, informaram que o fato ocorre tanto para nódulos benignos como malignos, ficando mantidos, dessa forma, os percentuais de neoplasia maligna observados na população geral. SAKO (1991) ratificou o aumento da incidência de câncer em crianças expostas a esta forma de radiação na área cervical.

A relação entre o tratamento com iodo radioativo e o aumento da incidência de câncer de tireóide é controversa. No estudo multicêntrico feito por DOBYNS et al. (1975), foram avaliados 21.714 pacientes tratados com iodo radioativo. Durante as primeiras duas décadas depois do tratamento, foram observadas apenas 10 neoplasias malignas, dentre as quais 5 carcinomas anaplásicos. A conclusão desse estudo multicêntrico foi a de que o tratamento com iodo radioativo aumentou o número de adenomas, mas não aumentou a incidência de neoplasia maligna.

Nesse sentido, HOLM et al. (1980), avaliando 2.727 pacientes submetidos ao mesmo tratamento, entre 1951 e 1965, identificaram somente 4 casos de câncer de tireóide, em um período médio de acompanhamento de 13 anos. Baseados nesses dados chegaram à conclusão de que, na primeira década, o tratamento com iodo radioativo não promove aumento no risco de desenvolvimento de câncer, sendo necessária, no entanto, uma observação mais longa dos pacientes, para determinar se a incidência de câncer poderia aumentar nas décadas seguintes.

Posteriormente, HOLM et al. (1991) ratificaram que não existia nenhuma evidência, até aquele momento, do aumento da incidência de câncer em pacientes submetidos a tratamento com iodo radioativo.

Não obstante, após o acidente radioativo ocorrido na usina de Chernobyl, em Belarus, BAVERSTOCK et al. (1992) relataram uma alta incidência de câncer de tireóide em crianças contaminadas com esse elemento. TEZELMAN et al., 1994, analisando os resultados de 373 pacientes portadores de doença de Basedow-Graves, submetidos a tratamento com iodo radioativo, relataram que 7 (1,9%) foram submetidos a tratamento cirúrgico por câncer. Um terço destes pacientes apresentou um período de latência superior a duas décadas, até o aparecimento da neoplasia maligna. Verificou-se, ainda, maior agressividade e estágios mais avançados, nesses casos (TEZELMAN et al., 1994).

Avaliando 5.637 pacientes portadores de um ou mais nódulos frios de tireóide, BELFIORE et al. (1992) procuraram associar a presença de neoplasia maligna aos seguintes dados: oferta de iodo na dieta, sexo, idade e presença de múltiplos nódulos. Nesse estudo, a incidência global de neoplasia maligna foi baixa (4,6%), muito embora tenha sido possível identificar os grupos de maior risco com base nos fatores pesquisados.

Dentro desse contexto, no que se refere à oferta de iodo, a avaliação demonstrou uma possibilidade de neoplasia maligna mais alta no grupo de pacientes provenientes de áreas suficientes em iodo, em uma proporção de 5,3% *versus* 2,7%, diferença essa que apresentou significância em uma análise de regressão logística. A distribuição, segundo o tipo de neoplasia, também foi diferente: os carcinomas foliculares e anaplásicos foram mais frequentes em pacientes oriundos de regiões deficientes em iodo (BELFIORE et al., 1992).

Analisando os riscos da presença de neoplasia maligna em relação ao sexo, na amostra citada anteriormente, os autores relataram maior probabilidade de câncer em pacientes do sexo masculino, em uma proporção de 8,2% *versus* 4,2%, sendo significativa do ponto de vista estatístico (BELFIORE et al., 1992).

A respeito da idade dos pacientes e a respectiva probabilidade do nódulo ser maligno, foi relatada menor incidência de câncer (2,9%) no grupo de pacientes de 31 a 40 anos, aumentando para 6,5% no grupo de pacientes abaixo de 20 anos de idade, e chegando a 16,4%, no grupo com idade superior a 70 anos, apresentando, esses dados, significância na natureza estatística. No que se refere à distribuição das neoplasias, segundo a idade dos pacientes, os carcinomas anaplásicos foram mais frequentes nas faixas etárias mais elevadas (BELFIORE et al., 1992).

Quanto ao estudo da relação entre o número de nódulos e a presença de neoplasia maligna, BELFIORE et al.(1992) analisaram 4.485 pacientes com nódulos solitários e 1.152 pacientes com nódulos múltiplos. Nesse estudo, foi verificada uma taxa similar de câncer, nos dois grupos, quando os pacientes, oriundos de áreas suficientes e deficientes em iodo, eram estudados separadamente.

Ainda com relação aos fatores de risco no nódulo de tireóide, PALADINES et al. (1993), avaliando 1.028 pacientes portadores de nódulos na referida glândula, dos quais 22% eram câncer, relataram que a incidência de câncer foi mais alta no sexo masculino, em uma proporção de 33% para 20,1%. Quanto à presença de consistência dura do nódulo e a sua correlação com câncer, os autores referiram um percentual de 82% de nódulos duros, no grupo de pacientes portadores de câncer, enquanto nos pacientes com doença benigna, apenas 53,3% apresentavam essa característica. Apesar da análise estatística desses resultados não apresentar significância, os autores enfatizaram a necessidade de considerá-los, junto a outros dados clínicos e citopatológicos, para melhor efetividade na determinação da indicação cirúrgica.

Quanto a um aumento do risco de neoplasia maligna, na faixa etária abaixo de 20 anos, RAAB et al. (1994), em uma análise de 57 pacientes com idade variando de 1 a 18 anos e idade média de 13,1 anos, observaram a presença de câncer em 18% dos casos. RALISSON et. al.(1975) avaliaram crianças de 11 a 14 anos, estudantes de Utah, Arizona e Nevada, quando detectaram nódulos tireoideanos, clinicamente, em 1,8% destas crianças, com, um percentual de presença de câncer de 2%. Estes autores acreditam que os altos percentuais de câncer nesta faixa etária, descritos na literatura, são resultantes de amostras selecionadas, não havendo confirmação, no entanto, quando é procedido um estudo populacional com maior amplitude.

Em referência ao risco de câncer em pacientes portadores de doença de Basedow-Graves, MAZZAFERRI (1994), avaliando 31.190 pacientes portadores da referida patologia, observou um percentual de nódulos palpáveis em 15,8%, nos quais a presença de câncer foi observada em 46% destes casos. PIRAINO et al. (1995) analisaram 6 pacientes que desenvolveram neoplasia maligna, nessas circunstâncias. Referidos autores questionam o conceito tradicional, segundo o qual câncer de tireóide ocorre, excepcionalmente, em pacientes portadores desta patologia e sugerem que os mesmos, quando apresentarem nódulos na tireóide, sejam considerados suspeitos de portar câncer, devendo a palpação ser cuidadosa, inclusive recorrendo a técnicas complementares, caso o exame físico dê margem a alguma dúvida.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

Uma vez consolidadas as vantagens da PAAF, foram publicados inúmeros artigos sobre este tema, abordando os mais diversos itens sobre punção aspirativa por agulha fina, não apenas quanto às indicações do método, às variações técnicas das punções, às formas mais adequadas para fixação e coloração, bem como sobre os métodos complementares à citologia, às formas de agrupamento dos espécimes citológicos, além dos critérios diagnósticos citológicos, e os resultados da análise citológica e complicações da PAAF. Em alguns trabalhos, o estudo da associação entre os fatores de risco do nódulo de tireóide e a presença de câncer foi realizado simultaneamente (CLARL et al., 1991; SANDERS et al., 1996).

### **2.1 Indicações da Punção Aspirativa por Agulha Fina**

Em relação a indicações da PAAF, este procedimento pode ser realizado com objetivo diagnóstico, na quase totalidade das lesões tireoideanas, incluindo desde as que envolvem difusamente a tireóide até os nódulos onde reside sua maior importância (MILLER et al., 1979; LOWHAGEN et al., 1981).

No contexto do diagnóstico das lesões que envolvem de forma difusa a glândula em questão, a PAAF pode ser utilizada nas seguintes condições: bócio multinodular não funcionante, bócio difuso tóxico (Doença de Graves), bócio relacionado a deficiências enzimáticas geneticamente determinadas, tireoidites auto imunes, tireoidite supurativa aguda, tireoidite subaguda (de Quervain's), tireoidite granulomatosa (riedel's), neoplasias que envolvem difusamente a tireóide (linfomas, carcinomas anaplásicos).

As patologias que se apresentam na forma nodular ou com nódulo dominante podem ser avaliadas com a PAAF, incluindo nódulos císticos, doença hiperplásica nas mais variadas formas (hiperplasia, bócio adenomatoso com nódulo dominante, adenoma macrofolicular), adenoma folicular e carcinoma folicular bem diferenciado, neoplasia de células de Hürthle (benignas e malignas), adenoma trabecular, carcinomas pobremente diferenciados, carcinoma papilar, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, carcinoma escamoso, linfoma, lesões metastáticas e outros tumores (GHARIB et al., 1994; SHAHA & SHAH, 1995; ORELL, 1997).

## **2.2 Técnica da Punção, Fixação e Coloração**

Em referência às discussões sobre a técnica, Santos e Leiman, no ano de 1988, descreveram a punção com agulha fina por capilaridade, na qual é utilizada apenas a agulha, introduzindo-a e retirando-a seguidamente até obter, por capilaridade, o material desejado. Estes autores relataram um percentual menor de punções insatisfatórias com esta modificação (SANTOS & LEIMAN, 1988).

Atualmente, alguns autores vêm utilizando o ultrassom com finalidade de direcionar a PAAF, sobretudo para nódulos não palpáveis (EFTEKHARI et al., 1995; TAKASHIMA et al., 1992). Entretanto, MILLER (1985) relatou que somente em 10% dos casos a punção biópsia não é feita de forma satisfatória sem um exame complementar de imagem.

Quanto aos métodos de coloração e fixação, Lowhagen et al., em artigo apresentado em 1981, referindo-se as 20 mil punções aspirativas avaliadas no Departamento de Patologia do Hospital Karolinska, relataram as controvérsias sobre os métodos de fixação e coloração, afirmando sua preferência pela fixação a seco e coloração com método de May-Grunwald-Giemsa (MGG). Justificaram tal escolha com o argumento de que, dessa forma é possível obter uma fixação mais consistente, associada a uma identificação adequada de colóide e dos detalhes citoplasmáticos. Miller e Hambúrguer, na parte dos comentários do mencionado artigo, relataram como alternativa sua preferência pela fixação com álcool e coloração com Papanicolau, argumentando que dessa forma é possível melhor avaliação dos detalhes do núcleo. Na suspeita de carcinoma medular, estes autores utilizam também a coloração com vermelho congo, objetivando demonstrar a presença de amilóide (LOWHAGEN et al., 1981).

## **2.3 Métodos Complementares à Citopatologia, Utilizando o Material Proveniente da Punção Aspirativa por Agulha Fina**

A partir da década de 80, alguns autores passaram a avaliar o material proveniente da PAAF com imunohistoquímica, citometria de fluxo, microscopia eletrônica, protoressonância magnética espectroscópica e biologia molecular (TANI & SKOOG, 1988; SCIACCHITANO et al., 1990; DE MICO, 1993; LEAN et al., 1995).



TANI e SKOOG (1988) avaliaram a importância da imunohistoquímica no diagnóstico diferencial entre as tireóides linfocíticas crônicas e linfomas, e obtiveram pleno sucesso na avaliação de 18 pacientes com infiltrado linfóide nodular, dos quais apenas 2 apresentavam citomorfologia indistinguível entre processo inflamatório e neoplásico, com diagnóstico passível de definição, pelo método da imunohistoquímica.

Neste contexto, HENRY et al. (1994) relataram excelentes resultados com imunohistoquímica, utilizando anticorpos monoclonais na pesquisa do percentual da presença da peroxidase tireoideana (TPO) em células epiteliais, e verificaram que nas patologias malignas o percentual de positividade para TPO era menor do que 80%. Baseados nesta análise defenderam a utilização deste método no diagnóstico diferencial entre patologias benignas e malignas, podendo acrescentar dados valiosos nos casos em que a análise citológica não foi conclusiva. Tais resultados foram ratificados em trabalho de DE MICO et al (1994).

Quanto a citometria de fluxos, alguns autores demonstraram a ineficácia do método para estabelecer o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas da tireóide (BODENSON et al., 1985; GRANT et al., 1990).

LEAN et al. (1994) submeteram o material da PAAF à avaliação com próton ressonância magnética espectroscópica, com o objetivo de obter diagnóstico diferencial das citopatologias classificadas como neoplasia folicular, entre neoplasias benignas e malignas, observando que as neoplasias benignas de tireóide apresentam ressonância idêntica aos tecidos normais, enquanto as malignas mostram ressonância diferente.

Quanto à análise na microscopia eletrônica do material obtido com a PAAF poucos autores relatam a sua utilização, donde a opção pela imunohistoquímica, procedimento mais prático e de menor custo (AKTAR et al., 1991).

Atualmente, o estudo do material obtido através da PAAF, com intuito de proceder a uma análise com biologia molecular, é raramente utilizado; o método da amplificação do ácido desoxirribonucléico (DNA), através da cadeia da polimerase reserva, possibilitará, certamente, avanços nesse sentido (SCIACCHITTANO et al., 1990).

Outro método complementar apresentado para possibilitar o diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma folicular é o da quantificação das NORs. Estas estruturas são alças de DNA, presentes no nucléolo e transcritas para ácido ribonucléico (RNA). As NORs podem ser avaliadas pela técnica Ag-NOR e são encontradas em nível mais elevado nas neoplasias malignas (SHEM-TOV et al, 1994).

## 2.4 Formas de Agrupamento dos Resultados da Citopatologia

A respeito das formas de agrupamento dos resultados da citologia obtidos através da PAAF, verifica-se grande heterogeneidade de conduta, sobretudo em relação à neoplasia folicular.

Nesse sentido, MILLER et al. (1979), relatando a avaliação de 455 pacientes portadores de nódulo de tireóide, classificaram os resultados da citopatologia em três grandes grupos, de acordo com o risco da presença de neoplasia maligna:

- a) categoria 1, de alto risco, subdividida em dois grupos, sendo que no primeiro o diagnóstico de câncer poderia ser definido, enquanto no segundo era fortemente suspeito;
- b) categoria 2, indeterminada;
- c) categoria 3, benigno, que incluía também as tireoidites linfocíticas.

Posteriormente, em 1985, MILLER (1985) justificou a necessidade de separar, em grupos diferentes, o adenoma de células de Hürthle e o adenoma microfolicular, sem células de Hürthle, isso porque, no primeiro caso, era mais comum a ocorrência de câncer, além do que a neoplasia apresentava um comportamento mais agressivo que o carcinoma folicular.

Quando da abordagem sobre a neoplasia folicular, LOWHAGEN et al. (1981) incluíram nessa categoria apenas o carcinoma folicular e o adenoma folicular, sendo que a neoplasia de células de Hürthle foi considerada à parte.

HAWKINS et al. (1987), avaliando 1399 pacientes portadores de lesões nodulares ou difusas, classificaram os resultados em negativo, suspeito ou positivo para neoplasias.

HAMBURGER et al. (1989), avaliando, retrospectivamente, 20 casos considerados de difícil diagnóstico, juntamente com os serviços de patologia de outros três serviços (Cleveland Clinic, National Institute of Health, Bethesda e do Maine Medical Center, em Portland), estabeleceram a seguinte terminologia:

- a) Insatisfatório - menos de seis grupamentos de células benignas nas duas últimas punções, aspirados de locais distintos do nódulo;
- b) Benigno - nesta categoria foram incluídos o bócio colóide, bócio nodular, adenoma macrofolicular e tireoidite de Hashimoto;

- c) adenoma folicular - incluídos os adenomas celulares, adenoma com componente microfolicular, lesões que ao mesmo tempo podem ser neoplasias malignas ou patologias benignas;
- d) neoplasia de células de Hürthle - neoplasias com componentes predominantes de células de Hürthle, que também podem ser malignas ou benignas;
- e) neoplasia folicular atípica - neoplasias microfoliculares com extensa atipia nuclear. Como a invasão de cápsula só pode ser definida na peça cirúrgica, esta categoria necessita de uma avaliação complementar.
- f) carcinoma folicular;
- g) carcinoma papilífero;
- h) carcinoma papilífero com componente folicular

LA ROSA et al. (1990) adotaram a seguinte classificação;

- a) neoplasias malignas - incluindo os carcinomas papilíferos, medular e anaplásico;
- b) lesões foliculares - subdivididas em três grupos:
  - 1 - provavelmente carcinoma folicular, quando se verificava presença de células com forte suspeita de carcinoma de tireóide;
  - 2 - lesões altamente suspeitas, os adenomas atípicos e a neoplasia de células de Hürthle com características de câncer sem, no entanto, serem definitivas;
  - 3 - provavelmente adenomas foliculares, presença de células foliculares em grande número, uniformes (literalmente) na forma, com moderada variação de tamanho e com pequeno aumento de núcleo e nucléolo, geralmente arranjadas em folículos, e com colóide usualmente ausente;
- c) lesões benignas - bócio colóide, nódulos adenomatosos, tireoidites e cistos;
- d) inadequado - quando o diagnóstico não era possível, em função do pequeno número de células epiteliais tireoideanas diluídas com sangue ou escasso colóide.

Analisando a casuística do Instituto Nacional de Milão, PIROMALLI et al. (1992) relataram a avaliação com PAAF em 795 pacientes, dos quais 216 foram submetidos a tratamento cirúrgico, com base nos resultados da análise citológica ou em dados clínicos, tais como, consistência, forma e aumento no tamanho do nódulo. Os autores utilizaram a seguinte classificação:

- a) maligno - presença de células malignas;
- b) suspeito;
- c) neoplasia folicular - adenoma e carcinoma folicular;

- d) benigno;
- e) insatisfatório.

MAZZAFERI (1993) relatou que o adenoma macrofolicular com colóide não tem potencial maligno, enquanto os adenomas microfoliculares e de células de Hürthle apresentam um risco de 5% e o adenoma embrionário de 25%. Desta forma, o autor classificou estes espécimes com alta celularidade, pouco colóide, atipia nuclear e com abundantes células de Hürthle, como indeterminadas ou suspeitas.

No contexto de apresentação das várias formas de agrupamento, DOMINGUES et al. (1995), avaliando 520 pacientes, dos quais 173 foram submetidos a tratamento cirúrgico, com análise citológica e histológica, classificaram os resultados da PAAF nos seguintes grupos:

- a) lesões benignas - negativo para células malignas, bócio colóide, tireoidites;
- b) lesões malignas - carcinomas papilífero, medular, anaplásico, linfomas e carcinomas metastáticos;
- c) insatisfatório - ausência de células epiteliais e foliculares.

KINI (1996) agrupou os resultados da citopatologia da seguinte forma:

- a) insatisfatório – a categoria inclui os esfregaços acelulares, os espécimes inadequados e os casos que, apesar de apresentarem celularidade adequada, mostravam defeitos na fixação ou coloração, bem como na presença de grande quantidade de hemácias que obscurecem os detalhes das células;
- b) negativo para câncer - na presença de células foliculares consistentes com bócio nodular, os espécimes com células foliculares e linfóides consistentes com tireoidites linfocíticas e os casos que apresentam células linfóides e células gigantes multinucleadas;
- c) suspeito - neste grupo estão incluídos a neoplasia de células de Hürthle e os espécimes com células foliculares suspeitos de neoplasia;
- d) positivo - todos os tipos de carcinoma.

## **2.5 Componentes e Critérios do Diagnóstico Citopatológico, no Material Proveniente da Punção Aspirativa por Agulha Fina**

A utilização da PAAF, como um método de alta precisão, na avaliação das lesões tireoideanas, não teria sido possível sem um concomitante desenvolvimento das técnicas

citológicas. O material obtido da PAAF pode apresentar elementos celulares e não celulares. As células podem ser divididas em três grupos:

- a) epitélio folicular, que pode exibir variação morfológica de acordo com atividade funcional, células epiteliais atípicas e células C;
- b) outras células, entre as quais os linfócitos, histiócitos, endoteliais e do estroma;
- c) células de sítios extratireoideanos, metastáticas, epiteliais da paratireóide, epiteliais colunadas, e de músculos esqueléticos, entre outras.

### **2.5.1 Citopatologia nas Lesões Benignas**

No que diz respeito às tireoidites, LOWHAGEN et al. (1981) relataram que estas lesões, normalmente, não representam um problema diagnóstico, exceto em alguns casos de tireoidite linfocítica crônica, em especial a tireoidite de Hashimoto, que pode simular uma neoplasia maligna, inclusive na palpação. Nos aspirados típicos de tireoidites, observa-se alta celularidade e grupos de células oxifílicas, células de Askanazy ou Hürthle, e ainda linfócitos e outras células plasmáticas. A presença de células oxifílicas associadas a linfócitos faz parte, freqüentemente, de um quadro morfológico de uma tireoidite linfocítica crônica. A identificação no exame citopatológico de epitélio folicular hipertrófico (células Hürthle) pode ser de valor no diagnóstico diferencial entre tireoidites linfocíticas crônicas e linfomas (TANI et al., 1988).

Segundo HAWKINS et al. (1986), que conseguiram estabelecer um diagnóstico citológico correto em 61 pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto, dentre os quais 4 com sorologia negativa, a análise citopatológica é de grande utilidade, sendo, inclusive, nesta amostra, até mais sensível que as reações sorológicas.

Estabelecendo os critérios citopatológicos de tireoidites auto-ímmunes, KINI (1996) resumiu:

- a) células linfóides - incluindo blastos e células plasmáticas que são em grande número nas tireoidites linfocíticas floridas, em número variável ou até em pequeno número na tireoidite de Hashimoto clássica;
- b) células oxifílicas - as quais formam grupos com marcada anisocariose e linfócitos aderidos a células epiteliais, achados típicos da doença de Hashimoto;
- c) colóide - geralmente escasso;

d) outras células - células metaplásicas, histiócitos e epitelióides multinucleadas podem estar presentes.

Pacientes com tireoidites auto-ímmunes podem apresentar dificuldade no diagnóstico diferencial com outras patologias, em especial os linfomas de baixo grau e os carcinomas papilíferos (TANI et al., 1988, ORELL, 1997).

Quanto aos casos de tireoidite supurativa aguda, a análise citopatológica mostra a predominância de leucócitos do tipo polimorfonuclear (VAN HERLE et al. 1982).

Discorrendo sobre a citologia na tireoidite de Riedel, KINI (1996) relatou que, frequentemente, é obtido material escasso com a PAAF, em função da consistência fibrosa da glândula tireóide nesta patologia.

Ainda segundo KINI (1996), a tireoidite de Quervain subaguda ou granulomatosa apresenta-se com quadro clínico e laboratorial característico, dispensando, na maioria dos casos, a necessidade de confirmação, utilizando a PAAF.

Entretanto, em alguns casos, esta doença pode se apresentar clinicamente de forma semelhante a uma neoplasia. Na análise citológica, observa-se uma reação granulosa com células epiteliais e histiócitos multinucleados. Podem ser encontradas células inflamatórias, entre as quais linfócitos, plasmócitos, bem como células epiteliais foliculares, células de Hürthle e células do estroma. Em alguns casos, pode ser difícil o diagnóstico diferencial com tireoidite de Hashimoto ou com uma neoplasia maligna.

Em relação ao bócio colóide, a presença de abundante colóide e variável número de macrófagos torna o diagnóstico fácil, na maioria das vezes; eventualmente, uma área hiperplásica ou uma área com microfolículos pode dificultar o diagnóstico diferencial com uma neoplasia folicular (LOWHARGEN et al., 1981). O bócio multinodular pode apresentar aspectos variados, entre os quais áreas hiperplásicas com aumento de celularidade, áreas em regressão com excesso de colóide e folículos dilatados, e áreas degenerativas com hemorragia, necrose, fibrose e calcificação na histologia. A análise citológica pode, portanto, apresentar todas essas características. A hiperplasia nodular mostra apenas as características hiperplásicas do bócio multinodular e pode ser observada em patologias auto-ímmunes (KINI, 1996).

Os aspirados de nódulos císticos apresentam-se no estudo citopatológico com colóide, sinais de hemorragia antiga representados por macrófagos com vacúolos de hemossiderina e células epiteliais mal preservadas (ORELL, 1997).

## 2.5.2 Citopatologia nas Neoplasias Foliculares e Células de Hürthle

Quanto às neoplasias foliculares, LOWHAGEN e SPRENGER (1974), avaliando dez pacientes com adenoma folicular e dez com carcinoma folicular, descreveram as seguintes características:

- a) adenomas foliculares - apresentaram um padrão folicular em todos os casos; foram observados macrófagos, em 3 casos e oncócitos, também em 3 casos; o núcleo era oval ou redondo, com variação do tamanho em 4 casos, e o aumento do nucléolo foi observado em apenas 1 caso;
- b) carcinomas foliculares - apresentaram padrão folicular em 9 casos, e disperso em 1; macrófagos foram observados em 2 casos, e colóide em 5; o núcleo era redondo ou oval e apresentou variabilidade do tamanho em 3 casos. O contorno citoplasmático foi indistinguível em 9 casos, e bem definido em 1. As granulações citoplasmáticas intranucleares foram vistas em 2 casos, e oncócitos em 1.

Posteriormente, em 1981, LOWHAGEN et al. (1981) relataram a dificuldade do diagnóstico diferencial entre carcinoma e adenoma folicular, oportunidade em que fizeram referência aos estudos desenvolvidos no Hospital Karolinska, nos quais a análise da área nuclear foi empregada como um dos parâmetros para diferenciação dos pacientes com laudo citológico de neoplasia folicular, de acordo com o risco da presença de neoplasia maligna.

HARSOULIS et al. (1986) comentaram as limitações da PAAF no diagnóstico diferencial entre neoplasia folicular e hiperplasia nodular, haja vista a mesma apresentar, com frequência, estruturas microfoliculares, assemelhando-se à neoplasia folicular, com padrão microfolicular. Os autores informaram que, quando o núcleo das células foliculares é arredondado e monomórfico, o diagnóstico mais provável é de adenoma folicular. Nesse sentido, WATNE et al. (1991) relataram que a PAAF é geralmente inadequada para estabelecer o diagnóstico diferencial entre adenoma folicular e carcinoma folicular.

Definindo as características da neoplasia de células de Hürthle, LOWHAGEN et al. (1981) afirmaram que consistem de células grandes, com citoplasma finamente granular e núcleo redondo. ORELL (1997) relatou as seguintes características nesta patologia: células uniformes do tipo oxifílicas, alta celularidade, ausência de colóide, células com padrão disperso, microfolicular ou trabecular.

### 2.5.3 Citopatologia no Carcinoma Papilífero

LOWHAGEN et al. (1981) relataram que os carcinomas papilíferos apresentam um padrão composto por uma mistura de células em grupos e isoladas, mostrando ramificações, imitando formações papilares ou em forma de estruturas foliculares, sendo o citoplasma mais denso que nas neoplasias foliculares. Mais de dois terços dos pacientes portadores de carcinoma papilífero apresentam inclusões citoplasmáticas intranucleares ou pseudonúcleolos. Corpos psammomatosos são pouco frequentes, mas de grande utilidade, quando presentes. Linfócitos e células gigantes multinucleadas são observadas frequentemente.

MILLER (1985) avaliou exames citológicos de 92 pacientes, confirmados histologicamente, distribuídos em 38 carcinomas papilíferos, 23 bócios multinodulares, 16 adenomas foliculares, 6 tireoidites, 3 carcinomas medulares, 3 neoplasias de células de Hürthle e 3 carcinomas foliculares. Considerando essa amostra, Miller descreveu a presença das seguintes características citopatológicas: estruturas papilares com vasos, estruturas papilares sem vasos, monocamadas de células dispostas em lençol, citoplasma bem diferenciado, citoplasma metaplásico, corpos psammomatosos, calcificação distrófica, células gigantes do tipo estranho, inclusões intranucleares, vacúolos citoplasmáticos septados, colóide viscoso, células colunares, necrose coagulativa e estruturas foliculares. O autor avaliou e definiu as características, individualmente, com seus respectivos percentuais e sua importância no diagnóstico do carcinoma papilífero de tireóide.

No estudo em referência, a seleção das três características - estruturas papilares sem vasos, inclusões intranucleares, e citoplasma metaplásico - apresentou a maior probabilidade de distinguir o carcinoma papilar de outras lesões de tireóide, sendo que 87% dos carcinomas papilares têm duas ou três dessas características-chave, e, em 53% dos casos, todas estão presentes.

Quanto à transformação histológica de carcinoma papilífero em anaplásico, tal ocorrência encontra-se bem sedimentada na literatura. BAUMAN e TAO (1994) relataram um caso, com base em caracteres citológicos e histológicos.

KINI (1997), avaliando a citologia no carcinoma papilífero, definiu as seguintes características:

a) células isoladas ou agrupadas, com aspecto de fragmento de tecidos - formando papilas com ramificações, em monocamadas ou sincicial, com ou sem padrão folicular;



- b) células - podem ser cubóides, colunares, ovais, poligonais, semelhantes às células de Hürthle ou escamosas, ou em forma de fuso;
- c) núcleos - apresentam tamanho de 18 a 50 *microns*, levemente excêntricos, pálidos ou com aparência aquosa, com múltiplos micro ou macronúcleolos, e inclusões intranucleares;
- d) citoplasma - varia em qualidade e quantidade, podendo ser pálido, espumoso, vacuolado, ou denso. Corpos psammomatosos podem ser encontrados;
- e) outras células - células gigantes multinucleadas, histiócitos com ou sem hemossiderina, podendo também estar presente infiltrado de linfócitos.

#### **2.5.4 Citopatologia nas Neoplasias Pouco Diferenciadas e Anaplásicas**

No que se refere às neoplasias de tireóide pobremente diferenciadas, existem controvérsias sobre se devem as mesmas ser consideradas como uma entidade patológica das neoplasias epiteliais ou apenas uma forma de apresentação do câncer papilífero ou folicular, com pior prognóstico (Sobrinho-Simões, 1997).

