

# Incidência de Neoplasia Maligna em Nódulo Solitário da Tireóide

**JACOB KLIGERMAN**

*Chefe da Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.*

**JORGE MARCOS BRAZ**

**JOÃO CABAS NETO**

*Médicos Residentes da Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer.*

## RESUMO

*Os autores realizaram um estudo de 272 bóciós nodulares solitários da tireóide, diagnosticados e tratados com confirmação histopatológica, no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer-RJ.*

*A experiência, contudo, demonstrou ser baixa a ocorrência de carcinomas nestes nódulos (13,2%), rotineiramente ressecados em muitos Serviços, mostrando que há necessidade de melhor seleção dos pacientes na indicação cirúrgica.*

*Acreditam que não existem dúvidas sobre a eficácia da associação de dados clínicos, cintilografia, ultra-sonografia, terapia de supressão e citologia da biópsia de aspiração na seleção cirúrgica dos pacientes com nódulos solitários da tireóide.*

## INTRODUÇÃO

A indicação cirúrgica para o tratamento indistinto dos nódulos solitários da tireóide vem sendo submetida a inúmeras avaliações críticas, já que patologias não malignas, não necessariamente cirúrgicas, aparecem sob a forma de nódulo solitário.

A incidência de neoplasia maligna em nódulo solitário da tireóide é variável, com divergências acentuadas, tornando difíceis as comparações.

Nosso estudo visa principalmente analisar a incidência de malignidade nos nódulos solitários da tireóide, tratados na Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer, bem como observar parâmetros clínicos que permitam selecionar os casos realmente suspeitos, evitando cirurgias desnecessárias.

## MATERIAL E MÉTODO

Nosso material consta de 272 pacientes submetidos a tireoidectomia durante o período de 1966 a 1980.

Depois de eliminar a documentação que não apresentava dados suficientes para uma análise completa, estudamos 272 pacientes e encontramos a incidência de neoplasia maligna em 36 (13,2%). Os 36 pacientes não representam todos os casos de neoplasia maligna da tireóide vistos durante o mesmo período, pois os casos encontrados em pacientes com nódulos múltiplos foram excluídos de nossa casuística, bem como os casos já comprovados a partir dos linfonodos cervicais.

O estudo é uma revisão de todos os pacientes portadores de nódulo solitário tireoideano, onde procuramos estudar certos fatores e aspectos epidemiológicos.

Foram considerados os seguintes fatores:

- Idade.
- Sexo.
- História de irradiação prévia.
- Aspectos cintilográficos.
- Função tireoideana.
- Confrontação entre resultados da congelação e parafina.

Todos os nódulos solitários foram submetidos a cirurgia, independentemente de seu aspecto cintilo-

gráfico, bem como o exame de congelação no período per-operatório e inclusão em parafina para melhor comprovação.

## IDADE

Verificamos que para neoplasia maligna da tireóide, a incidência maior foi entre 31 e 50 anos já para lesões benignas, 21 e 60 anos (Tabela 1).

TABELA 1

Distribuição de 272 pacientes que se submeteram a tireoidectomia, segundo a idade, no INCa. - RJ. (1966 - 1980)

IDADE	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
01 - 20	08	88,9	01	11,1	09
21 - 30	47	94,0	03	6,0	50
31 - 40	65	84,4	12	15,6	77
41 - 50	68	88,3	09	11,7	77
51 - 60	32	82,0	07	18,0	39
61 - 70	15	79,0	04	21,0	19
71 ..	01	100,0	-	-	01
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

Katz<sup>1</sup> relatou uma freqüência de 29,6% de câncer em pacientes jovens (21 a 31 anos) e uma freqüência de 40,4% no grupo mais velho (acima de 70 anos de idade).

Apesar de pouco comuns em crianças, cerca de 50% dos nódulos tireoideanos isolados são malignos<sup>2</sup>.

Em relação ao tipo histológico, o carcinoma papilífero tende a acometer os pacientes mais jovens, tendo seu pico de incidência na terceira e quarta décadas. A maioria dos tumores tireoideanos da infância são papilíferos e a história destes pacientes mostra que o primeiro sinal da doença é usualmente o aumento doloroso de um linfonodo cervical. Menos freqüente é um aumento primário da glândula tireóide<sup>3</sup>.

