



ARTIGO ORIGINAL

RELAÇÃO DOS NÍVEIS DO HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREÓIDE (TSH) COM A MALIGNIDADE DOS NÓDULOS DE TIREÓIDE

ASSOCIATION BETWEEN ELEVATED LEVELS OF TSH AND HIGHER PREVALENCE OF THYROID CANCER HAS BEEN REPORTED

Thaylla Maybe Bedinot da Conceição¹

Maria Heloisa Busi da Silva Canalli²

Lilian Scharf Patel³

Caroline de Menezes Krebs⁴

RESUMO

Introdução: associação entre os níveis elevados de TSH como fator trófico á célula tireoidiana e a maior prevalência de cãnce tireoidiano tem sido discutida.

Objetivos: Relacionar os Níveis de TSH em Valores de Corte, conforme a literatura, com a malignidade em nódulos de tireóide (NT).

Material e métodos: Estudo transversal de 159 prontuários (171NT) no HU/UFSC de agosto de 2010-2012. Realizadas avaliações cito-patológicas e do TSH em ensaio de quimiluminescência(terceira geração) á época da punção aspirativa e categorizando os pontos de corte. Pacientes com disfunção estabelecida foram excluídos. Análises estatísticas com teste do X2 e Fischer e significância em $p < 0,05$.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 48 anos com 92,4% de mulheres; 2,9% , 64,3% , 5,3%, 10,5%, 8,8% e 8,2% dos NT com Bethesda 1a VI respectivamente. O TSH variou de 0,08 a 10,5 (média: $1,965 \pm 1,69$; mediana: 1,48) uUI/mL. Trinta e cinco NT foram operados, sendo 74,3% malignos e, deses, 80,8% carcinomas papilíferos. Análises dos grupamentos Bethesda e citopatológicos (casos operados + não operados com citopatologias II, V, VI = 150 NT) em valores de corte de $TSH < 1$ e ≥ 1 , $TSH < 1,8$ e $\geq 1,8$ uUI/mL .Evidenciaram significância apenas em 1,8, com 32,7% dos NT Bethesda II e 71,4 % dos Bethesda VI $\geq 1,8$. Confirmando-se a Histopatologia onde 33,9%de 115 NT Benignos versus 60% de 35 NT Malignos apresentavam $TSH \geq 1,8$ uUI/mL($p < 0,006$).

Conclusão: Malignidade em NT relacionou-se com valro de corte de $TSH \geq 1,8$ uUI/mL.

Descritores: Nódulo de tireóide. Câncer de tireóide. Hôrmonio estimulante da Tireoide (TSH).

ABSTRACT

Background: Association between elevated levels of TSH and higher prevalence of thyroid cancer has been reported.

Objectives: To relate TSH levels with malignancy in thyroid nodules (TN).

Methods: A transversal study of 159 medical records (171NT) in HU / UFSC August 2010-2012. Performed cyto-pathological and TSH reviews in chemiluminescence assay (third generation) will

¹ Formada pela UNISUL, Pós-Graduanda em Medicina da Família pela UFSC, residente de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas de Porto Alegre - HCPA.

² Endocrinologista do Hospital Universitário, Florianópolis.

³ Médica formada pela UNISUL, Pós-Graduanda em Medicina da Família pela UFSC, residente de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos.

⁴ Médica formada pela UNISUL e residente de Psiquiatria do Hospital Psiquiátrico São Pedro-POA,RS.



time of aspiration and categorizing the cutoffs. Patients with established dysfunction were excluded. Statistical analysis with X2 test or Fisher and significance was $p < 0.05$.

Results: Total 159 patients (171 TN). Average age: 48 years; women: 92.4%; TSH: 0.08 to 10.5 (mean: 1.965, median: 1.48) uUI / mL and 2.9%, 64.3%, 5.3%, 10.5%, 8.8% and 8.2% of the 171 TN with Bethesda I to VI, respectively. Thirty-five TN operated, being 74.3% malignant and, of these, 80.8% papillary carcinomas. Analyses in groups of Bethesda (171 TN) and cyto-pathological (150 TN) on TSH cutoffs of <1 , ≥ 1 , <1.8 and ≥ 1.8 uUI / mL showed significance on higher cutoffs (1.8) in the various groups of Bethesda, confirming the cyto-histopathology in 33.9% of 115 benign TN vs 60.0% of 35 malignant ≥ 1.8 uUI / mL ($p = 0.006$).

Conclusion: Malignancy in NT was related to valro cutting TSH ≥ 1.8 UUI / mL.

Keywords: Thyroid nodule. Thyroid cancer. Thyroid stimulating hormone (TSH).

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos estimam que 10 % dos adultos tenham nódulos palpáveis na tireoide, sendo uma das principais manifestações clínicas das doenças que acometem esse tecido glandular. O nódulo de tireoide pode ser decorrente do aumento do tecido tireoidiano focal (bócio nodular) ou de fluidos em cistos tireoidianos, representar um processo inflamatório local, uma neoplasia benigna (adenoma) ou um câncer de tireoide 1-4.

Dentre os fatores que contribuem para malignidade dos nódulos de tireóide, encontraram-se os fatores genéticos e as influências ambientais. A história familiar é de grande valia, uma vez que genes envolvidos nesta patogenia podem ser analisados por estudos genéticos (expressão de mRNA, do NIS, pesquisa do oncogene RET, entre outros). Dentre os fatores ambientais, discute-se a contribuição do tabagismo, etilismo, sexo, peso, idade, dados antropométricos (altura e peso) para evolução maligna dos nódulos⁵⁻⁶. Está em aberto até que ponto a descontinuação do tabagismo influencia no desenvolvimento de anticorpos contra a tireoide e a associação desta alteração com a evolução do câncer⁷. Outro ponto que deve ser analisado é a influência da ingestão de iodo sobre o funcionamento da glândula e sua relação com processos malignos. Segundo o estudo de Li Yushu e colaboradores, alta ingestão de iodo aumenta a incidência de anticorpos associados com a disfunção tireoidiana como o hipotireoidismo⁸. Em questões epidemiológicas, notou-se que existe um perfil de incidência e mortalidade de câncer no Brasil compatível com o restante do panorâmico mundial. No estudo realizado por Cordioli e colaboradores observou-se um aumento da incidência de câncer de tireóide na Grande Florianópolis entre 2000 e 2005. Estes autores postularam que tal aumento da incidência decorreu da conduta mais intervencionista dos médicos na abordagem dos nódulos tireoidianos. Estudos defendem a necessidade de uma análise cuidadosa e criteriosa dos fatores genéticos e ambientais envolvidos na malignidade dos nódulos, assim como implicados nos diferentes prognósticos de uma determinada malignidade⁹⁻¹¹. Eis a questão: como diagnosticar esta doença nodular?



