

## **Identificação**

**Título:** Punção de tireóide por agulha fina guiada por ultrassonografia no Hospital Universitário Lauro Wanderley.

**Subtítulo:** Punção de tireóide no HULW, uma descrição estatística)

### **Autores:**

1. Alexandre Rolim da Paz, professor auxiliar na Universidade Federal da Paraíba.
2. Rodrigo Tavares Macedo, estudante, acadêmico de Medicina na Universidade Federal da Paraíba.

### **Palavras Chave:**

Biópsia por Agulha, Glândula Tireóide, Thyroid, Fine Needle Aspiration, Biopsy.

## Resumo

**Objetivo:** descrição estatística dos procedimentos de punção aspirativa de tireóide correlacionando parâmetros ultrassonográficos e citológicos.

**Métodos :**revisão dos laudos de citologia e ultrassonografia e análise por estatística descritiva simples.

**Resultados:** constaram 534 laudos de ultrassonografia com laudo de citologia correlato. A média de idade foi de 47,97 anos com predomínio do sexo feminino (16:1); 36,7% foram classificados como Bethesda I, 54,3% foram Bethesda II, 0,4% Bethesda IV, 3,0% Bethesda V e 2,2% Bethesda VI. Houve associação estatisticamente significativa entre tireóides multinodulares e amostra insuficiente ( $p = 0,02$ ). Nódulos sólidos não se correlacionaram a amostragem adequada.

**Conclusões:** para um perfil epidemiológico semelhante ao descrito pela literatura nacional e internacional, a quantidade de exames cujo desfecho foi de amostra insatisfatória excede o recomendado, havendo a necessidade de avaliar quais os fatores que estão interferindo de maneira direta e indireta na qualidade do material obtido. A amostragem reduzida não permitiu que observações sobre os aspectos da ultrassonografia, como ecogenicidade, presença de vegetações, calcificações ou mesmo os critérios de Lagalla fossem avaliados de maneira adequada.

### Palavras Chave:

Biópsia por Agulha, Glândula Tireóide, Thyroid, Fine Needle Aspiration, Biopsy.

## Abstract

**Objective:** statistical description of the thyroid fine needle aspiration procedures with cytologic and sonographic correlational analysis.

**Methods:** review of the cytology and ultrasonography reports and analysis with simple descriptive statistics.

**Results:** the sample consists of 534 ultrasonography reports with the respective cytological reports. The average age was 47.97 years with female predominance ( 16 : 1 ) ; 36.7 % were classified as Bethesda I 54.3% II Bethesda , Bethesda 0.4% IV , 3.0 % V and 2.2% Bethesda Bethesda VI . There was a statistically significant association between multinodular thyroid and insufficient sample (  $p = 0.02$  ) . Solid nodules did not correlate with adequate sampling.

**Conclusion:** for a similar epidemiological profile described by the national and international literature , the amount of cases whose outcome was unsatisfactory sample exceeds the recommended demanding a need to assess which factors are interfering directly and indirectly on the quality of the obtained material. The reduced sample did not allow comments on aspects of ultrasound as echogenicity , presence of vegetations , calcifications or even Lagalla criteria were evaluated correctly .

**Key Words:**

Biópsia por Agulha, Glândula Tireóide, Thyroid, Fine Needle Aspiration, Biopsy.

## INTRODUÇÃO

Nódulo tireoidiano é lesão discreta presente na glândula tireoide distinta do parênquima adjacente, detectável por estudos imaginológicos (1). Entre 4 e 7% da população adulta, em áreas isentas de carência nutricional de iodo, é passível de diagnóstico de nódulo tireoidiano, número que sobe para próximo de 50% ao se levar em conta estudos de série de autópsias (2). Dos nódulos tireoidianos em série não-cirurgia de estudos, 4 a 6,5% correspondem a carcinomas desta glândula (3).

De acordo com o *Surveillance Epidemiology and End Results – SEER* – a incidência de câncer de tireóide ajustada para idade em homens foi de 6.1 por 100.000 habitantes dos Estados Unidos, enquanto que em mulheres foi de 18.2 por 100.000 habitantes entre os anos de 2006 e 2010 (4). Segundo dados do Instituto Nacional do Cancer – INCA – , estimou-se para 2012 uma incidência de 10.590 novos casos de câncer de tireoide no Brasil, com risco estimado de 11 casos para cada 100.000 mulheres (5).