O carcinoma folicular tem um pico de incidência um pouco mais tardio, na quinta década; o anaplásico, na quinta e sexta décadas da vida.

## SEXO

Foram observados para o sexo masculino 26 casos de lesões benignas (70,2%) e 11 casos de malignas (29,8%). Entretanto, para o sexo feminino a incidência foi bem maior, com 210 casos de lesões benignas

(89,4%) e 25 casos de malignas (10,6%) (Tabela 2).

Já está por demais demonstrada a maior incidência de neoplasia maligna, assim como patologias outras tireoideanas, no sexo feminino. O câncer da tireóide é três a quatro vezes mais freqüente em mulheres que em homens<sup>4</sup>.

Thom e cols.<sup>5</sup>, do Hospital das Clínicas de São Paulo, em 86 casos

negam significação.

Willis<sup>6</sup> encontrou tratamento prévio com RX em 104 casos de câncer da tireóide.

Nishiyama<sup>7</sup> refere em estudo recente que a freqüência dessa associação é proporcional à experiência do médico informante.

Em nosso material não encontramos um só caso com história de irradiação prévia.

## ASPECTOS CINTILOGRÁFICOS

A cintilografia constitui um método atual e importante no fornecimento de elementos de suspeição para o diagnóstico das neoplasias tireoideanas. Em cerca de 75% dos nódulos tireoideanos solitários a cintilografia revelará um nódulo frio ou morno. Aproximadamente 25% dos nódulos solitários tireoideanos mostrar-se-ão quentes ou hipercaptantes (Walfish, P.G.<sup>8</sup>; Becker, S.P.<sup>2</sup>).

Foram feitos os mapeamentos pré-operatórios de todos os nossos pacientes. De um total de 272 casos, o mapeamento revelou área ou nódulo frio em 192; nódulo morno em 61 e quente em 19. Dos 192 nódulos frios, 159 (82,8%) tiveram confirmação histopatológica de benignidade e 33 (17,2%) de malignidade (Tabela 3).

de carcinomas da tireóide, verificaram que 14 eram do sexo masculino e 72 do sexo feminino.

TABELA 2

Distribuição de 272 pacientes que se submeteram a tireoidectomia, segundo o sexo, no INCa. - RJ. (1966 - 1980)

SEXO	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
Masculino	26	70,2	11	29,8	37
Feminino	210	89,4	25	10,6	235
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

## HISTÓRIA DE IRRADIAÇÃO PRÉVIA

Tem-se correlacionado o aparecimento de câncer da tireóide, principalmente o do tipo papilífero, em indivíduos jovens, com irradiações feitas na infância por indicações diversas, tais como: hipoplasia tímica, adenopatias etc. Outros negam essa possível ação carcinogênica das irradiações em virtude das doses serem pequenas.

No adulto, essa correlação, se existe, não é nada clara e alguns lhe

Os nódulos quentes ou hipercaptantes raramente são neoplasia, porém não devemos esquecer que qualquer nódulo tireoideano pode ser maligno. Em nossa própria amostra tivemos uma prova disto. De um total de 19 nódulos quentes, dois (10,5%) foram malignos.

A incidência de neoplasia maligna nos nódulos frios varia de nove a 22% (Jackson I.M.D.<sup>9</sup>; Harden, W.J.<sup>10</sup>), porém observa-se que a grande maioria dos carcinomas da glândula tireóide, traduzidos clinicamente por nódulos solitários, mos-

tram-se como não captantes, obrigando atualmente a dividir-se os nódulos frios em Hipo e Não Captantes.

Na experiência de Meadows<sup>11</sup> a incidência de malignidade nos nódulos hipocaptantes foi de 5%, enquanto nos não captantes atingiu a 58%.

No nosso material, em todos os nódulos frios encontramos um percentual de 17,2% de doença maligna (Tabela 3).

Dos 36 nódulos solitários malignos, cinco eram hipocapestantes e o restante (31) não captantes.

Tivemos um percentual falso-negativo baixíssimo (1,8%) e nenhum caso falso-positivo, o que vem confirmar a real fidedignidade do exame de congelação (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

A indicação, bem como os procedimentos cirúrgicos empregados no tratamento do nódulo solitário da tireóide são ainda hoje pouco uniformes e continuam a provocar controvérsias.

estudos mostra uma taxa de cerca de 4-5% de malignidade em todos os nódulos tireoideanos que são cirurgicamente excisados (Crile, G.; Hawk, W.O.<sup>12</sup> e Kirstaedter, H.J.<sup>13</sup>). Em nosso estudo, a indicação cirúrgica em todos os nódulos tireoideanos solitários, independentemente de seu aspecto cintilográfico ou de qualquer outro dado, deu-nos apenas 13,2% de neoplasias malignas.