Descrevendo um caso de carcinoma esclerosante de tireóide, CARUSO et al. (1990) observaram que a análise citológica mostrava presença de corpos psammomatosos, metaplasia escamosa em abundância e denso componente inflamatório. O seu diagnóstico diferencial com carcinoma medular ou adenocarcinoma metastático pode, eventualmente, necessitar de imuno-radioensaio e imunohistoquímica. HUI et al. (1990) relataram um caso de carcinoma colunar de tireóide, cuja análise citológica mostrou um padrão papilar e glandular, enquanto as células colunares apresentavam um núcleo pseudo-estratificado, oval, alongado e com fendas ocasionais.

No contexto das neoplasias pobremente diferenciadas, SIRONI et al. (1992), avaliando 149 casos de pacientes portadores de neoplasias epiteliais de tireóide, relataram a presença de 4 casos de carcinoma insular de tireóide, e descreveram as seguintes características citológicas:

- a) ausência de necrose no fundo da lâmina, alta celularidade, arranjos arquiteturais em grupos de grandes tireócitos, com troca da posição do núcleo em direção ao centro do agrupamento celular, mostrando padrão folicular e padrão papilar, ou em pequenos ninhos, mostrando um padrão sólido ou trabecular, assemelhando-se às características histológicas. A presença predominante de células isoladas é típica das neoplasias pouco diferenciadas;

b) o citoplasma é pobremente contornado e, quando presente, contém vacúolos positivos para tireoglobulina;

c) o núcleo não apresenta variação proeminente de forma ou tamanho, o que foi observado em apenas um caso deste estudo. É possível, ainda, ser clivado e com presença de inclusões nucleares. A cromatina é fina ou grosseiramente granular e ocasionalmente apresenta nucléolo.

Em referência aos carcinomas pobremente diferenciados, KINI (1996) relatou as seguintes características: hipercelularidade com pouco ou nenhum colóide, alta relação núcleo/citoplasmática, anisocariose e atipia nuclear, incluindo hipercromasia e cromatina grosseira, figuras de mitose e necrose em menor frequência, células separadas ou em sincício, agregados irregulares de células, com troca na posição do núcleo (apresentando padrão sólido ou trabecular), grupos arredondados de células e microfolículos pobremente formados.

Considerando a avaliação de uma série de 10 pacientes portadores de carcinoma anaplásico de grandes células, e 5 pequenas células, LOWHAGEN e SPRENGER (1974) descreveram as seguintes características citológicas:

a) carcinoma anaplásico de grandes células - é composto por células gigantes anaplásicas, com presença de necrose e células inflamatórias, tornando-se necessário, às vezes, fazer diagnóstico diferencial com tireoidites supurativas agudas. Foi observada marcante variação no tamanho e forma das células, com núcleo, presença de figuras de mitose em três casos, em todos eles o citoplasma apresentava contornos indistintos:

b) Os núcleos têm formas bizarras, são largos e com excesso de cromatina;

c) Os nucléolos são múltiplos e irregulares, as inclusões citoplasmáticas são frequentes, e as figuras de mitose podem estar presentes;

d) O citoplasma é vacuolado ou denso, assemelhando-se ao das células escamosas ou de Hürthle.

### **2.5.5 Citopatologia no Carcinoma Medular de Tireóide**

Em relação ao carcinoma medular de tireóide (CMT), em uma das primeiras séries sobre citologia, nessa neoplasia, LOWHAGEN e SPRENGER (1974) relataram as seguintes observações: o padrão dominante, em 5 pacientes portadores de carcinoma medular, foi de células dispersas em todos os casos; a presença de material fixado denso e amorfo, que considerou como amilóide, foi observada em 6 casos; os núcleos apresentaram grande

variação de tamanho, sendo, aproximadamente, redondos ou ovais. Foi observado aumento do nucléolo em um caso. O contorno citoplasmático era indistinguível em 7 casos; e em 6 casos, foram vistas granulações vermelhas.

Avaliando uma amostra de 18 pacientes portadores de carcinoma medular de tireóide, ZEPA et al. (1985) discutiram sobre as características citopatológicas do CMT. Segundo os autores, o critério geralmente mais aceito no diagnóstico citopatológico do CMT é a presença de células dispersas em padrão poligonal, em fuso ou semelhantes a células carcinóides com grânulos citoplasmáticos vermelhos e amilóide. O padrão disperso foi o mais freqüente na referida série. Nesse estudo, um padrão coeso foi observado em 2 casos e os 6 casos remanescentes mostraram um padrão misto. Apesar do tipo de célula observado na citopatologia ser poligonal, em fuso ou tipo carcinóide, na experiência desses autores foram observados dois tipos ou mais de células na mesma citopatologia.

Segundo KINI (1996), células poligonais apresentam uma semelhança superficial com células de Hürthle. Nos casos avaliados por Zepa, a distinção entre os dois casos sempre foi possível, pois o citoplasma das células de Hürthle é mais denso, mais granular e melhor diferenciado que o citoplasma das células do CMT.

Por vezes, células difusas e alongadas assemelham-se fortemente a fibroblastos no CMT, o que pode levar a um diagnóstico incorreto de fibrossarcoma diferenciado originário, do fascia pré-tireoideano (ZEPA et al., 1985).

Em uma amostra de 38 pacientes portadores de CMT, estudados com citologia e imunohistoquímica, BOSE et al. (1991) relataram as seguintes características citomorfológicas:

- a) tipo celular - foram observados quatro tipos de células no seu estudo: célula plasmocitóide, que consiste de células com núcleo excêntrico e citoplasma bem definido; células pequenas e redondas, com núcleo vesicular e citoplasma escasso; células em fuso com núcleo alongado; células largas, com moderado a abundante citoplasma. No mencionado estudo, o padrão predominante foi o plasmocitóide;
- b) amilóide - observado em 31 casos (81%) desse grupo;
- c) grânulos citoplasmáticos vermelhos - foram demonstrados com a coloração MGG em todos os casos, embora com percentagem de grânulos variáveis, por célula;
- d) pseudo-inclusão nuclear - estavam presentes em 58% dos casos.

STRONG e GARCI (1990) relataram um caso de adenoma trabecular hialinizante, no qual a análise citológica compatível com neoplasia benigna foi conflitante com o laudo da

congelamento do CMT, sendo necessário a M.E e imunohistoquímica para estabelecer o diagnóstico. Os autores enfatizaram a dificuldade do diagnóstico diferencial nestes casos e a utilidade da PAAF.

A respeito das características citológicas do CMT, KINI (1996) fez também as seguintes considerações:

- a) padrão celular - composto por células isoladas, em grupos de células soltas ou fragmentos de tecidos tipo sincicial, com padrão pleomórfico ou monomórfico;
- b) células - podem ser redondas, ovais e plasmocitóides, cubóides, triangulares, poligonais ou em forma de raqueta, e apresentam tamanho variado;
- c) núcleos - são ovais, ou em forma de charuto, ocasionalmente multilobulados, gigantes e bizarros, sempre excêntricos e bi ou multinucleados, comumente. A cromatina é grosseiramente granular, e o núcleo é inconsistente. Inclusões citoplasmáticas intranucleares podem ser encontradas;
- d) citoplasma - pálido, fibrilar, variável na quantidade, apresenta grânulos de calcitonina, que se coram em róseo, com as misturas tipo Romanowsky.

### **2.5.6 Citopatologia nas Lesões Metastáticas na Tireóide e em Situações Específicas**

Em relação às características citopatológicas das neoplasias metastáticas na tireóide, RIBAKI et al. (1990), em revisão da literatura, referiram que as metástases, na referida glândula, ocorrem em 2 a 17% dos pacientes que morrem de câncer. Os mesmos autores também relataram que o diagnóstico diferencial entre a neoplasia primária e metastática pode ser difícil, especialmente no carcinoma renal de células claras, mas a ausência de coloração das células claras de uma neoplasia desse tipo originária da tireóide, com PAS, consegue ser de grande ajuda no diagnóstico diferencial.

No contexto dos aspectos citopatológicos dos nódulos metastáticos na tireóide SCHIMID et al. (1991) avaliaram 25 mil punções aspirativas por agulha fina, e identificaram 25 casos de metástases na tireóide, o que representou 0,1% do total examinado, com a seguinte distribuição: 8 casos de câncer de rim, 7 de pulmão, 5 de mama, 1 de cérvix uterino, 1 de colo, 1 melanoma, 1 rhabdomiosarcoma, 1 mesotelioma. Na avaliação clínica, em 11 pacientes, o sítio primário era conhecido. Em 5 pacientes, a análise citológica sugeriu a presença de câncer metastático, quando se desconhecia a existência do tumor primário. Em 9 pacientes, o resultado foi positivo para câncer, mas não sugeriu que a neoplasia fosse

metastática. Os autores relataram a dificuldade diagnóstica na ausência de uma história clínica sugestiva, e descreveram as seguintes características, segundo a neoplasia primária:

- a) metástase do adenocarcinoma de mama e rim são indistinguíveis do carcinoma papilífero e folicular de tireóide, necessitando de avaliação complementar com imunohistoquímica e, mesmo assim, nem sempre é possível a distinção;
- b) metástase de carcinoma epidermóide do pulmão e/ou cérvix uterino são factíveis de diagnóstico, com base na presença de células neoplásicas escamosas e ceratinização, uma vez que o carcinoma escamoso primário de tireóide é patologia rara;
- c) metástase de adenocarcinoma de colo - foi possível fazer a suspeita diagnóstica do sítio primário, uma vez que as células formavam estruturas glandulares fechadas que lembravam carcinoma de colo;
- d) no paciente com melanoma, não foi encontrada melanina, mas foram observadas numerosas células com processos citoplasmáticos bipolares e, ocasionalmente, multinucleadas.

Dentro da abordagem das lesões metastáticas na tireóide, CRISTALLINI et al. (1990) ratificaram a utilidade da análise citológica nos casos provenientes de adenocarcinoma de colo, no sistema digestório. Da mesma forma, BISI et al. (1993) relataram a precisão do método nas neoplasias malignas incomuns, incluindo as metastáticas.

Alguns autores, discorrendo a respeito da eficácia citológica obtida com a PAAF em situações específicas, tais como alterações citológicas com a supressão hormonal em pacientes irradiados, no diagnóstico citológico em áreas de bócio endêmico, nos pacientes portadores de cisto tireoglosso, em pacientes com tireóide ectópica e nas gestantes, manifestaram-se favoráveis quanto à sua utilidade.

Neste sentido, nos pacientes submetidos à supressão hormonal, não foram verificadas alterações citológicas que não possibilitassem um diagnóstico diferencial entre patologias benignas e neoplasias malignas (FROST et al., 1995).

Com referência à precisão da PAAF em bócio endêmico, HARACH (1989), avaliando 142 nódulos endêmicos, verificou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 99%.

RANIERI et al. (1996) relataram a importância do diagnóstico pré-operatório dos carcinomas que se desenvolvem em cistos do canal tireoglosso, descrevendo um caso onde o diagnóstico foi feito pela citologia.

Relatando um caso de diagnóstico citopatológico de carcinoma papilífero em uma paciente portadora de tireóide ectópica, JAYARAM et al. (1995) sugeriram a utilidade do

método, nesses casos. Segundo FUKUDA et al. (1991), a PAAF com análise citológica do aspirado é eficaz e pouco invasiva em pacientes gestantes.

Avaliando a citologia em pacientes submetidos à radioterapia, HAMBURGUER (1987) relatou que o método pode ser realizado, nesses casos, sem prejuízo nos resultados.

## **2.6. Resultados da Revisão de Literatura**

Considerando os resultados da análise citológica do material obtido com a PAAF, a maior parte dos autores consultados excluiu, sistematicamente, os resultados insatisfatórios, na avaliação dos resultados, e muitos deles analisam, separadamente, os grupos classificados como neoplasias foliculares e suspeitos. Os índices mais freqüentes avaliados foram: sensibilidade, especificidade, valor de predição (precisão), falso-positivo, falso-negativo, fator preditivo positivo, fator preditivo negativo e percentual de exames inadequados. Outros autores avaliam estes índices por patologia (LA ROSA et al., 1991; CHEN et al., 1995; CHEN et al., 1997).

LOWHAGEN et al. (1981), avaliando os resultados da análise citológica de 1.230 casos de PAAF no Hospital Karolinska, nas décadas de 50 a 70, relataram os seguintes resultados: falso-negativos de 7,7% a 17,7% e falso-positivo de 0 a 0,7%.

VAN HERLE et al. (1982) relataram que, para uma adequada eficiência do método, era necessário um mínimo de 100 a 200 punções para familiarização com o procedimento, e não menos que dez por semana. Vários autores conseguiram reproduzir os resultados desses autores, sem observar tal recomendação (HAMBERGER et al., 1982; ARNOLD et al., 1987).

RAMACCIOTTI et al. (1984), analisando os resultados da análise citológica em 111 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, obtiveram um percentual de 9,5% de falso-negativo (FN) e 24% de falso-positivo (FP).

HARSOULIS et al. (1986), avaliando 213 pacientes com lesões tireoideanas através da análise citológica do material obtido com a PAAF, submetidos a tratamento cirúrgico, relataram os seguintes resultados: sensibilidade de 89,2%, especificidade de 95,4%, FN de 2,6%, FP de 17,5% e precisão de 94%.

HAWKINS et al. (1987), avaliando os resultados da análise citológica obtidos através da PAAF, em 415 pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico, obtiveram uma sensibilidade de 86,3% e especificidade de 95,3%.

ARNOLD et al. (1987), avaliando 155 pacientes portadores de nódulos de tireóide de análise citológica obtida com a PAAF, obtiveram os seguintes índices: sensibilidade de 100%, especificidade de 47,4% e precisão de 73%.

AGGARWAL et al. (1989), avaliando 36 pacientes portadores de nódulos tireoideanos, submetidos a tratamento cirúrgico, com prévia análise da citologia obtida com PAAF, alcançaram os seguintes resultados: sensibilidade de 95,4% ou 68%, caso fossem considerados ou não os suspeitos como malignos; a especificidade foi de 100%, com FN de 10% e FP de 5%.

Analisando os resultados da citologia obtidos por PAAF em 2.433 nódulos presentes em 1.976 pacientes, dos quais 257 foram confirmados histologicamente, no período de 1982 a 1987, ALTAVILA et al. (1990) obtiveram os seguintes resultados: sensibilidade de 71,43%, especificidade de 199%, precisão de 95,9%, falso negativo 8%, fator preditivo positivo de 100%, fator preditivo negativo de 94,4%, sem registros de casos falso-positivos.

Considerando a análise de uma amostra com 4.609 pacientes portadores de 5.605 nódulos de tireóide, que foram submetidos a PAAF, e com posterior confirmação histológica de 827 nódulos, LA ROSA et al (1990) obtiveram a seguinte distribuição dos resultados citológicos:

- a) malignos, 3,42%;
- b) lesões foliculares provavelmente malignas, 1,97% (nessa categoria, foram incluídos os pacientes portadores de lesões foliculares, com forte suspeita de carcinoma de tireóide, os adenomas atípicos e neoplasias de células de Hürthle);
- c) lesões foliculares provavelmente benignas, 15,38%;
- d) lesões benignas, 73,48%

Em referência às citologias inadequadas, LA ROSA et al (1990) relataram que 442 foram assim consideradas, das quais 159 foram repuncionadas e 118 resultaram em adequadas, totalizando, portanto, 332 inadequadas, o que representa um percentual de 5,74%. Foram obtidos os seguintes índices: sensibilidade de 97,8%, especificidade de 97,7% e valor de predição de 97,7%, incluindo os casos considerados positivos e negativos para câncer. As lesões foliculares consideradas provavelmente neoplasias malignas, altamente suspeitas (adenomas atípicos e neoplasia de Hürthle) e provavelmente benignas, apresentaram os

seguintes percentuais de câncer: 90% e 10%, respectivamente. Analisando, separadamente, o valor de predição conforme o tipo histológico, os autores verificaram um elevado grau de precisão nas lesões benignas e nos carcinomas anaplásicos e papilíferos, sendo menor nos carcinomas medular e folicular.

Avaliando 137 pacientes submetidos a PAAF, com posterior cirurgia, IRISH et al. (1992) relataram um valor de predição nas patologias benignas ou nódulos hiperplásicos e adenomas foliculares de 87% e 89%, respectivamente. No carcinoma papilífero e folicular, a precisão foi de 83% e 63%, respectivamente, refletindo a inabilidade da PAAF no diagnóstico do câncer folicular. Analisando a amostra de uma forma global, os índices foram: precisão de 81%, sensibilidade de 74%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 88%, valor preditivo negativo de 75%, falso-positivo de 5% e falso-negativo de 14%.

Relatando os resultados de sete grandes séries em um total de 18.183 casos, GHARIB (1994) observou os seguintes índices: a sensibilidade variou de 65 a 98% (média de 83%), a especificidade variou de 65 a 98% (média de 92%), o valor de predição aproximou-se de 95%, os falso-negativos variaram de 1 a 11% (média de 5%), e os falso-positivos variaram de 0 a 10% (GHARIB, 1994).

Discorrendo sobre a eficácia da PAAF em 57 pacientes com idade de 1 a 18 anos, RAAB et al. (1995) obtiveram uma sensibilidade de 67% e 2% de falso-negativos, quando incluíram como positivos os nódulos suspeitos. Os autores não especificaram outros índices.

SANDERS et al. (1996) avaliaram os resultados da análise citológica em 899 casos de PAAF, em um total de 739 pacientes; 245 (17%) punções resultaram em inadequados, 434 (48%) em benignos, 165 (18%) em suspeitos e 43 (5%) em malignos. Um total de 345 pacientes foi submetido a tratamento cirúrgico, com estudo histológico da peça. Nos pacientes operados, a presença de câncer ocorreu em 118 casos (34%), e em 26% dos pacientes com resultado inadequado. Nos pacientes com nódulos benignos, mas submetidos à cirurgia, em função de suas características clínicas, a incidência de neoplasia maligna foi de 13%, incluindo 6 casos de câncer papilífero ocultos distantes da punção, sem os quais a incidência de falso-negativo diminuía para 8%. Os casos considerados suspeitos associaram-se a uma incidência de neoplasia maligna em torno de 42%, e os interpretados como neoplasias malignas ficaram por volta de 97%. Houve 1 falso-positivo (3%). A sensibilidade foi, portanto, de 92% e a especificidade de 97%. De acordo com estes autores, os índices (sensibilidade e especificidade) dependem de como são considerados os resultados suspeitos e o microcarcinoma. Os microcarcinomas, com frequência estão distantes da patologia



examinada e, por consequência, não são diagnosticados com a PAAF, resultando em falso-negativos.

Na literatura nacional, WARD et al. (1993), relatando a análise dos resultados de 172 pacientes submetidos a cirurgia, obtiveram uma sensibilidade de 87%, especificidade de 74% e precisão de 77%.

GUIMARÃES et al. (1996) compararam os resultados das citologias considerados adequados, com o respectivo resultado do estudo histológico, após cirurgia em 126 pacientes. Os autores obtiveram 62 casos verdadeiramente neoplásicos, 38 negativos confirmados, 4 falso-positivos e 6 falso-negativos, entre os 110 exames considerados adequados. Nesse estudo, foram obtidos os seguintes índices: sensibilidade de 91,2%, especificidade de 90,5%, falso-positivo de 3,6%, falso-negativo de 5,5%, valor preditivo positivo de 93,9%, valor preditivo negativo de 86,4% e precisão de 90,0%. Diante destes dados, os autores consideraram a PAAF um método de excelente precisão na investigação diagnóstica de nódulo de tireóide (GUIMARÃES et al., 1996).

## **2.7 Complicações da Punção**

No que se refere às complicações do método, inúmeros autores relataram a quase inexistente morbidade desse procedimento, sendo mais comumente citadas a equimose e dor local discreta (LOWHAGEN et al., 1981; VAN HERLE et al., 1982; GHARIB, 1994). Com menor frequência, alguns autores citaram a presença de infarto nodular pós-punção, alterações citológicas que podem simular neoplasia e a complicação de implante da neoplasia no trajeto da punção descrita inicialmente por Crile e Vickery. Lesões de nervo laríngeo recorrente, de ducto linfático ou outras, não foram descritas com a PAAF (CRILE & VICKERY, 1952; JAYARAM et al., 1989; ROFAGHA et al., 1989, HALES & HSU, 1990; PANUNZI et al., 1994).

Infarto do nódulo, após punção, é incomum com a PAAF. JAYARAM et al. (1989) descreveram um caso de infarto em um nódulo de tireóide de 3,5cm, após PAAF. A análise citológica mostrou estruturas foliculares, o diagnóstico foi de neoplasia folicular, a paciente foi operada três meses mais tarde, e o estudo histológico mostrou um nódulo de 3cm de diâmetro completamente infartado, em virtude de necrose coagulativa e estruturas microfoliculares pouco definidas.

Avaliando 54 pacientes, ROFAGHA et al. (1989) observaram a presença de equimose em vários casos. Em outro estudo, incluindo 221 pacientes portadores de nódulo de tireóide, os autores identificaram complicações em 16 pacientes, quais sejam: dor e hipersensibilidade persistentes por vários dias, em 13 casos, inchaço moderado, em 3 casos, hematoma subcutâneo, em 3 e 1 episódio de reação vaso-vagal. Em 1 paciente, o nódulo desapareceu duas semanas após a PAAF.

RAMACCIOTTE et al. (1984) avaliaram 221 pacientes, e relataram uma incidência de regressão dos nódulos, em 1,19% dos casos. Alguns autores acreditam que o infarto hemorrágico pode ser secundário à trombose da artéria nutridora do nódulo. ROFAGHA et al. (1989) defenderam a necessidade de um estudo, contemplando todos os fatores porventura relacionados a essa complicação, quais sejam: número de punções, tempo entre a punção e a cirurgia, tipo e tamanho do nódulo e sexo do paciente.

Relatando várias séries, totalizando 18.183 casos, GHARIB (1994) não observou nenhum registro de complicações importantes.

HALES et al. (1990) e PANUNZI et al. (1994), em referência a um possível implante de neoplasia maligna, após a PAAF, observaram apenas dois casos, um em cada relato.

LOPEZ et al. (1996) relataram um caso onde a interpretação histológica no pós-operatório foi prejudicada pela PAAF. Os autores observaram a presença de alterações no padrão arquitetural, com cistos, fibrose e estruturas papilares, sugerindo o diagnóstico de um microcarcinoma papilífero. Não foram encontrados, entretanto, corpos psammomatosos ou pseudo-inclusões no estudo histológico, o que possibilitou ao patologista atribuir estas alterações como conseqüentes a PAAF.

Na literatura nacional, GUIMARÃES et al. (1996), avaliando 915 punções em 785 pacientes, relataram apenas um caso de infecção no local da punção, facilmente tratado com o uso de antibióticos.

## **2.8 Fatores de Risco para Presença de Câncer**

Apesar da alta prevalência das lesões nodulares de tireóide, a incidência anual de câncer, nessa glândula, está em torno de 0,004% (SILVERBERG & LUBERA, 1989). Não foram poucos os autores que, objetivando selecionar os pacientes com maior risco de apresentar neoplasia maligna, estudaram os prováveis fatores de risco.

Neste contexto, no que diz respeito ao estudo dos fatores de risco e sua associação com a presença de câncer no nódulo de tireóide, várias divergências foram observadas, mesmo nos relatos mais recentes. Os fatores de risco mais estudados foram: idade, sexo, relato de irradiação prévia (com iodo radioativo ou radioterapia ionizante), número e tamanho dos nódulos, presença de disfagia, linfadenopatia cervical, dispnéia ou rouquidão no paciente, presença de crescimento rápido, de fixação a estruturas adjacentes ou de consistência endurecida do nódulo e, menos frequentemente, o aumento do risco na tireoidite de Hashimoto, doença de Basedow-Graves, em pacientes com alterações genéticas (SHAHA et al., 1985; BELFIORE et al., 1992; HOLMES et al., 1977; WOEBER, 1995; PIRAINO et al., 1996).

Discutindo o aumento na incidência de neoplasia maligna em pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto, HOLMES et al., (1977, avaliando 60 pacientes portadores dessa patologia submetidos a tratamento cirúrgico, relataram 2 casos de carcinomas papilíferos (3,3%) e 3 de linfoma (5%), totalizando um percentual de 8,3% de patologias malignas nesses pacientes. Nesse sentido, OTT et al. (1985), analisando uma amostra de 146 pacientes operados com nódulos frios, portadores da patologia em questão, observaram uma incidência de câncer em 32% dos casos. Da mesma forma, TAKASHIMA et al. (1992) relataram um alto percentual de associação entre linfomas de tireóide e tireoidite de Hashimoto.

Discorrendo sobre o risco de câncer nos pacientes submetidos a radioterapia na área cervical, WELCH et al. (1975) e FAVUS et al. (1976) relataram um aumento na incidência de câncer de tireóide nos pacientes submetidos a esta forma de tratamento. Contudo, CRILE et al. (1979), apesar da concordância com essa maior incidência, informaram que o fato ocorre tanto para nódulos benignos como malignos, ficando mantidos, dessa forma, os percentuais de neoplasia maligna observados na população geral. SAKO (1991) ratificou o aumento da incidência de câncer em crianças expostas a esta forma de radiação na área cervical.

A relação entre o tratamento com iodo radioativo e o aumento da incidência de câncer de tireóide é controversa. No estudo multicêntrico feito por DOBYNS et al. (1975), foram avaliados 21.714 pacientes tratados com iodo radioativo. Durante as primeiras duas décadas depois do tratamento, foram observadas apenas 10 neoplasias malignas, dentre as quais 5 carcinomas anaplásicos. A conclusão desse estudo multicêntrico foi a de que o

tratamento com iodo radioativo aumentou o número de adenomas, mas não aumentou a incidência de neoplasia maligna.

Nesse sentido, HOLM et al. (1980), avaliando 2.727 pacientes submetidos ao mesmo tratamento, entre 1951 e 1965, identificaram somente 4 casos de câncer de tireóide, em um período médio de acompanhamento de 13 anos. Baseados nesses dados chegaram à conclusão de que, na primeira década, o tratamento com iodo radioativo não promove aumento no risco de desenvolvimento de câncer, sendo necessária, no entanto, uma observação mais longa dos pacientes, para determinar se a incidência de câncer poderia aumentar nas décadas seguintes.

Posteriormente, HOLM et al. (1991) ratificaram que não existia nenhuma evidência, até aquele momento, do aumento da incidência de câncer em pacientes submetidos a tratamento com iodo radioativo.

Não obstante, após o acidente radioativo ocorrido na usina de Chernobyl, em Belarus, BAVERSTOCK et al. (1992) relataram uma alta incidência de câncer de tireóide em crianças contaminadas com esse elemento. TEZELMAN et al., 1994, analisando os resultados de 373 pacientes portadores de doença de Basedow-Graves, submetidos a tratamento com iodo radioativo, relataram que 7 (1,9%) foram submetidos a tratamento cirúrgico por câncer. Um terço destes pacientes apresentou um período de latência superior a duas décadas, até o aparecimento da neoplasia maligna. Verificou-se, ainda, maior agressividade e estágios mais avançados, nesses casos (TEZELMAN et al., 1994).

Avaliando 5.637 pacientes portadores de um ou mais nódulos frios de tireóide, BELFIORE et al. (1992) procuraram associar a presença de neoplasia maligna aos seguintes dados: oferta de iodo na dieta, sexo, idade e presença de múltiplos nódulos. Nesse estudo, a incidência global de neoplasia maligna foi baixa (4,6%), muito embora tenha sido possível identificar os grupos de maior risco com base nos fatores pesquisados.

Dentro desse contexto, no que se refere à oferta de iodo, a avaliação demonstrou uma possibilidade de neoplasia maligna mais alta no grupo de pacientes provenientes de áreas suficientes em iodo, em uma proporção de 5,3% *versus* 2,7%, diferença essa que apresentou significância em uma análise de regressão logística. A distribuição, segundo o tipo de neoplasia, também foi diferente: os carcinomas foliculares e anaplásicos foram mais frequentes em pacientes oriundos de regiões deficientes em iodo (BELFIORE et al., 1992).

Analisando os riscos da presença de neoplasia maligna em relação ao sexo, na amostra citada anteriormente, os autores relataram maior probabilidade de câncer em

pacientes do sexo masculino, em uma proporção de 8,2% *versus* 4,2%, sendo significativa do ponto de vista estatístico (BELFIORE et al., 1992).

A respeito da idade dos pacientes e a respectiva probabilidade do nódulo ser maligno, foi relatada menor incidência de câncer (2,9%) no grupo de pacientes de 31 a 40 anos, aumentando para 6,5% no grupo de pacientes abaixo de 20 anos de idade, e chegando a 16,4%, no grupo com idade superior a 70 anos, apresentando, esses dados, significância na natureza estatística. No que se refere à distribuição das neoplasias, segundo a idade dos pacientes, os carcinomas anaplásicos foram mais frequentes nas faixas etárias mais elevadas (BELFIORE et al., 1992).

Quanto ao estudo da relação entre o número de nódulos e a presença de neoplasia maligna, BELFIORE et al.(1992) analisaram 4.485 pacientes com nódulos solitários e 1.152 pacientes com nódulos múltiplos. Nesse estudo, foi verificada uma taxa similar de câncer, nos dois grupos, quando os pacientes, oriundos de áreas suficientes e deficientes em iodo, eram estudados separadamente.

Ainda com relação aos fatores de risco no nódulo de tireóide, PALADINES et al. (1993), avaliando 1.028 pacientes portadores de nódulos na referida glândula, dos quais 22% eram câncer, relataram que a incidência de câncer foi mais alta no sexo masculino, em uma proporção de 33% para 20,1%. Quanto à presença de consistência dura do nódulo e a sua correlação com câncer, os autores referiram um percentual de 82% de nódulos duros, no grupo de pacientes portadores de câncer, enquanto nos pacientes com doença benigna, apenas 53,3% apresentavam essa característica. Apesar da análise estatística desses resultados não apresentar significância, os autores enfatizaram a necessidade de considerá-los, junto a outros dados clínicos e citopatológicos, para melhor efetividade na determinação da indicação cirúrgica.