*Differentiated Thyroid Cancer* – DTC – é um termo cunhado pela *American Thyroid Association* (ATA) e livre-traduzido pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM – como Carcinoma Diferenciado de Tireóide. Nesta categoria incluem-se os tipos papilífero, folicular e medular, responsáveis por mais de 90% do total de carcinomas de tireóide nos Estados Unidos (1). Houve aumento de 2.9 vezes na incidência de DTC entre os anos de 1973 e 2002, sendo 87% correspondente a neoplasias de tamanho igual ou menor que 2,0cm (1).

A nodularidade da tireóide aumenta com a idade e a presença de nódulo tireoidiano em criança tem duas vezes mais chance de ser câncer do que a mesma lesão em adultos. Em pacientes com nódulo tireoidianos, homens têm taxa de prevalência de câncer

duas vezes maior que mulheres. Adultos com menos que trinta anos e com mais que sessenta anos têm risco aumentado para câncer de tireoide do que aqueles entre trinta e sessenta. História de irradiação prévia de região cervical ou cefálica implica aumento da incidência de nódulos e câncer de tireóide. Transplante de células-tronco hematopoiéticas eleva o risco relativo (RR) para câncer de tireoide para 3.26 e se o transplante foi antes dos 10 anos de idade, o RR sobe para 24.6 (3).

Frente a um nódulo de tireoide que, tenha sido descoberto quer por exame clínico direcionado quer como achado incidental de estudo imaginológico, é fundamental excluir hipótese de neoplasia maligna (1). Dessa forma, procede-se investigação diagnóstica por meio de anamnese, exame físico e dosagem dos níveis de TSH, associado à avaliação via-ultrassonografia cervical.

Sintomas como disfonia, disfagia, odinofagia, cervicalgia anterior sugerem processo expansivo maligno. Adenomas tóxicos manifestam-se, muitas vezes, como tireotoxicose, enquanto que tireoidites autoimunes podem ocasionar hipertrofia tireoidiana assimétrica (6). Níveis de TSH subnormais exigem avaliação do T4 livre e T3 livre para caracterização de hiper ou hipotireoidismo; mesmo assim, neoplasias malignas de tireoide costumam se manifestar como eutireoidismo. A dosagem de cálcio sérico não tem indicação formal pela ATA na avaliação inicial dos nódulos tireoidianos (1).

A ultrassonografia (USG) cervical é recomendada pela SBEM como método inicial de investigação imaginológica para todos os nódulos detectáveis ao exame físico ou como achados incidentais (7). Esse exame é capaz de demonstrar se há lesão não-palpável, o seu tamanho e tendência à malignidade, se há linfadenopatia cervical associada, se há conteúdo cístico e se este corresponde a mais de 50% do volume total da lesão (1).

Segundo recomendações da SBEM e ATA, a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) é o método de escolha para diagnóstico de nódulos de tireoide (1,7). Frente a nódulos

posteriores ou difíceis de palpar, em virtude do risco aumentado para erro de amostragem e, também para aqueles com conteúdo cístico correspondendo a mais de 50% do volume da lesão, dado à tendência da aspiração vir com material insatisfatório, indica-se PAAF guiada por USG (1). Isto eleva a sensibilidade do método de 91,8% para 97,1% (7).

A análise do material da PAAF é realizada por Patologista apto e classifica-se segundo os critérios de Bethesda em: benigno; lesão folicular de significado indeterminado; neoplasia folicular; neoplasia de células de Hürthle; suspeito para malignidade, maligno e amostra insuficiente (8).

Uma amostra pertencerá à categoria de Bethesda I quando não respeitar o critério mínimo de adequabilidade, que é: presença de, pelo menos, seis grupos de células foliculares compostos por, no mínimo, dez células ao grupo em duas ou mais lâminas. A presença de colóide abundante e espesso constitui critério de benignidade, mesmo que a condição acima não seja respeitada. Atipia e nódulos sólidos associados a inflamação que dele se possa estabelecer um diagnóstico citológico são também excessões ao critério mínimo acima exposto (9).