Entre os exames laboratoriais que colaboram para investigação, estão: a dosagem do TSH sérico, sendo considerado o mais sensível para detectar uma disfunção tireoidiana. Dentre os exames de imagem, a ultrassonografia de tireoide chega a ter 95% de sensibilidade na detecção dos nódulos. Não existe um aspectoultrassonográfico patognomônico de câncer. Atualmente, a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) é o método de escolha para distinguir nódulos benignos de malignos com melhor relação custo-benefício^{4,12-19}. Antes do uso rotineiro da PAAF, apenas 14% dos nódulos operados foram malignos, enquanto esta proporção aumentou consideravelmente (acima de 50%) com a introdução do estudo citológico pela PAAF²⁶. A PAAF, guiada ou não pela ultrassonografia, é recomendada para qualquer paciente com nódulo superior a 1cm de tamanho. Através do material aspirado, o citopatologista avalia as características citológicas da lesão nodular tireoidiana, sendo o método atualmente mais acurado de análise (chegando a 95% de acurácia), com taxas de falsos-positivos de até 3% e de falsos-negativos de aproximadamente 5 a 10%^{3,27}. Hoje, o mais favorecido é o sistema com seis classificações, conhecido como classificação citopatológica de Bethesda para nódulos tireoidianos. Tal classificação apresentada em conferência de outubro de 2007 em Bethesda (Maryland) e estudada por uma equipe médica experiente e multidisciplinar em nódulos de tireoide tem recebido cada vez mais adeptos. Ela visa uma melhor padronização dos laudos citopatológicos e sua relação com a conduta médica em nódulos de tireoide²⁸⁻³¹.

Levando em consideração todos estes estudos citados e analisados anteriormente, somado à dúvida sobre a relação existente ou não dos níveis de TSH e será pesquisada a relação do nível de TSH na avaliação de nódulos tireoidianos.

Objetivo geral : Relacionar os níveis de TSH com a malignidade em nódulos de tireoide.

Objetivos específicos:

- Descrever as características da amostra estudada em relação ao sexo, à idade, ao número e ao tamanho dos nódulos.
- Descrever a distribuição dos nódulos segundo a classificação de Bethesda.
- Relacionar o nível do TSH e a malignidade dos nódulos de tireoide de acordo (com a citopatologia – Sistema Bethesda).
- Relacionar o nível de TSH e com a malignidade na DNT em análise cito-histopatológica.

MÉTODO

População em estudo: Prontuários de pacientes com nódulos tireoidianos analisados entre o período de agosto de 2010 a agosto de 2012.

Amostra: A amostra foi calculada no programa OpenOffice Versão 2, com os seguintes parâmetros: população total de 960 pacientes, prevalência do desfecho de 10%, limite confiança de



5%, com intervalo de confiança de 95%, adicionando 18,6% de perdas totalizando, 159 prontuários de pacientes com nódulos (n total=171) de tireoide.

Crítérios de inclusão e exclusão: Dentre os critérios de inclusão, encontram-se: pacientes com doença nodular de tireoide atendidos no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina, com a coleta dos dados de cito-histopatologia e de exames laboratoriais efetuada no período de agosto de 2010 a agosto de 2012. Os critérios de exclusão foram: pacientes com disfunção tireoidiana clínica ou estabelecida, em tratamento com levotiroxina, drogas antitireoidianas ou outras medicações referidas pelos pacientes que possam interferir com a função tireoidiana (como corticoide em dose alta e amiodarona). Também foram excluídos os pacientes clinicamente graves, gestantes e sem resultado citopatológico e/ ou sem nenhum dado laboratorial utilizado no presente estudo.

Variáveis do estudo: Classificação de Bethesda, idade, sexo, nódulo tireoidiano, disfunção tireoidiana, estudo histopatológico, TSH.

Análise estatística: Os resultados foram digitados no programa Excel (OU EPI-DATA) e exportados para o programa SPSS 16.0 onde foram analisados e descritos sob a forma de frequência relativa e absoluta. O teste do qui-quadrado (χ^2) ou prova exatade Fisher foi utilizado para testar a homogeneidade de proporções. O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$.

Procedimentos: O acesso aos prontuários dos pacientes foi autorizado pelo responsável do Setor de Diretoria Geral do HU/USFC- Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina - Campus Universitário, após aprovação pelo CEP da UNISUL.

Aspectos éticos: Os dados foram coletados com a apreciação e aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISUL, com o número: 11.209.4.01.III.

RESULTADOS

Após aplicação dos critérios de exclusão, foram analisados 171 nódulos de um total de 159 prontuários de pacientes que realizaram PAAF na DNT entre o período de agosto/2010 a agosto/2012. A população foi composta por 147 mulheres (92,4%) p/ 12 homens (7,6%), população com média de idade de $47,96 \pm 13,69$ anos (entre 14-85 anos). Quanto ao número de nódulos, encontrou-se: 148 pacientes com apenas 1 nódulo (dominante); 10 com 2 nódulos palpáveis e 1 paciente com 3 nódulos bem palpáveis. Os nódulos variaram de 0,5 cm a 7 cm no maior diâmetro (média \pm DP: $2,55 \pm 1,34$ cm), sendo 17 (9,94%) com menos de 1 cm à ultrassonografia de tireoide trazida pelo paciente ou na realização da PAAF sob guia ultrassonográfico Dos 171 nódulos (n=Nódulos) : $n=17 < 1$ cm; $n=41 \geq 1$ e < 2 cm; $n=92 \geq 2$ cm a ≤ 4 cm; $n=21 > 4$ cm.

A Figura 1 mostra a distribuição dos nódulos avaliados pela PAAF segundo a classificação de Bethesda.