## CLÍNICA

Tem-se relegado a clínica a um plano secundário em várias publicações, sugerindo-se que os dados clínicos contribuem pouco para o diagnóstico do câncer tireoideano em fase inicial.<sup>14, 15, 16</sup>

Segundo estudos de Shimaoka e cols<sup>17</sup> e Staunton, M.D.<sup>3</sup>, analisando características clínicas (incidência em idade e sexo; história e sintoma de apresentação) e sinais físicos (características da massa tireoideana, linfonodos cervicais, estudo radiológico da traquéia, exame das

**TABELA 3**

*Distribuição de 272 pacientes submetidos a tireoidectomia, segundo os aspectos cintilográficos, no INCa. — R.J. (1966 — 1980)*

ASPECTOS CINTILOGRÁFICOS	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
Frio	159	82,8	33	17,2	192
Morno	60	98,4	01	0,6	61
Quente	17	89,5	02	10,5	19
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

## FUNÇÃO TIREOIDEANA

No que se refere aos exames que avaliam a função tireoideana o método utilizado consistiu em quantificar a capacidade da glândula tireóide em acumular iodo em 24 horas.

Observamos que dos 272 pacientes, 227 tiveram função tireoideana normal, 21 diminuída e 23 aumentada. O primeiro grupo com 199 (87,7%) lesões benignas e 28 (12,3%) malignas. E finalmente, o último grupo (função tireoideana aumentada) onde 21 pacientes (91,3%) apresentaram lesões benignas e dois (8,7%) lesões malignas (Tabela 4).

A freqüência de malignidade em nódulos solitários funcionantes ou hiperfuncionantes é baixa, poucas vezes ocorrendo associação entre carcinoma e disfunção tireoideana (De Groot)<sup>4</sup>.

## CONGELAÇÃO x PARAFINA

O estudo histopatológico através do método de congelação, apesar de suas dificuldades técnicas e limitações para o patologista, é realizado rotineiramente na Seção de Cabeça e Pescoço do INCa., prestando-nos grande contribuição no diagnóstico per-operatório das tireopatias.

**TABELA 4**

*Distribuição de 272 pacientes submetidos a tireoidectomia, segundo função tireoideana estudada cintilograficamente no INCa. — R.J. (1966 — 1980)*

FUNÇÃO TIREOIDEANA	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
Normal	199	87,7	28	12,2	227
Diminuída	16	76,2	05	23,8	21
Aumentada	21	91,3	02	8,7	23
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

**TABELA 5**

*Distribuição dos casos em que houve discordância entre o diagnóstico da congelação com o da parafina no INCa. — R.J. (1966 — 1980)*

CONGELAÇÃO	PARAFINA
Ausência de Malignidade	Adenocarcinoma Folicular
Ausência de Malignidade	Adenocarcinoma Papilífero
Ausência de Malignidade	Adenocarcinoma Papilífero
Bócio Nodular Colóide	Adenocarcinoma Papilífero
Adenoma Folicular	Adenocarcinoma Folicular

O abandono de qualquer método seletivo na indicação cirúrgica para o nódulo tireoideano solitário resulta em um grande número de operações desnecessárias. A maioria dos

cordas vocais etc.) foi possível classificar clinicamente os nódulos tireoideanos como benignos, suspeitos de câncer e provavelmente malignos (Tabela 6).

**TABELA 6**

*Incidência de neoplasia maligna em nódulos solitários da tireóide, classificados clinicamente*

AUTORES	Nº DE CASOS	BENIGNO	SUSPEITO DE CÂNCER	PROVAVELMENTE CÂNCER
Shimaoka e cols. (62)	235	0,2%	29%	53%
Staunton, M.D. (73)	293	10,0%	30%	60%

Na série estudada por Staunton, M.D.<sup>3</sup>, 10% dos pacientes não mostraram sinais ou sintomas que sugerissem câncer; 60% poderiam ser colocados como tendo grande possibilidade é 30% como suspeitos, mostrando assim a importância dos dados clínicos. Destes, teríamos:

- Pacientes jovens.
- Sexo masculino.
- Mudança recente por aumento rápido do tamanho ou dor, em bócio de longa duração.
- História de irradiação prévia.
- Nódulo único de consistência endurecida.
- Nódulos fixados a tecidos adjacentes.
- Adenopatia cervical.
- Disfagia ou dispnéia.
- Metástases.