A categoria II – benigno – consiste em espécimes que se enquadram nos critérios de adequabilidade acima expostos. Compostos por células foliculares benignas dispostas em macrofoliculos ou fragmentos destes, esses nódulos, quando ressecados, mostrarão-se adenomas foliculares ou bócio multinodular na maior parte dos casos. Outros diagnósticos compatíveis com essa categoria são a tireoidite linfocítica (Hashimoto) e tireoidite granulomatosa, ambos quando acompanhados do contexto clínico específico (9).

A categoria III – atipia de significado indeterminado – se trata de casos onde não há certeza da malignidade da lesão. De uma maneira geral, essa categoria deverá ser usada em esfregaços que contenham células (foliculares, linfoides ou outras) com atipias citológica e/ou arquitetural que não preencham os critérios para

serem classificadas como suspeito para neoplasia folicular (Categoria IV), suspeito para malignidade (Categoria V) ou maligno (Categoria VI) (9). São oito as situações onde esta nomenclatura se encaixa (9):

1. Presença de uma população de microfolículos que não preencham os critérios de Suspeito de neoplasia folicular (Categoria IV).
2. Predominância de células de Hürtle em um aspirado com baixa celularidade e escasso colóide.
3. A interpretação das atipias citológicas encontra-se prejudicada por artefatos pré-analíticos.
4. Amostra composta quase exclusivamente por células de Hürtle, mas o contexto clínico sugere um nódulo benigno (tireoidite de Hashimoto e bócio multinodular).
5. Amostra com predominância de células foliculares de aspecto benigno, mas contendo áreas focais sugestivas de carcinoma papilar.
6. Amostra com predominância de células foliculares de aspecto benigno, mas contendo células de revestimento cístico que parecem atípicas devido a presença de fendas, nucléolos e núcleos aumentados.
7. População pequena de células foliculares atípicas encontradas em pacientes que fizeram uso de iodo radioativo ou outros fármacos e casos relacionados a alterações reparativas como degeneração cística e hemorragia.
8. Infiltrado linfoide atípico cujo grau de atipia é insuficiente para enquadrar na categoria V – suspeito de malignidade (9).

A categoria IV – neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular – se trata daquelas amostras cujo esfregaço é hipercelular com células foliculares monomórficas em padrão de placas sinciciais e microfolículos. A categoria V – suspeito de malignidade – se trata daquelas amostras onde há características de malignidade, mas ou essas são focais ou a amostra é pouco celular. Por fim a categoria VI – maligno – nomeia aquelas amostras que

exibem padrões conclusivos e definitivos de malignidade, sendo o restante da descrição responsável por subclassificar o diagnóstico (9).

A acurácia de uma PAAF gira em torno dos 95%, sendo o número de falso-negativos para benignidade cerca de 0% a 3% (9). O valor preditivo positivo para interpretação de malignidade é de 97 a 99%, exceto para lesões classificadas como neoplasias foliculares. Mostrou-se que 15% a 25% dos processos ditos adenomas microfoliculares ou adenomas celulares eram carcinomas de tireoide (10). A figura 1 ilustra quais são as seis categorias em que os nódulos tireoidianos são classificados quanto à citologia, segundo a Conferência de Bethesda (9). Isolada da PAAF, a USG apresentou sensibilidade 46%, especificidade de 73%, valor preditivo positivo de 34% e valor preditivo negativo de 82% na avaliação diagnóstica de nódulo tireoidiano isolado e 35%, 72%, 14% e 90% quando eram múltiplos nódulos. Por técnica Doppler, a USG apresentou aumento discreto da sensibilidade e especificidade (7). Desse modo é imprescindível à progressão diagnóstica realizar punção do nódulo.

(FIGURA 1)

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo por estatística descritiva simples visando avaliar os laudos das amostras de PAAF obtidas no Hospital Universitário Lauro Wanderley e correlacionar aos achados ultrassonográficos. Os dados serão adquiridos por consulta às segundas vias dos laudos de citologia e da ultrassonografia, contidos, respectivamente, no arquivo do setor de Anatomia Patológica e no serviço de Radiologia do HULW, selecionando-se aqueles correspondentes à PAAF de tireóide. A amostra corresponderá aos casos citologia de PAAF de tireóide; excluir-se-ão aqueles que corresponderem a outras topografias de punção. O período avaliado será de janeiro de 2012 à janeiro de 2013.