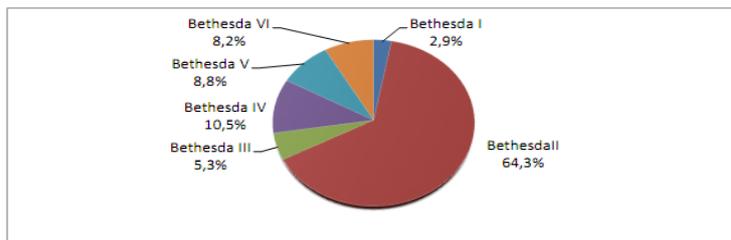
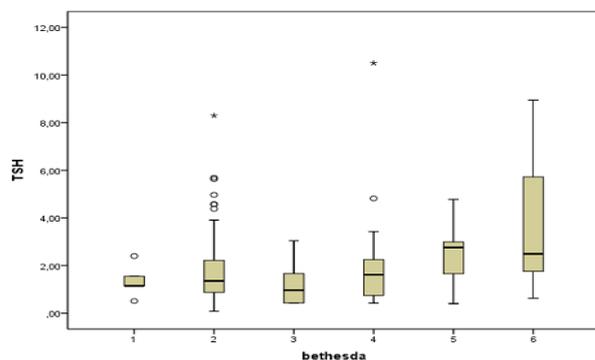


Figura 1 - Distribuição da amostra de nódulos na classificação de Bethesda.

Fonte: Elaboração do autor, 2012

Na análise total, o valor mínimo e máximo do TSH foi 0,08 e 10,5 uUI/mL, com média \pm DP de $1,965 \pm 1,69$ uUI/mL e mediana de 1,48 uUI/mL. Entre as várias classificações de Bethesda, o valor máximo e mínimo, a média (\pm DP) e a mediana das concentrações de TSH (em uUI/mL) foram: 0,51 a 2,4, 1,35 (\pm 0,69), 1,15; 0,08 a 8,3, 1,75 \pm 1,36, 1,35; 0,42 a 3,04, 1,16 \pm 0,89, 0,97; 0,42 a 10,5, 2,19 (\pm 2,37), 1,61; 0,4 a 4,78, 2,41 (\pm 1,26), 2,76; 0,63 a 8,95, 3,65 (\pm 2,80), 2,49; respectivamente para Bethesda I; II; III; IV; V e VI (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição da concentração sérica de TSH conforme as categorias citológicas de Bethesda



Fonte: Elaboração do autor, 2012.

As Tabelas 1 e 2 apresentam a distribuição citológica dos NT segundo a classificação de Bethesda em ponto de corte de TSH < 1 e ≥ 1 uUI/mL, com as categorias citológicas individualizadas e agrupadas por risco de maior malignidade, respectivamente.



Tabela 1- Distribuição citológica dos nódulos de tireoide segundo a classificação de Bethesda em ponto de corte de TSH < 1 e \geq 1 uUI/mL

Bethesda	TSH<1 uUI/mL n(%)	TSH \geq 1 uUI/mL n(%)	Total n(%)	Valor de p
I	1(20,0)	4(80,0)	5(2,9)	0,337
II	36(32,7)	74(67,3)	110(64,3)	
III	5(55,6)	4(44,4)	9(5,3)	
IV	6(33,3)	12(66,7)	18(10,5)	
V	3(20,0)	12(80,0)	15(8,8)	
VI	2(14,3)	12(85,7)	14(8,2)	
Total	53(31,0)	118(69,0)	171(100,0)	

Fonte: Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis/SC.

Tabela 2 - Citologias dos nódulos de tireoide agrupadas e sua distribuição em ponto de corte de TSH < 1 e \geq 1uUI/mL

	Bethesda	TSH< 1 uUI/mL n(%)	TSH \geq 1 uUI/mL n(%)	Total n(%)	Valor de p
Grupo 1	II	36(32,7)	74(67,3)	110(66,3)	0,585
	III a VI	16(28,6)	40(71,4)	56(33,7)	
	Total	52(31,3)	114(68,7)	116(100)	
Grupo 2	II	36(32,7)	74(67,3)	110(66,3)	0,143
	III + IV	11(40,7)	16(59,3)	27(16,3)	
	V + VI	5(17,2)	24(82,8)	29(17,5)	
	Total	52(31,3)	114(68,7)	166(100,0)	
Grupo 3	I	1(20,0)	4(80,0)	5(2,9)	0,449
	II	36(32,7)	74(67,3)	110(24,6)	
	III a V	14(33,3)	28(66,7)	42(24,6)	
	VI	2(14,3)	12(85,7)	14(8,2)	
	Total	53(31,0)	118(69)	171(100,0)	

Fonte: Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis/SC.

De acordo com as Tabelas 1 e 2, nível de TSH \geq 1 uUI/mL foi encontrado em 74 (67,3%) de 110 NT benignos (Bethesda II), em 16 (59,3%) de 27 NT indeterminados (Bethesda III e IV) e em 24 (82,8%) de 29 NT na categoria com maior risco de malignidade (Bethesda V e VI). Em 12 (85,7%) dos 14 NT na categoria maligna (Bethesda VI) o TSH foi \geq 1 uUI/mL. Na categoria I, predominou um nível de TSH \geq 1 uUI/mL (80% de apenas 5 casos). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as classificações citológicas distribuídas em nível de corte de TSH em 1 uUI/mL (p variou de 0,143 a 0,585).

As Tabelas 3 e 4 demonstram a mesma distribuição citológica das Tabelas 1 e 2, mas em ponto de corte de TSH < 1,8 e \geq 1,8 uUI/mL.



Tabela 3- Distribuição citológica dos nódulos de tireoide segundo a classificação de Bethesda em ponto de corte de TSH < 1,8 e ≥ 1,8 uUI/mL

Bethesda	TSH < 1,8 u UI/ml n(%)	TSH ≥ 1,8 uUI/ml n(%)	Total n(%)	Valor de p
I	4(80,0)	1(20,0)	5(2,9)	0,005
II	74(67,3)	36(32,7)	110(64,3)	
III	8(88,9)	1(11,1)	9(5,3)	
IV	10(55,6)	8(44,4)	18(10,5)	
V	5(33,3)	10(66,7)	15(8,8)	
VI	4(28,6)	10(71,4)	14(8,2)	
Total	105(61,4)	66(38,6)	171(100,0)	

Fonte: Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis/SC.

