

TAYANE MUNIZ FIGHERA

**NÍVEIS DE TSH COMO PREDITOR DE MALIGNIDADE NA INVESTIGAÇÃO
DE NÓDULOS DE TIREOIDE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial á obtenção do grau de Mestre.

Orientador (a)

Professora Gisah Amaral de Carvalho

Curitiba

2013

À minha família, que apoiou e respeitou todas as minhas decisões
Aos meus mestres, pelo carinho e incentivo em minha formação profissional

AGRADECIMENTOS

- Á Dra Gisah Amaral de Carvalho, professora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) da Universidade Federal do Paraná, pelo reconhecimento, amizade, carinho e confiança, presentes durante minha formação acadêmica.
- Ao Dr Hans Graf, professor do SEMPR, pela amizade, incentivo e ensinamentos compartilhados
- Ao Dr César Luiz Boguszewski, chefe do SEMPR, por ter me recebido com carinho durante toda minha formação, sendo um exemplo de liderança e sabedoria
- Ao Dr Cléo Otaviano Mesa Junior, professor do SEMPR, e Dra Fabíola Miazaki, médica do SEMPR, pelo apoio na realização deste trabalho
- Á Dra Teresa Cavalcanti, médica do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na coleta de dados e elaboração do projeto
- Á Dra Camila Luhm Silva Perez, médica do SEMPR, pela grande amizade e colaboração na realização deste trabalho
- Á Nádia Faris, acadêmica de medicina da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na coleta de dados
- Á toda equipe do Setor de Arquivos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela competência e empenho na seleção dos prontuários médicos

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 44

Proporção de pacientes com diagnóstico benigno e maligno utilizando como ponto de corte um TSH = 1,64 mU/L nos 622 pacientes avaliados.

GRÁFICO 245

Função tireoidiana nos 622 pacientes avaliados de acordo com o diagnóstico de benignidade e malignidade.

GRÁFICO 346

Proporção de pacientes com diagnóstico benigno e maligno utilizando como ponto de corte um TSH = 1,64 mU/L nos 349 pacientes submetidos a tireoidectomia.

LISTA DE FIGURAS

1. Adaptado de Boelaert e colaboradores -----	29
JCEM 2006	
2. Adaptado Haymart e colaboradores -----	30
JCEM 2008	
3. Adaptado de Fiore e colaboradores -----	32
Endocrine Related Cancer 2009	
4. Adaptado de Fiore e colaboradores -----	33
Endocrine Related Cancer 2009	
5. Adaptado de Zafon e colaboradores -----	34
J Thyroid Res 2012	
6. Resumo de estudos publicados sobre -----	37
associação de TSH e malignidade	
7. Fluxograma da seleção de pacientes -----	39
8. Curva ROC-----	43

LISTA DE ABREVIATURAS

EUA = Estados Unidos da América

PAAF = punção aspirativa com agulha fina

TSH = hormônio Tireoestimulante

CDT = carcinoma diferenciado de tireoide

UFPR = Universidade Federal do Paraná

IMC = índice de Massa Corporal

T4 LIVRE = tiroxina livre

ROC = receiver Operating Characteristic

FDG-PET = 2-deoxy-2(18F)fluoro-D-glucose positron emission tomography

VEGF = fator de crescimento endotelial vascular

SPSS = statistical Package for Social Science

p = probabilidade do acaso

AMPc = adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

RET/PTC = rearranged in transformation/Papillary thyroid carcinoma

PAX 8 = paired Box 8

PPARG = peroxisome proliferator-activated receptor - gamma

GTPase = enzima que hidrolisa GTP (guanosina trifosfato)

B-Raf = proteína quinase serina/treonina

RAS = rat sarcoma viral oncogene

SUMÁRIO

RESUMO.....	09
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	13
REVISÃO DE LITERATURA	
1. Carcinoma de tireoide	16
1.1 Etiologia	17
1.1.1 Patogênese.....	19
1.2 História natural da doença.....	21
1.3 Diagnóstico	23
2. Uso de hormônio tireoidiano no tratamento	
da doença nodular de tireoide	26
2.1 TSH como fator prognóstico no CDT.....	28
OBJETIVOS.....	38
PACIENTES E MÉTODOS.....	39
Análise Estatística.....	41
RESULTADOS.....	42
DISCUSSÃO.....	47
CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

ANEXOS

1. Instrumento de coleta de dados	64
2. Tabelas de resultados	
Tabela 1.....	65
Perfil dos pacientes incluídos no estudo	
Tabela 2	66
Perfil dos pacientes submetidos a tireoidectomia	