## RESULTADOS

A amostra correspondeu a 534 laudos de ultrassonografia e suas correspondentes avaliações citológicas, tendo sido excluídos aqueles laudos ou resultados de citologia sem o referido correspondente. 502 laudos corresponderam à avaliação diagnóstica de indivíduos do sexo feminino enquanto 32 foram do sexo masculino; a média de idade dos indivíduos do estudo foi de 47,97 anos com um desvio padrão (DP) de 13,29; para aqueles do sexo feminino a média foi de 48,21 anos com um DP de 12,94 enquanto que para os do sexo masculino a média foi de 44,31 anos com um DP de 17,75.

(FIGURA 2)

A localização do nódulo à ultrassonografia comportou-se da seguinte maneira: 45,3% estavam em lobo direito; 47,9% em lobo esquerdo; 3,0% em istmo; 2,5% ocupavam istmo e lobo direito e 0,4% ocupavam istmo e lobo esquerdo. Quanto à nodularidade, 71% das punções foram em tireóides multinodulares enquanto 29% em nódulos únicos. Os nódulos foram classificados em sólidos, císticos ou mistos.

Com relação à vascularização ao Doppler, o serviço de Radiologia utiliza o Sistema de Lagalla para padronização dos achados. Este separa os nódulos em três padrões de vascularização: tipo I ou ausência de vascularização, tipo II ou vascularização perinodular e tipo III ou vascularização peri e intranodular. Foram obtidos os seguintes resultados: 38,6% corresponderam a nódulos com vascularização periférica, 56% exibiram vascularização central e 3% foram ausentes de sinal.

Quanto às categorias de Bethesda obtidas por meio da análise do material puncionado, as frequências se distribuíram da seguinte maneira: 36,7% corresponderam ao Bethesda I, 54,3% ao Bethesda II, 0,4% ao Bethesda IV, 3,0% ao Bethesda V e 2,2% ao Bethesda VI.

Quando se analisa a categoria I de Bethesda em detrimento às demais categorias em função da nodularidade, observa-se associação estatisticamente significativa ( $p=0,02$ ) quando realizado teste do Chi-Quadrado. Assim, os laudos Bethesda I associaram-se com punções em tireóides multinodulares enquanto que as outras categorias foram mais frequentes naquelas tireóides de único nódulo.

O tamanho dos nódulos, analisado por seu maior e menor eixo, comportou-se da seguinte forma: a média do maior eixo foi de 2,42 cm enquanto a do menor eixo foi de 1,55 cm com desvio padrão de 1,27 e 0,88 respectivamente. A média do maior eixo para o sexo feminino foi de 2,44 enquanto que para o sexo masculino foi de 2,17; o menor eixo teve valor médio de 1,55 para o sexo feminino enquanto para o sexo masculino foi de 1,531. Quando categorizadas as idades dos pacientes, o tamanho do nódulo não mostrou correlação direta com a idade do paciente. O maior eixo correlacionou-se com significância estatística à categoria de Bethesda, de modo que quanto maior este eixo, menor é a frequência de amostras Bethesda I ( $p = 0,006$ ). Para o menor eixo não houve essa correlação estatística ( $p = 0,310$ ). Foram confeccionadas, no total, 3228 lâminas para análise do material, sendo 1656 em 2012 e 1572 em 2013. O material enviado foi fixado por meio de álcool a 95% e corado por hematoxilina e eosina.

(TABELA 1) (TABELA 2) (FIGURA 3).

## **DISCUSSÃO**

A punção aspirativa é um procedimento de baixo custo e baixa complexidade associada, o que permite sua realização a nível ambulatorial. Excluídos nódulos hipercaptantes ou lesões puramente císticas, a indicação desse procedimento é função dos antecedentes clínicos, tamanho do nódulo e achados ultrassonográficos. Desse modo, indica-se PAAF para aquelas lesões: sólidas e hipoeecóicas acima de 1,0cm; sólidas iso ou

hipoecóicas acima de 1,5cm; lesões complexas ou espongiiformes maiores que 2,0cm ou para aqueles nódulos com extensão extra-tireoidiana. Para nódulos menores que 1,0 cm, está indicada a PAAF apenas no caso de alto risco para malignidade e tamanho acima dos 5mm (11).