Tabela 4- Citologias dos nódulos de tireoide agrupadas e sua distribuição em ponto de corte de TSH < 1,8 e ≥ 1,8 uUI/mL

Grupo	Bethesda	TSH < 1,8 uUI/mL n(%)	TSH ≥ 1,8 uUI/mL n(%)	Total n(%)	Valor de p
Grupo 1	II	74(67,3)	36(37,2)	110(66,3)	0,017
	III a VI	27(48,2)	29(51,8)	56(33,7)	
	Total	101(60,8)	65(39,2)	166(100,0)	
Grupo 2	II	74(67,3)	36(32,7)	110(66,3)	0,001
	III + IV	18(66,7)	9(33,3)	27(16,3)	
	V + VI	9(31,0)	20(69,0)	29,(17,5)	
	Total	101(60,8)	65(39,2)	166(100,0)	
Grupo 3	I	4(80,0)	1(20,0)	5(2,9)	0,024
	II	74(67,3)	36(32,7)	110(64,3)	
	III a V	23(54,8)	19(45,2)	42(24,6)	
	VI	4(28,6)	10(71,4)	14(8,2)	
	Total	105(61,4)	66(38,6)	171(100,0)	

Fonte: Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis/SC.

Nessa avaliação TSH ≥ 1,8 uUI/mL foi encontrado em 36 (37,2%) de 110 NT benignos, em 9 (33,3%) de 27 casos com atipias e neoplasias foliculares (Bethesda III e IV) e, em 20 (69%) de 29 NT suspeitos ou malignos (Bethesda V e VI). Nível de TSH ≥ 1,8 uUI/mL foi encontrado na maioria (71,4% de 14) dos NT malignos (Bethesda VI). Nível de TSH < 1,8 uUI/mL estava presente na maioria dos NT com Bethesda I (80% de 5 casos). Houve relação estatisticamente significativa entre as classificações citológicas e o ponto de corte de TSH de 1,8 uUI/mL (p variou de 0,001 a 0,024).

Observando-se os laudos citopatológicos prévios, oito carcinomas papilíferos foram classificados como Bethesda VI, 8 como Bethesda V, 3 como Bethesda IV e 2 como Bethesda III. Os 2 carcinomas foliculares foram classificados um como Bethesda IV e, o outro, como V; ambos os carcinomas de células de Hürthle foram Bethesda IV e o carcinoma anaplásico, como Bethesda VI.



Dos 5 bócios nodulares, 3 tiveram categoria II de Bethesda, um categoria IV e, o outro, V. Os adenomas foliculares foram classificados como Bethesda II, III e IV cada um. O adenoma de células de Hürthle tinha citopatologia de Bethesda IV.

As Tabelas 9 e 10 apresentam a relação entre os nódulos com histopatologia benigna associado os não operados com Bethesda II e os cito-histopatologicamente malignos associados nódulos não operados com Bethesda V ou VI em pontos de corte de TSH de 1,0 e 1,8 uUI/mL, respectivamente.

Tabela 9- Relação cito-histopatológica dos nódulos de tireoide e ponto de corte de TSH de 1 uUI/mL

	TSH <1 uUI/mL n(%)	TSH ≥ 1 uUI/mL n(%)	Total n(%)	Valor de p
Histopatologia benigna + Bethesda II (não operados)	37(32,2)	78(67,8)	115(76,7)	0,292
Histopatologia maligna + Bethesda V ou VI (não operados)	8 (22,9)	27(77,1)	35(23,3)	
Total	45(30,0)	105(70,0)	150(100,0)	

Fonte: Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis/SC.

A Tabela 9 demonstra que TSH maior ou igual a 1 uUI/mL foi encontrado em 67,8% (78 de 115) dos NT do grupo cito-histopatológico benigno, e em 27 de 35 (77,1%) dos NT do grupo maligno, sem diferença estatística entre os grupos (p=0,292).

Tabela 10 - Relação cito-histopatológica dos nódulos de tireoide e ponto de corte de TSH de 1,8 uUI/mL

	TSH<1,8 uUI/ml n(%)	TSH ≥1,8 uUI/ml n(%)	Total n(%)	Valor de p
Histopatologia benigna + Bethesda II (nódulos não operados)	76(66,1)	39(33,9)	115(76,7)	0,006
Histopatologia maligna + Bethesda V ou VI (nódulos não operados)	14(40,0)	21(60,0)	35(23,3)	
Total	90(60,0)	60(40,0)	150(100,0)	

Fonte: Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis/SC.



Na Tabela 10, dos 115 casos do grupo cito-histopatológico benigno, 33,9% (39 de 115) tinham TSH \geq 1,8 uUI/mL versus 60% (21 de 35) do grupo maligno, atingindo significância estatística ($p=0,006$).

DISCUSSÃO

O estudo foi predominantemente constituído por mulheres (92,4%) com média de 47,96 anos de idade, em acordo com a maioria dos estudos, com gênero e faixa etária onde dominam as patologias nodulares 4,16,20,32,55 . Muitos pacientes, dos presente estudo, apresentavam nódulos palpáveis, tendo em vista a dimensão dos nódulos (média de 2,55 cm) e nódulos menores (9,94% menores que 1 cm) foram encaminhados ao Ambulatório do HU-UFSC mediante o diagnóstico ultrassonográfico. A etiologia da doença nodular de tireoide é multifatorial, sendo o diagnóstico de benignidade, como bócio nodular colóide, encontrado em 60 a 70% dos casos citopatológicos, conferindo com os nossos 64,3% de citopatologia benigna (Bethesda II) 29,37-38 . Em suas primeiras publicações sobre o sistema citopatológico classificatório de Bethesda, autores também salientaram que os achados compatíveis com malignidade (Bethesda VI) são encontrados em 3 a 7% e citopatologias com atipias (Bethesda III) em no máximo de 7%, sendo as nossas percentagens de 8,2% e 5,3%, respectivamente, um pouco maior para as malignas 26. Semelhante aos dados que apresentados na presente pesquisa corroborando com os resultados apresentados neste artigo.