Quanto a um aumento do risco de neoplasia maligna, na faixa etária abaixo de 20 anos, RAAB et al. (1994), em uma análise de 57 pacientes com idade variando de 1 a 18 anos e idade média de 13,1 anos, observaram a presença de câncer em 18% dos casos. RALISSON et. al.(1975) avaliaram crianças de 11 a 14 anos, estudantes de Utah, Arizona e Nevada, quando detectaram nódulos tireoideanos, clinicamente, em 1,8% destas crianças, com, um percentual de presença de câncer de 2%. Estes autores acreditam que os altos percentuais de câncer nesta faixa etária, descritos na literatura, são resultantes de amostras selecionadas, não havendo confirmação, no entanto, quando é procedido um estudo populacional com maior amplitude.

Em referência ao risco de câncer em pacientes portadores de doença de Basedow-Graves, MAZZAFERRI (1994), avaliando 31.190 pacientes portadores da referida patologia, observou um percentual de nódulos palpáveis em 15,8%, nos quais a presença de câncer foi observada em 46% destes casos. PIRAINO et al. (1995) analisaram 6 pacientes que desenvolveram neoplasia maligna, nessas circunstâncias. Referidos autores questionam o conceito tradicional, segundo o qual câncer de tireóide ocorre, excepcionalmente, em pacientes portadores desta patologia e sugerem que os mesmos, quando apresentarem nódulos na tireóide, sejam considerados suspeitos de portar câncer, devendo a palpação ser cuidadosa, inclusive recorrendo a técnicas complementares, caso o exame físico dê margem a alguma dúvida.

### **3. PACIENTES E MÉTODO**

Para efetivação do presente estudo, foram avaliados 66 pacientes, no período de março de 1993 a julho de 1997, portadores de nódulos tireoideanos, manuseados por cirurgiões e clínicos endocrinologistas dos Departamentos de Cirurgia e de Medicina Clínica, respectivamente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Brasil. Os pacientes foram submetidos a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), análise citopatológica do material obtido na punção, com posterior tratamento cirúrgico e estudo histológico definitivo da peça cirúrgica.

#### **3.1 Avaliação Clínica**

Para cada paciente estudado, foram coletados e registrados, em ficha individual elaborada para tal finalidade, os dados necessários a sua identificação (nome, idade, sexo, número do prontuário, data de nascimento, endereço e telefone), além de outros considerados de relevância para o presente estudo, agrupados nos seguintes conjuntos:

- a) antecedentes pessoais, história de irradiação prévia, história familiar de câncer, tempo de existência do nódulo (ou nódulos), velocidade de crescimento do nódulo;
- b) sintomas locais - dor, disfagia, dispnéia, rouquidão – relacionados ao nódulo;
- c) sintomas sistêmicos - alterações funcionais da glândula (hiper e hipotireoidismo);
- d) exame físico - os pacientes foram submetidos a um exame físico completo, com enfoque na área cervical, ressaltando a presença dos seguintes dados: consistência (dura, elástica, cística), tamanho, fixação às estruturas adjacentes e presença de irregularidade do nódulo e linfonodos homolaterais ao nódulo em que se fizeram precisas a localização e as características;

#### **3.2 Avaliação Laboratorial e por Imagem**

Foram realizados os seguintes exames:

- a) exames de rotina - todos os pacientes foram submetidos a exames de sangue (hemograma, glicose, uréia, creatinina, coagulograma), radiografia de tórax e eletrocardiograma;

- b) anticorpos antitireoideanos – a dosagem dos anticorpos (antimicrosomial e antitireoglobulina) não foi realizada, rotineiramente, em todos os pacientes;
- c) triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4) e tireotropina (TSH) foram realizados, de rotina;
- d) cintilografia - o método foi indicado nos pacientes que apresentavam nódulos sólidos e que, mesmo com a correlação clínico-citopatológica, persistiam dúvidas em relação à conduta terapêutica, bem como nos pacientes com quadro clínico e laboratorial de hipertireoidismo. O exame foi realizado no Instituto de Medicina Nuclear de Fortaleza - Ceará, utilizando como isótopo o tecnécio 99;
- e) ultrassonografia - com indicação de rotina, exceto nos pacientes cujo resultado da análise citopatológica realizada antes deste exame foi compatível com neoplasia maligna ou suspeito. Este procedimento foi realizado no Departamento de Radiologia do HUWC, utilizando aparelho de marca “Sterling” transdutor 7,5 mhz.

### **3.3 Punção Aspirativa por Agulha Fina e Citopatologia**

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) seguiu os princípios de LOWHAGEN et al. (1981). Foram puncionados os pacientes com nódulos palpáveis, de acordo com critérios de inclusão, como se segue:

a) critérios de inclusão:

1. pacientes com nódulos tireoideanos palpáveis, únicos, sólidos ou císticos;
2. pacientes com doença tireoideana multinodular com nódulo dominante palpável;

b) critérios de exclusão:

1. pacientes portadores de coagulopatias;
2. nódulos impalpáveis;
3. presença de tireotoxicose.

#### **3.3.1 Material utilizado na Punção**

O material básico utilizado nas punções foi:

- a) seringas descartáveis de 10ml, em número de (03) três unidades;
- b) agulhas descartáveis, 25x6<sup>1</sup> em número de (03) três unidades;



- c) lâminas de vidro esmerilhadas, para microscopia, em número de (03) três a (06) seis unidades;
- d) frascos para lâmina, em número de (02) duas unidades;
- e) álcool a 95%.

O procedimento foi realizado na sala de pequena cirurgia, ou na própria sala do ambulatório (Figura 1).

### **3.3.2 Posição do Paciente**

Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal, com hipertensão da área cervical, ou permaneceram sentados, quando havia impedimento da primeira posição.

### **3.3.3 Antissepsia da Pele**

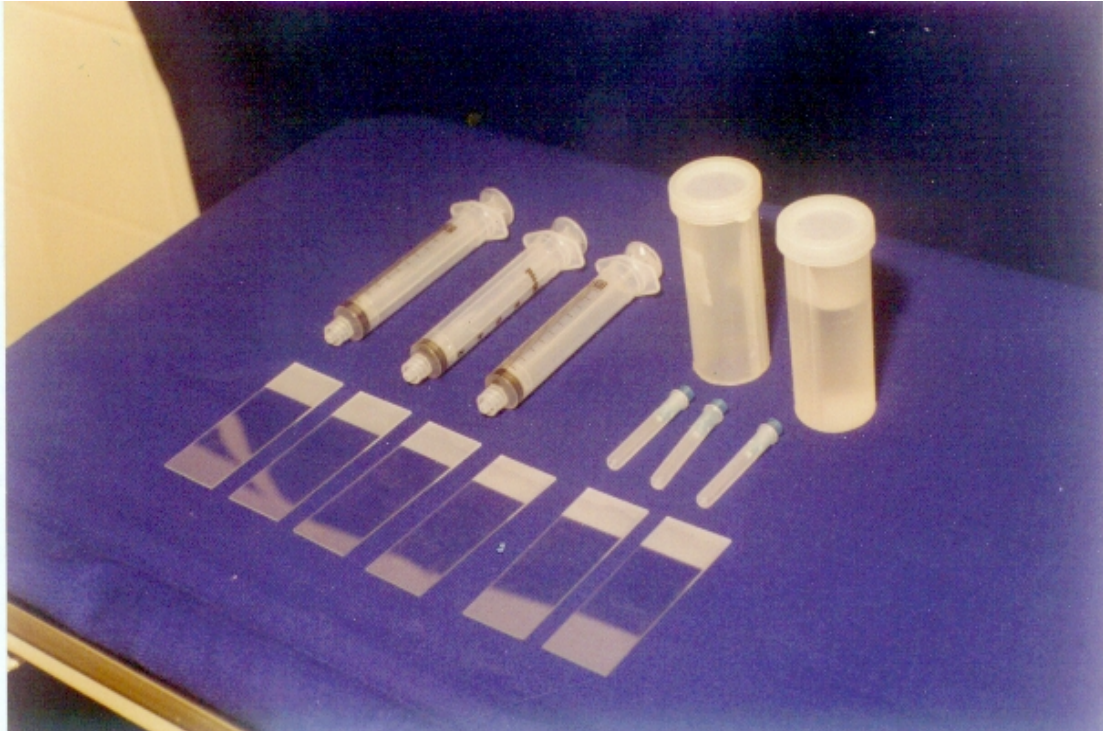
A antissepsia foi realizada utilizando álcool a 95% (Figura 2).

### **3.3.4 Técnica da Punção**

A aspiração foi realizada sem utilização de luvas, com o operador fixando o nódulo entre o indicador e o dedo médio, e direcionando a agulha em sentido oposto ao da artéria carótida e veia jugular, mantendo um vácuo não maior do que o produzido por uma aspiração de (03) três ml, com movimentos repetidos de entrada e saída, em número suficiente para conseguir material adequado, após o que o vácuo era desfeito, retirando-se a agulha (Figura 3). A agulha era recolocada no projetor para facilitar o preparo da lâmina. O procedimento foi repetido em número de (02) duas a (03) três vezes, em pontos distintos do nódulo, e, após cada aspiração, era procedida compressão local por (05) cinco minutos.

---

<sup>1</sup> Escala em mm, 25x6 = 25mm de comprimento por 0,6mm de diâmetro



**Figura 1. Material utilizado na punção**

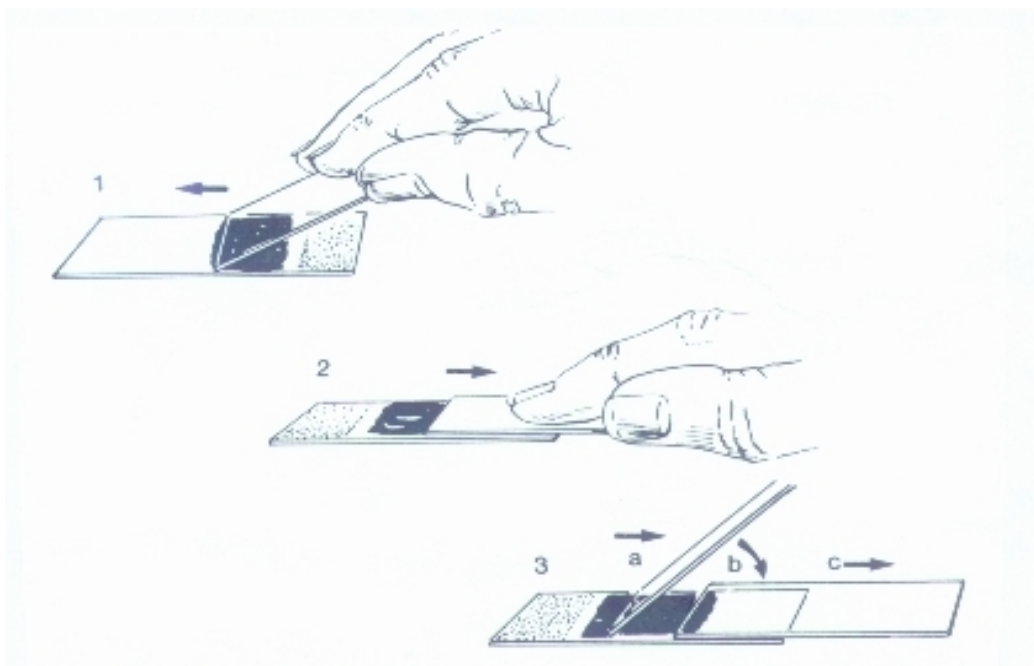


**Figura 2. Antissepsia**



(KINI et al., 1996)

**Figura 3. Técnica da punção**



(KINI et al., 1996)

**Figura 4. Preparo das lâminas**

Caso fosse obtido líquido no procedimento de punção, o material colhido era enviado para centrifugação, com o objetivo de estudo citológico do sobrenadante, ou mesmo análise histológica, na hipótese de apresentar fragmento de tecido. Nova punção era procedida quando, após a aspiração inicial, o nódulo continuava palpável.

### **3.3.5 Preparo das Lâminas**

Os esfregaços foram preparados com outra lâmina, posicionada a 30 graus, segundo padrão convencional (Figura 4). O material utilizado para o preparo das lâminas era proveniente, na maioria das vezes, da própria agulha (Figura 4).

### **3.3.6 Fixação e Coloração do Material Aspirado**

As lâminas foram fixadas a seco e/ou em álcool a 95%, com posterior coloração com MGG e Papanicolau.

### **3.3.7 Avaliação das Complicações da Punção**

Concluídos os procedimentos de punção, as lâminas foram enviadas ao Departamento de Patologia da HUWC-HC, e o paciente foi reavaliado para observar complicações, divididas em precoces e tardias. As complicações precoces, avaliadas imediatamente após a PAAF, foram: punção traqueal, punção carotídea, hematomas, alterações da voz e sangramento. As complicações tardias, avaliadas na consulta ambulatorial subsequente, no prazo máximo de um mês, foram: hematoma, neuropraxia do laríngeo recorrente, dor crônica, processos infecciosos (abscessos, celulites) e lesão do ducto torácico. Possíveis implantes foram avaliados no acompanhamento clínico.

### **3.3.8 Citopatologia**

Os achados citopatológicos foram classificados, de acordo com KINI (1996), nos seguintes grupos: benigno, indeterminado (neoplasia folicular e suspeito), maligno e insatisfatório, conforme os critérios a seguir:

- a) benigno - foram incluídos nesta categoria as tireoidites, os cistos em cujas análises citológicas não foram encontradas células com características neoplásicas, os bócios colóides e nódulos adenomatosos;
- b) indeterminado - incluem as neoplasias foliculares (adenoma folicular e carcinoma folicular) e casos suspeitos, sem definição entre tireoidite e linfoma, além de neoplasias de células oxifílicas, nos casos em que não foi possível descartar carcinoma medular ou papilar;
- c) maligno - nesta categoria, foram incluídos os espécimes citológicos com características tipicamente malignas;
- d) insatisfatório - foram classificados nesta categoria os espécimes com material insuficiente ou inadequado para o estabelecimento do laudo citológico.

A avaliação citopatológica foi realizada por professores do Departamento de Patologia da UFC, com reconhecida experiência em citologia tireoideana.

### **3.4 Cirurgia**

Os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico apresentavam achados citológicos: maligno, suspeito, neoplasia folicular ou resultados benigno ou insatisfatório, mas que apresentavam, na história e exame clínico ou ultrassom fatores de risco para presença de câncer, tais como: crescimento rápido do nódulo, presença de disfagia, rouquidão ou dispnéia relacionados ao nódulo, nódulo duro, linfadenopatia homolateral, microcalcificações no ultrassom. Também foram encaminhados, para cirurgia, os pacientes que no acompanhamento clínico, evoluíram com mudanças na análise citológica para as indicadas anteriormente ou apresentavam algum fator de risco.

Os procedimentos foram realizados pelo grupo de cirurgiões dos Serviços de Cabeça e Pescoço e Cirurgia Geral do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), neste hospital ou em outros da rede privada. Os critérios de extensão do procedimento basearam-se

em achados citopatológicos, clínicos, nos quais foram incluídos dados do exame físico, da história e idade do paciente, na macroscopia e no exame de congelação.

### 3.5 Métodos Estatísticos

Os índices avaliados foram: sensibilidade, especificidade, fator preditivo positivo, fator preditivo negativo, valor de predição (precisão), falso-positivo e falso-negativo.

A análise estatística foi procedida, considerando, no primeiro teste (Teste C1), como positivos os resultados cuja análise citológica era compatível com neoplasia maligna, e negativos, quando os resultados eram compatíveis com patologias benignas. Em segundo teste (Teste C2), considerando positivos os resultados das citologias, malignos e indeterminados (neoplasias foliculares e suspeitos), foram utilizados os seguintes parâmetros:

- a) sensibilidade, testes positivos/(testes positivos+falso-negativos) x 100%;
- b) especificidade, testes negativos/(testes negativos+falso-positivos) x 100%;
- c) valor preditivo positivo, testes positivos/(testes positivos+falso-positivos) x 100%;
- d) valor preditivo negativo, testes negativos/(testes negativos+falso-negativos) x 100%;
- e) valor de predição, número correto de testes classificados como benignos ou malignos/(número total de citologias adequadas) x 100%.

Além da avaliação dos resultados da citologia, foram avaliadas, a associação entre os fatores de risco, incluindo idade e sexo, e a presença de câncer. Os fatores de risco pesquisados foram: crescimento rápido, consistência dura, irregularidade, fixação às estruturas adjacentes, exposição à radioterapia cervical, presença de dispnéia, linfadenopatia homolateral ao nódulo, disfagia ou rouquidão relacionada à compressão traqueal e invasão do nervo laríngeo recorrente, história familiar, nas faixas etárias abaixo de 20 e acima de 60 anos. Foram analisados, também, a correlação entre a função hormonal dos pacientes e o tamanho do nódulo com a presença de câncer na tireóide.

De igual modo, foram avaliadas as correlações entre captação ao isótopo radioativo, o número de nódulos, segundo laudo ultrassonográfico, e a presença de neoplasia maligna.

O exame de congelação foi realizado em 11 nódulos e não obedeceu a critérios pré-estabelecidos. Os resultados desse exame foram analisados quanto à sua importância na decisão

da extensão do procedimento cirúrgico e em relação aos respectivos resultados obtidos com a análise da citopatologia e o resultado definitivo do estudo histológico da peça cirúrgica.

A significância estatística da associação entre os resultados do estudo citopatológico e histológico foi avaliada através do teste de risco, e a presença de malignidade no nódulo foi avaliada com teste exato de Fisher e teste do  $X^2$  de Pearson. Nos fatores de risco, em que a análise estatística demonstrou significância estatística, foi procedida a avaliação da razão de risco.

O programa computacional utilizado foi SPSS, “Word” 7.0<sup>3</sup>, para “Windows”<sup>4</sup>.

---

<sup>2</sup>  $X^2$  – símbolo do teste analítico, conhecido como “qui” quadrado.

<sup>3</sup> Editor de Texto – Microsoft

<sup>4</sup> Sistema Operacional para Computadores PC - Microsoft

## **4. RESULTADOS**

Os resultados apresentados, serão seguidos da respectiva análise estatística. Foram analisados estatisticamente: idade, sexo, presença de crescimento rápido ou consistência dura do nódulo, presença de rouquidão ou linfonodo palpável no paciente, número de nódulos e citologia. Os exames de laboratório, congelação e cintilografia não foram submetidos à análise estatística.

### **4.1 Apresentação dos Fatores de Risco para Presença de Câncer**

Foram estudados 66 pacientes, sendo 63 do sexo feminino (95%) (Tabela 1) (Gráfico 1).

A distribuição dos pacientes, segundo a faixa etária, foi dividida em três grupos, evidenciando que 2 pacientes (3,0%) tinham idade inferior a 20 anos, 58 situavam-se na faixa entre os 20 e 60 anos (87,9%), e 6 superior a 60 anos (9,1%); a média de idade geral dos pacientes foi de 41,4 anos variando de 12 a 72 anos. A idade considerada na análise foi a do momento do diagnóstico clínico (Tabela 2) (Gráfico 2).

Os fatores de risco observados neste estudo foram a presença de crescimento rápido, consistência dura, linfonodo homolateral ao nódulo, rouquidão e a fixação do nódulo a estruturas extraglandulares.

Observou-se a presença de crescimento rápido do nódulo em 8 pacientes (12,1%) (Tabela 3) (Gráfico 4).

A presença de consistência dura no exame físico foi observada em 9 nódulos (13,6%) (Tabela 4) (Gráfico 4).

Neste estudo, foi observada a presença de um linfonodo palpável em 9 pacientes (13,6%) (Tabela 5) (Gráfico 5).



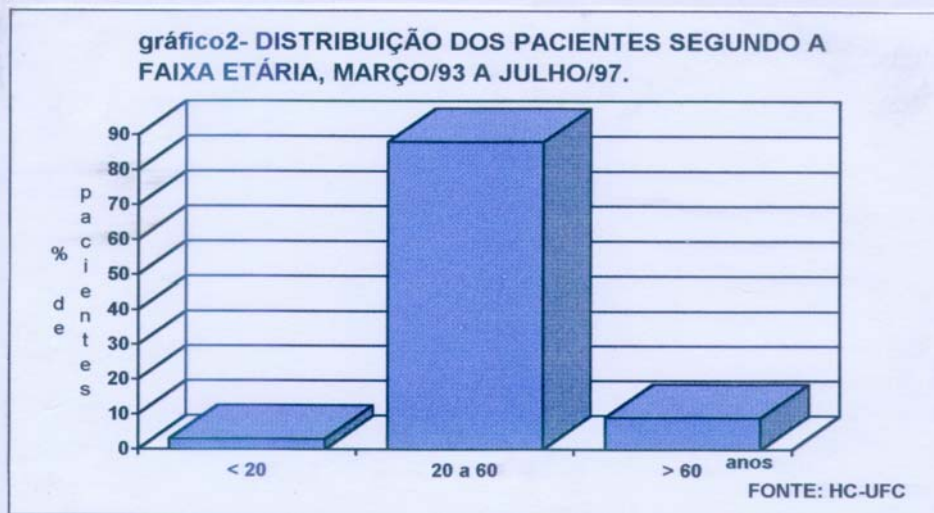
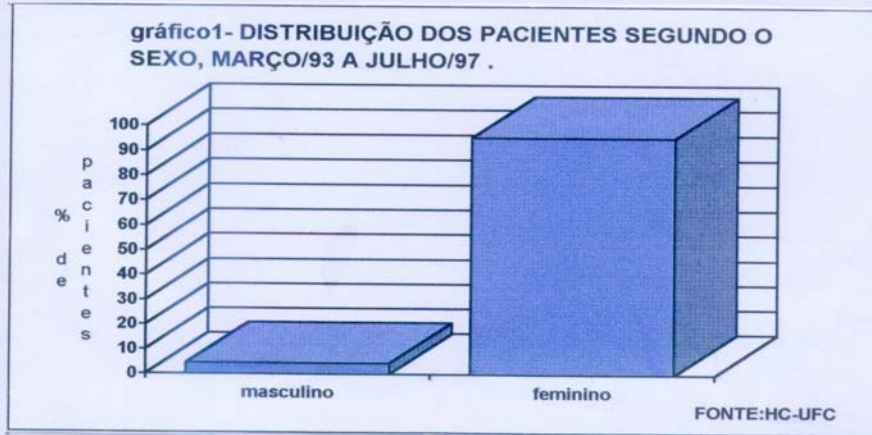


gráfico3- DISTRIBUIÇÃO DOS NÓDULOS SEGUNDO O CRESCIMENTO RÁPIDO, MARÇO/93 A JULHO/97.

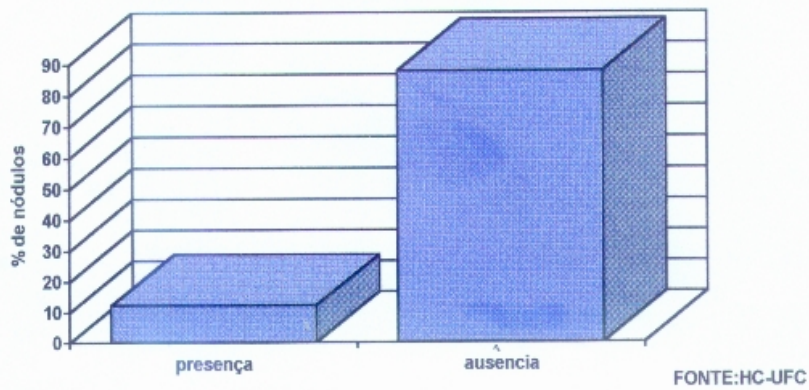
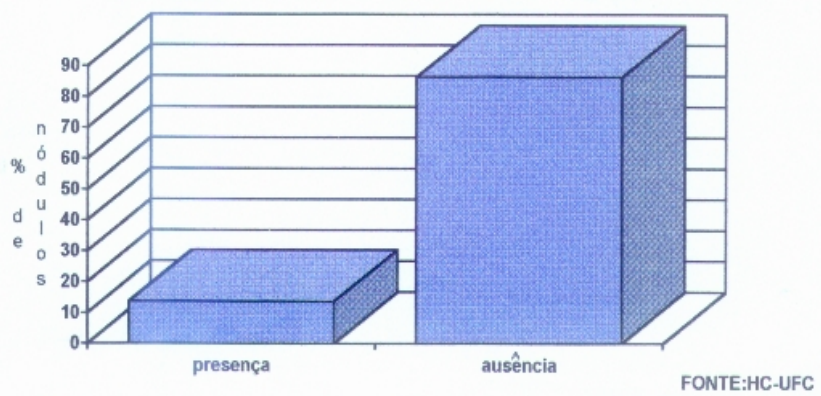
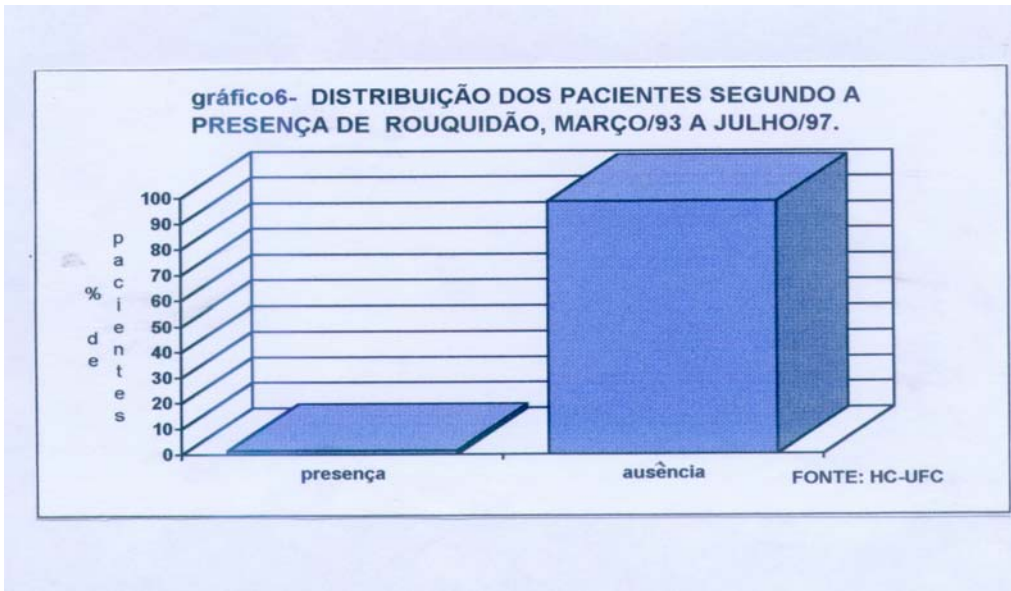
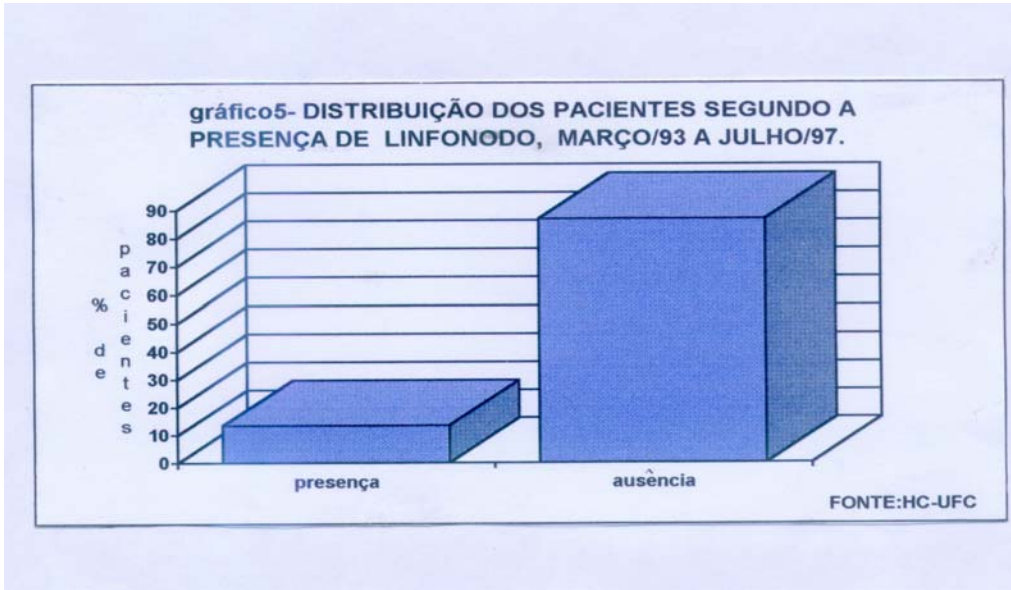


gráfico4- DISTRIBUIÇÃO DOS NÓDULOS SEGUNDO A CONSISTÊNCIA DURA, MARÇO/93 A JULHO/97.





A presença de rouquidão associada ao nódulo foi observada em apenas 1 paciente (1,5%) (Tabela 6) (Gráfico 6).

Em relação à presença de nódulo único ou múltiplo, determinada ultrassonograficamente, 36 pacientes apresentavam nódulos únicos (72%) e 14 nódulos múltiplos (28%) (Tabela 7) (Gráfico 7).

A fixação a estruturas extratireoideanas foi observada em 2 pacientes, ambos com câncer, os dados foram relatados na anatomia patológica, mas não descritos no exame clínico ou de imagem, pelo que deixaram de ser considerados para fins de cálculo estatístico.

#### **4.2. Análise dos Fatores de Risco**

Quanto à análise da idade dos 2 pacientes, com idade inferior a 20 anos (3%), 1 era portador de neoplasia maligna (50%). Dos 6 pacientes com idade superior a 60 anos (9,1%), 4 eram portadores de câncer (66%). Nos 57 pacientes na faixa etária de 20 a 60 anos, 9 apresentavam neoplasia maligna (31%) (Tabela 8 e 10) (Gráfico 8 a 10).