A punção por agulha fina é realizada, usualmente, com agulhas de 22 a 27G. Existem duas técnicas bem difundidas no meio médico: a punção por aspiração e a por capilaridade. A primeira consiste na aplicação de pressão negativa quando da introdução da agulha no tecido tireoidiano, visando aspirar a maior quantidade de material possível, enquanto são feitos movimentos de “vai e vem” com a agulha. Já na por capilaridade não há aspiração ativa do material, apenas movimentos de rotação da agulha no tecido tireoidiano. A recomendação vigente da ATA é utilizar a técnica de punção por aspiração (1), mas discuti-se hoje a eficácia em obtenção de material adequado desta técnica em detrimento ao uso da capilaridade (12,13). O tamanho da agulha a ser utilizado é determinado pela avaliação clínica do examinador. Se o nódulo tem características de sólido, uma agulha de 27 a 23G deve ser escolhida. Na maior parte dos casos essas agulhas darão uma amostra celular adequada e causarão pequeno sangramento. Se a lesão é cística, uma agulha de 23 a 22G deve ser utilizada e, a menos que o conteúdo seja muito espesso, ele poderá ser esvaziado por agulhas desse calibre (14).

A quantidade de exames de citologia que se enquadraram na categoria de Bethesda tipo I foi de 36,7%, valor acima dos constantes em estudos, que variam de 3 a 10% (3). Cibas e Ali sugerem que o máximo de exames categoria I seja de 10%, sendo que esse número costuma variar de 3 a 20% (9). Segundo as diretrizes da ATA de 2010, os nódulos que porventura foram não-diagnósticos à punção, quando repetido este procedimento, em 7% dos casos continuaram a mostrar citologia não-diagnóstica. A recomendação é repetir a PAAF com orientação de USG (1), o que no caso do serviço do HULW já acontece de maneira sistemática. O

próximo passo para melhorar a performance das PAAF do nosso serviço seria otimizar a técnica em função do tipo de agulha utilizada: aspiração por capilaridade utilizando agulha de 25G, mostrou-se mais eficaz em prover material satisfatório (12). Contudo, Tublin e colaboradores, afirmam em seu estudo que não há disparidade estatisticamente significativa entre o material obtido por técnica de aspiração e por capilaridade, escolhendo esta última apenas por facilidade maior na execução (13).

O estudo não mostrou correlação estatisticamente significativa ( $p=0,645$ ) entre nódulos sólidos e não-sólidos e o fato de implicar, ou não, material insuficiente – estar presente na categoria de Bethesda I. Isso vai de encontro a noção corrente de que a aspiração dos nódulos tireoidianos sólidos poderia render maior quantidade de material adequado (1,12). Outro fator em discussão hoje é a presença de duas aspirações insuficientes. Renshaw relata que a presença de duas aspirações não-diagnósticas de citologia de tireóide estão associadas a um risco significativamente menor de malignidade do que apenas uma citologia Bethesda I, próximas ao risco de malignidade associado a uma citologia benigna. Assim, propõe que esse risco seja levado em conta na hora que for confeccionado o laudo por parte do patologista (15)

A correlação entre PAAF em tireóides multinodulares e uma maior frequência de amostras inadequadas mostra que a presença de maior tecido tireoidiano interposto ao sítio de punção pode agir como fator de dificuldade para o procedimento. Entretanto, não houve associação estatisticamente significativa ( $p = 0,875$ ) entre a descrição macroscópica, no momento da punção, de nódulo não-sanguinolento e adequação da amostras. Nesse caso é possível que aspectos técnicos e materiais estejam implicando em amostras insuficientes e não a contaminação da amostra por sangue.