Características da história e do exame físico do nódulo não foram capazes de diagnosticar câncer de tireoide em uma vasta literatura, mas puderam aumentar o poder diagnóstico quando usadas em conjunto, especialmente nos pacientes com lesão indeterminada à citologia^{1,4,20,52}. Para afastar-se uma malignidade, o estudo citológico obtido pela PAAF é o padrão-ouro^{4, 9,11,16-18,20 ,40}. A experiência com a PAAF no HU-UFSC data de 1990, quando os citodiagnósticos, além de descritivos, eram categorizados em insatisfatórios, benignos, indeterminados (aqui, também incluídos os laudos suspeitos) e malignos, obtendo-se sensibilidade e especificidade acima de 90%, já na década de 90⁵². A partir de 2010, com o advento das conferências e publicações, os critérios de Bethesda foram então adotados no HU-UFSC com a finalidade de padronização dos citodiagnósticos. Com a experiência na PAAF crescendo com os anos, diminuiu-se sensivelmente o número de cirurgias para nódulos de tireoide. Não é para tanto, que na presente pesquisa, dos 159 pacientes puncionados, apenas 35 (22%) foram operados e destes, 74,3% foram malignos. Embora o estudo citopatológico permitido pela PAAF apresente de longe a melhor acurácia no diagnóstico da DNT, muitos citodiagnósticos ainda são duvidosos, estritamente nos casos de lesões indeterminadas ou suspeitas para neoplasia folicular. Assim, muitos pacientes ainda são operados para diferenciar um adenoma folicular de um adenocarcinoma folicular, este último, com invasão de vasos e/ou cápsula nodular na peça cirúrgica²⁸



^{31,50}. Na avaliação diagnóstica da DNT (doença nodular de tireoide), além da citologia, foi solicitado a caracterização funcional e morfológica dos nódulos através do TSH sérico e estudo de imagem ultrassonográfico, respectivamente. A medida do TSH sérico é um determinante altamente sensível de disfunção tireoidiana, sendo recomendado como teste bioquímico inicial na avaliação dos nódulos tireoidianos ^{31,4}. A associação entre níveis elevados de TSH como fator trófico à célula tireoidiana e maior prevalência de câncer de tireoide tem sido revelada. Estes estudos têm sugerido que concentrações elevadas de TSH, mesmo na faixa do normal, estão associadas com diagnóstico subsequente de câncer de tireoide nos pacientes com DNT^{15,16,48,49}. Na presente pesquisa, aplicaram-se pontos de corte específicos para o nível sérico de TSH conforme a literatura ^{51,55} e avaliou-se a sua relação com a malignidade nodular na nossa população com DNT.

Boelaert et al. (2006) foram os pioneiros a demonstrar em 1.500 pacientes (1.183 com dosagem de TSH) submetidos à PAAF e alguns casos operados, que o TSH foi um preditor independente de malignidade tireoidiana, além da idade (menor que 30 e maior que 80 anos), sexo (masculino mais frequente que feminino) e do tipo de bócio à palpação (bócio nodular mais frequente que difuso ou multinodular).¹⁶ O risco de malignidade aumentou em paralelo com o TSH na apresentação com incrementos significativamente evidentes nos pacientes com TSH > 0,9 mUI/L comparados àqueles com níveis mais baixos (principalmente <0,4 mUI/L), sendo de risco mais alto em níveis de 1,8 a 5,5, notavelmente nos casos com TSH > 5,5 mUI/L (com 30% de chance de câncer).¹⁶ Estes achados foram subsequentemente confirmados por outros ^{51,55} e corroboram com a casuística da presente pesquisa, aplicando-se ponto de corte de TSH de 1,8 uUI/mL (33,9% dos benignos e 60% dos malignos com TSH \geq 1,8 uUI/mL – Tabela 10, p = 0,006). Para Haymart et al., em 843 pacientes operados e com TSH dosado, a probabilidade de malignidade foi de 16% quando TSH < 0,06 mUI/L, 25% para TSH entre 0,4 e 1,39 mUI/L, 35% para TSH entre 1,40 e 4,99 mUI/L e 52% naqueles com TSH maior ou igual a 5,0 mUI/L. O mesmo grupo mostrou que este relacionamento do TSH independe da idade do paciente ²². Em pesquisa realizada em Curitiba (Brasil), avaliou-se 303 pacientes (média de idade de 49,8 anos e 92% mulheres) com DNT, estudo cito-histológico e dosagem do TSH na admissão. Desses pacientes, 18% tiveram CDT (carcinoma diferenciado de tireoide), os indivíduos com TSH \geq 1,8uUI/L apresentaram um risco 2,79 maior de CDT do que aqueles com TSH < 1,8 uUI/L (IC 95% 1,72-4,52, p=0,00001) ⁵¹. Nos 653 pacientes com DNT, Jin et al. encontraram probabilidade de câncer de 10% e de 65%, respectivamente, com TSH < 0,9 e > 5,5 uUI/mL (Jin et al. (2010). ³⁶ O estudo francês de Dorange et al., ao avaliar os níveis de TSH pré-operatórios com a malignidade nodular, relatou alta probabilidade de câncer nos pacientes com níveis de TSH no tercil superior da normalidade (2,01 a 4,5 mUI/L), sendo a média do TSH nos casos malignos de 1,55 mUI/L versus 0,96 mUI/L nos benignos.⁵⁶ A dosagem do TSH também foi um fator independente de



risco de malignidade em estudo utilizando a citologia (pela PAAF) e histologia em 483 pacientes eutireoidianos com micronódulos de tireoide, encontrando-se 10,8% versus 4,8% de malignidade, respectivamente, entre 1,37 a 4 mUI/L e 0,3 a 1,37 mUI/L.³⁷ A relevância dos níveis séricos do TSH (de 1,9 a 4,8 mUI/mL ou mais elevado) em predizer cânceres diferenciados de tireoide em 1870 chineses foi evidenciada apenas para carcinomas de tamanho maior, e não para microcarcinomas.³⁹ A importância de taxas escalonadas de TSH [média \pm DP de TSH: $1,36 \pm 1,62$; $1,71 \pm 1,52$ e $2,42 \pm 2,5$ mUI/L, respectivamente em bócio nodular, microcarcinomas papilíferos (< 1cm) e carcinomas papilíferos maiores (> 1cm)] foi evidenciada por Zafon et al., encontrando significância apenas entre os casos de nódulos benignos e de carcinomas papilíferos maiores⁴⁰ Assim, o TSH pode não ser essencial à oncogênese, mas participa com importante função no crescimento tumoral, além de mecanismos e características distintas entre os carcinomas maiores e microcarcinomas e entre os próprios microcarcinomas (muitos clinicamente silenciosos e outros altamente agressivos).^{39A} Além do mais, suspeita-se que o TSH elevado possa ser devido ao acometimento mais extenso do parênquima tireoidiano em cânceres mais agressivos³⁹. Essa afirmativa explicaria o caso de um paciente da presente análise de 66 anos que apresentava um tumor muito agressivo (carcinoma anaplásico) sob aspecto nodular (6 cm no lobo direito) com TSH pré-operatório de 8,95 uUI/mL, T4 Livre normal e anticorpo antiperoxidase negativo. Autores salientaram que concentrações pré-operatórias mais elevadas de TSH não foram somente associadas com incidência mais alta de câncer de tireoide diferenciado, mas também com cânceres em estadios mais avançados no diagnóstico.²² Correlação do TSH com o risco de carcinoma de tireoide pediátrico foi demonstrada por Chiu et al., com média de TSH ($2,32 \pm 0,51$ mUI/L) significativamente mais elevada em malignidades do que em benignidades ($1,08 \pm 0,14$ mUI/L).⁵⁷