Talvez o sinal mais importante seja a consistência da massa. Staunton, M.D.<sup>3</sup> em sua série encontrou apenas 8% de carcinomas com consistência mole. Os restantes foram firmes ou duros. Kendal e Condon<sup>16</sup> acharam que 43% dos carcinomas eram duros, porém somente 11% dos abaulamentos benignos mostraram esta característica clínica.

**CINTILOGRAFIA**

Com o advento da cintilografia, um grande passo foi dado para a seleção dos nódulos para excisão, pois os nódulos ou bócios quentes quase nunca são malignos (Meadows, P.M.).<sup>11</sup>

Procedeu-se à ressecção em massa de todo o nódulo cintilograficamente frio, mas após algum tempo notou-se que nestes, a incidência de câncer era apenas de 9-22% (Jackson, I.M.D.<sup>9</sup>; Harden, W.J.<sup>10</sup>). No nosso levantamento esta incidência foi de 17,2% (Tabela 7).

Chegou-se, então, a um dilema: ressecando todos os nódulos frios, tem-se uma percentagem de doença benigna, com muitas operações desnecessárias. Caso não se faça a res-

**TABELA 7**

*Incidência de neoplasia maligna em nódulo solitário frio da tireóide*

AUTOR	PERCENTUAL
Jackson I. (1971)	0,9%
Harden W.J. (1971)	22,0%
Nós (1981)	17,2%

secção, corre-se o risco da permanência de um câncer tireoideano não diagnosticado e não tratado. Para justificar a operação, muitos alegam, ainda, o mau efeito estético de um nódulo cervical. É bom lembrar que, após a lobectomia por doença benigna, existe a possibilidade de uma hipertrofia compensatória do lobo restante, com um bócio e uma cicatriz cervical esteticamente indesejável.

**TERAPIA SUPRESSIVA**

Novos trabalhos surgiram, mostrando variados resultados com a união da análise clínica, cintilografia, ultra-sonografia e terapia supressora na seleção dos pacientes para a cirurgia. A corrente contrária alega

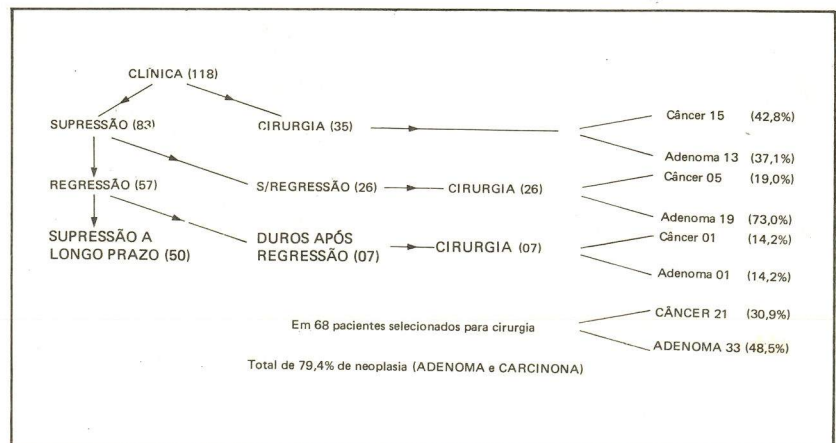
que a terapia supressora retira de muitos pacientes a chance de serem tratados precocemente, aliada ao fato de que apenas 1-2% dos pacientes com nódulos tireoideanos solitários experimentam regressão completa do nódulo (Harwick, R.D.)<sup>18</sup>.

Colacchio, T.A.<sup>19</sup> afirma em seu trabalho que, baseando-se em critérios clínicos, testes funcionais, respostas à supressão, cintilografia e ultra-sonografia, a percentagem de neoplasia (adenoma ou carcinoma) diagnosticada à operação tem sido somente de 10 a 35%.