A distribuição dos pacientes, segundo o resultado da patologia, em função do sexo, mostrou que 3 pacientes do sexo masculino (100%) e 19 pacientes do sexo feminino (30,2%) eram portadores de neoplasia maligna. A análise estatística destes resultados mostrou significância (Teste exato de Fisher;  $p=0,034$ ) (Tabela 11) (Gráfico 11).

Quanto à análise dos resultados, segundo estudo histológico, em função da presença ou ausência de crescimento rápido no nódulo, verificou-se que, dos 8 casos nos quais foi observado este fator de risco, 3 (37,5%) eram neoplasias malignas. A análise estatística destes resultados não mostrou significância (Tabela 12) (Gráfico 12).

gráfico7- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO NÚMERO DE NÓDULOS, MARÇO/93 A JULHO/97.

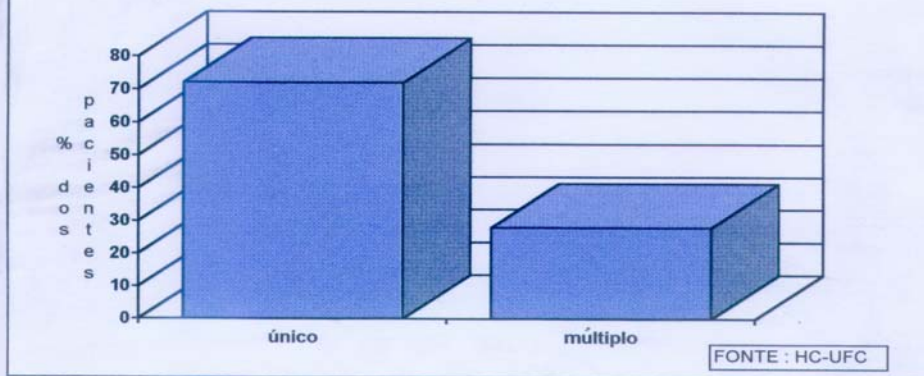
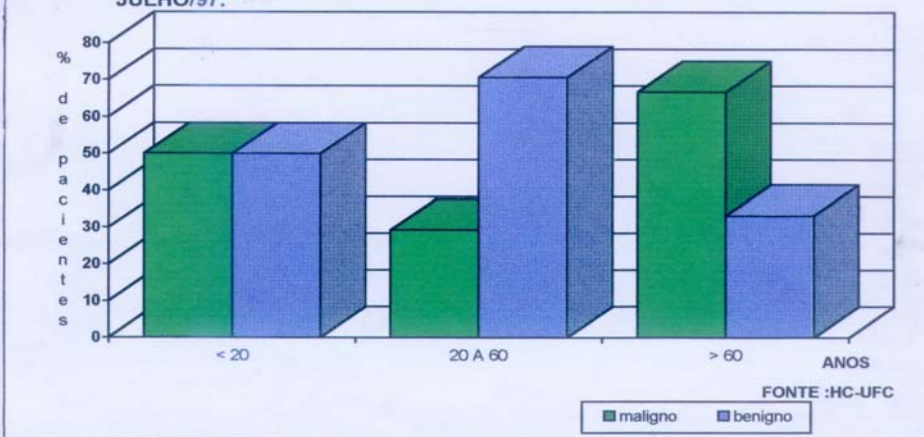
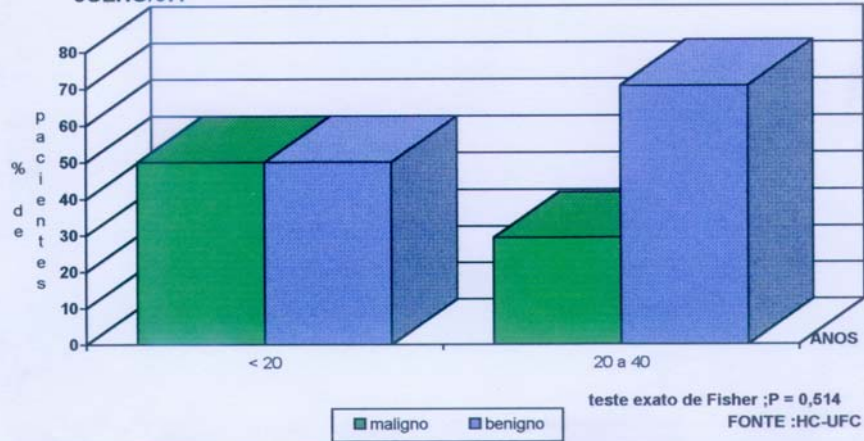


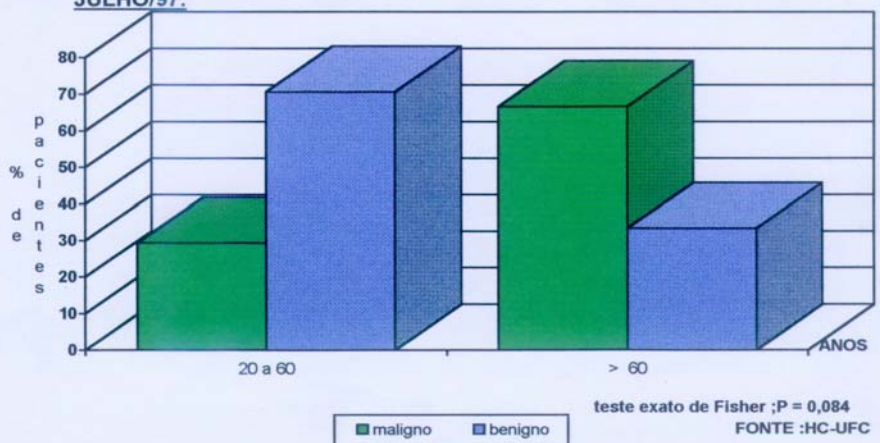
gráfico 8- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DA IDADE - MARÇO/93 A JULHO/97.

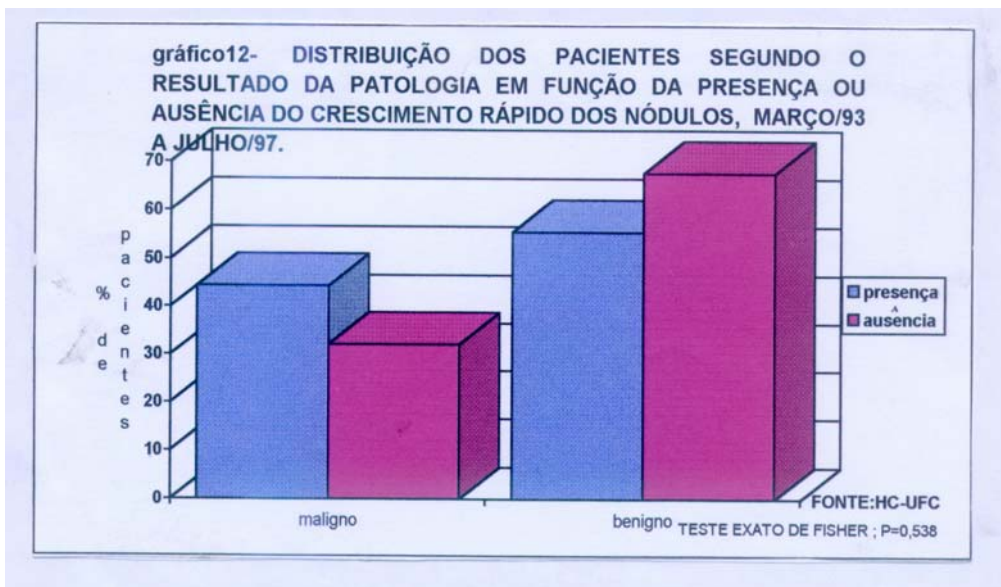
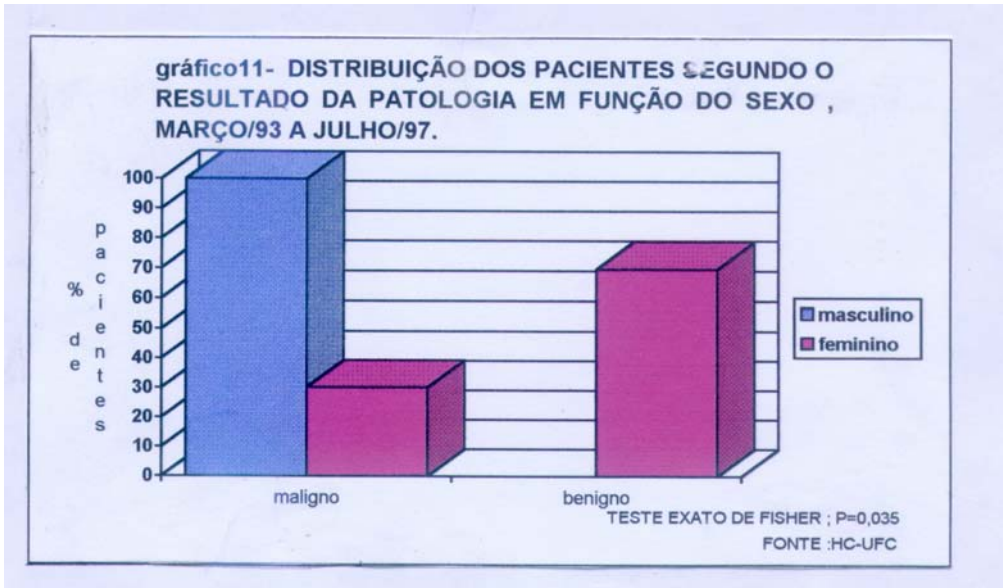


**gráfico 9- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DA IDADE - MARÇO/93 A JULHO/97.**



**gráfico10- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DA IDADE - MARÇO/93 A JULHO/97.**





Em relação aos resultados da histologia, em função da presença ou ausência de consistência dura, dos 9 pacientes nessa condição, 8 apresentavam câncer (88,9%). A avaliação estatística mostrou significância ( $p=0,000$ ) (Tabela 13) (gráfico 13).

A distribuição dos pacientes, segundo o resultado do estudo histológico, em função da presença ou ausência de linfonodos satélites, mostrou que, dos 9 pacientes que apresentavam linfonodos palpáveis, 7 eram portadores de neoplasia maligna (77%). A análise estatística, nesse caso, mostrou significância (Teste exato de Fisher;  $p=0,005$ ) (Tabela 14) (Gráfico 14).

No único paciente que apresentou rouquidão, a análise do estudo histológico mostrou a presença de câncer. Entretanto, a análise estatística da associação entre rouquidão e a presença de câncer não foi significativa (Tabela 15) (Gráfico 15).

A estimativa da razão do risco relativo da presença de neoplasia maligna, em função de cada fator de risco, e cuja distribuição depende do fator, foi feita para aqueles que apresentaram significância, na análise estatística. A presença de um nódulo com consistência dura está associada a uma possibilidade de 3,5 vezes maior da presença de neoplasia maligna do que aqueles com ausência dessa consistência; com um coeficiente de confiança de 95%, esse valor pode atingir um máximo de 5,73 e um mínimo de 2,13. Nos pacientes portadores de linfonodos, o risco aumenta em 2,77 vezes, em relação aos pacientes sem essa condição, podendo atingir um valor máximo de 4,76 e um mínimo de 1,68, com um coeficiente de confiança de 95% (Tabela 16).

### **4.3 Apresentação e Análise dos Resultados do Tamanho do Nódulo**

Os pacientes foram avaliados em função do tamanho dos nódulos, tendo como pilar a anatomia patológica, seguindo-se a ultrassonografia e o exame físico. Nos pacientes portadores de múltiplos nódulos, foi considerado para análise o de maior diâmetro. A divisão dos pacientes em três grupos considerou portadores de nódulos menores de 2cm, de 2 a 4cm e maiores de 4cm.



gráfico13- DISTRIBUIÇÃO DOS NÓDULOS SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE NÓDULOS DUROS, MARÇO/93 A JULHO/97.

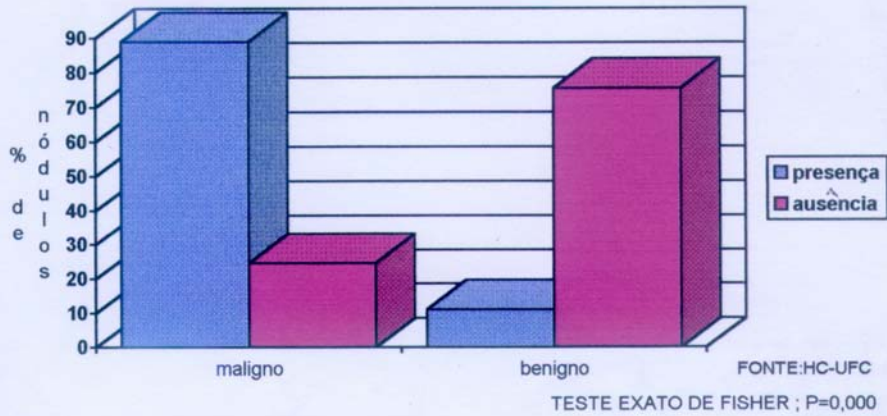


gráfico14- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE LINFONODOS, MARÇO/93 A JULHO/97.

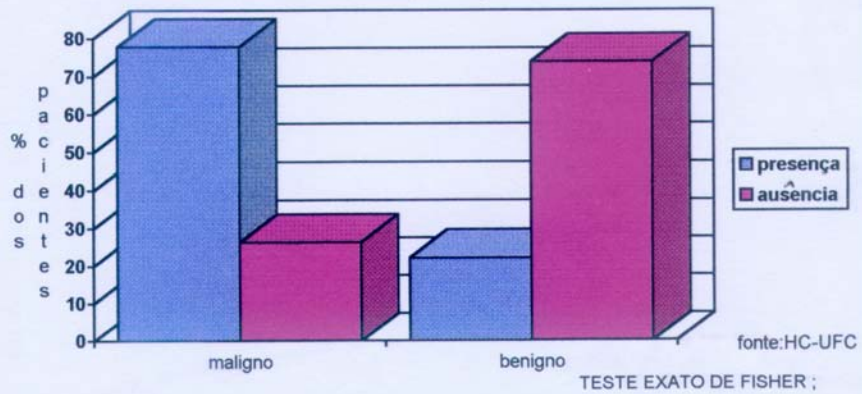


gráfico15- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ROUQUIDÃO, MARÇO/93 A JULHO/97.

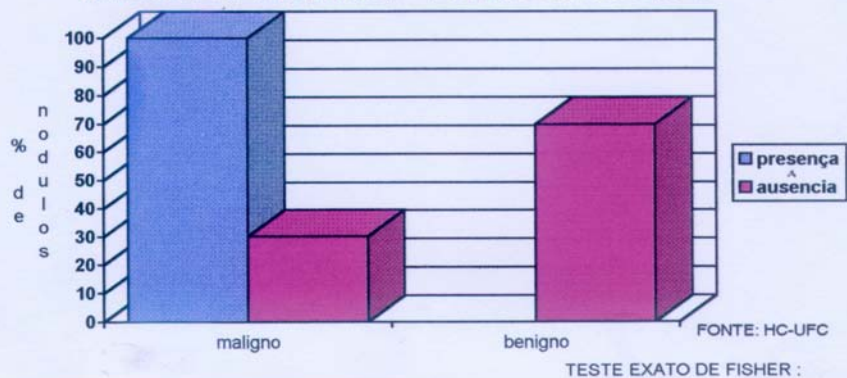
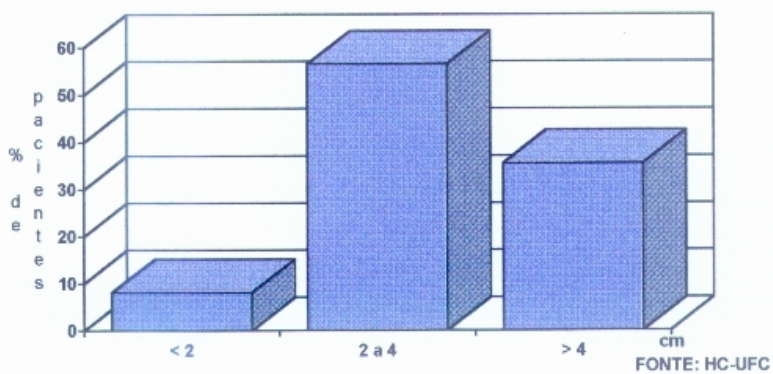


gráfico16- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM FUNÇÃO DO TAMANHO DO NÓDULO- MARÇO/93 A JULHO/97.



A distribuição dos resultados da análise do tamanho do nódulo, mostrou o seguinte: 37 pacientes apresentavam nódulos de 2 a 4 cm (57,8%); 22 nódulos maiores de 4 cm (37,4%); e 5 nódulos menores de 2 cm (7,8%). O tamanho médio dos nódulos, no maior diâmetro, foi de 3,67 cm (Tabela 7) (Gráfico 16).

O resultado da análise entre o tamanho do nódulo e estudo histológico pôs à mostra que 2, dos nódulos menores de 2cm, eram malignos (40%); 13, dos 37 nódulos de 2 a 4cm, eram cânceres (35,1%); 7, dos 22 nódulos maiores de 4cm, eram neoplasias malignas (31,8%) (Tabela 18).

#### **4.4 Apresentação e Análise dos Resultados dos Exames por Imagem**

O exame cintilográfico foi realizado em 23 pacientes. A maior parte dos nódulos era hipocaptante, fato observado em 20 casos (87,0%), dos quais, 6 apresentaram neoplasias (33%); enquanto isso, 2 pacientes com nódulos normocaptantes (8,7%) e 1 com hipercaptante, eram portadores de lesões benignas (4,3%) (Tabela 19) (Gráfico 17).

Já a ultrassonografia foi realizada em 52 pacientes, sendo que em 36 foi observado nódulo único; destes, 13 apresentavam neoplasias malignas (36,1%). Os 12 restantes eram portadores de nódulos múltiplos, tendo sido observada, em 3 deles, a presença de câncer (21,4%). Nos 2 pacientes, com o ultra-som considerado normal, 1 era portador de um adenoma e o outro, cujo laudo ultrassonográfico foi de uma glândula homoganeamente aumentada, era portador de carcinoma papilífero. Três pacientes que apresentavam nódulos císticos eram portadores de lesões benignas (Tabelas 7 e 20) (Gráficos 7 e 18).

Em relação às características ultrassonográficas associadas a um maior risco da presença de câncer, verificou-se que, dos 7 pacientes com nódulos hipocócicos, 5, que eram portadores de nódulos com ecotextura heterogênea, apresentaram lesões benignas. Em 1 caso, o ultrassonografista, de forma contundente, informou tratar-se de neoplasia maligna, posteriormente confirmada no estudo histológico.

gráfico17- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM FUNÇÃO DOS RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA DOS NÓDULOS- MARÇO/93 A JULHO/97.

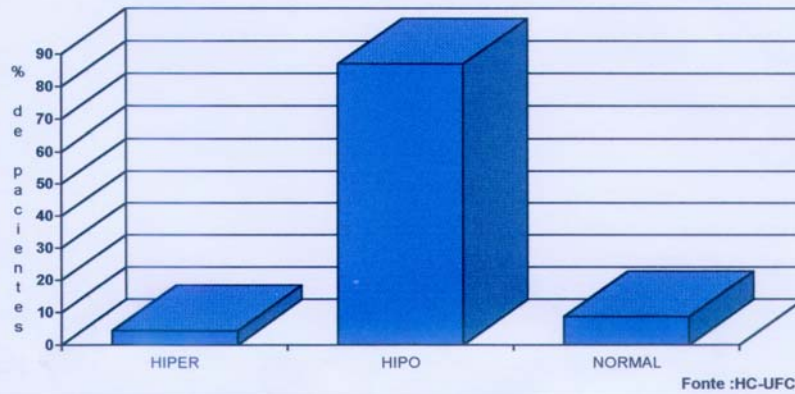
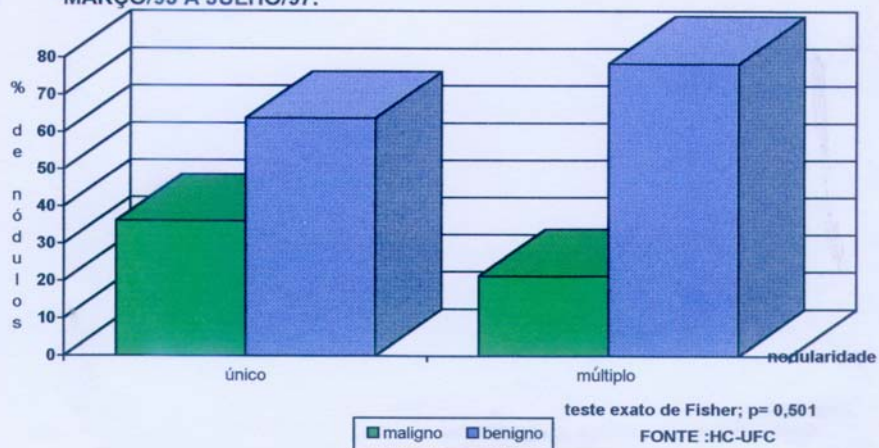


gráfico18- DISTRIBUIÇÃO DOS NÓDULOS SEGUNDO O RESULTADO DA PATOLOGIA EM FUNÇÃO DO NÚMERO DE NÓDULOS - MARÇO/93 A JULHO/97.



No paciente cujo laudo do US foi compatível com câncer, além de serem observadas irregularidades e hipocogenecidade, verificou-se a presença de microcalcificações. Os pacientes com nódulos únicos apresentaram maior incidência de neoplasia maligna. Entretanto, a análise estatística desses resultados não mostrou significância (Teste de Fisher;  $p > 0,05$ ).

#### **4.5. Apresentação e Análise dos Resultados dos Hormônios e Anticorpos**

A sorologia para anticorpos antitireoideanos foi realizada em 16 pacientes, e em apenas quatro resultou positiva. Nesses casos, a presença de tireoidites auto-imunes foi confirmada no estudo histológico.

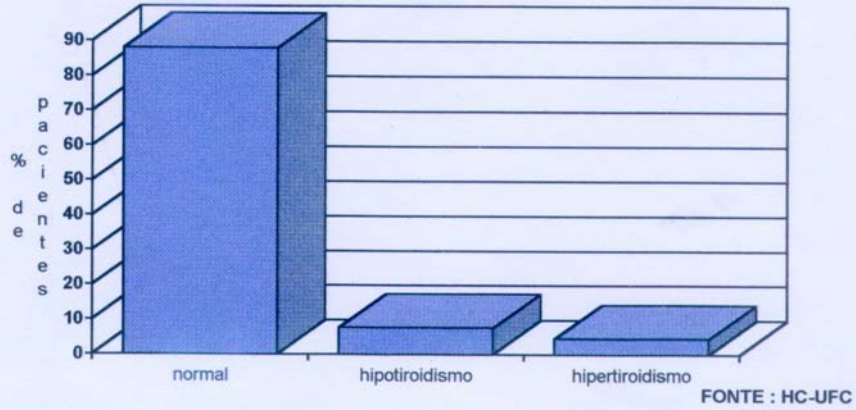
A distribuição dos pacientes, segundo a função hormonal, mostrou que 58 pacientes apresentavam função hormonal normal (87,9%), 4 - hipotireoidismo (6,1%) e os outros 4 - hipertireoidismo (6,1%). Nos 4 pacientes com hipotireoidismo, 2 foram secundários a tratamento cirúrgico prévio, 1 secundário a tireoidite de Hashimoto, e 1 era portador de bócio multinodular (Tabela 21) (Gráfico 19).

A distribuição dos pacientes, segundo o resultado da lesão, em função do padrão hormonal, mostrou que os 4 pacientes com hipertireoidismo apresentavam nódulos benignos. Nos pacientes com hipotireoidismo, 1 apresentava neoplasia maligna (25%), e nos pacientes com função tireoideana normal, 22 eram portadores de câncer (37,9%).

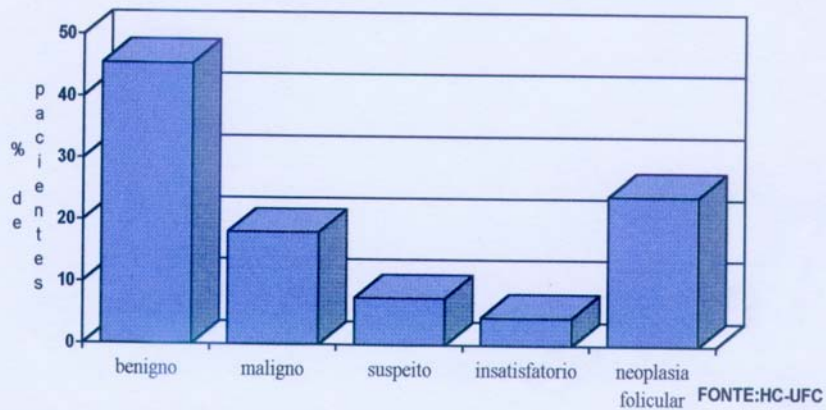
#### **4.6. Apresentação dos Resultados da Citopatologia**

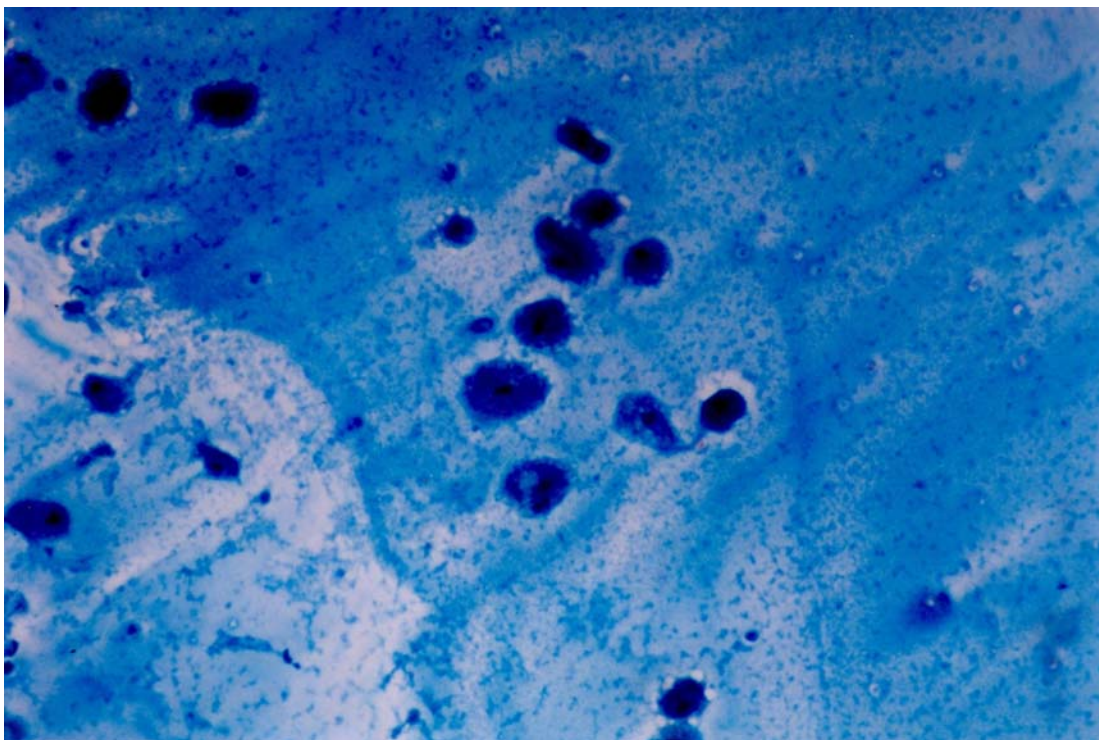
A distribuição, segundo os resultados da análise citopatológica, mostrou que a maioria dos 30 pacientes apresentava nódulos benignos (45,5%), 16, neoplasia folicular (24,2%), 12, neoplasias malignas (18,2%), 5 foram suspeitos para presença de câncer (7,6%) e, em 3 casos (4,5%), a análise citopatológica foi considerada insatisfatória (Tabela 22) (Gráfico 20) (Figuras 5,6,7, e 11).