Apesar de não ter sido possível comparar os dados da pesquisa atual, obviamente, por ser tratar de população distinta, na pediatria (78 pacientes entre 3 a 20 anos) estes autores encontraram nível de TSH $\geq 2,5$ mUI/L altamente significativa para risco maligno no estudo de Chiu et al. Kim et al., em 1.329 pacientes operados adultos, encontraram que a concentração de TSH não foi diferente entre pacientes com carcinoma papilífero de tireoide ou doença benigna, sendo a presença de tireoidite de Hashimoto o mais forte indicador de carcinoma papilífero de tireoide.⁴⁶ Neste estudo coreano, porém os autores tiveram menos casos histologicamente benignos do que malignos. Tal fato poderia ter causado viés de seleção, além da média de TSH de sua amostra total ter sido mais alta do que em outros estudos, especulando-se diferenças de grupos étnicos ou de ingestão de iodo. Polyzos et al. e Jonklaas et al. confirmaram que os níveis de TSH são preditores de malignidade em pacientes sem disfunção tireoidiana, dentro de taxas normais de 1,5 a 4,0 mUI/L e de 1,2 a 3,7 mUI/L, respectivamente, comparadas com TSH em níveis menores.⁴¹⁻⁴²



Na presente pesquisa, os pacientes encontravam-se clinicamente eutireoidianos, com nível de T4 (tiroxina) normal, contudo não foram excluídos aqueles com disfunção tireoidiana subclínica, o que pode ter reduzido os níveis de TSH nos cânceres associados à autonomia ou elevado os níveis em casos de bóciós nodulares associados à autoimunidade (como tireoidite Hashimoto)⁴⁶

Mesmo assim, o valor do ponto de corte do TSH mais alto permitiu estabelecer uma relação com a malignidade, questionando-se uma associação maior de câncer tireoidiano, principalmente o papilífero (81% dos carcinomas do presente estudo), com doença autoimune (hipotireoidismo subclínico). Certamente, concordou-se com McLeod et al., em que o TSH não deve ser usado como conduta isolada para se descartar uma malignidade tireoidiana⁵⁵. Recentemente, alguns autores com casuística relevante relataram que pacientes com DNT tratados com L-tiroxina tinham prevalência mais baixa de carcinoma papilífero de tireoide diagnosticado pela citologia e que a presença de autonomia tireoidiana tivesse um efeito protetor contra carcinoma papilífero de tireoide.³⁵ Contudo, outros estudos, incluindo o nosso, excluíram pacientes em uso de L-tiroxina e, na meta-análise de McLeod et al., nenhum efeito foi notado para o TSH como preditor de risco de malignidade observado em estudos com ou sem exclusão de pacientes usuários de L-tiroxina⁵⁵. Inclusive, nos pacientes com nódulos citologicamente suspeitos (neoplasia folicular ou de células de Hürthle ou suspeitos para carcinoma papilífero), Castro et al. demonstraram pela primeira vez, um risco aumentado de malignidade em pacientes tomando L-tiroxina⁵⁸. Obviamente, neste estudo, o nível de TSH não serviu como marcador de presença de câncer. Estudo brasileiro (Botucatu-São Paulo) não verificou diferenças nos níveis de TSH entre as citologias inconclusivas (neoplasia folicular ou de células de Hürthle) em 31 pacientes submetidos à tireoidectomia⁵⁰. Estes achados foram compatíveis com as nossas citologias categorizadas em Bethesda III, IV e V, ou seja, referentes às citologias indeterminadas e suspeitas dos demais autores, e em vários tipos de agrupamentos, justificados pelas diferentes percentagens de câncer já estabelecidas na literatura para cada categoria. O nível de TSH foi na maioria (55%) < 1,8 mUI/mL para Bethesda III mais IV, sendo apenas os suspeitos para malignidade (categoria V de Bethesda) predominando TSH ≥ 1,8 uUI/mL (71%). No presente estudo, houve 10 nódulos com categoria V de Bethesda operados, sendo 9 casos de câncer, o que pode elevar o TSH. Gul et al. (2010) estudando pacientes com citologia suspeita, encontraram 61 com câncer de tireoide e média de TSH de 1,58 ± 0,92 mUI/L comparada com 1,28 ± 0,76 mUI/L em 71 pacientes com histologia benigna, com pouca significância (p= 0,047)⁴³. Neste estudo e no de Jonklaas et al., os níveis de T3 foram mais inferiores nos pacientes com histologia maligna^{41,43}. Em relação ao TSH, o mesmo ocorreu no estudo de Haymart que analisou 18 pacientes com citologia suspeita, encontrando uma tendência para níveis mais altos de TSH com malignidade, embora sem significância estatística (p=0,2).²²