Blum e Rothschild<sup>20</sup> avaliando 118 pacientes através de dados clínicos, cintilográficos, ultra-sonográficos e terapia supressora indicaram cirurgia em 68, obtendo uma incidência de 79,4% de neoplasia (adenoma ou carcinoma).

Os pacientes selecionados para supressão (clínica negativa para neoplasia) permaneciam em terapia supressora por três meses, com avaliações mensais.

No final do terceiro mês o ecograma foi repetido. A decisão de operar ou não se deu no final do período supressivo, de acordo com alterações do nódulo; regressão foi definida como uma redução de 50% do diâmetro do nódulo no ecograma e no exame clínico. A cirurgia era indicada no caso do crescimento do nódulo, ausência de regressão, ou se a regressão se acompanhasse de nódulo duro remanescente. Observaram regressão em 68% dos pacientes que completaram o curso. Não se sabe, entretanto, quantos pacientes com câncer escaparam à sua detecção (50 pacientes não foram operados, permanecendo em supressão a longo prazo) (Figura 1).



**Figura 1** — Blum e Rothschild (80): Análise de 118 pacientes com nódulos solitários frios da tireóide.

## ULTRA-SONOGRAFIA

A ecografia apareceu como um importante método para diagnosticar pré-operatoriamente se um nódulo tireoideano é de natureza sólida, cística ou mista.

Cerca de 20% dos nódulos hipofuncionantes da tireóide são císticos, extraordinariamente benignos e podem ser tratados pela aspiração com agulha, envio do líquido para citologia, acompanhamento clínico e supressão tireoideana<sup>21</sup>.

Blain, J.<sup>22</sup> afirma que a chance de doença maligna em uma lesão cística menor do que 3 cm é de apenas 2%; entretanto, deve ser enfatizado que os nódulos tireoideanos císticos não são invariavelmente benignos. Rosen, I.B.<sup>23</sup> encontrou 13% de malignidade na população de nódulos císticos e 25% na de nódulos mistos (Tabela 8).

TABELA 8

Irving B. Rosen e cols. (1979)

ACHADOS ECOGRÁFICOS	Nº DE LESÕES	MALIGNIDADE
Sólidos	115 (82,7%)	34%
Císticos	16 (11,5%)	13%
Mistos	08 (5,8%)	25%

É de consenso geral que os nódulos císticos com mais de 4 cm de diâmetro devam ser excisados cirurgicamente.

## BIÓPSIA ASPIRATIVA POR AGULHA

Bastante combatida, vem sendo empregada na Suécia, para o diagnóstico de massas tireoideanas desde 1950. Houve e há ainda hoje grande prevenção quanto ao seu uso, havendo mesmo aqueles que acham que deve ser definitivamente abandonada. Os oponentes da técnica argumentam que o procedimento é perigoso e cria a possibilidade da implantação tumoral ao longo do trajeto da agulha<sup>19</sup>. Porém tal possibilidade é praticamente desprezível, não havendo relato de complicações em grande parte dos trabalhos<sup>13, 19, 24, 25</sup>.

A biópsia realizada com agulha fina não deve ser confundida com as biópsias feitas com agulhas de Vim-Silverman e Tru-Cut. A última retira fragmentos para exame histo-

lógico, enquanto que a primeira retira material para exame citológico.

Na tentativa de diminuir o número de cirurgias tireoideanas desnecessárias, alguns grupos começaram a usar a biópsia aspirativa aliada a dados clínicos, cintilográficos, ultra-sonográficos e terapia supressora. Crile, G.; Hawk, W.Q.<sup>12</sup> estimaram que o uso da biópsia aspirativa diminui as cirurgias tireoideanas em 90%.

Com a citologia da biópsia aspirativa os resultados falso-positivos têm sido baixos (0%<sup>26</sup> e 1%<sup>19</sup>). Já os resultados falso-negativos são um pouco mais elevados (1%<sup>19</sup> e 2,2%<sup>26</sup>), parecendo estarem diretamente proporcionais à experiência do realizador da biópsia e do citopatologista (Figura 2).

Em cerca de 90% dos casos se consegue uma amostra adequada

para o diagnóstico, observando-se uma maior eficácia para as lesões sólidas (95%), comparadas com 88% para as lesões císticas ou mistas<sup>25</sup>.