**gráfico19- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A FUNÇÃO HORMONAL- MARÇO/93 A JULHO/97.**

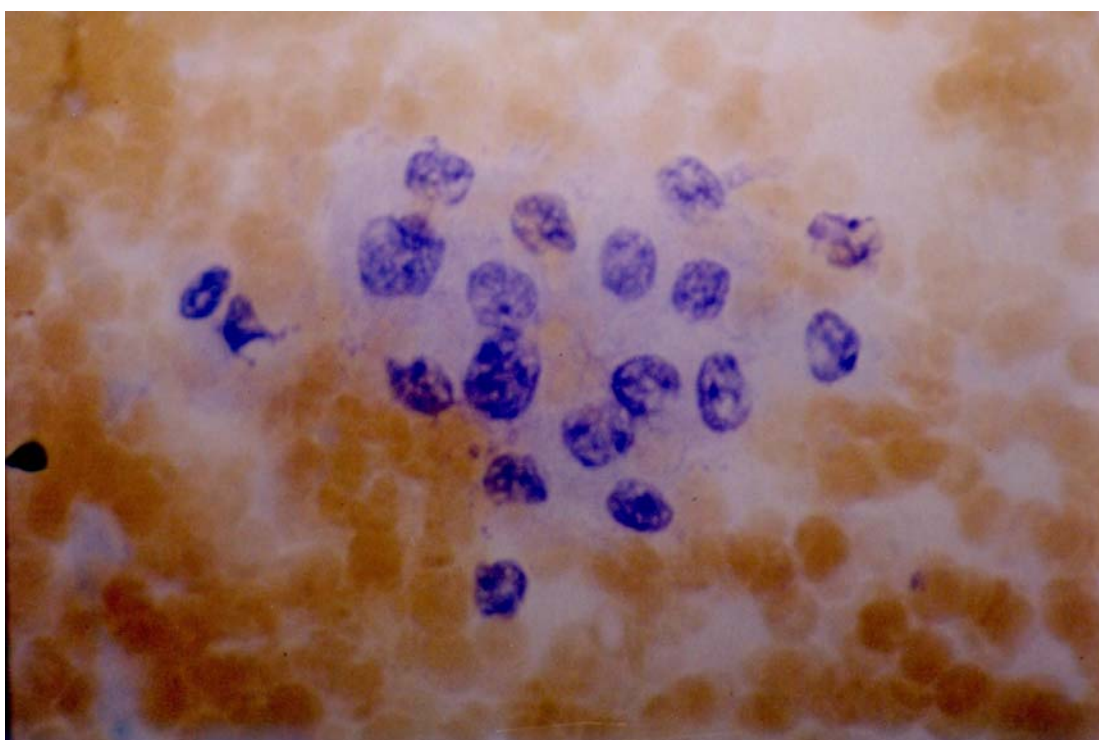


**gráfico20- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM FUNÇÃO DO RESULTADO CITOLOGICO DOS NÓDULOS- MARÇO/93 A JULHO/97.**

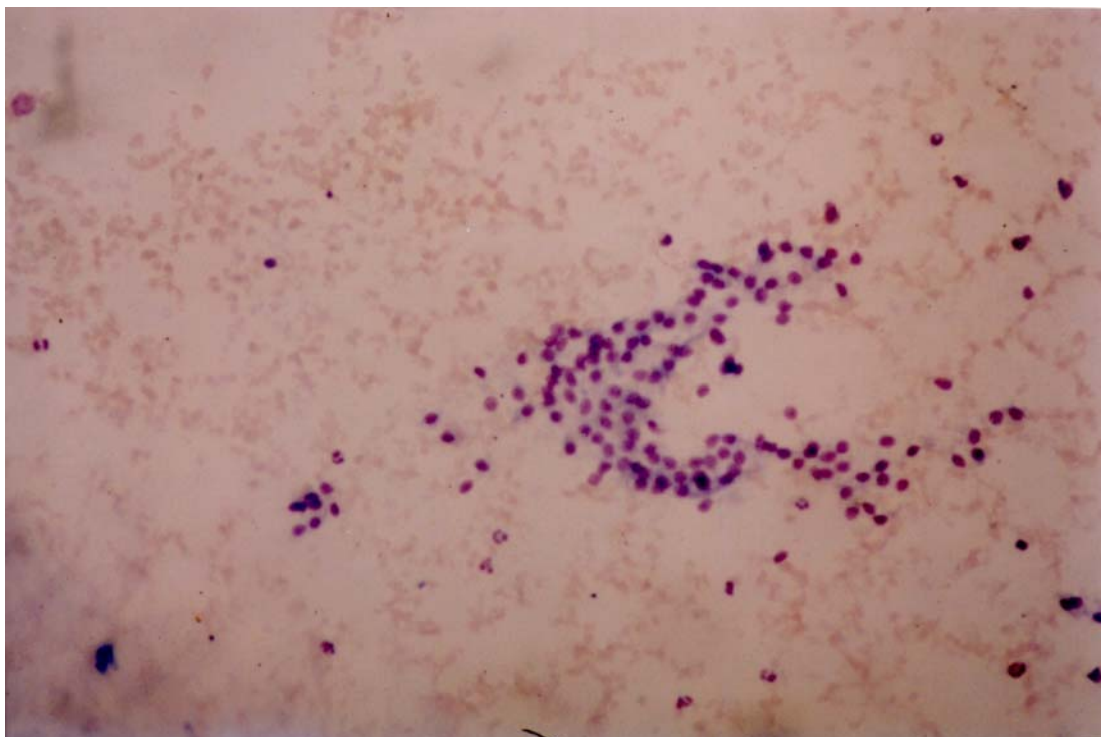




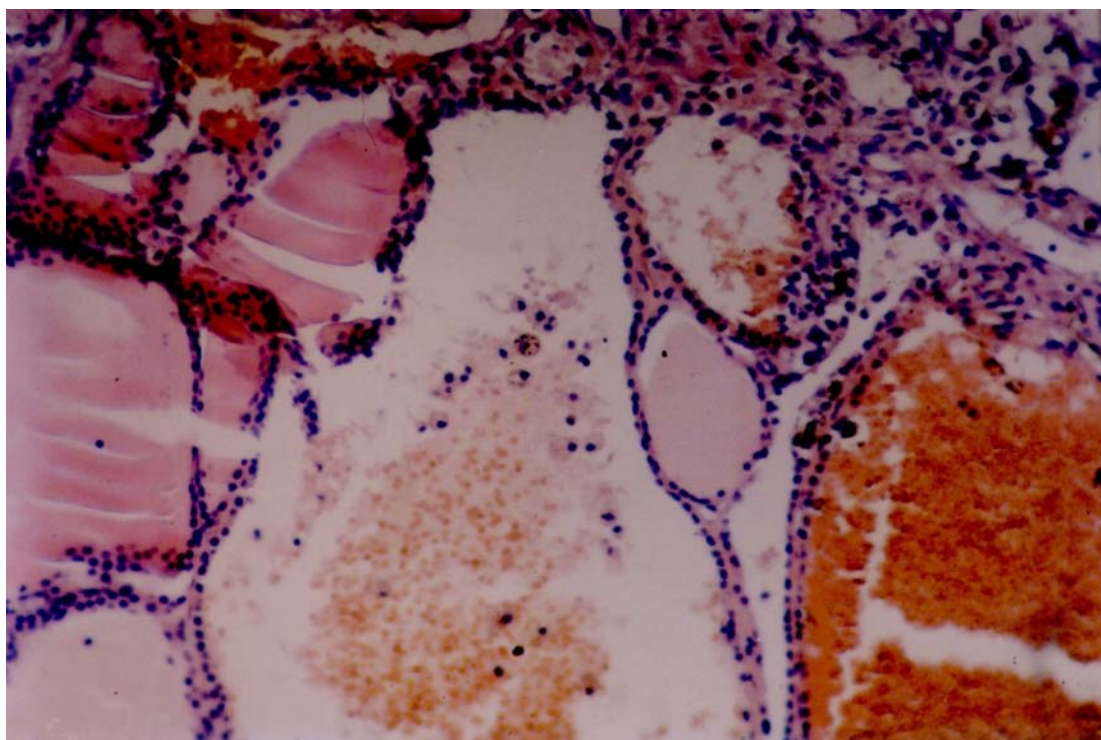
**Figura 5 – estudo citológico de paciente portador de bócio colóide**



**Figura 6 - estudo citológico de paciente portador de neoplasia maligna**



**Figura 7 - estudo citológico de paciente portador de neoplasia folicular**



**Figura 8 - estudo histológico de paciente portador de bócio colóide**



#### **4.7 Apresentação e Análise dos Resultados do Exame Per-operatório de Congelação**

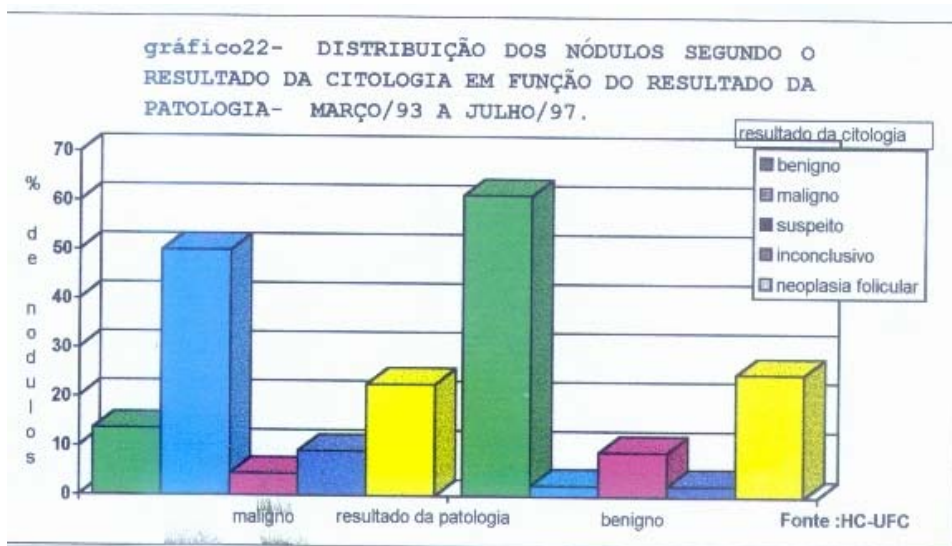
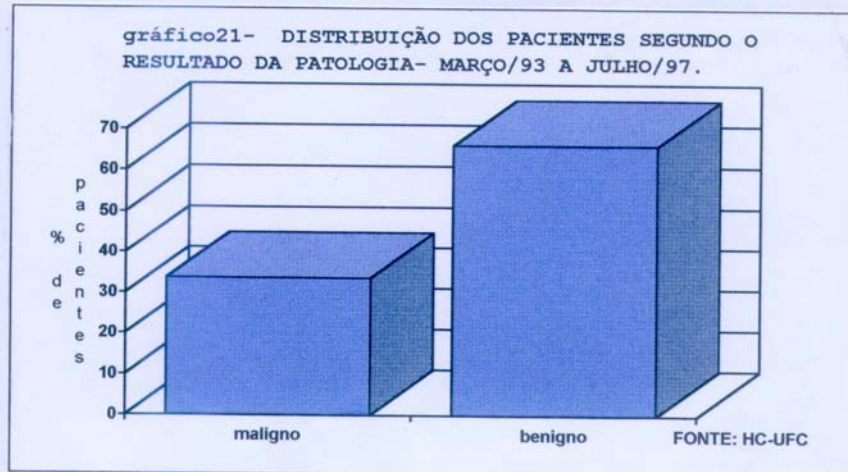
Neste estudo, apenas em 11 pacientes foi procedida a avaliação da peça cirúrgica com exame de congelação. Em 5 casos o resultado foi compatível com lesão benigna e no restante, com neoplasia folicular. Com relação aos 5 pacientes, cujo laudo da congelação foi de um nódulo benigno, o resultado definitivo do estudo histológico foi compatível com patologia benigna em 3 e neoplasia maligna em 2. Nos outros 6 nódulos, com resultado da congelação de neoplasia folicular, 4 foram confirmados no estudo histológico, 1 se tratava de carcinoma medular e outro de carcinoma papilífero. A análise do exame de congelação não possibilitou o diagnóstico em nenhum dos 4 casos de câncer; enquanto isso, o estudo citológico do material proveniente da PAAF, permitiu o diagnóstico em 3, dos quais, 2 com resultado citológico compatível com neoplasia maligna, e 1 como suspeito (Tabela 23).

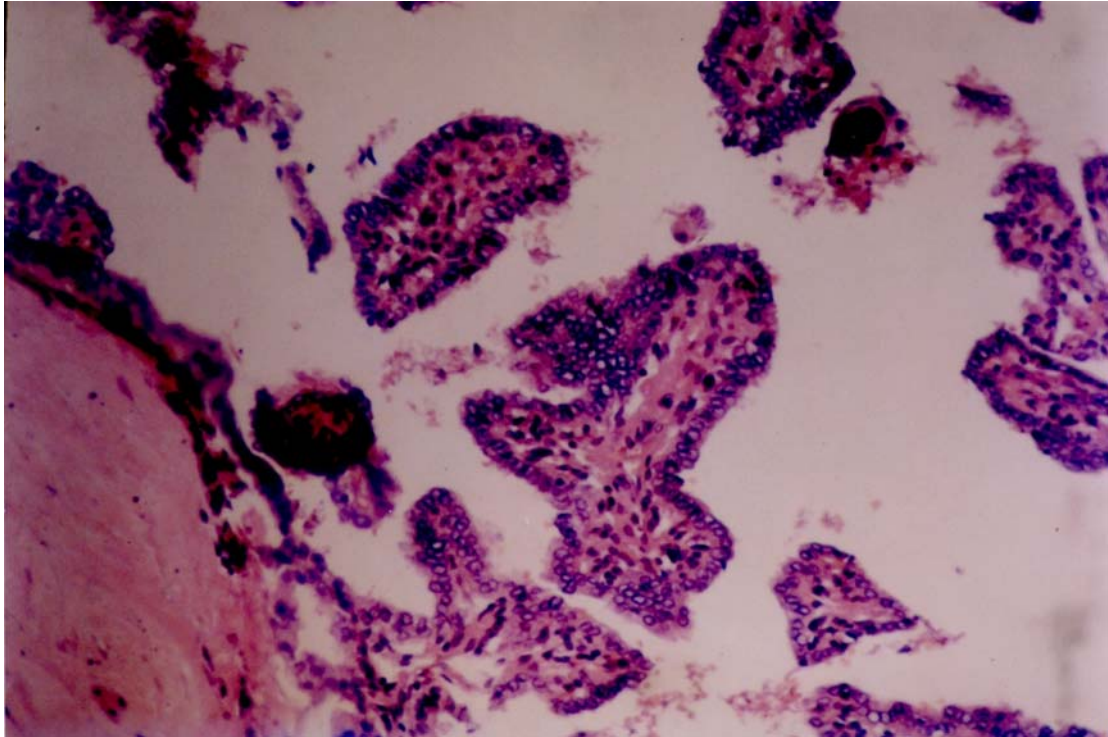
#### **4.8 Apresentação dos Resultados da Histopatologia**

Foram observados os seguintes resultados no estudo histológico: 44 pacientes apresentavam lesões benignas (66,7%), e os outros 22 eram portadores de neoplasias malignas (33,3%) (Tabela 24) (Gráfico 21) (Figuras 8-10).

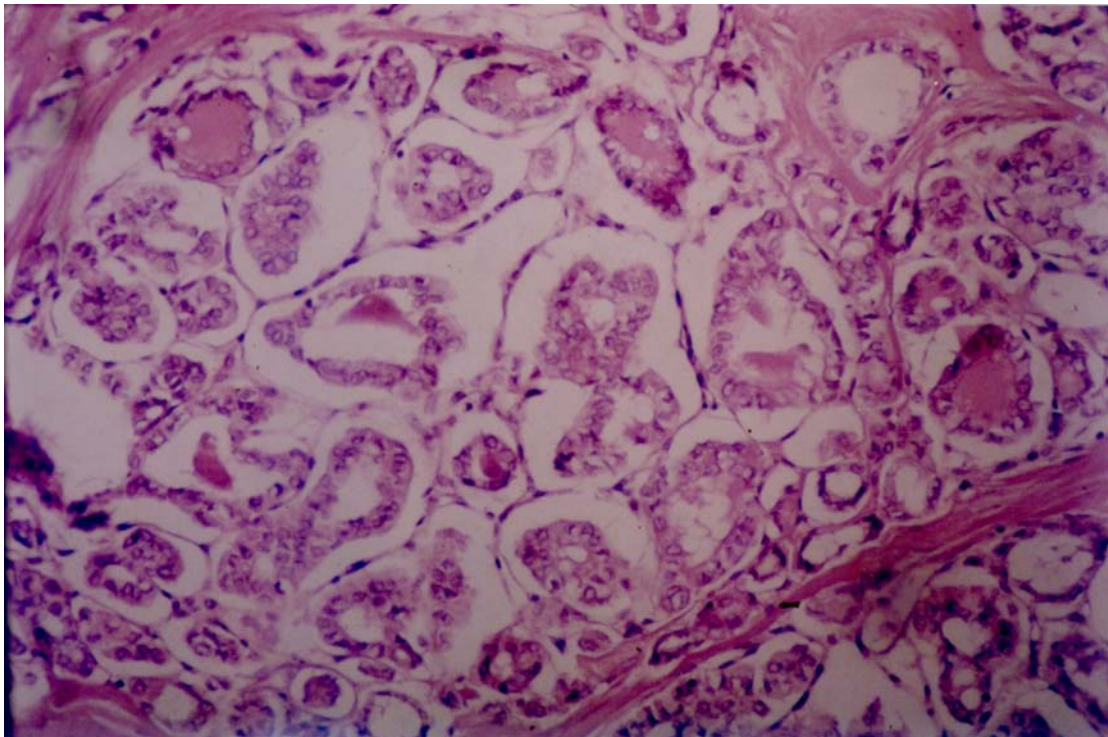
Quanto às lesões benignas, foram observados 19 nódulos hiperplásicos (hiperplasia nodular, bócio colóide e bócio multinodular); 19 adenomas foliculares, dos quais dois cistificados e um adenoma de células de Hürthle. 4 pacientes apresentavam tireoidites auto-imunes, sendo 1 deles portador de um adenoma folicular. Também foram observados 2 cistos simples.

Em relação às neoplasias malignas, foram verificados 20 carcinomas papilíferos, dos quais, 4 do tipo variante folicular, 1 caso de carcinoma folicular e 1 medular. No grupo de pacientes portadores de carcinoma papilífero, foi identificada a presença de 1 microcarcinoma intracístico e de 1 carcinoma tipo esclerosante.





**Figura 9 - estudo histológico de paciente portador de carcinoma papilífero**



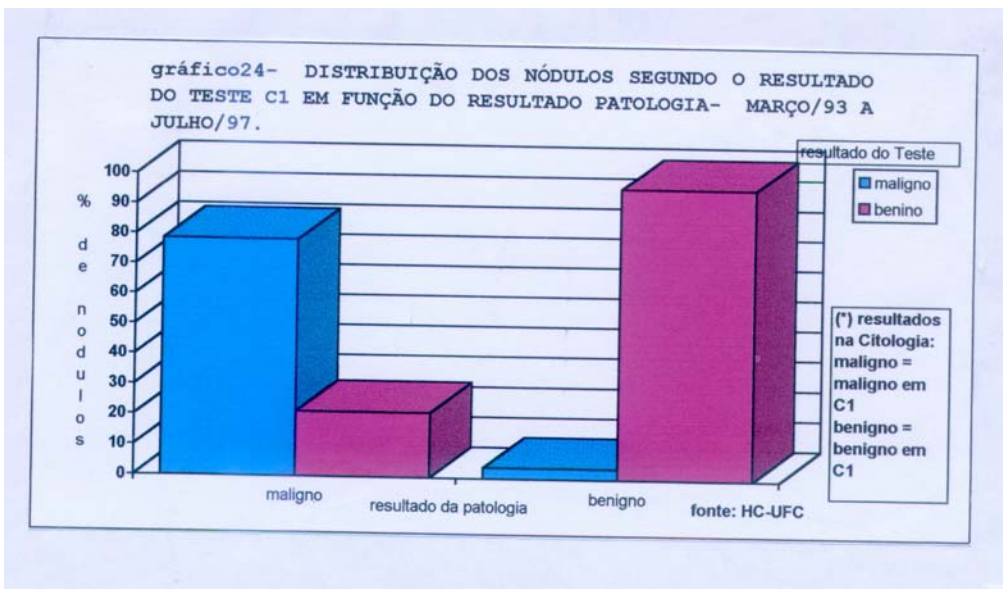
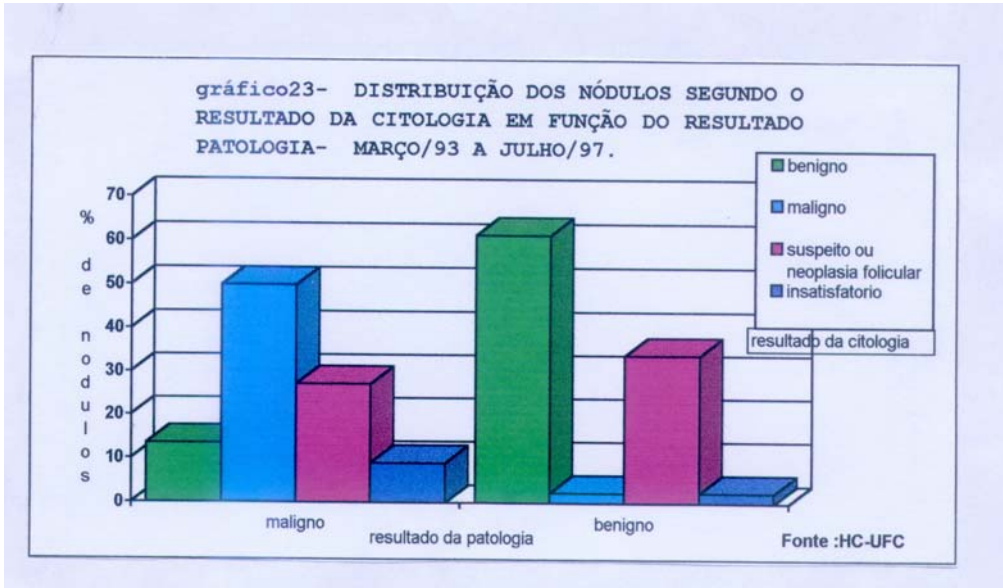
**Figura 10 - Estudo histológico de paciente portador de carcinoma papilífero tipo folicular**

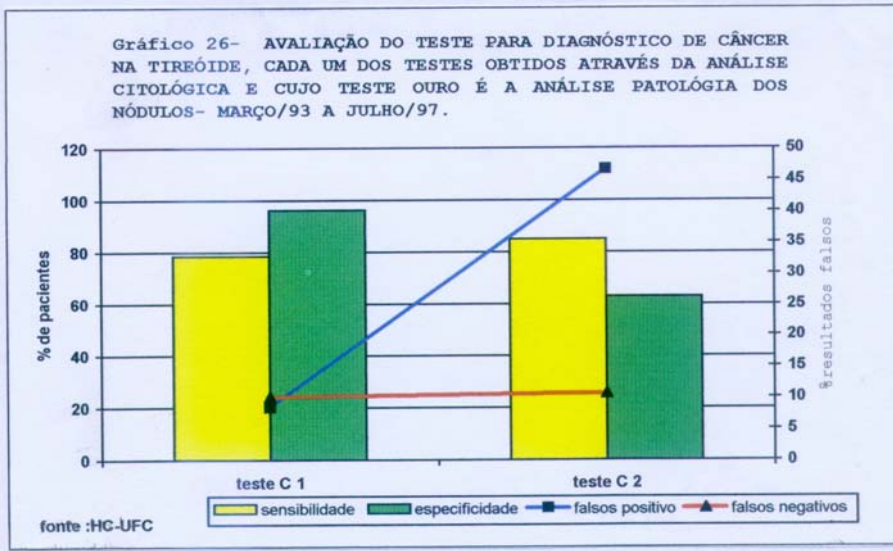
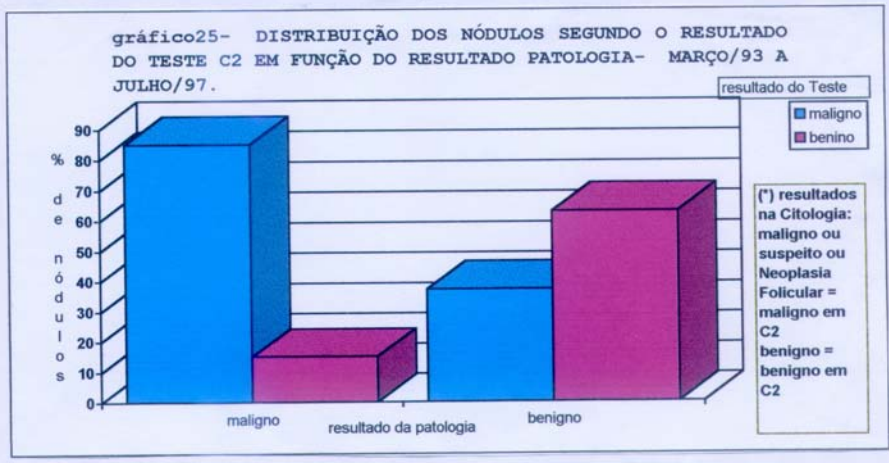
#### 4.9 Análise dos Resultados da Citopatologia

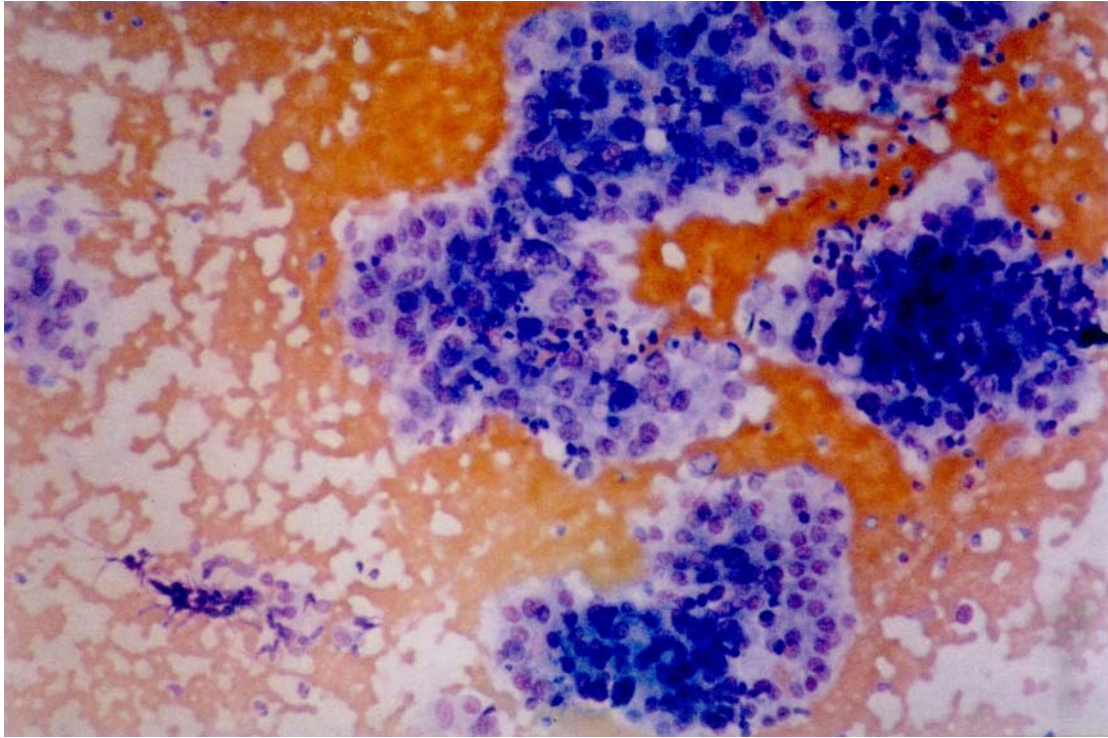
A análise da distribuição dos nódulos segundo os resultados da citologia, em função da patologia, mostrou que nos 30 pacientes com resultado citopatológico compatível com doença benigna, 27 foram confirmados no estudo histológico (90%). Nos pacientes cujo laudo da citologia foi de neoplasia folicular, 5 eram portadores de neoplasias malignas (32,2%). Nos 12 pacientes com resultados citopatológicos malignos, 11 foram ratificados como portadores de neoplasias malignas. Nos 5 pacientes, cujo resultado era suspeito para câncer, em 1 a suspeita foi confirmada (20%). Dos 3 pacientes cuja análise citológica foi insatisfatória, 1 apresentou câncer no estudo histológico (33%). Agrupados os resultados das citologias compatíveis com neoplasia folicular e suspeitos como indeterminados, totalizando 21 casos, 6 (28,5%) apresentavam neoplasias malignas (Tabela 25 e 26) (Gráficos 22 e 23).

Foram analisados dois testes estatísticos, com a classificação padrão-ouro, para o resultado obtido com o estudo histológico da peça. No primeiro teste (Teste C1), foram considerados como positivo, para neoplasia maligna, apenas os pacientes cujo resultado da citologia era compatível com a presença de câncer. Dessa forma, foram obtidos os seguintes resultados: sensibilidade de 78,6%; especificidade de 96,4%, valor de predição 90,5%; fator preditivo positivo 91,6%; fator preditivo negativo 90,0%; FP de 8,4% e FN de 10,0%. No segundo teste (Teste C2), foram considerados positivos, para neoplasia maligna, os resultados indeterminados (neoplasia folicular e suspeito para câncer) e os achados citopatológicos compatíveis com câncer; obtendo-se os seguintes resultados: sensibilidade de 85%; especificidade de 62,8%; valor preditivo positivo de 91,6%; valor preditivo negativo de 90,0%; FP de 46,7% e FN de 10,0%. A análise estatística de ambos os testes mostrou significância (Teste exato de Fisher;  $p=0,000$ ) (Tabelas 25 a 27) (Gráfico 24-26).

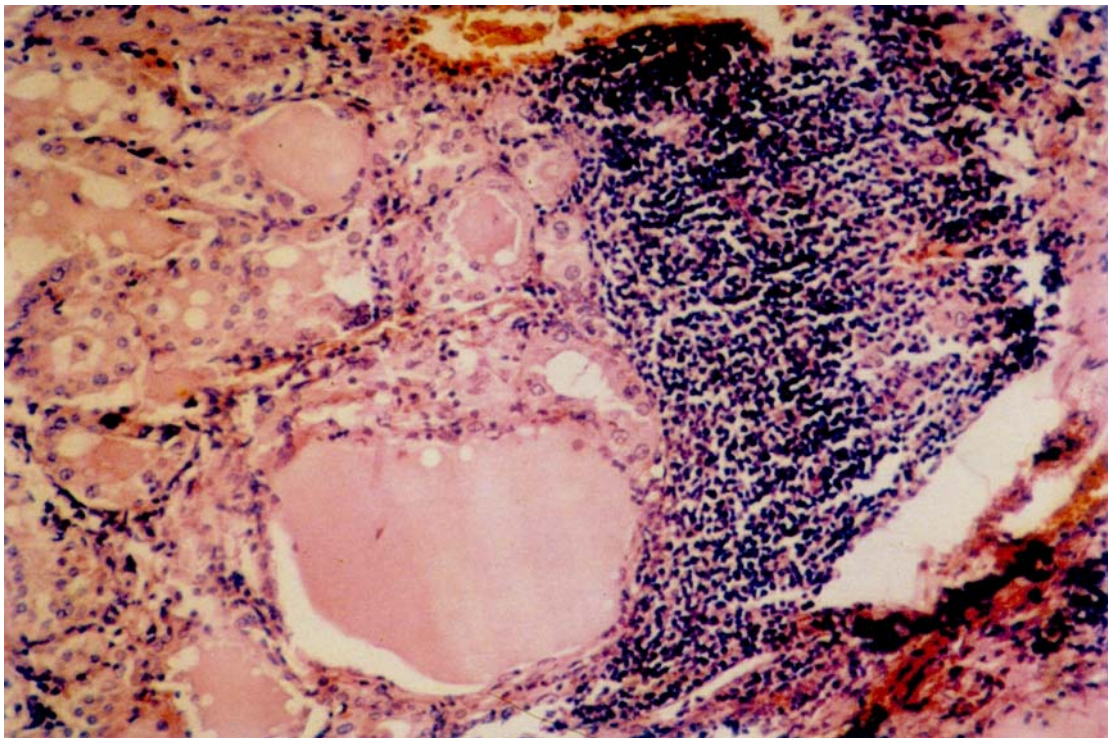
O paciente que resultou em falso-positivo era portador de tireoidite de Hashimoto, e dos 3 pacientes que resultaram em falso negativo, 2 apresentaram nódulos maiores de 5cm (Figura 11 e 12).