Contudo, Boelaert et al., demonstrou nível de TSH significativamente maior em pacientes com resultados citológicos indeterminados / suspeitos¹⁶. Estudo argentino avaliou o nível de TSH em 739 pacientes com nódulo único palpável e presença de citologia maligna, classificando-se citologicamente os nódulos em: insatisfatórios (2,7%), benignos (70,9%), indeterminados (11,2%) e malignos (6,5%), sendo as medianas do TSH, respectivamente: 2,14; 1,34; 1,6 e 1,67 mUI/L. Tanto pela análise das medianas do TSH quanto em pontos de corte de ≥ 3 e < 3 e ≥ 2 e < 2 mUI/L não se obteve diferença significativa entre os grupos citológicos distintos⁴⁹. Estes resultados diferiram da análise dessa presente pesquisa, talvez pelo ponto de corte usado pelos autores argentinos, diferenças étnicas, consumo de iodo ou diferenças nos ensaios utilizados na dosagem do TSH. Recentemente, na análise de Rio et al., de 741 nódulos em 407 pacientes, o nível de TSH não foi preditor independente de malignidade na avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos relacionados à malignidade nodular tireoidiana. Estes autores estudaram os casos operados, com valores de TSH dentro da normalidade, sem reposição de L- tiroxina e excluindo ou não os pacientes com autoimunidade (tireoidite de Hashimoto). Sem exclusão de autoimunidade, a média do TSH nos casos benignos (n=77) e malignos (n=60) foram, respectivamente, $1,57 \pm 1,06$ uUI/mL vs. $1,77 \pm 1,09$ uUI/mL; excluindo-se autoimunidade, benignos (55 casos) e malignos (48 casos) ($1,44 \pm 1,04$ vs. $1,71 \pm 1,11$ uUI/mL), respectivamente, e todos sem significância estatística³⁸. Este estudo brasileiro (São Paulo) não observou diferença significativa entre a prevalência de malignidade e a concentração sérica de TSH em faixas escalonadas crescentes e, assim, postulou-se a partir da presente pesquisa diferenças metodológicas na abordagem do TSH em faixas de concentração e não em pontos de corte, como no presente trabalho. Fiore et al. indicaram que o carcinoma papilífero de tireoide necessita de TSH para progredir e tornar-se clinicamente evidente e que o desenvolvimento de autonomia tireoidiana, ao contrário, reduz os níveis de TSH, podendo prolongar a progressão do câncer e reduzir a frequência de cânceres clinicamente detectáveis⁵³.

REFERÊNCIAS

1. Guyton & Hall. Fisiologia Médica .11 ed.São Paulo. Elsevier; 2006.931-43
2. Vilar, L. Endocrinologia Clínica. 4 ed. Rio de Janeiro:MEDSI;2009.
3. Ridgway, E.Chester and Wartofsky. Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:0
4. Maia AL, Ward LS,Carvalho GA,Graf H, Maciel Rui MB, Maciel LMZ,Rosário PW, Vaisman M.Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro . Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51(5):867-93
5. Ward, LS, Morari EC,Leite JL, Bufalo NE, Guilhen ACT, Araujo PPC , Tincani AJ, Assumpção



- LVM, Matos PS. Identifying a Risk Profile for Thyroid Cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(5):713-22.
6. Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron Dubourdieu D, Guénel P. Alcohol Drinking, Tobacco Smoking, and Anthropometric Characteristics as Risk Factors for Thyroid Cancer: A Countrywide Case-Control Study in New Caledonia in a multiethnic population. *Am J Epidemiol.* 2007;166(10):1140-49.
 7. Effraïmidis G, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Discontinuation Of smoking increases the risk for developing thyroid Peroxidase antibodies and / or Thyroglobulin antibodies: a prospective study *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1324-28.
 8. Li Y, Teng D, Shan Z, Teng X, Guan H, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Gu X, Yu Y, Mao J, Zhao D, Li J, Chen Y, Yang R, Chenyang L, Teng W. Antithyroperoxidase and Antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1751-1757.
 9. Yamazaki CA, Mamone MCC, Ikejiri ES, Hida JT, Matsumura LK, Hojaij FC, Cervantes O, Abrahão M, Furlanetto RP, Maciel RMB. Incidência de Malignidade na Doença Nodular da Tireóide Com Baixa Suspeita Clínica: Estudo Observacional Prospectivo por Dois Anos Numa Coorte de 50 Pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48(2):282-93
 10. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS., Ribeiro MG, Sieiro APAV, Vaisman M. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 45(4):503-09
 11. Cordioli MCV, Canalli MHBS, Coral MHC. Increase incidence of thyroid cancer in Florianópolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(4): 453-60.
 12. Vieira JGH, Kasamatsu TS, Hauache OM, Maciel RMB. Anticorpos Anti-Tireóide: Aspectos Metodológicos e Importância Diagnosticada Medida dos diferentes anticorpos em várias condições clínicas. *Arq Bras Endocrinol Metab;* 47(5):612-21
 13. Rosario PW, Xavier CAM, Calsolari MR. 2010. TSH reference values for adult Brazilian Population. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;54(7):603-6
 14. Aldighieri FC, Duarte PS, Alonso G. Padronização de Valores de Captação Tireoidiana Com Iodo 123 *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(3):425-32
 15. Vieira JGH, Maciel RM.B, Hauache OM, Nishida SK, Boelter DMG, Pinheiro M FMC. Valores Inesperadamente Elevados de TSH: A Presença de Formas de Alto Peso Molecular (“Macro TSH”) Deve Ser Investigada. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(3):445-49.
 16. Boelaert K, Horacek J, Holder R L, Watkinson J C, Sheppard M C, Franklyn J A. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295-4301
 17. Snozek CLH, Chambers EP, Reading CC, Sebo T, Sistrunk JW, Singh, Ravinder JS, Grebe SKG. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11):4278-81.