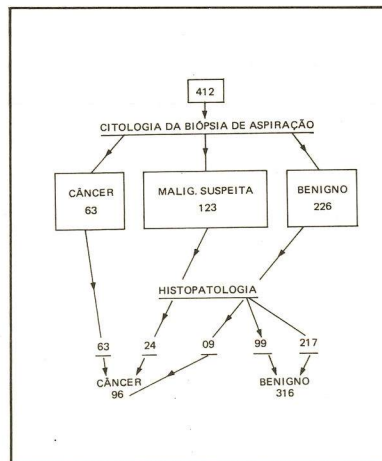


Figura 2 — Lowhagen T. e cols. (79): Fidelidade do diagnóstico de malignidade em nódulo solitário frio da tireóide feito com a CBA, comparada com o diagnóstico histopatológico.

Existem dificuldades para o diagnóstico citológico diferencial entre adenoma verdadeiro e hiperplasia adenomatosa em bócio nodular atóxico, adenoma folicular com adenocarcinoma folicular bem diferenciado, tornando praticamente impossível obtê-lo com a citologia da biópsia de aspiração. Um outro grupo no qual o diagnóstico é difícil é o dos pacientes portadores de tireoidite<sup>19</sup>.

Colacchio e cols.<sup>19</sup> recomendam a punção-biópsia com agulha tipo Tru-Cut (quando se colhe material para histopatológico) nos seguintes pacientes: aqueles com diagnóstico citológico de adenoma ou tireoidite e todos os pacientes que se pretende deixar em terapia supressora, com lesões grandes o bastante (maiores que 1 cm) para permitir tal procedimento.

Stavric, G.D. e cols.<sup>27</sup> submeteram 1.524 pacientes, sem nenhuma suspeita de malignidade, à citologia da biópsia de aspiração. A cirurgia foi indicada em apenas 68 pacientes e contra-indicada em 1.442.

Os 1.442 pacientes foram acompanhados em um período variável de seis meses e três anos e meio, não tendo sido encontrado qualquer caso de malignidade dentre eles, até a época da publicação de seu trabalho (1980) (Tabela 9).

## CONCLUSÕES

Ainda hoje o número de cirurgias tireoideanas desnecessárias em nosso meio é elevado, encarecendo custos hospitalares e submetendo pacientes a terapêuticas e riscos evitáveis.

Em nosso material, operando todos os nódulos tireoideanos solitários, de 272 casos, encontramos apenas 36 malignos (13,2%).

Se operássemos apenas os nódulos tireoideanos solitários frios, encontraríamos 33 malignos em 192 casos (17,2% de malignidade).

Pelos trabalhos apresentados na literatura não existem dúvidas quanto à eficácia da associação de dados clínicos, cintilografia, ultra-sonografia, terapia de supressão e citologia da biópsia de aspiração na seleção cirúrgica dos pacientes com nódulo solitário da tireóide.

Com os procedimentos acima citados, acreditamos que o número de cirurgias tireoideanas desnecessárias será bastante reduzido, porém é necessário que este tipo de aborda-

TABELA 9

George D. Stavric e cols. (80) — Correlação entre achados citológicos e histológicos

ACHADOS CITOLÓGICOS	Nº	HISTOLOGIA		
		Benigno	Maligno	N/operados
Negativo	1479	33	04	1442
Positivo e Suspeito	45	03	28	14 <sup>+</sup>
TOTAL	1524	36	32	1456

+ Recusaram a Cirurgia

gem seja feita em centros especializados, dotados de citologistas e patologistas experientes, para que a eficácia do método e a sua adoção em larga escala sejam corretamente avaliadas.

#### SUMMARY

The authors present 272 cases of single nodular goiter of the thyroid gland, confirmed by histopathology, diagnosed and treated in the Head and Neck Department of Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil.

This experience demonstrated that the carcinoma occurrence, in these nodes, is low; as a routine, they are resected — and this paper shows that there's a need for better selection of patients for surgery.

The authors believe that there's no doubt about the efficiency of the association of clinical data, scintillography, ultrasound results, suppression therapy and cytology of aspiration biopsy in the surgical selection of patients.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KATZ, A.D.; ZAGER, W.S. — The malignant "cold" nodule of the thyroid. *Am. J. Surg.* 132: 459, 1976.
2. BECKER, F.O.; ECONOMU, P.G. & SCHWARTZ, T.B. — The occurrence of carcinoma in "hot" thyroid nodules: report of two cases. *Amer. Inter. Med.*, 58: 877, 1963.