**Figura 11 - Citologia de paciente com tireoidite de Hashimoto**



**Figura 12 - Histologia de paciente com tireoidite de Hashimoto**

## 5. DISCUSSÃO

A utilização da avaliação clínica, para determinar a prevalência de nódulos tireoideanos, põe à mostra que, aproximadamente, 4% da população geral apresentam nódulos clinicamente palpáveis (VAN HERLE et al., 1982). No entanto, se a avaliação for procedida com base na ultrassonografia, esse percentual vai de 30 a 50%, podendo atingir níveis superiores a 50%, nas faixas etárias acima de 50 anos (BRANDER et al., 1991). Tendo como referência estudos da anatomia patológica em necropsias, em pacientes com idade superior a 70 anos, essa prevalência aproxima-se dos 90%, no sexo feminino, e dos 60% no masculino (DENHAM et al., 1980).

Registra a literatura que, a incidência anual de câncer na tireóide é de, aproximadamente, 40 casos por um milhão de habitantes (SILVERBERG & LUBERA, 1989), e que, nesses pacientes portadores de neoplasia maligna, a maior parcela é constituída de neoplasias diferenciadas (carcinoma papilífero e folicular), cujo prognóstico, na maioria das vezes, é excelente (MAZZAFERI, 1991; MAZZAFERI et al., 1994; ROSSI et al., 1988). Segundo dados dos registros de câncer de base populacional, publicados em 1995, pelo Ministério da Saúde do Brasil, 20 casos de neoplasias malignas de tireóide no sexo feminino e 7 no masculino, por 100.000 habitantes, foram registrados em Fortaleza, no ano de 1985.

Levando-se em consideração tais informações, entende-se a importância dos métodos diagnósticos que permitem identificar os pacientes portadores de nódulos tireoideanos suspeitos, ou com câncer, distinguindo-os daqueles portadores de lesões benignas. Dessa forma, torna-se possível evitar que uma parcela significativa da população seja submetida, desnecessariamente, a tratamento cirúrgico.

Nesse contexto, a punção da tireóide tem representado um avanço exponencial em relação aos outros exames complementares utilizados na investigação diagnóstica das lesões tireoideanas, tanto no que diz respeito à efetividade do método, como em relação ao barateamento dos custos e à simplicidade de execução, possibilitando, de forma definitiva, a diminuição de cirurgias desnecessárias, em grande número dos casos (VAN HERLE et al., 1982; ARNOLD et al.; NG et al., 1990; SHAHA & SHAH, 1995; MANDREKER et al., 1995; AMORIM & OLIVEIRA, 1997).



Quanto aos outros exames complementares, utilizados na avaliação de nódulos tireoideanos, são importantes as dosagens de hormônio, de anticorpos e os exames por imagem. Os hormônios mais frequentemente dosados são T3, T4, TSH, sugerindo, alguns autores, a dosagem de calcitonina plasmática de rotina (PACINI et al., 1995; RIEU et al., 1995). Os exames por imagem incluem a ultrassonografia, a cintilografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Os anticorpos antitireoideanos incluem a pesquisa de antitireoglobulina, antimicrosomal e antimitocondrial. O US pode ser utilizado para direcionar a punção e a imunohistoquímica, próton-ressonância magnética, citometria de fluxo, microscopia eletrônica e biologia molecular podem ser utilizadas para analisar o material obtido através da PAAF (VAN HERLE et al., 1982; AKHTAR et al., 1990; SCIACCHITANO et al., 1994; DE MICO et al., 1994; LEAN et al., 1994).

### **5.1. Avaliação dos Resultados da Cintilografia e Ultrassonografia**

A indicação da cintilografia, na investigação diagnóstica dos nódulos tireoideanos, deve ser restrita a casos específicos, quais sejam: pacientes portadores de hipertireoidismo e nos casos em que não se estabelece um diagnóstico adequado após a análise citológica do material obtido através da PAAF (VAN HERLE et al., 1982; GRANT et al., 1989; GHRIB et al., (1993). A cintilografia é um exame de baixa especificidade, uma vez que os nódulos frios representam, aproximadamente, 84% dos casos, dos quais, apenas 10 a 20% são neoplasias malignas (VAN HERLE et al., 1982). Além das considerações anteriores, o método em questão apresenta baixa eficácia na identificação de lesões periféricas menores de 1cm, dando margem a equivocados diagnósticos de nódulos mornos (CARNEIRO, 1988; ALTAVILA et al., 1990; JONES et al., 1990; ZUIDEWIJIN et al., 1994).

Nesse contexto, analisando os resultados de 23 pacientes submetidos a cintilografia, no presente estudo, verificou-se que 87% dos nódulos eram hipocaptantes, confirmando a opinião vigente na literatura. A ausência de câncer nos nódulos mornos e quentes na cintilografia, observada nesse grupo de pacientes, é compatível com os percentuais mais baixos de câncer apresentados na literatura mundial, em tais circunstâncias (VAN HERLE et al., 1982).

A ultrassonografia, por sua vez, é de importância significativa no diagnóstico de doença multinodular, para definir o tamanho do nódulo, acompanhar os pacientes em tratamento

com conduta conservadora e definir se o nódulo é sólido ou cístico (GOODIN, 1993). Além disso, o ultra-som pode também ser utilizado para detectar recidiva de neoplasia e a presença de metástases linfáticas cervicais (GORMAN et al., 1987; MAFEE et al., 1991; GOODING, 1993).

Entretanto, a ultrassonografia da tireóide apresenta baixo índice de precisão na seleção de nódulos que apresentam neoplasias malignas. Embora alguns autores não concordem com essa opinião, a presença ou ausência de halo ou áreas císticas, a ecogeneticidade e as características das margens do nódulo não ajudam, de forma significativa, na distinção entre lesões benignas e malignas na tireóide. A presença de microcalcificação é a mais específica; contudo, não apresenta sensibilidade para ser um bom indicador de malignidade (TAKASHIMA et al., 1995). A precisão do US na análise do número de nódulos vem sendo questionada, face ao alto percentual de nódulos múltiplos diagnosticados nas peças cirúrgicas de pacientes previamente diagnosticados como portadores de nódulos únicos (RAAL et al., 1993; COELHO et al., 1993).

Em relação aos 52 pacientes submetidos a ultrassonografia, segundo este estudo, a característica ultrassonográfica mais relacionada com a presença de câncer foi a hipoecogenecidade do nódulo, ocorrência observada em 7 casos, dos quais 5 (71%) eram neoplasias malignas. A presença de lesões mistas e heterogêneas no US não mostrou associação com um maior risco de neoplasia maligna e, somente em 1 paciente, dos 52 avaliados com este exame, o laudo foi taxativo, em relação à presença de câncer. Outros 3 pacientes, com nódulos císticos, eram portadores de câncer. A avaliação ultrassonográfica falhou ao diagnosticar a presença de qualquer alteração em dois pacientes, dos quais, um apresentou um adenoma microfolicular de 4cm no maior diâmetro, e o outro, um carcinoma papilífero de 4,5cm. Embora a avaliação estatística das características ultrassonográficas, ditas de risco, para presença de câncer (hipoecogenecidade, lesões mistas ou com textura heterogênea, irregularidade das bordas da lesão e presença de microcalcificações), tenha se mostrado inviável no presente estudo, os dados levantados vieram sugerir uma baixa precisão desse método na determinação da presença de neoplasias malignas na tireóide (JONES et al., 1990; TAKASHIMA et al., 1995).

Quanto ao número de nódulos e sua possível associação com câncer, apesar de o percentual de neoplasia maligna ser maior nos pacientes com nódulos únicos, do que nos pacientes com múltiplos nódulos, 36,1% versus 21,4%, a análise estatística não mostrou

significância (teste exato de Fisher;  $p < 0,05$ ), fato concordante com a literatura atual (BELFIORE et al., 1992).

Em termos de custo/benefício, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética apresentam utilização limitada, sendo reservadas para avaliação de massas tireoideanas no mediastino superior, e identificação de nódulos metastáticos regionais ou a distância (GIUFRIDA et al., 1995).

## **5.2 Avaliação dos Resultados dos Exames Complementares, Utilizando o Material Proveniente da Punção**

As células colhidas na PAAF podem ser adequadamente avaliadas pela microscopia eletrônica; contudo, em função do custo e teor prático do procedimento, esse método é raramente utilizado, dando-se preferência à utilização da imunohistoquímica (AKHTAR et al., 1991; ORELL et al., 1997).

Em relação a citometria de fluxo, apesar de ser eficaz, quando utilizada na avaliação prognóstica das neoplasias malignas, seu emprego, com finalidade de estabelecer o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e neoplasias malignas da tireóide, apresentam baixa precisão (BONDENSON et al., 1985; GRANT et al., 1990).

Alguns autores referenciam o emprego de novas técnicas, como a biologia molecular e a próton-ressonância magnética, as quais vêm sendo defendidas como métodos opcionais na diferenciação entre lesões benignas e neoplasias malignas, especialmente nos casos de neoplasia folicular. O desenvolvimento dessas técnicas, aliado a uma maior experiência, com as mesmas, é por demais necessário para melhor definição da efetividade desses procedimentos (SCIACCITANO et al., 1990; LEAN et al., 1994).

## **5.3. Avaliação dos Resultados dos Hormônios Tireoideanos e Anticorpos**

A respeito dos exames de laboratório, para o diagnóstico de câncer, em lesões nodulares tireoideanas, estes são reconhecidamente de pouca utilidade (SESSION & DAVIDSON, 1993). Os níveis séricos de T3, T4, TSH e anticorpos antitireoideanos (antimicrosomial, antitireoglobulina, antimitocondrial) são usualmente normais, na grande

maioria das lesões nodulares de tireóide. No entanto, ajudam no estudo da função glandular e podem, na presença de hipertireoidismo, sugerir a existência de um nódulo funcionante. A presença de anticorpos positivos, com altos níveis de TSH, sugere tireoidite de Hashimoto (GIUFRIDA et al., 1995). Ainda com relação aos exames de laboratório, o emprego da dosagem de calcitonina em familiares de portadores de carcinoma medular de tireóide está bem definido (LAIRMORE & WELLS, 1991). Contudo, a dosagem de rotina deste hormônio, apesar de ser defendida por alguns autores, não é indicada pela maioria (GIUFRIDA et al., 1995; PACINI et al., 1995).

No presente estudo, os 4 casos de tireoidites auto-imunes foram corretamente diagnosticados com a sorologia para anticorpos antitireoideanos.

Grande parte dos pacientes (87,8%) apresentava função tireoideana normal; desses, 22 tinham câncer na tireóide (37,9%) e 4 apresentavam hipotireoidismo (6,1%); dos quais 1 (25%) era portador de câncer e, nos outros 4, que apresentavam hipertireoidismo (6,1%), nenhum era portador de câncer. A avaliação destes resultados mostra que a maioria das neoplasias malignas estava presente em pacientes com função glandular normal, estando de acordo com grande parte dos autores (VAN HERLE et al., 1992; FRAKER et al., 1997).

#### **5.4 Avaliação dos Fatores de Risco para Presença de Câncer**

Em relação aos fatores de risco para presença de neoplasia maligna no nódulo de tireóide, verifica-se que existe um consenso em relação a sexo, idade, presença de consistência dura, de linfonodo homolateral ao nódulo, de rouquidão, de dispnéia ou disfagia (BELFIORE et al., 1992; CLARK et al., 1991; WOEBER, 1995; TUBIANA & SCHLUBERGER, 1996).

No que se refere à radioterapia ionizante, há uma interpretação consensual quanto aos avanços da incidência de câncer de tireóide nos pacientes expostos a essa forma de radiação na área cervical (FRAKER, 1995), muito embora, pelo fato de ocorrer simultaneamente um aumento no número de nódulos benignos, o percentual de neoplasia maligna nesses nódulos se mantém inalterado (CRILE et al., 1979). Com referência ao iodo-radioativo, acreditava-se, até 1991, que essa forma de radiação não estava relacionada com um aumento no número de neoplasias malignas (HOLM et al., 1991). Contudo, relatos recentes sobre o acidente de Chernobil,

mostraram maior incidência de carcinoma de tireóide em crianças expostas a este elemento radioativo (BAVERSTOCK et al., 1992).

Alguns estudos têm sugerido um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de tireóide, nos pacientes com tireoidite de Hashimoto, especialmente linfoma e carcinoma papilífero (HOLMES et al., 1977; OTT et al., 1985; TAKASHIMA et al., 1992). Entretanto, essas análises tiveram como base à avaliação dos percentuais de câncer, nos nódulos frios, de pacientes portadores desta patologia.

Há consenso, na literatura, acerca do fato de nódulos hipocaptantes apresentarem maior risco da presença de neoplasia maligna, do que nódulos hiper ou normocaptantes (VAN HERLE et al., 1982; BELFIORE et al., 1992; RODRIGUES et al., 1993). Os estudos populacionais sobre a quantidade de iodo na dieta e a relação com o câncer de tireóide mostram que a presença de neoplasias malignas é maior em pacientes do sexo feminino que residem em áreas com suficiência em ingestão de iodo. Quanto ao número de nódulos, o tradicional conceito da presença de um maior risco, em pacientes portadores de nódulos únicos, do que os portadores de doença multinodular com nódulo dominante, vêm sendo questionado (BELFIORE et al., 1992).

Quanto à avaliação da idade e o risco da presença de câncer em pacientes com nódulo de tireóide, neste estudo, apenas 2 dos 66 pacientes pesquisados tinham idade inferior a 20 anos (3%); destes, 1 apresentou câncer (50%), e dos 6 pacientes que tinham idade superior à 60 anos (9,1%), 4 eram portadores de câncer (66,6%). Estes resultados mostram um percentual de malignidade bem superior nas faixas etárias abaixo de 20 e acima de 60 anos, em relação ao percentual de neoplasia maligna de todo o grupo. Entretanto, a análise estatística não mostrou significância ( $p < 0,05$ ) com esta forma de divisão dos grupos etários.

No que diz respeito ao sexo foi observado que os três nódulos presentes em pacientes de sexo masculino eram câncer, portanto, 100% dos casos; dos 63 nódulos presentes em pacientes do sexo feminino, 20 eram neoplasias malignas (30,2%). Em que pese o número de pacientes da amostra e sua forma de distribuição, a possibilidade da presença de câncer no sexo masculino foi superior a do feminino, tendo esses resultados apresentado significância estatística (Teste Exato de Fisher;  $p = 0,034$ ), mantendo compatibilidade com os resultados da literatura (BELFIORE et al., 1992).

Na avaliação dos resultados do presente trabalho, a presença de nódulos com consistência dura e linfonodo cervical homolateral palpável estava associada a um maior risco da presença de câncer, com testes exatos de Fisher de ( $p=0,000$ ) e ( $p=0,005$ ), respectivamente. Apenas 1 paciente apresentou rouquidão relacionada ao nódulo. Neste caso, o estudo histológico confirmou o resultado de câncer, através da análise da citologia, muito embora o teste exato de Fisher não tenha mostrado significância ( $p<0,005$ ). Nos 8 pacientes que apresentavam nódulos com crescimento rápido, 3 apresentaram câncer (37,5%), enquanto no grupo que não apresentou essa característica, o percentual de câncer foi de (32,8%), donde inferir-se que esses resultados não apresentaram significância estatística. Portanto, dos fatores de risco encontrados no presente estudo, os seguintes fatores estavam relacionados a uma possibilidade maior de câncer: sexo masculino, nódulo com consistência dura e linfonodo homolateral. Resultados semelhantes são relatados na literatura (BELFIORE et al., 1992; PALADINES et al., 1993; WOEBER, 1995).

### **5.5. Avaliação da Associação entre Neoplasia Maligna e Tamanho do Nódulo**

No presente estudo, 35 pacientes apresentavam nódulos com diâmetro de 2 a 4 cm (56,5%); destes, 13 eram portadores de câncer (37,1%). Dos 22 com nódulos maiores de 4 cm (35,5%), 7 eram portadores de neoplasias malignas (31,8%). Os 5 restantes apresentavam nódulos menores de 2 cm (8,1%), dos quais 2 (40%) eram portadores de câncer. No estudo geral, o percentual de câncer foi de 33,3%. Não houve, portanto, diferença significativa da presença de neoplasia maligna em relação ao tamanho do nódulo (Tabela 17-18) (Gráfico 16).

### **5.6 Impacto da PAAF nos Custos, Benefícios e Controvérsias**

Nas duas últimas décadas, a PAAF vem tendo utilização mais frequente do que a punção com agulha grossa. Apesar desse método apresentar resultados estatísticos semelhantes, a punção aspirativa por agulha fina comprova menor morbidade (HALES et al., 1990); contudo, segundo alguns autores, persiste a sua utilização (COLACCHIO et al., 1980; CLARK et al., 1991).

Em relação ao impacto que a PAAF promove nos custos e benefícios, no tratamento de portadores de nódulos tireoideanos, alguns estudos têm demonstrado que o percentual de

indicação cirúrgica declinou em, aproximadamente, 50%, enquanto o de câncer, nos pacientes operados, aumentou em proporção semelhante (HAMBURGUER et al., 1982; RAMACCIOTTI et al., 1984). No presente estudo, 22 pacientes operados apresentaram câncer no estudo histológico da peça (33,3%), resultados semelhantes aos observados na revisão da literatura (GHARIB, 1994).

A respeito do questionamento sobre custo/benefício da utilização da análise citológica do material obtido através da PAAF, como método diagnóstico exclusivo na indicação cirúrgica no nódulo de tireóide, *versus* avaliação diagnóstica com acréscimo de ultra-som e/ou cintilografia de rotina, tem-se observado menor custo para os pacientes submetidos apenas a uma avaliação clínica e PAAF, sem prejuízo do tratamento. Entretanto, estas análises apresentam dificuldades metodológicas, sendo várias as formas de estimativas desses resultados (MILLER et al., 1983; BOUVET et al., 1992; WARD et al., 1993, GHARIB, 1994).

O custo financeiro da PAAF e análise citológica em Fortaleza é de, aproximadamente, R\$ 110,00, enquanto a ultrassonografia e cintilografia custam, juntas, em torno de R\$ 260,00. Portanto, nos casos em que for possível dispensar estes últimos exames, a economia é de, aproximadamente, R\$ 260,00.

Apesar do consenso em relação à importância da PAAF, existem algumas controvérsias quanto à necessidade da anestesia local, à posição do paciente na hora do exame, à coloração mais eficaz, à forma de agrupamento dos resultados da PAAF, aos critérios para considerar adequado o material da citologia, às indicações para repunção e determinação do seu valor, às indicações cirúrgicas baseadas na análise citológica, à necessidade de exames complementares, aos pacientes que podem ser acompanhados com controle citológico e quanto ao uso da supressão hormonal nos pacientes em observação. Ressalta-se que será feita a abordagem desses aspectos, individualmente.

### **5.7 Avaliação da Necessidade da Utilização de Anestesia Local**

A anestesia local é desnecessária na PAAF, e provoca mais dor do que a própria punção. Seu uso deveria ser restrito às crianças e nas punções com agulhas de largo diâmetro (LOWHAGEN. Et al., 1981), bem como, nos pacientes com nódulos pequenos e não palpáveis,

submetidos a PAAF direcionada com o auxílio do US, quando pode ser necessário despende maior tempo no procedimento.

## **5.8 Avaliação sobre a Técnica de Punção e da Adequação do Material**

Quanto à posição do paciente no procedimento de punção, as opiniões são praticamente unânimes. O procedimento deve ser realizado com o paciente em decúbito dorsal com hiperextensão cervical, possibilitando uma fixação do nódulo pela musculatura e maior exposição da área a ser puncionada. Eventualmente, um ou outro paciente que não possa ser colocado nessa posição deve ser puncionado sentado (LOWHAGEM et al., 1981). No momento da punção, é preciso cuidado para não deglutir, evitando a mobilização da traquéia e, secundariamente, do nódulo.

Em referência ao material utilizado na PAAF, observa-se que na maioria dos autores é composto por: seringas de 10 ml, agulhas de 21 a 25 mm de comprimento e diâmetro de 0,6 a 0,7 mm, material para antissepsia e fixação (álcool 95%), lâminas de vidro para microscopia, e suportes de lâminas (CLARK et al., 1991). O uso de dispositivos para acoplamento à seringa, depende de preferências individuais, que parecem não afetar o resultado final.

Quanto às variações técnicas da punção por agulha fina, foi utilizada, neste estudo, a citologia aspirativa, embora não existam restrições à punção por capilaridade, descrita por Santos e Leiman, os quais, valendo-se dessa alteração técnica, relataram menor percentual de material insatisfatório, em torno de 6%, enquanto na técnica convencional, segundo os mesmos autores, é de 14% (SANTOS & LEIMAN, 1998). Entretanto, o percentual de insatisfatórios varia muito, mesmo com a técnica convencional, e resulta da experiência do citologista, do profissional que procedeu à punção, do número de PAAF realizadas, e do próprio material examinado (amostra). No presente trabalho, o percentual de exames insatisfatórios foi de 4,5%, índice considerado baixo, que resultou da repetição do procedimento, em número não inferior a 3 vezes, caso fosse verificada a presença de um material insatisfatório (HAMBURGER et al., 1989; LA ROSA et al., 1991).

No contexto dessa técnica, alguns autores utilizam o ultra-som, com a finalidade de auxiliar o direcionamento da PAAF, e relatam que, dessa forma, é possível puncionar nódulos



não palpáveis e obter um menor percentual de punções insatisfatórias (TAKASHIMA et al., 1992; MAZZAFERI et al., 1993). Enquanto isso, outros autores acreditam que a punção guiada por ultrassom aprimora a precisão do método apenas em nódulos pequenos, menores de 1cm de diâmetro e não palpáveis, podendo resultar, inclusive, em aumento dos diagnósticos de carcinomas ocultos, o que poderia representar um problema clínico, uma vez que esse tipo de carcinoma não tem repercussão clínica ou potencial de crescimento, na grande maioria das vezes (AGGARWAL et al., 1989).

No estudo em referência, dentre os critérios estabelecidos para punção, apenas nódulos palpáveis, não sendo necessária à utilização do ultrassom para direcionar a PAAF. Nos nódulos pequenos e não palpáveis, a utilização do US permite um aumento da precisão da punção (TAKASHIMA et al., 1995).

## **5.9 Avaliação dos Métodos de Fixação e Coloração do Material Aspirado**

Quanto à fixação e coloração, os grupos ligados ao serviço de patologia da Universidade de Estocolmo utilizam o método de May-Grunwald-Giemsa, pela facilidade do preparo, consistência com o ar seco e melhor fixação do colóide, permitindo avaliar com maior propriedade, os detalhes do citoplasma, embora com menor clareza do núcleo se em comparação ao método de Papanicolau (LOWHAGEN et al., 1981). No serviço de patologia do HUWC, onde trabalham patologistas com domínio técnico nos dois métodos e, em função disso, a coloração foi procedida de acordo com a melhor experiência do profissional, ou a necessidade de cada caso.

## **5.10 Avaliação das Formas de Agrupamento dos Resultados da Citopatologia**

Em relação às formas de agrupamento dos resultados da citologia, verificou-se grande heterogenicidade de conduta, dificultando, inclusive, uma análise multi-institucional desses resultados, muito embora nas publicações mais recentes perceba-se uma tendência convergente em relação a essa questão. Neste trabalho, a classificação foi semelhante à utilizada por Gharib, Kini e Mazzaferri, no qual os resultados da citologia são divididos em quatro grupos:

maligno, indeterminado ou suspeito, benigno e insatisfatório. Na dita classificação, os pacientes com resultado citológico suspeito ou neoplasia folicular são considerados indeterminados (GRARIB, 1994; MAZZAFERI, 1993; KINI et al., 1996). A inclusão das neoplasias foliculares no grupo dos resultados indeterminados permite um aumento da sensibilidade nos cálculos estatísticos, uma vez que um percentual significativo desses casos é composto por neoplasias malignas. Entretanto, essa conduta promove uma diminuição da especificidade e aumento dos falso-positivos.

Outros autores avaliam, em separado a categoria de neoplasia folicular, e até subdividem-na em grupos, de acordo com o risco da presença de câncer, baseados em critérios citomorfológicos. Essa abordagem é controversa, mas encontra respaldo na literatura (LA ROSA et al; DOMINGUES et al., 1995).

No que se refere aos critérios utilizados para considerar a PAAF adequada ou satisfatória, os mesmos são fundamentados no número de grupamentos de células epiteliais bem preservadas por lâmina, com essas características. O aspecto fundamental desses critérios é reduzir a taxa de falso-negativos, levando em conta os resultados das citologias sem apresentação desses requisitos, como insatisfatórios. Nesse sentido, a maioria dos trabalhos recomenda a proposta de HAMBURGUER et al. (1989), com algumas modificações. Referidos autores determinam a necessidade da presença de cinco a seis grupos de células, com dez células ou mais, em cada grupo, aspirados de pontos distintos do nódulo. Nos casos de esfregaços paucibacilares, mas com características típicas de neoplasia maligna, o exame é considerado adequado.

Nos pacientes com cistos, quando citopatológico em que o resultado não tenha se enquadrado nos critérios anteriormente determinados, mas que não apresentavam células malignas, a maioria dos autores classifica tais casos como insatisfatórios. Contudo, outros, como Caraway, consideram como negativos para câncer (CARAWAY et al; 1993; MACDONALD et al., 1996; ORELL et al., 1997). No presente trabalho, esses casos foram considerados como benignos.

Neste contexto, foram aqui observados 3 resultados insatisfatórios (4,5%), dos quais 2 eram malignos (66,6%). Os percentuais de insatisfatórios ou inadequados variam de zero a 25%, em revisão de 25 séries, portanto, de acordo, com a literatura mundial (MANDREKER et al., 1995). O baixo índice de “insatisfatórios” não reflete o percentual total em todos os pacientes

puncionados, uma vez que apenas pacientes operados fizeram parte deste estudo. Ressalte-se que na presença de um resultado insatisfatório, deve-se proceder a novas punções. Permanecendo com esses laudos, a indicação cirúrgica dependerá de dados clínicos e/ou exames de imagem (US e cintilografia) (GHARIB, 1994; GHAROB & GOELLNER, 1993).

Quando os resultados da citopatologia são compatíveis com neoplasia de células de Hurthe ou neoplasia folicular, devem ser os mesmos agrupados como suspeitos ou indeterminados, especialmente os casos com presença de pleomorfismo, alta celularidade e atipias, em face dos altos percentuais de neoplasia maligna nesses grupos, oscilando na literatura mundial, entre 5 e 30% (LOWHAGEN et al., 1981; GHARIB et al., 1993; MAZZAFERRI et al., 1993). No presente trabalho, o percentual da presença de câncer no grupo com diagnóstico citopatológico de neoplasia folicular foi de 31%, superior ao descrito na revisão de literatura.

### **5.11 Critérios de Indicação Cirúrgica ou Acompanhamento Clínico**

Quanto aos critérios de indicação cirúrgica, foram utilizados, neste estudo, critérios clínicos e citopatológicos. Os pacientes que apresentavam resultado maligno, suspeito ou de neoplasia folicular, bem como os nódulos suspeitos com base em critérios clínicos e/ou ultrassonográficos, foram encaminhados à cirurgia.

Os pacientes com resultados da citopatologia de neoplasia folicular sem hiper celularidade, pleomorfismos ou atipias e que não apresentarem sinais de risco, clinicamente, podem ser submetidos a procedimentos seletivos, como cintilografia, imunohistoquímica com anticorpo monoclonal para TPO, próton-ressonância magnética, ou observação clínica com repuncionamento (LEAN et al., 1994; HENRY et al., 1994; GIUFFRIDA & GHARIB, 1995).

Nos serviços, onde inexistente esse aparato tecnológico, o mais prudente, nesses casos, é a indicação cirúrgica. A exceção vale para os pacientes com alto risco cirúrgico e que apresentam padrão macrofolicular na análise citopatológica, sem nenhum fator de risco clínico ou de imagem para presença de neoplasia maligna (LOWHAGEN et al., 1981; MAZZAFERRI et al., 1993).

A utilização da supressão hormonal tem sido questionada, em função do risco da toxicidade cardíaca, do aumento da osteoporose, aliados ao fato de que vários ensaios prospectivos realizados não confirmam a eficácia do uso de hormônios tireoideanos na redução

volumétrica dos nódulos tireoideanos (GHARIB et al., 1987; GIUFRIDA et al., 1995; LA ROSA et al, 1995), pelo que permanece a conduta nos nódulos solitários, menores de 3,5 cm e com TSH acima de 1.0 mIU/L.

Quanto ao repuncionamento, este deve ser indicado para pacientes cujo resultado foi insatisfatório, e nos pacientes com acompanhamento clínico, cujo resultado da citopatologia foi benigno; nesse caso, mesmo sem alterações clínicas, novas punções devem ser realizadas semestral, ou anualmente, muito embora a conduta venha sendo questionada em função dos relatos de LUCAS et al. (1995), demonstrando alta taxa de concordância no repuncionamento de nódulos benignos, o que tornaria o exame desnecessário. Tais relatos são questionáveis, uma vez que os resultados obtidos por estes autores são provenientes da análise de uma amostra constituída basicamente por pacientes portadores de bócios multinodulares (HAMBURGER, 1987; LUCAS et al., 1995, WIERSINGA et al., 1995).