## **CONCLUSÃO**

Para um perfil epidemiológico semelhante ao descrito pela literatura nacional e internacional, a quantidade de exames cujo desfecho foi de amostra insatisfatória excede o recomendado, havendo a necessidade de avaliar quais os fatores que estão interferindo de maneira direta e indireta na qualidade do material obtido. O Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley utiliza predominantemente a técnica de punção do nódulo por meio da aspiração do material por agulha fina, e a pressão negativa exercida pelo médico pode levar a maior dano ao material celular puncionado o que contribuiria para uma maior prevalência de material inadequado – Bethesda I (3,12). Outro fator que pode estar interferindo na qualidade do material puncionado é a presença de residente no serviço de punção, já que são médicos ainda em treinamento para tal finalidade e que, por ventura, ainda estariam na base de sua curva de aprendizado da técnica.

## **Referências**

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2009; 19 (11) 1167-1214.
2. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 49, n. 4, Aug. 2005. [Internet] [Acessado em 14 de julho de 2013] Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302005000400006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000400006&lng=en&nrm=iso)>.

3. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. UpToDate, 2013. [Internet] [Acessado em 12 de julho de 2013] Disponível em: <[http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=diagnostic+approach+thyroid+nodules&search=diagnostic+approach+thyroid+nodules&selectedTitle=1~150&provider=google](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=diagnostic+approach+thyroid+nodules&search=diagnostic+approach+thyroid+nodules&selectedTitle=1~150&provider=google)>
4. Surveillance, Epidemiology and end Results Program. Seer Cancer Statistics Review. Cancer Facts & Figures – 2013, American Cancer Society (ACS), Atlanta, Georgia, 2013. [Internet][Acessado em 14 de julho de 2013] Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>>
5. Instituto Nacional Do Cancer José Alencar Gomes Silva (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet][Acessado em 14 de julho de 2013]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>
6. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Internal Medicine, 24th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2012.
7. Kimura ET, Tincani AJ, Ward LS, Nogueira CR, Carvalho GA, Maia AL et al. Diretrizes Clínicas da Saúde Suplementar – Doença Nodular da Tireoide: Diagnóstico. Sociedade Brasileira De Endocrinologia E Metabolismo; Sociedade Brasileira De Cirurgia De Cabeça E Pescoço; Sociedade Brasileira De Citopatologia, 2011. [Internet][Acessado em 20 de julho de 2013] . Disponível

em:

<[http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca\\_nodular\\_da\\_tireoide-diagnostico.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_nodular_da_tireoide-diagnostico.pdf)>

8. Zubair WB, Livolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G et al. Diagnostic Terminology And Morphologic Criteria For Cytologic Diagnosis Os Thyroid Lesions: A Synopsis Of The Nacional Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State Of Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, 2009; 36(6).

9. CIBAS ES, ALI MD. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*. American Society for Clinical Pathology, 2009; 132; 658:665.

10. ROSS DS. Thyroid Biopsy. UpToDate, 2013 [Internet][Acessado em 20 de julho de 2013] Disponível em: <[http://www.uptodate.com/contents/thyroid-biopsy?detectedLanguage=en&source=search\\_result&translation=thyroid+biopsy&search=thyroid+biopsy&selectedTitle=1~15&provider=noProvider#H1](http://www.uptodate.com/contents/thyroid-biopsy?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=thyroid+biopsy&search=thyroid+biopsy&selectedTitle=1~15&provider=noProvider#H1)>

11. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(4).

12. Abraham TM, de las Morenas A, Lee SL, Safer JD. In thyroid fine-needle aspiration, use of bedside-prepared slides significantly increased diagnostic adequacy and specimen cellularity relative to solution-based samples. *Thyroid*. 2011 Mar;21(3):237-42.

13. Tublin ME, Martin JA, Rollin LJ, Pealer K, Kurs-Lasky M, Ohori NP . Ultrasound-guided fine-needle aspiration versus fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: does technique matter? J Ultrasound Med. 2007 Dec;26(12):1697-701.
  
14. Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Benign Thyroid Nodules: An Evidence-Based Review. World Journal of Surgery. Official Journal of the International Society of Surgery/Société Internationale de Chirurgie. Société Internationale de Chirurgie, 2008.
  
15. Renshaw, AA. Significance of Repeatedly Nondiagnostic Thyroid Fine Needle Aspirations. Am J Clin Pathol 2011;135:750-752.