18. Biscolla RPM, Ikejiri ES, Mamone MC, Nakabashi CCD, Andrade VP, Kasamatsu TS, Crispim F, Chiamolera MI, Andreoni DM, Camacho CP, Hojaij FC, Vieira JGH, Furlanetto RP, Maciel RMB. Diagnóstico de Metástases de Carcinoma Papilífero de Tiróide Através da Dosagem de Tiroglobulina no Líquido Obtido da Lavagem da Agulha Utilizada na Punção Aspirativa . Arq Bras Endocrinol Metab. 2007 ;51(3):419-25
19. Rosário PWS, Maia FCP, Barroso AL, Purisch S. Abordagem dos Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide Com Tiroglobulina Sérica Elevada e Pesquisa de Corpo Inteiro Negativa . Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49(2): 246-52
20. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, Song KH, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. Thyroid . 2010;20:885–91
21. Martins AD, Cunha MP, Vilagelin DG, Santos RB, Romaldini JH, Camara RC, As MB. Presença de malignidade nos nódulos de tireoide não se associa a anticorpos ou ao valor do TSH. Serviço de Endocrinologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas), SP . Brasil. Disciplina De Endocrinologia, PUC-Campinas, Campinas , SP, Brasil. No prelo 2012.
22. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:809–14.
23. Hovens Guido C, Stokkel Marcel P, Kievit Job, Corssmit Eleonora P, Pereira Alberto M, Romijn Johannes A, Smit Johannes W A. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2610–15 .
24. Brown Aaron P, Chen Jergin, Hitchcock Ying J, Szabo Aniko, Shrieve Dennis CTward, Jonathan D. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(2):504–15
25. Peeters RP, Geyten SVD, Wouters PJ, Darras VM, Kaptein E, Visser TJ, Greet VDB. Tissue thyroid hormone levels in critical illness . J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(12): 6498–507.
26. Cibas ES & Ali SZ. The Bethesda system for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009; 19 (11): 1159-65.
27. Bahn RS, Castro MR. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(5):1202–12.
28. Zubair W, Baloch, Edmund S, Cibas, Douglas P, Clark, Lester J, Layfield, Britt-Marie, Ljung, Martha Bishop Pitman and Andrea Abati. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. CytoJournal. 2008; 5:6.
29. Cibas ES & Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009; 132: 658-65.
30. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung B, Pitman MB, Abati A. The National Cancer



Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference : A summation. *CytoJournal* [serial online] 2008 [cited 2012 Oct 15];5:6. Available from: <http://www.cytojournal.com/text.asp?2008/5/1/6/41200>

31. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM, M.D. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 19 (11): 1167-214
32. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* .2009;16:1065–72
33. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Coscio GD, Berti P; Grasso L, Elisei R, Pinchera A, Vitti P. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*.2009;16:1251-60.
34. Nixon IJ, Ganly I, Hann LE, Lin O, Yu C, Brandt S, Shah JP, Shaha A, Kattan MW, Patel SG. Nomogram for predicting malignancy in thyroid nodules using clinical, biochemical, ultrasonographic, and cytologic features. *Surgery*.2010 ;148:1120–1127; discussion 1127–28
35. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Miccoli P, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. L-Thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27,914 patients. *Endocr Relat Cancer*.2010 ;17:231–39
36. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010 ;199:294–297; discussion 298
37. Moon SS, Lee YS, Lee IK, Kim JG. Serum thyrotropin as a risk factor for thyroid malignancy in euthyroid subjects with thyroid micronodule. *Head & Neck*,2011:949-52.
38. Rio AL, Biscolla RP, Andreoni DM, Camacho CP, Nakabashi CC, Mamone Mda C, Ikejiri ES, Matsumura LK, Hidal JT, Maciel RM, Furlanetto RP 2011 [Evaluation of clinical, laboratorial and ultrasonographic predicting factors of malignancy in thyroid nodules.]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 55:29–37
39. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z and Teng W. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocrj*.EJ12-0154:1-8.
40. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative Thyrotropin Serum Concentrations Gradually Increase from Benign Thyroid Nodules to Papillary Thyroid Microcarcinomas Then to Papillary Thyroid Cancers of Larger Size. *Journal of Thyroid Research*, doi:10.1155/2012/530721.
41. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. 2008 Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid* 18:943–52.
42. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, Flaris N, Leontsini M,



- Kourtis A, Avramidis A. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:953–60
43. Gul K, Ozdemir D, Dirikoc A, Oguz A, Tuzun D, Baser H, Ersoy R, Cakir B. Are endogenously lower serum thyroid hormones new predictors for thyroid malignancy in addition to higher serum thyrotropin? *Endocrine*. 2010; 37:253–60.
44. Azizi G, Malchoff CD. Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2011;17:201–9
45. Maia FF, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head Neck Oncol*. 2011; 13:17
46. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck* 2011;33: 691–95
47. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol*. 2012; 105:351–56.
48. Figuera TM, Perez CLS, Faris NA, Cavalcanti TCS, Mesa JR CO, Miazaki FY, Graf H, Carvalho GA. Serviço de Endocrinologia e Metabolismo da Universidade Federal do Paraná (SEMPR, HC, Curitiba), PR. Brasil. Disciplina De Endocrinologia UFPR, Curitiba, PR, Brasil. No prelo. 2012.
49. Faure E, Sala M, Lorcansky S, Corino M, Membros do Departamento de tireoide. Es El Bivel de TSH un Predicitor de citologia maligna em nódulos tireoideos. Serviço de Endocrinologia da Sociedade Argentina, Buenos Aires, Argentina. No prelo. 2012.
50. Araújo RB, Nogueira CR, Tagliarini JV, Castilho EC, Marques MEA, Kly Y, Carvalho LR, Mazeto G. Punção tireoidea suspeita: TSH como marcador para malignidade. Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp, Botucatu), SP. Brasil. No prelo. 2012.
51. Perez CLS, Inoue TH, Graf H, Carvalho GA. Níveis séricos de TSH e risco de Malignidade na investigação de nódulos de tireoide. Serviço de endocrinologia e metabologia (SEMPR), Hospittal das clinicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brasil. No prelo. 2012.
52. Canalli, MHBS. Nódulo de Tireóide: Punção com Agulha Fina. Florianópolis, Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina). 1998.
53. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, Scurati M, Basolo F, Grasso L, Inchera A, Vitti P. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role TSH and treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011; 18:429-37
54. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistente Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*. 1999;126(6):1070-6

55. McLeod DAS, Waters KF, Carpenter PW, Ladenson PW, Cooper DS, Ding LE. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2682-2712
56. Dorange A, Triau S, Mucci-Hennekinne S, Bizon A, Laboureaux-Soares S, Illouz F, Rodien P, Rohmer V. An elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)* .2011;72:513–21
57. Chiu HK, Sanda S, Fechner PY, Pihoker C. TSH correlation with the risk of papillary thyroid carcinoma in pediatric patients. *Thyroid* . 2011; 21:A117 (Abstract)
58. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, Morris JC. Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid* 2011; 21:1191–98.
59. Alexande EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman RL, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Stephen S. R, Stewar DL, Walsh PS, Wilde J, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med* 2012; 367:705-15