### **5.12 Avaliação da Necessidade do Exame de Congelação Per-operatório**

À análise citopatológica da PAAF na mesma proporção em que, se firmou como método de alta sensibilidade e especificidade, deu margem à discussão sobre a necessidade da congelação de rotina.

HAMBURGER e HAMBURGER (1985), avaliando uma série de 359 pacientes com o objetivo de comparar os resultados das análises citopatológica e o respectivo exame de congelação, afirmaram que o exame de congelação é desnecessário, em 99% dos casos, permanecendo a indicação apenas para pacientes com suspeita de metástase linfática, ou com nódulos identificados no ato operatório. Nesse estudo, apenas em 3 casos a congelação contribuiu de forma decisiva no planejamento cirúrgico, alterando o que inicialmente fora definido pela avaliação clínica e citológica.

Em avaliação retrospectiva de 46 pacientes com análise citopatológica, exame de congelação e estudo histopatológico, KELLER et al. (1987) relataram uma sensibilidade com análise citológica do material obtido com a PAAF de 90% *versus* 60% do exame de congelação.

Os autores sugeriram, com base no mencionado trabalho, que se o resultado da citologia for benigno ou maligno, a análise citológica é capaz de prover informações suficientes para determinar a extensão da cirurgia, reservando o exame de congelação apenas para os casos em que o resultado da citopatologia é suspeito ou inadequado, em torno de 35% dos casos.

IRISH et al. (1992) relataram índices de precisão para análise citopatológica do material obtido com a PAAF, exame de congelação e estudo histológico de 81%, 87% e 94%, respectivamente. Diante desses resultados, ratificaram a opinião de que o exame de congelação é desnecessário nos nódulos de pacientes, cujo resultado da análise citológica é maligno.

Avaliando 38 pacientes com exame de congelação, cujo resultado da citopatologia foi compatível com neoplasia folicular, SHAHA et al. (1990) observaram um diagnóstico de câncer folicular em 13 casos. Esses referidos autores sugeriram que, nessas circunstâncias, tal, exame pode ser útil, até para avaliar linfonodos cervicais e o tipo histológico da neoplasia, possibilitando um tratamento cirúrgico mais adequado.

Em se tratando dessa questão, CHEN et al. (1995) avaliaram uma amostra de 120 pacientes com diagnóstico citopatológico de neoplasias foliculares, dos quais 104 foram submetidos a análise com exame de congelação da peça cirúrgica, não obtendo informações adicionais em 87% dos casos. Em um segundo estudo, CHEN et al. (1997), avaliando 82 pacientes portadores de carcinoma papilífero, relataram que um resultado citopatológico positivo para câncer mostrou especificidade de 98%; nos pacientes com resultado suspeito, a especificidade baixou para 54%. Diante dessas considerações, os autores não indicam o exame de congelação para pacientes com resultado citopatológico positivo para carcinoma papilífero, por ser desnecessário, e nem para neoplasia folicular, por não prover informações adicionais, mantendo, no entanto, a indicação desse exame nos casos suspeitos para câncer papilífero.

Com base em tais assertivas, observa-se que, com algumas exceções, o exame de congelação é desnecessário nos pacientes cuja análise citopatológica é compatível com neoplasia maligna (HAMBURGUER et al., 1985; VOJUODICH et al., 1994; CHEN et al., 1995).

No presente estudo, o exame de congelação não obedeceu a critérios pré-estabelecidos, tampouco a avaliação dos resultados desse exame não foi submetida a análise estatística, em função do pequeno número de casos, sendo porém importante citar o fato de que 2 dos 5 pacientes diagnosticados, através desse exame, (40%) como portadores de nódulos benignos, apresentavam neoplasias malignas. Nos 6 casos cuja congelação foi compatível com

neoplasia folicular, a informação não proporcionou alteração na programação cirúrgica. Enquanto isso, a análise citopatológica, nesses 11 pacientes, permitiu um diagnóstico correto em 3 dos 4 casos (75%) - 2 com resultado citopatológico positivo para câncer e outro como suspeito. O exame de congelação foi de pouca utilidade, o que é ratificado por grande parte dos autores (HAMBURGER et al., 1985; ZUIDEWIJN, et al., 1994; CHEN et al., 1995).

Um alto índice de diagnóstico incorreto, no exame de congelação, também foi descrito em outros estudos. KOPALD et al. (1989), avaliando 126 exames de congelação, relataram uma análise incorreta em relação à presença de neoplasia maligna, em 39 casos (31%). Ao mesmo tempo, a avaliação de sensibilidade, para análise citopatológica, foi de 71%, versus 69% do exame de congelação.

### **5.13 Avaliação dos Resultados da Citopatologia em Nódulos Tireoideanos**

Analisando os resultados referenciados na literatura mundial, observa-se grande divergência entre os autores, em função de vários aspectos, relacionados a fatores técnicos, envolvendo a perícia e experiências do operador e do patologista, da amostra, que poderá incluir ou não maior número de patologias, com maior risco de erro (cistos, neoplasia folicular, lesões maiores de 4 cm), à inclusão dos suspeitos de neoplasia folicular, como maligno, bem assim do carcinoma oculto, como falso-negativo. À proporção em que forem adotados critérios únicos, em relação ao carcinoma oculto e a inclusão dos suspeitos e neoplasias foliculares como malignos (a avaliação, pelos autores dos resultados das citologias, será de acordo com o tipo de patologia), provavelmente, esses resultados serão mais semelhantes.

Na avaliação dos resultados obtidos nas 12 séries apresentadas na revisão da literatura, totalizando 2.940 pacientes, foram observados os seguintes resultados: a sensibilidade variou de 68% a 91,2%, a especificidade de 47 a 95,4%, os falso-positivos de 0 a 24%, os falso-negativos de 2,3 a 28,7%, o valor preditivo positivo de 88% a 100%, o valor preditivo negativo de 94% a 97% e a precisão de 73% a 97%. É importante observar que poucos autores citaram todos os índices, além do que, na maioria destes casos, o percentual de falso-positivos é relatado apenas quando somente os resultados malignos são incluídos como positivos para câncer.

De acordo com os critérios estabelecidos no presente trabalho, os resultados da análise citopatológica foram analisados, incluindo ou não os resultados considerados

indeterminados (suspeito e neoplasia folicular) como positivos para presença de câncer. Na primeira análise, excluindo os suspeitos e neoplasias foliculares (teste C1<sup>1</sup>), foram obtidos: sensibilidade de 78,6%; especificidade de 96,4%; fator preditivo positivo de 90,5%; fator preditivo negativo de 90%; FN de 10%; FP de 8,4%; e valor de predição de 90,5%. Com a inclusão dos resultados indeterminados como positivos (Teste C2<sup>2</sup>), os resultados foram: sensibilidade de 85,0%; especificidade de 62,8%; fator preditivo positivo de 53,3%; fator preditivo negativo de 89,3%; FP de 46,7%; FN de 10,6%; e valor de predição de 69,8%. No teste C1, os resultados estão de acordo com as citações apresentadas na revisão de literatura. No teste C2, foi observado aumento no percentual de sensibilidade, no entanto, acompanhado de uma diminuição da especificidade e de um expressivo aumento no percentual de FP.

O paciente, cuja análise citopatológica resultou em falso-positivo, no primeiro teste, era portador de tireoidite de Hashimoto, uma conhecida causa de falso-positivo (Figura 11-12).

---

<sup>1</sup> Teste C1 – Considerados positivos apenas os resultados malignos na análise citológica.

<sup>2</sup> Teste C2 – Incluindo, como positivos, os resultados indeterminados e malignos na análise citológica.

Dos três pacientes, cujo resultado da citopatologia foi benigno e cujo estudo histológico detectou a presença de neoplasia maligna, resultando em falso-negativos, dois apresentavam nódulos maiores do que 5cm de diâmetro, o que é freqüentemente citado como causa de FN (MAZZAFERI et al., 1993). É possível que, nesses casos, o preparo de um maior número de lâminas houvesse diagnosticado a neoplasia maligna. Ambos os testes apresentaram significância estatística (Teste exato de Fisher;  $p=0,000$ ), o que demonstrou o valor da associação entre estudo citopatológico e exame histológico da peça, no presente estudo.

#### **5.14 Avaliação dos Riscos de erro na Análise Citopatológica**

No que se refere aos riscos de erro e limitações na interpretação citológica, foi observada ampla discussão na literatura. Os altos índices de falso-negativos são atribuídos à falta da adoção de critérios para estabelecer quando o resultado da citologia deve ser considerado adequado, ou não, e qual a necessidade de um número mínimo de punções (HAMBURGUER et al., 1989; CARAWAY et al., 1992). BELFIORE et al. (1992) consideram causas de falsos

negativos: pacientes com nódulos maiores de 3,5cm de diâmetro, ou presença de conteúdo hemorrágico na lâmina. É consenso, entre os autores, a dificuldade de diferenciar o adenoma do carcinoma folicular. Não obstante, vários autores dividem esses resultados de acordo com as características citomorfológicas (LOWHAGEN et al., 1981; LA ROSA et al., 1990; VAN HEE et al., 1995).

O diagnóstico de um carcinoma oculto, na citologia, pode se constituir um problema, uma vez que esse diagnóstico resultará em uma cirurgia desnecessária, na grande maioria das vezes (HARACH et al., 1991).

O diagnóstico diferencial entre bócio colóide com áreas hiperplásicas e neoplasia folicular, pode ser difícil, bem como entre linfoma de baixo grau e tireoidite de Hashimoto, que poderá necessitar, inclusive, de imunohistoquímica (LOWHAGEN et al., 1981; ORELL et al., 1997).

Segundo um grande número de autores, a tireoidite de Hashimoto é freqüentemente relatada como causa de falso-positivo, por vários motivos, dentre os quais a presença de hiperplasia linfática e células oxifílicas atípicas, ocorrência de nódulos e focos de hiperplasia com padrão folicular oxifílico ou papilar, e pela sua associação com neoplasias, especialmente linfoma e carcinoma papilífero (ORELL, 1997).

Outras causas de erros diagnósticos na análise citológica do material proveniente da PAAF, incluem: falta de experiência do patologista ou puncionador, pacientes com múltiplos nódulos, diferenciação entre neoplasia de células de Hurthle benigna e maligna e entre nódulos císticos e nódulos com áreas de degeneração (SHARA & SHAH, 1995).

As citologias de nódulos císticos devem ser examinadas, cuidadosamente, uma vez que são freqüentes causas de FN. É importante considerar que, aproximadamente, 10% a 15% dos cistos operados são neoplasias malignas e cerca de 30% são resultantes da degeneração de adenomas. Os detalhes do núcleo celular são importantes para diferenciar patologias em processo degenerativo ou regenerativo, nas quais podem ser encontradas células com atipias de carcinomas papilíferos (DE LOS SANTOS et al., 1990; OREWLL, 1997).

Eventualmente, um aspirado de um nódulo da paratireóide pode levar o patologista a um diagnóstico incorreto; em tais casos, pode-se recorrer à dosagem hormonal, utilizando o próprio material da PAAF, e fazer o diagnóstico diferencial. LAYFIELD (1991)



descreveu 3 casos em 1202 PAAF, 2 dos quais com diagnóstico de neoplasia da tireóide, via análise citológica.

Em relação às formas menos frequentes de câncer de tireóide, em que se incluem o carcinoma medular, o carcinoma anaplásico, as neoplasias metastáticas e os carcinomas classificados por J. Rosai como pobremente diferenciados (insular, colunar, sólido e trabecular), essas patologias podem ser diagnosticadas pela análise citológica do material obtido com a PAAF, mesmo que seja necessária a utilização de exames complementares, com o material da punção (LOWHAGEN et al., 1981; LUZE et al., 1990; BOSE et al., 1992; SIRONI et al., 1992; SOBRINHO-SIMÕES et al., 1995; ROSAI et al., 1996).

As maiores dificuldades encontradas no presente estudo foram os casos de neoplasia folicular, em que 5, dos 16 pacientes com esse laudo, apresentaram câncer (31,2%), o mesmo ocorrendo com os pacientes com laudos insatisfatórios, na citopatologia, quando 2 de 3 pacientes apresentaram neoplasia maligna (66,6%). Em relação ao último grupo, esses índices foram considerados altos e podem representar uma amostra selecionada. Como descrito anteriormente, um paciente com tireoidite de Hashimoto foi incorretamente diagnosticado como portador de carcinoma papilífero na análise citopatológica, tendo o respectivo estudo da histologia mostrado áreas que, estudadas, isoladamente, sugeriam uma neoplasia maligna.

### **5.15 Avaliação das Complicações da Punção**

No que diz respeito à recidiva local da neoplasia com PAAF, no caso descrito por Crile e Vickery, o procedimento foi realizado com agulha de largo diâmetro, não tendo os autores sido taxativos em atribuir a recidiva da neoplasia à punção biópsia, pois apenas sugeriram que, nos pacientes com diagnóstico de câncer submetidos a este método, a cirurgia deveria ser planejada, imediatamente, com excisão do trajeto da punção (CRILE & VICKERY, 1952). Até o momento, apenas dois casos de possíveis implantes com PAAF foram descritos na literatura (HALES et al., 1990; PANUNZI et al., 1994; ORELL, 1997).

No relato de ROFAGHA et al. (1989), de um caso de necrose de neoplasia de células de Hurthe, após a punção, não está bem definido se a punção pode determinar o infarto hemorrágico ou trombose da artéria nutridora do nódulo. Os estudos sobre o assunto não incluíram dados importantes, como tempo entre punção e cirurgia, tamanho e tipo do nódulo,

sexo, número de punções; também não levaram em consideração a possibilidade do infarto espontâneo, já verificado em outras neoplasias. Nos 221 pacientes avaliados por C. RAMACCIOTTI et al., (1984), foi descrito um percentual de regressão clínica entre 1 a 2 %. No presente estudo, tal alteração não foi observada.

Avaliando as alterações citológicas decorrentes da PAAF, verifica-se que são raras, mas amplamente conhecidas e descritas na literatura, em outros órgãos. LOPEZ et al. (1996) descreveram um caso, em que a PAAF levou a alterações histológicas que dificultaram o diagnóstico diferencial prévio de neoplasia folicular, obtido com análise citológica, com carcinoma papilífero. No presente trabalho, nenhuma alteração deste tipo foi descrita no estudo histológico.

A infecção local secundária à PAAF é rara; CLARK et al., (1991), em revisão bibliográfica, observaram o registro de apenas três casos. Por sua vez, GUIMARÃES et al., (1996), relataram somente um caso, entre aproximadamente 800 punções, facilmente tratado com o uso de antibiótico.

Em relação às complicações, não houve ocorrência, neste trabalho, restrita apenas a equimoses e dores discretas, que não foram consideradas significantes para serem descritas como tal. Essa baixa morbidade confirma a experiência da literatura mundial, que demonstra um percentual de complicações insignificantes, ratificando a segurança e inexpressiva morbidade do método (GHARIB, 1994).

## **6. CONCLUSÕES**

1 - A punção aspirativa por agulha fina é um método seguro, de fácil execução e baixo custo, possível de realização ambulatorial, tornando-se, indispensável na maioria das vezes, para investigação de nódulos tiroideanos.

2 - Os resultados da análise citológica com material obtido através da PAAF, excluídos os resultados indeterminados (suspeito e neoplasia folicular), foram: sensibilidade de 78,6%; especificidade de 96,4%; falso-negativo de 10,0%; falso-positivo de 8,4%; valor preditivo positivo de 91,6%; valor preditivo negativo 90,0%; e valor de predição de 90,5%. Quando incluídos os resultados indeterminados, como positivos para câncer, foram observados uma diminuição da especificidade para 62,8% e um aumento da sensibilidade para 85,0%. Esses resultados são compatíveis com a literatura mundial e tornam o procedimento acreditado, no HUWC-UFC.

## **BIBLIOGRAFIA**

AGGARWAL, S.K.; JAYARAM, G.; KALAR, A. et al. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of the solitary cold thyroid nodule. **Acta Cytol.**, v.33, n.1, p.41-47, Jan/Feb. 1989.

AKHATAR, M.; ALI, M.A.; BAKRY, M. Fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: cytologic, histologic and ultrastructural correlations. **Diag. Citopathol.**, v.7, n.4, p.373-379. 1991.

ALTAVILLA, G.; PASCALE, M.; NENCI, I. et al. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. **Acta Cytol.**, v.34, n.2, p.251-256, Mar/Apr. 1990.

AMORIM, N.F.G.; OLIVEIRA, L.R. O papel da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico de nódulos tireoideanos. **Rev Col. Bras. Cir.**, v.24, n.1, p.13-16, Jan/Fev. 1997.

ARNOLD, A.; GEORGITIS, W.; WALDRON, E.J. et al. Fine needle aspiration of the thyroid: use in average health care facility. **Am. J. Med.**, v.83, p.489-493, Sept. 1987.

ASIMAKOPOULOS, G.; LOSEMORE, T.; BOWYER, R.C. et al. A regional study of thyroidectomy: surgical pathology suggests scope to improve quality and reduce cost. **Ann. R. Coll. Surg. Engl.**, v.77, n.6, p. 425-430, Nov. 1995.

BAUMAN, M.E.; TAL, L.C. Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid with anaplastic transformation. **Acta Cytol.**, v.39, n.3, p.525-529, Mar/June. 1995.

BAVERSTOCK, K.; EGLOFF, B.; PINCHERA, A. et al. Thyroid cancer after Chernobyl. **Nature**, v.359, n.3, p.21-22, Sept. 1992.

BELFIORE, A.; LA ROSA, G.L.; LA PORTA, G.G.A. et al. Cancer risk of patient with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. **Am. J. Med.**, v.93, p.363-369, Oct. 1992.

BISI, H.; CAMARGO, R.Y.A.; FERNANDES, V.S. et al. Neoplasias malignas incomuns da região tireoideana diagnosticadas através de punção por agulha fina. **Folha Med.**, v.107, n.5/6, p.231-234, Nov/Dez. 1993.

BONDESON, L.; AZAVEDO, E.; BONDESON, A.G. et al. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors. **Cancer**, v.58, p.672-675, Aug. 1985.

BOSES, S.; KAPILA, K.; VERMA, K. Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study. **Diag. Cytopathol.**, v.8, n.1, p. 28-32. 1992.

BOUVET, M.; FELDMAN, J.I.; GILL, G.N. et al. surgical management of the thyroid nodule patient selection based on the results of fine-needle aspiration cytologist. **Laryngoscope**, v.102, n.12, p.1353-1356, Dec. 1992.

BRANDER, A.; VIKINKOSKI, P.; NICKELS, J. et al. Thyroid gland: US screening in random adult population. **Head Neck Radiol.**, v.181, n.3, p.683-686, Dec. 1993.

BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer no Brasil**: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1995, v.2.

CARAWAY, N.P.; SNEIG SAMAAN, N.A. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 case. **Diag. Cytopathol.**, v.9, n.3, p.345-350. 1993.

CARNEIRO, P. **Contribuição ao método de biópsia aspirativa por agulha fina de tireóide**. São Paulo, 1988. (Tese de Doutorado), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

CARUSO, G.; TABARI, B.; LUCCHI. et al. Fine aspiration cytology in a case of diffuse sclerosing carcinoma of the thyroid. **Acta Cytol.**, v.34, n.3, p.352-354, May/June. 1990.

CHEN, H.; NICOL, T.L.; UDELSMAN, R. et al. Follicular lesions of the thyroid: does frozen section evaluation alter operative management? **Ann. Surg.**, v.222, n.1, p.101-106, July. 1995.

CHEN, H.; ZEIGER, M.A.; CLARK, D.P. et al. Papillary carcinoma of the thyroid: can operative management be based solely on fine-needle aspiration? **J. Am. Coll. Surg.**, v.184, p. 605-610, June. 1997.

CLARK, K.C.; MOFFAT, F.L.; KETCHAM, A.S. et al. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.76-80, Mar/Apr. 1991.

COELHO, J.C.; MATIAS, J.E.F.; PEREIRA, J.C. et al. Tireoidectomias por doenças benignas: análise de 162 pacientes. **Rev. Bras. Cir.**, v.83, n.4, Jul/Ago. 1993.

COLACCHIO, T.A.; LOGERFO, P.; FEIND, C.R. et al. Fineneedle cytology diagnosis of thyroid nodules: review an report of 300 case. **Am. J. Surg.**, v.140, p.568-571, Oct. 1980.

CRILE, G.; VICKERY, A.L. Special uses of the Silverman biopsy needle in office practice and at operation. **Am. J. Surg.**, v.83, jan. 1952.

CRILE, G. HAWK, W.A. aspiration biopsy of thyroid nodules. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.136, n.1, p.241-245, Jan. 1973.

CRILE, G.; ESSELSTYN, C.B.; HAWK, W.A. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. **N. Engl. J. Med.**, v.301, n.1, p.997-999, Nov. 1979.

CRISTALLINI, E.G.; BOLIS, G.B.; FRANCUCCI, M. Diagnostic of thyroid of colonic adenocarcinoma by fine needle aspiration biopsy. **Acta Cytol.**, v.34, n.2, May/June. 1990.

DE LOS SANTOS, E.T.; KEYHANI-ROFAGHAS, S.; CUNNINGHAM, J.J. et al. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. **Arch. Int. Med.**, v.150, p.1422-1427, 1990.

DE MICCO, C.; VASKO, V.; GARCIA, S. et al. Fine-needle aspiration of thyroid follicular neoplasm: diagnostic use of thyrod preoxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody. **Surgery**, v.116, n.6, p.1031-1035, Dec. 1994.

DENHAM, M.J.; WILLIS, E.J. A clinoco-pathological survey of thyroid glands in old age. **Gerontology**, v.26. n.3, 1980.

DOBYNS, B.M.; SHELINE, C.E.; WORKMAN, J.B. et al. Malignant and benign neoplasm of the thyroid patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. **J.Clin. Endocrinol. Metabol.**, v.38, n.6, 1974.

DOMINGUEZ ERRÁZURIZ, M.; FRANCO SILVA, C.; CONTRERAS, M.L. et al. puncion de nódulos tireoideos con aguja fina: análisis de los resultados obtenidos utilizando una nueva técnica metódica con histológico de la muestra. **Rev. Med. Chile.**, v.123, n.8, p.982-990, Ago. 1995.

EFTEKHARI, F.; PEUCHOT, M. Thyroid metastases: combined role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy. **J. Clin. Ultrasound.**, v.17, n.3, p.179-184, Mar/Abr. 1995.

EINHORN, J.; FRANZEN, S. apud CLARK, K.C.; MOFFAT, F.L.; KETCHAM, A.S. et al. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.76-80, Mar/Apr. 1991.

FAVUS, M.J.; SCHNEIDER, A.B.; STACHURA, M.E. et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation. **J. Med.**, v.294, n.19, p.1019-1025, May. 1976.

FRAKER, D.L. exposição actínica e outros fatores que predispoem a neoplasia de tireóide. **Clin. Cir. Am. Norte**, v.75, n.3, p.372-381, 1995.

FRAKER, D.L., SKARULIS, M., LIVOLSI, V. Cancer of the endocrine system. In\_\_\_\_\_ DE VITA, V.T. **Cancer: principles practice oncology**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, cap. 37.2, p.1617-1651.

FROST, A.R.; SIDAWY, M.K. Effect of suppressive therapy on thyroid fine needle aspiration cytology. **Acta Cytol.**, v.35, n. 6, p. 725-727, Nov/Dec. 1991.

FUKUDA, K.; HACHISSUGAT, T.; SUGIMORI, H. et al. Papillary carcinoma of the thyroid occurring during pregnancy: report of a case diagnosed by fine needle aspiration cytology. **Acta Cytol.**, v.35, n.6, p.725-727, Nov/Dec. 1991.

GHARIB, H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages-limitations, and effect. **Mayo Clin. Proc.**, v.69, p.44-49, Jan. 1994.

GHARIB, H., JAMES, E.M., CHARBONEAU, J.W. Suppressive with levothyroxine for solitary Thyroid nodules: a doub le-blind controlled cloinical study. **N.E.J.M.**, v.317, n.2, p.70-75, July. 1987.

GHARIB, H.; GOELLNER, J.R. fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. **Ann Int. Med.**, v.118, n.4, p.282-289, Feb. 1993.

GIUFRIDA, D.; GRARIB,H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. **Am. J. Med.**, v.99, n.6, p.642-650, Dec. 1995.

GOODING, G.A. Sonography of the thyroid and parathyroid. **Radiol. Clin. North Am.**, v.93, p.967-989, Sept. 1993.

GORMAN, B.; CHARBONEAU, J.W.; JAMES, E.M. et al. Medullary thyroid carcinoma: role of high-resolution US. **Radiology**, v.162, n.1, p.148-150, Jan. 1987.

GUIMARÃES, E. M.; MORAIS, D. M.; DA SILVA. S. J. et al. Impacto da citologia aspirativa da tireóide com agulha fina: estudo de precisão diagnóstica. **Rev. Assoc. méd. Bras.**, v.42, n.1, p.2-6, Jan/Mar. 1996.

GRANT, C.S.; HAY, I.D.; GOUGH, I.R. et al. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnosis. **Surgery**, v.106, n.6, p.980-985, dec. 1989.

GRANT, C.S.; HAY, I.D.; RYAN, J.J. et al. Diagnostic and prognostic utility of flow cytometric DNA measurements in follicular thyroid tumors. **World J. Surg.**, v.14. n.3, p.283-289, May/June. 1990.

HALES, M.S.; HSU, F.S. Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. **Acta Cytol.**, v.34, n.6, p.801-804, 1990.

HAMBURGER, J.I.; HAMBURGER, S.W. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. **Surgery**, v.98, n.2, p.307-312, Aug. 1985.

HAMBURGER, B.; GHARIB, H.; MELTON, L.J. et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. **Am. J. Med.**, v.73, p.381-384, Sept. 1982.

HAMBURGER, J.I. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. **Arch. Inter. Med.**, v.147, n.1, p.97-99, Jan. 1987.

HAMBURGER, J.I.; HUSAIN, M.; NISHIYAMA, R. et al. Increasing of fine-needle biopsy for thyroid nodules. **Arc. Pathol. Lab. Med.**, v.113, n.9, p.1035-1041, Sept. 1989.

HARACH, H.R. Usefulness of fine needle aspiration of the thyroid in an endemic goiter region. **Acta. Cytol.**, v.33, n.1, p.31-35, Jan/Feb. 1989.

HARACH, H.R.; DAY, E.S.; LUSMAN,S.B. et al. Occult papillary of the thyroid: a potential pitfall of fine needle aspiration cytology. **J. Cli. Pathol.**, v.44, n.3, p.205-207, Mar. 1991.

HARSOULIS, P.; LEONTSINI, M.; GERASIMIDIS, T. et al. Fine needle microcarcinoma aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer: comparative study of 213 operated patients. **J. surg.**, v.73, n.6, p.461-464, Jun. 1986.

HAWK, W.A.; CRILE, G.; HAZARD, J.B. et al. Needle biopsy of the thyroid gland. **Sur. Gynecol. Obstet.**, v.122, n.5, p.1053-1065, May. 1966.

HAWKINS, F.; BELLIDO, D.; BERNAL, C. et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid diseases. *Cancer*, v.59, n.6, p.1206-1209, Mar. 1986.

HENRY, J.F.; DENIZOT, A.; PORCELLO, A. et al. Thyroperoxidase immunodetection for the diagnosis of malignancy on fine-needle aspiration of thyroid nodules. **J. Surg.**, v.18, n.4, p.529-534, July/Aug. 1994.

HOLMES, H.B.; KREUTNER, A.; O'BRIEN, P.A. Hashimoto's thyroiditis and its relationship to other thyroid disease. **Sur. Gynecol. Obstet.**, v.144, n.6, p.887-890, Jun. 1977.

HOLM, L.E.; DAHLQVIST, I.; ISRAELSSON, A. et al. Malignant thyroid after iodine-131 therapy: a retrospective cohort study. **N. Engl. J. Med.**, v.303, n.4, p.188-191, Jul. 1980.

HOLM, L.E.; WIKLUND, P.H.K.; LUNDELL, G. et al., Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. **J. Nat. Canc. Instit.**, v.83, n.15, p.1022-1077, Aug. 1991.

HUI, P.K.; CHAN, J.K.C.; CHEUNG, et al. Columnar cell carcinoma of thyroid: fine needle aspiration findings in a case. **Acta cytol.**, v.34, n.3, p.355-358. May/June. 1990.

IRISH, J.C.; NOSTRAND, P.V.; ASA, S.L. et al. Accuracy of pathology diagnosis in thyroid lesion. *Arch. Otolaryngol.* **Head Neck Surg.**, v. 118, p. 18-922, Sept. 1992.

JAYARAM, G.; KAKAR, A.; PRAKASH, M.B.B.S. et al. Papillary arising in sublingual ectopic thyroid concentrating both Tc-99m Perchnetate and I-131: diagnosis by fine needle aspiration cytology. **Clin. Nuclear Med.**, v.20, n.4, p.381-383, Apr. 1995.

JONES, A.J.; AITMAN, T.J.; EDMONDS, C.J. et al. Comparison of fine needle aspiration cytology, radioisotopic and ultrasound scanning in the management of thyroid nodules. **Postgrad. Med. J.**, v.66, n.781, p.915-917, Nov. 1996.

KELLER, M.P.; CRABLE, M.M.; NORWOOD, S.H. et al. Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. **Surgery**, v.101, n.5, p.632-635, May. 1987.

KINI, S.R. **Guides to clinical aspiration biopsy thyroids.** e.ed. New York: Iguaku-Shoin, 1995. 521 p.