3. STAUNTON, M.D.; GREENING, W.P. — Clinical Diagnosis of Thyroid Cancer. *British Medical Journal*, 1973, 4, 532-535.
4. DE GROOT, L.J. — *Carcinoma de Tireóide*. Clínica Médica da América do Norte, Setembro 1975; 1233-1246.
5. THOM, A.P. e cols. — Tratamento do Carcinoma da Tireóide. *Rev. Hospital e Clínica Fac. Med. de São Paulo*, 1978.
6. WILLIS, J. — Incidence and etiology of thyroid carcinoma. *British Med J.* 1: 1.646, 1961.
7. NISHIYAMA, R.H.; SCHMIDT, R.W. & BATSAKIS, J.G. — Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents. *JAMA.*, 181: 1.034, 1962.
8. WALFISH, P.G. — Diagnosis and management of thyroid nodules. In Ezrin, C. et al (Editors): *Clinical Endocrinology — A Survey of Current Practice*, New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, pp. 263-280.
9. JACKSON, I.M.D., and THOMPSON, J.A. — *British Journal of Surgery*, 1971, 54, 1.007.
10. HARDEN, W.J. and HARDY, J.D. — *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1971, 132, 450.
11. MEADOWS, P.M. — *JAMA*, 1961, 177, 229.
12. CRILE, HAWK, W.A. — Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973, 136: 241-5.
13. KIRSTAEDTER, H.J.; GEHRMANN, C.; SCHULZKE, R. — Die percutane feinnadel-aspirationsbiopsie und cytologie tastbarer tumore. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 1972; 78: 282-5.
14. HALNAN, K.E. — *British Journal of Surgery*, 1965, 52, 736.

15. JACOBSSON, F. — *Acta Radiologica*, 1954, 41, 169.
16. KENDALL, L.W. and CONDON, R. E. — *Lancet*, 1969, 1, 1.071.
17. SHIMAOKA, K.; BADELLO, I.; SOKAL, J.E. and MARCHELL, F.C. — *Journal of the American Medical Association*, 1962, 181, 179.
18. HARWICK, R.D. — Thyroid Cancer — Surgical Decision Making. Seminars in Oncology, Vol. 7, nº 4 (December), 1980.
19. COLACCHIO, T.A. and LOGERFO, P. and FEIND, C.R. — Fine Needle Cytologic Diagnosis of Thyroid Nodules. *The American Journal of Surgery*, Vol. 140, October 1980.
20. BLUM, M. & ROTHSCHILD, M. — Improved Nonoperative Diagnosis of the Solitary "Cold" Thyroid Nodule. *JAMA*, Jan. 18, 1980, Vol. 243 nº 3.
21. CRILE, G. Treatment of thyroid cysts by aspiration, *Surgery*, 59: 210-212, 1966.
22. BLAIN, J. and WALFISH, P.G. — The assessment of thyroid function and structure. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 11: 419-443, 1978.
23. ROSEN, I.B.; WALFISH, P.G.; MISKIN, M. — *The Ultrasound of Thyroid Masses*. Surgical Clinics of North America Vol. 59, nº 1, February 1979.
24. HOLM, H.H.; PEDERSEN, J.F.; KRISTENSEN, J.K.; RASMUSSEN, S.N.; HANCKE, S.; JENSEN, F. — Ultrasonically guided percutaneous puncture. *Radol. Clin. North. Am.* 13: 493-503, 1975.
25. WALFISH, P.G.; HAZANI, B.; STRAWBRIDGE, H.T.; MISKIN, M.; ROSEN, I. B. — Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodules. *Ann. Intern. Med.* 1977, 87: 270-4.
26. LÖWHAGEN, T.; GRANBERG, P.; LUNDELL, G.; SKINNARI, P.; SUNDBLAD, R.; WILLEMS, J. — *Citologia da Biópsia de Aspiração (CBA) nos tumores da glândula tireóide suspeitos de serem malignos*. Clínicas Cirúrgicas da América do Norte. Vol. 595 nº 1, Fev. 1979.
27. STAVRIC, G.D. and cols. — Early Diagnosis and Detection of Clinically Non-Suspected Thyroid Neoplasia by the Cytologic Method. *Cancer* 45: 340-344 1980.