KOPALD, K.H.; LAYFIELD, L.J.; MOHRMANN, R. et al. Clarifying the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. **Arch. Surg.**, v.124, n.10, p.1201-1224, Oct. 1989.

KUMA, K.; MATSUKA, F.; KOBAYASHI, A. et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. **World J. Surg.**, v.16, n.4, p.583-588, Jul/Aug. 1992.



- LAIRMORE, T.C.; WELLS, S.A. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.92-99, Mar/Apr. 1991.
- LAYFIELD, L. J. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions: a cytomorphology overlap with cystic lesions of the thyroid. **Acta Cytol.**, v.35, n.4, p.447-450, Jul/Aug. 1991.
- LA ROSA, G.L.; BELFIORE, A.; GIUFRIDA, D. et al. Evaluation of the aspiration biopsy in preoperative selection of cold thyroid nodules. **Cancer**, v.67, n.8, p.2137-2141, Apr. 1991.
- LA ROSA, G.L.; LUPO, L.; GIUFFRIDA, D. et al. Levothyroxine and potassium iodide both effective in treating benign solitary cold nodules of the thyroid. **Ann. Int. Med.**, v.122, n.1, Jan. 1995.
- LEAN, C.L.; DELBRIDGE, L.; RUSSEL, P. et al. Diagnosis of follicular thyroid lesions by proton magnetic resonance on fine needle biopsy. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v.80, n.4, p.1306-1311, Apr. 1995.
- LOPEZ, J.I.; PEREDA, E.R.M.A.; C.T.I.A. et al. Histological changes mimicking papillary carcinoma following fine needle aspiration of the thyroid gland. **Arch. Anat. Cytol. Path.**, v.44, n.2-3, p.98-100, 1996.
- LOWHAGEN, T.; SPRENGER, E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear: a review of 60 cases. **Acta Cytol.**, v.18, n.3, p.192-196, May/Jun. 1974.
- LOWHAGEN, T.; WILLEMS, J.S.; LUNDELL, G. et al. Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. **World J. Surg.**, v.5, n.1, p.61-63, Jan. 1981.
- LUCAS, A.; SALINAS, I. et al. Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease: value of re-aspiration. **Eur. J. Endocrinol.**, v.132, n.6, p.677-680, Jun. 1995.
- LUZE, T.; TOTSCH, M.; BANGERL, I. et al. Fine needle aspiration cytodiagnosis of anaplastic carcinoma and malignant haemangioendothelioma of the thyroid in an endemic goiter area. **Cytopathology**, v.1, p.305-310, 1990.
- MACDONAL, L.; YAZDI, H. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. **Acta cytol.**, v.40, n.3, p.423-428, May/Jun. 1996.
- MAFFEE, M.F.; CAPEK, V.; BLEND. et al. Modern methodologies of differentiating thyroid masses. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.67-85, Mar/Apr. 1991.
- MANDREKER, S.R.S.; NADKARNI, N.S.; PINTO, R.G.W. et al. Role of fine needle aspiration cytology the initial modality in the investigation of thyroid lesions. **Acta Cytol.**, v.39, n.5, p.898-904, Sep/Oct. 1995.

MARTIN, H.E.; ELLIS, E. apud CCALRK, K.C.; MOFFAT, F.L.; KETCHAM, A.S. et al. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in management of thyroid nodules and goiters. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.76-80, Mar/Apr. 1991.

MAZZAFERI, E.L. Management of a solitary thyroid nodule. **Engl. J. Med.**, v.328, n.8, p.553-559, Feb. 1993.

\_\_\_\_\_. Thyroid cancer and Graves disease. **J. Endocrinol. Metabol.**, v.70, n.4, 826-829, 1990.

MAZZAFERI, E.L. Treating differentiated thyroid carcinoma: where do draw the line? **Mayo Clin. Proc.**, v.66, p.105-111, 1991.

MAZZAFERI, E.L.; JHIANG, S.M. Long-term impact and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **Am. J. Med.**, v.97, p.418-428, Nov. 1994.

MILLER, J.M. Carcinoma and thyroid nodules: the problem in an endemic goiter area. **J. Med.**, v.252, n.7, p.247-251, Feb. 1995.

\_\_\_\_\_. Evaluation of thyroid nodules: accent on needle biopsy. **Med. Clin. North Am.**, v.69, n.5, p.1063-1067, Sep. 1985.

MILLER, J.M.; HAMBURGER, J.I.; KINI, S. et al. Diagnosis of thyroid nodules: use of fine-needle aspiration and needle aspiration. **JAMA**, v.241, n.5, p.481-484, Feb. 1979.

MILLER, T.R.; BOTTLES, K.; HOLLY, E.A. et al. A step-wise logistic regression of papillary carcinoma of the thyroid. **Acta Cytol.**, v.30, n.3, p. 285-293, May/Jun, 1986.

NG, H.E.; TAN, S.K.; NAMBIAR, R. Impact of fine needle aspiration cytology on the management of solitary thyroid nodules. **Aust. N.A.J.Surg.**, v.60, n.6, Jun, 1990.

OTT, R.A.; CALANDRA, D.B.; MACCALL, A. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto' thyroiditis and solitary cold nodules. **Surgery**, v.98, n.6, p.1202, Dec, 1985.

ORRELL, S.R.; PHILIPS, J. **The thyroid: fine-needle biopsy and cytological diagnosis of thyroid lesions**. Adelaide, 1997. Monographs Flinders University Australia.

PACINI, F.; FONTANELLI, M.; FUGAZZOLA, L. et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v. 78, n.4, p.826-829, 1994.

PALADINES, P.; PRADO, M.G.; CONTREDAS, O. et al. Puncion aspiradora y cintigrama in el estudio clínico del tireoide quirúrgico. **Rev. Chil. Cir.**, v.45, n.3, p.277-281, Jun, 1992.

PALIOTTA, D.S.; PETRUCCI, L. et al. Cutaneous seeding of follicular thyroid cancer after fine-needle aspiration biopsy? **Diag. Cytopathol.**, v.10, p.156-158, 1994.

PIRAINO, P.N.; SÉPULVEDA, A.N.; IBARRA, A.V. et al. Thyroid nodules and cancer in Basedow Graves diseases. **Rev. Med. Chile**, v.123, n.11, p.1402-1408, Nov. 1995.

PIROMALLI, D.; MARTELLI, G.; DEL PRATO, I. et al. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. **J. Surg. Oncol.**, v.50, p.247-250, Aug, 1992.

RAAB, S.S.; SILVERMAN, J.F.; ELSHEIKH.M. et al. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management determined by fine needle aspiration biopsy. **Pediatrics**, v.95, n.1, p.46-49, Jan. 1995.

RAHAL, F.; VALEZI, C. Nódulo solitário frio da tireóide: biópsia com agulha fina x biópsia de congelação. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.21, n.1, p.6-7, Abr, 1993.

RALISSON, M.L.; DOBYNS, B. M.; KEATING, F.R. et al. Thyroid nodularity in children. **Jama**, v.233, n.10, p.1060-1072, Sep. 1975.

RAMACCIOTI, C.E.; PRETORIUS, H.T.; CHU, E.W. et al. Diagnostic accuracy and use of aspiration in the management of thyroid nodules. **Arch. Int. Med.**, v.144, n.6, p.1169-1173, Jun, 1984.

RANIERE, E.; ANDREA, M.R.; VECCHIONE, A. et al. Fine needle aspiration cytology of squamous cell carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst. **Acta Cytol.**, v.40, n.4, p.747-750, Jul/Ago, 1996.

RIBAKI, A.C.A.; YONG, A.E.; WILSON C. Metastatic renal cell carcinoma in the thyroid diagnosed by fine aspiration cytology. **Cytopathology**, v.2, p.47-49, 1991.

RIEU, M.; LAME, M.C.; RICHARD, A. et al. Prevalence of sporadic medullary carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. **Clin. Endocrinol.**, v.42, n.5, p.453-460, May, 1995.

RODRIGUES, A.S.S.; GONCALVES, M.D.C.; SCHANAIDER, A. et al. Conduta diagnóstica e terapêutica no nódulo solitário de tireóide. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.20, n.4, p.202-206, Jul/Ago, 1993.

ROFAGHA, S.K.; KOONER, D.S.; KEYHANI, M. et al. Necrosis of Hurthle cell tumor of the thyroid following fine needle aspiration. **Acta Cytol.**, v.34, n.6. p.805-808, Nov/Dez, 1990.

ROSAI, J. Thyroid gland. In: \_\_\_\_\_ **Ackerman's surgical pathology**. 8.ed. St. Louis; Mosby, 1989. v.1, p.493-567.

ROSSI, R.L.; CADY, B.; SILVERMAN, M.L. et al. Surgically incurable well differentiated thyroid carcinoma. **Arch. Surg.**, v.123, 1998.

SAKO, K. Head and neck irradiation in childhood: increased risk of developing thyroid disease. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.112-114, Mar/Apr. 1991.

SANDERS, L.E.; ROSSI, R.F.; HARBULDT, S. et al. Usefulness and limitations of fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. **Rev. Med. Chile**, v.124, n.6, p.688-693, Jun, 1996.

SANTOS, J.E.; LEIMAN, G. Nonaspiration fine needle cytology: application of a new technique to nodular thyroid disease. **Acta Cytol.**, v.32, n.3, p.353-356, May/Jun, 1988.

SCIACCHITANO, S.; PALIOTTA, D.S., HARDI, F. et al. PCR amplification and análisis of oncogens form cytologic smears. **Diag. Mol. Pathol.**, v.3, p.114-121, 1994.

SESSIONS, R.B.; DAVIDSON, B.J. Thyroid cancer. **Med. Clin. North Am.**, v.7, n.3, p.517-539, May, 1993.

SHARA, A.R.; DIMAIO, T.; WEBBER, C. et al. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. **Surgery**, v.11, n.6, p.964-970, Dec, 1990.

SHARA, A.R.; SHAH, J.P. Biopsy techniques in head neck. **Surg. Oncol. Clin. North Am.**, v.4, n.1, p.15-28, Jan, 1995.

SHEM-TOV, Y.S.; STRAUS, M.; TALMI, Y.P. et al. Nucleolar organizer regions follicular tumors of the thyroid. **Head Neck.**, v.16, n.5, p.420-423, Sep/Oct, 1994.

SCHIMID, K.W.; HITTOMAIR, A.; OFNER, C. et al. Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy thyroid. **Acta Cytol.**, v.35, n.6, p.420-423, Sep/Oct, 1991.

SILVERBERG, E., LUBERA, J. Cancer Statistics. **Cancer**, v.39, n.1, Dec, 1989.

SILVERMAN, I. apud CLARK, K.C.; MOFFAT, F.L.; KETCHAM, A.S. et al. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. **Semin. Surg Oncol.**, v.7, n.2, p.76-80, Mar/Apr, 1991.

SIRONI, M.; COLLINI, P.; CANTABONI, A. et al. Fine needle aspiration cytology of insular thyroid carcinoma: a report of four cases. **Acta Cytol.**, v.36, n.3, p.435-439, May/Jun, 1992.

SOBRINHO-SIMÕES, M. Tumours of thyroid: a Brief a overview with emphasis on the most controversial issues. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DO IPATIMUP/SBP, I, 1997. Porto. P.15-22.

SODERSTROM, N. Puncture of goiters for aspiration biopsy: a preliminary report. **Acta. Med. Scand.**, v.144, n.3, p.235-244, Jun, 1952.

STRONG, C.J.; GARCIA, B.M. Fine needle aspiration cytology characteristics of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. **Acta Cytol.**, v.34, p.359-362, May/Jun, 1952.

TANI, E.; SKOG, L. Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoid lesions of the thyroid gland. **Acta Cytol.**, v.33, n.1, p.48-52, Jan/feb, 1989.

TAKASHIMA, S.; MATSUZUKA, F.; NAGAREDA, T. et al. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assesment with U.S. **Radiology**, v.185, n.1, p.125-130, Oct, 1992.

TAKASHIMA, S.; FUKUDA, H.; NOMURA, N. et al. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound. **J. Clin. Ultrasound**, v.23, n.3, p.179-184, Mar/Apr, 1995.

TEZELMAN, S.; GROSSMAN, R.F.; SIPERSTEIN, A.E. et al. Radiodine associated thyroid cancers. **World J. Surg.**, v.18, n.44, p.523-527, Jul/aug, 1994.

TUBIANA, M.; SCHLUMBERGER, M. Carcinoma de tyroid. In\_\_\_\_\_PECKHAM, M., PINEDO, H.M., VERONESI, U. **Oxford textbook oncology**. Oxford Medical publications, v.2, cap. 16.1, p.2097-2109.

VAN HEE, R.; YSEBAERT, D.; ROEYEN, G. et al. The unexpected thyroid cnacer: surgical attitude. **Acta Chir. Belg.**, v.95, n.2, p.67-71, 1995.

VAN HERLE, A.J.; RICH, P.; LJUNG, B.M.E. et al. The thyroid nodule. **Ann. Int. Med.**, v.96, n.2, p. 221-232, Feb, 1982.

VOJVODICH, S.M.; BALLAGH, R.H.; CRAMER, H., et al. Accuracy of fine needle aspiration in the pre-operative diagnosis of thyroid neoplasia. **J. Otolaryngol**, v.23, n.5, p.360-365, Oct, 1994.

WARD, L.O.; CARNEIRO, M.O; TOLEDO, A.J.O. et al. A citologia do matéria obtido por punção aspirativa de tireóide como método único: análise do custo benefício. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v.37, p.18-22, Mar, 1993.

WATNE, A.L.; STARKE, J.; MCQUITTY, D. Follicular carcinoma of the thyroid. **Semin. Surg. Oncol.**, v.7, n.2, p.87-91, Mar/Apr, 1991.

WELCH, C.E.; COLOCK, B.P.; DONOUGH, J.F. PROGER. et al. Consequences of thyroid radiation in children . **N. Engl. J. Med.**, v.292, n.4, p.204-205, Jan, 1975.

WIERSINGA. Is repeated fine-needle cytology indicated in (beiingn) thyroid nodules? **Eur. J. Endocrinol.**, v.132, n.6, p.661-662, Jun, 1995.

WOEBER, K.A. Evaluation of the cost-efficacy of the patient with nodule of the thyroid. **Surg. Clin. North Am.**, v.75, n.3, p.363-369, 1991.

ZEPPA, P.; VETRANI, A.; MARINO, M. et al. Fine needle aspiration cytology medullary tireóide carcinoma: a review of 18 cases. **Aus. N Z J. Surg.**, v.65, n.10, p.35-44, Oct, 1995.

ZUIDEWIJN, D.B.W.R.V.; SONGUM, I.; HAMMING, J. et al. Preoperative diagnostic test for operable thyrois disease. **World J. Surg.**, v.18, n.4, p.506-511, Jul/Aug, 1994.

## APÊNDICE

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular tireóide no HUWC, em função do sexo, no período de março/93 a julho/97.

| SEXO      | Nº de PACIENTES | %     |
|-----------|-----------------|-------|
| MASCULINO | 3               | 4,5   |
| FEMININO  | 63              | 95,5  |
| TOTAL     | 66              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.- UFC

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, em função da idade, no período de março/93 a julho/97.

| FAIXA ETÁRIA (anos) | Nº de PACIENTES | %     |
|---------------------|-----------------|-------|
| < 20                | 2               | 3,0   |
| 20 a 60             | 58              | 87,9  |
| > 60                | 66              | 9,1   |
| TOTAL               | 66              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes, pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, em função do crescimento rápido dos nódulos, no período de março/93 a julho/97.

| CRESCIMENTO RÁPIDO | Nº de NÓDULOS | %     |
|--------------------|---------------|-------|
| PRESENÇA           | 8             | 12,1  |
| AUSÊNCIA           | 58            | 87,9  |
| TOTAL              | 66            | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, em função da consistência dura dos nódulos, no período de março/93 a julho/97.

| NÓDULO DURO | Nº de NÓDULOS | %     |
|-------------|---------------|-------|
| PRESENÇA    | 9             | 13,6  |
| AUSÊNCIA    | 57            | 86,4  |
| TOTAL       | 66            | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular na tireóide no HUWC, em função da presença de linfonodos, no período de março/93 a julho/97.

| LINFONODO | Nº de PACIENTES | %     |
|-----------|-----------------|-------|
| PRESENÇA  | 9               | 13,6  |
| AUSÊNCIA  | 57              | 86,7  |
| TOTAL     | 66              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular na tireóide, no HUWC, em função da presença de rouquidão, no período de março/93 a julho/97.

| ROUQUIDÃO | Nº de PACIENTES | %     |
|-----------|-----------------|-------|
| PRESENÇA  | 1               | 1,5   |
| AUSÊNCIA  | 65              | 98,5  |
| TOTAL     | 66              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular na tireóide, no HUWC, em função do número de nódulos, no período de março/93 a julho/97.

| Nº de NÓDULOS | Nº de NÓDULOS | %     |
|---------------|---------------|-------|
| ÚNICO         | 36            | 72,0  |
| MÚLTIPLO      | 14            | 28,0  |
| TOTAL         | 50            | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular na tireóide no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico em função da idade, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | IDADE (anos)    |       |                 |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | < 20            |       | 20 a 60         |       | > 60            |       |
|                    | Nº de pacientes | %     | Nº de pacientes | %     | Nº de pacientes | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 1               | 50,0  | 17              | 29,3  | 4               | 66,6  |
| LESÃO BENIGNA      | 1               | 50,0  | 41              | 70,7  | 2               | 33,3  |
| TOTAL              | 2               | 100,0 | 58              | 100,0 | 6               | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC



Tabela 9 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular na tireóide no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função da idade, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | IDADE (anos)    |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | < 20            |       | 20 a 40         |       |
|                    | Nº de pacientes | %     | Nº de pacientes | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 1               | 50,0  | 17              | 29,3  |
| LESÃO BENIGNA      | 1               | 50,0  | 41              | 70,7  |
| TOTAL              | 2               | 100,0 | 58              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,514

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de precisão da análise citopatológica, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função da idade, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | IDADE (anos)    |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | 20 a 40         |       | > 60            |       |
|                    | Nº de pacientes | %     | Nº de pacientes | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 17              | 29,3  | 4               | 66,7  |
| LESÃO BENIGNA      | 41              | 70,7  | 2               | 33,3  |
| TOTAL              | 58              | 100,0 | 6               | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,084

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico em função do sexo, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | SEXO            |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | MASCULINO       |       | FEMININO        |       |
|                    | Nº de PACIENTES | %     | Nº DE PACIENTES | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 3               | 100,0 | 19              | 30,2  |
| LESÃO BENIGNA      | -               | -     | 44              | 69,8  |
| TOTAL              | 3               | 100,0 | 63              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,034

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função da presença de crescimento rápido do nódulo, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | CRESCIMENTO RÁPIDO |       |                 |       |
|--------------------|--------------------|-------|-----------------|-------|
|                    | PRESENÇA           |       | AUSÊNCIA        |       |
|                    | Nº de pacientes    | %     | Nº de pacientes | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 3                  | 37,5  | 19              | 32,8  |
| LESÃO BENIGNA      | 5                  | 62,5  | 39              | 67,2  |
| TOTAL              | 8                  | 100,0 | 58              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,538

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função da presença de consistência dura no nódulo, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | NÓDULOS DUROS   |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | PRESENÇA        |       | AUSÊNCIA        |       |
|                    | Nº de PACIENTES | %     | Nº DE PACIENTES | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 8               | 88,9  | 14              | 24,6  |
| LESÃO BENIGNA      | 1               | 11,1  | 43              | 75,4  |
| TOTAL              | 9               | 100,0 | 57              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,000

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função da presença de linfonodos cervicais palpáveis e suspeitos, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | LINFONODOS      |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | PRESENÇA        |       | AUSÊNCIA        |       |
|                    | Nº de PACIENTES | %     | Nº DE PACIENTES | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 7               | 77,8  | 15              | 26,3  |
| LESÃO BENIGNA      | 2               | 22,2  | 42              | 73,7  |
| TOTAL              | 9               | 100,0 | 57              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,005

Tabela 15 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função da presença de rouquidão, no período de março/93 a julho/97.

| ESTUDO HISTOLÓGICO | ROUQUIDÃO       |       |                 |       |
|--------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | PRESENÇA        |       | AUSÊNCIA        |       |
|                    | Nº de pacientes | %     | Nº de pacientes | %     |
| NEOPLASIA MALIGNA  | 1               | 100,0 | 21              | 32,3  |
| LESÃO BENIGNA      | -               | -     | 44              | 67,7  |
| TOTAL              | 1               | 100,0 | 65              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC / Teste exato de Fisher; P= 0,333

Tabela 16 - Estimativa da razão de risco (OR), pertencente a estudo de punção aspirativa por agulha fina em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função individual dos fatores de risco, no período de março/93 a julho/97.

| FATORES DE RISCO            | RISCO RELATIVO ESTIMADO PARA PRESENÇA DE CÂNCER | INTERVALO DE CONFIANÇA PARA OR (% = 95%) |
|-----------------------------|---|--|
| CONSISTÊNCIA DURA DO NÓDULO | 3,50  | (2,13 ; 5,73)                            |
| PRESENÇA DE LINFONODO       | 2,77  | (1,61 ; 4,76)                            |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 17 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, em função do tamanho do nódulo, no período de março/93 a julho/97.

| DIÂMETRO DO NÓDULO (cm) | Nº de PACIENTES | %     |
|-------------------------|-----------------|-------|
| < 2                     | 5               | 8,1   |
| 2 a 4                   | 35              | 56,5  |
| > 4                     | 22              | 35,5  |
| TOTAL                   | 62              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular na tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função do tamanho do nódulo, no período de março/93 a julho/97.

| DIÂMETRO | ESTUDO HISTOLÓGICO |      |               |      | TOTAL |
|----------|--------------------|------|---------------|------|-------|
|          | LESÃO BENIGNA      | %    | LESÃO MALIGNA | %    |       |
| < 2 cm   | 3                  | 60,0 | 2             | 40,0 | 5     |
| 2 a 4 cm | 22                 | 62,9 | 13            | 37,1 | 35    |
| > 4 cm   | 15                 | 68,2 | 7             | 31,8 | 22    |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 19 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, em função do resultado da cintilografia, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DA CINTILOGRAFIA | Nº DE PACIENTES | %     |
|----------------------------|-----------------|-------|
| NÓDULO HIPERCAPTANTE       | 1               | 4,3   |
| NÓDULO HIPOCAPTANTE        | 20              | 87,0  |
| NÓDULO NORMOCAPTANTE       | 2               | 8,7   |
| TOTAL                      | 23              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 20 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do estudo histológico, em função do número de nódulos, no período de março/93 a julho/97.

| NÚMEROS DE NÓDULOS | RESULTADO DO ESTUDO HISTOLÓGICO |       |                 |       |
|--------------------|---------------------------------|-------|-----------------|-------|
|                    | MALIGNO                         |       | BENIGNO         |       |
|                    | Nº de pacientes                 | %     | Nº de pacientes | %     |
| ÚNICO              | 13                              | 36,1  | 23              | 63,9  |
| MÚLTIPLO           | 3                               | 21,4  | 11              | 78,6  |
| TOTAL              | 16                              | 100,0 | 34              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 21 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, em função do padrão hormonal, no período de março/93 a julho/97.

| FUNÇÃO HORMONAL  | Nº DE PACIENTES | %     |
|------------------|-----------------|-------|
| NORMAL           | 58              | 87,9  |
| HIPOTIREOIDISMO  | 5               | 7,6   |
| HIPERTIREOIDISMO | 3               | 4,5   |
| TOTAL            | 66              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 22 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, em função dos resultados da citopatologia, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DA CITOPATOLOGIA | Nº DE PACIENTES | %     |
|----------------------------|-----------------|-------|
| BENIGNO                    | 30              | 45,5  |
| NEOPLASIA FOLICULAR        | 16              | 18,2  |
| SUSPEITO                   | 5               | 7,6   |
| MALIGNO                    | 12              | 4,5   |
| INSATISFATÓRIO             | 3               | 24,2  |
| TOTAL                      | 66              | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 23 - Apresentação dos resultados dos estudos de citopatologia, de congelação e histologia, em 11 pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, no período de março/93 a julho/97.

| PRONTUÁRIO | CITOPATOLOGIA       | CONGELAÇÃO           | PARAFINA          |
|------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| 430628     | Benigno             | Neoplasia folicular  | C.A medular       |
| 4033570    | Benigno             | Bócio adenomatoso    | Bócio adenomatoso |
| 25343      | Neoplasia folicular | Neoplasia folicular  | Adenoma folicular |
| 419188     | Neoplasia folicular | Bócio adenomatoso    | Bócio adenomatoso |
| 442335     | Neoplasia folicular | Neoplasia folicular  | C.A papilífero    |
| 393289     | Neoplasia folicular | Tireoidite           | Adenoma folicular |
| 417499     | Neoplasia folicular | Neoplasia folicular  | Adenoma folicular |
| 405012     | Neoplasia folicular | Neoplasia folicular  | Adenoma folicular |
| 409834     | Suspeito            | Neoplasia folicular  | C.A papilífero    |
| 424706     | Maligno             | Bócio adenomatoso    | C.A papilífero    |
| 379826     | Maligno             | Tieroidite de Riedel | C.A papilífero    |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

C.A - Carcinoma

Tabela 24 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, em função do resultado do estudo histológico, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO | Nº DE NÓDULOS | %     |
|-------------------------------------|---------------|-------|
| LESÃO BENIGNA                       | 44            | 66,7  |
| NEOPLASIA MALIGNA                   | 22            | 33,3  |
| TOTAL                               | 66            | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 25.1 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, segundo o resultado do estudo citopatológico, em função do resultado da histologia, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DO ESTUDO CITIPATOLÓGICO | RESULTADO DO ESTUDO HISTOLÓGICO |       |                     |       |
|------------------------------------|---------------------------------|-------|---------------------|-------|
|                                    | NEOPLASIA MALIGNA               |       | LESÃO BENIGNA       |       |
|                                    | NÚMERO DE PACIENTES             | %     | NÚMERO DE PACIENTES | %     |
| BENIGNO                            | 3                               | 13,6  | 27                  | 61,4  |
| NEOPLASIA FOLICULAR                | 5                               | 22,7  | 11                  | 25,0  |
| SUSPEITO                           | 1                               | 4,5   | 4                   | 9,1   |
| MALIGNO                            | 11                              | 50,0  | 1                   | 2,3   |
| INSATISFATÓRIO                     | 2                               | 9,1   | 1                   | 2,3   |
| TOTAL                              | 22                              | 100,0 | 44                  | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 25.2 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide, no HUWC, segundo o resultado do teste C1<sup>1</sup> em função do resultado do estudo histológico, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DO TESTE C1 | RESULTADO DO ESTUDO HISTOLÓGICO |       |                     |       |
|-----------------------|---------------------------------|-------|---------------------|-------|
|                       | NEOPLASIA MALIGNA               |       | LESÃO BENIGNA       |       |
|                       | NÚMERO DE PACIENTES             | %     | NÚMERO DE PACIENTES | %     |
| BENIGNO               | 11                              | 78,6  | 1                   | 3,6   |
| MALIGNO               | 3                               | 21,4  | 27                  | 96,4  |
| TOTAL                 | 14                              | 100,0 | 28                  | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 26.1 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, segundo o resultado do estudo citopatológico, em função do resultado do estudo histológico, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DO ESTUDO CITIPATOLÓGICO | RESULTADO DO ESTUDO HISTOLÓGICO |       |                     |       |
|------------------------------------|---------------------------------|-------|---------------------|-------|
|                                    | NEOPLASIA MALIGNA               |       | LESÃO BENIGNA       |       |
|                                    | NÚMERO DE PACIENTES             | %     | NÚMERO DE PACIENTES | %     |
| BENIGNO                            | 3                               | 13,6  | 27                  | 61,4  |
| INDETERMINADO                      | 6                               | 27,3  | 15                  | 34,1  |
| MALIGNO                            | 11                              | 50,0  | 1                   | 2,3   |
| INSATISFATÓRIO                     | 2                               | 9,1   | 1                   | 2,3   |
| TOTAL                              | 22                              | 100,0 | 44                  | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Tabela 26.2 - Distribuição dos pacientes pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina, em lesão nodular da tireóide no HUWC, segundo o resultado do teste C 2<sup>2</sup>, em função do resultado do estudo histológico, no período de março/93 a julho/97.

| RESULTADO DO TESTE C2 | RESULTADO DO ESTUDO HISTOLÓGICO |       |                     |       |
|-----------------------|---------------------------------|-------|---------------------|-------|
|                       | NEOPLASIA MALIGNA               |       | LESÃO BENIGNA       |       |
|                       | NÚMERO DE PACIENTES             | %     | NÚMERO DE PACIENTES | %     |
| MALIGNO               | 17                              | 85,0  | 16                  | 37,2  |
| BENIGNO               | 3                               | 15,0  | 27                  | 62,8  |
| TOTAL                 | 20                              | 100,0 | 43                  | 100,0 |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

---

Teste C1 – considerado positivo apenas os resultados malignos na análise citopatológica

Tabela 27 - Análise dos testes diagnósticos para câncer de tireóide, pelos testes C1 e C2<sup>3</sup> pertencentes a estudo de punção aspirativa por agulha fina em lesão nodular da tireóide no HUWC, no período de março/93 a julho/97.

| DIAGNÓSTICO<br>CITOPATOLÓGICO |    | SENSIL. | ESPEC. | VP    | VP+   | FP    | VP-   | FN        |
|-------------------------------|----|---------|--------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| TESTE                         | C1 | 78,6%   | 96,4%  | 90,5% | 91,6% | 8,4%  | 90,0% | 10,0<br>% |
|                               | C2 | 85,0%   | 62,8%  | 69,8% | 53,3% | 46,7% | 89,3% | 10,0<br>% |

Fonte: AMB.CIR.-UFC

Sensib.= sensibilidade

Espec. = especificidade

<sup>3</sup> Teste C2- positivo para neoplasia maligna = maligno + indeterminado (neoplasia folicular e suspeito) na análise citopatológica.