RESUMO

Muitos estudos avaliaram a relevância clínica dos níveis de TSH e o risco de desenvolver câncer de tireoide. Alguns autores reportaram aumento do risco de doenças malignas da tireoide com níveis elevados de TSH, mesmo quando ele se encontra dentro da faixa de normalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre os níveis de TSH e o risco de malignidade em pacientes com nódulos da tireoide. Este foi um estudo observacional, retrospectivo, que incluiu 622 pacientes com nódulos de tireoide avaliados através de punção aspirativa e/ou tireoidectomia em nossa instituição entre maio de 1998 e dezembro de 2009. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir de prontuários, e as informações utilizadas foram coletadas da primeira visita do paciente em nosso serviço, antes de qualquer intervenção. O diagnóstico final foi determinado por citologia ou histologia. Nódulos de tireoide foram mais frequentes no sexo feminino, porém o diagnóstico de malignidade foi mais prevalente no sexo masculino ($p = 0.012$). O risco de câncer de tireoide também foi maior em pacientes com nódulos solitários ($p < 0.01$). Tumores malignos foram predominantemente sólidos, enquanto os tumores benignos, sólidos ou mistos ($p = 0.053$). O risco de carcinoma em um paciente com nódulo de tireoide aumentou paralelamente às concentrações do TSH, com significativo aumento em pacientes com TSH acima de 1.64 mU/litro ($p < 0.001$). A relação entre níveis de TSH e malignidade também foi observada quando analisamos separadamente o subgrupo de pacientes submetidos a tireoidectomia. Mesmo após ajuste de potenciais fatores de confusão, como sexo, idade, peso e IMC, o risco de malignidade foi significativamente maior

nos paciente com TSH elevado. Não houve associaçãodo risco de câncer de tireoide com peso, IMC e tamanho dos nódulos. Nossos achados sugerem uma possível relação entre níveis de TSH e risco de carcinoma em pacientes com doença nodular de tireoide. Estudos prospectivos e randomizados ainda são necessários para comprovar esta associação.

ABSTRACT

Many studies have evaluated the clinical relevance of TSH levels and the risk of developing thyroid cancer. Some authors reported increased risk of thyroid malignancies with elevated levels of TSH, even when it is within the normal range. The aim of this study was to evaluate the relationship between TSH levels and the risk of malignancy in patients with thyroid nodules. This was an observational, retrospective study that included 622 patients with thyroid nodules evaluated by needle aspiration and/or thyroidectomy at our institution between May 1998 and December 2009. The clinical and laboratory data were obtained from medical records, and the information used was collected from the patient's first visit to our center before any intervention. Final diagnosis was determined by histology or cytology. Thyroid nodules were more frequent in females, but the diagnosis of malignancy was more prevalent in males ($p = 0.012$). The risk of thyroid cancer was also higher in patients with solitary nodules ($p < 0.01$). Malignant tumors were predominantly solid, while benign tumors, solid or mixed ($p = 0.053$). The risk of carcinoma in a patient with thyroid nodule increased in parallel with serum TSH concentrations with a significant increase in patients with serum TSH above 1.64 mU/liter ($p < 0.001$). The relationship between TSH levels and malignancy was also observed when we analyzed separately the subgroup of patients undergoing thyroidectomy. Even after adjusting for potential confounding factors such as gender, age, weight and BMI, the risk of malignancy was significantly higher in patients with elevated TSH. There was no association between the risk of thyroid cancer with weight, BMI and size of the nodules. Our findings suggest a possible relationship between TSH

levels and risk of carcinoma in patients with nodular thyroid disease. Randomized prospective studies are still needed to confirm this association.

INTRODUÇÃO

Os nódulos de tireoide são um problema comum na população. A prevalência de nódulos palpáveis chega a 4 - 7% em adultos (1, 2) e a ultrasonografia pode detectar nódulos em 19 - 67% dos indivíduos, sendo mais comum em mulheres e idosos (3, 4, 5). The Framingham study nos EUA mostrou um risco de 5-10% de desenvolver nódulos de tireoide (1), enquanto o Whickham survey no Reino Unido, uma região com carência de iodo, reportou uma prevalência de 15% de bócio difuso ou nodular (6, 7). O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais comum, e sua incidência está aumentando nos últimos anos, com aproximadamente 37.000 novos casos diagnosticados nos EUA em 2009, sendo responsável por 1.600 mortes (8). Este aumento de incidência foi observado em homens e mulheres, de todas as idades, mas principalmente entre mulheres de 55 a 64 anos. Atualmente o carcinoma bem diferenciado de tireoide é a quinta neoplasia maligna mais frequente em mulheres (9). Embora as causas para este aumento de incidência não estejam completamente definidas, a utilização da ultrasonografia cervical associada a PAAF nas últimas 2-3 décadas provavelmente seja o fator de maior impacto (10).

A elevada prevalência da doença nodular associada ao aumento dos casos de CDT demonstra a necessidade de preditores do risco de malignidade, tendo em vista que a maior parte dos pacientes com nódulos de tireoide pode ser manejada conservadoramente (4). Os principais parâmetros clínicos associados a um maior risco de malignidade são idade (<20 anos ou >70 anos), sexo masculino, presença de nódulo solitário, tamanho (>4cm),

crescimento rápido e história de exposição à radiação (4, 11, 12). Características ecográficas também podem auxiliar na avaliação dos nódulos tireoidianos. São considerados suspeitos os nódulos hipoecogênicos, sólidos ou mistos com componente sólido, mal delimitados, sem halo, e com aumento do fluxo nodular central visto ao doppler (13, 14). Além disso, carcinomas de tireoide bem diferenciados expressam receptores de TSH (15, 16), e parece provável que o TSH possa agir como um estímulo (17), através da ativação de oncogenes e fatores de crescimento (18, 19). Se por um lado o TSH é capaz de induzir fatores essenciais para o crescimento tumoral (20), por outro lado um TSH suprimido em um nódulo hiperfuncionante raramente está associado à malignidade (21).

Outro fator recentemente associado a maior incidência de câncer de tireoide é a obesidade, e mais especificamente, a área de superfície corporal (22). O mecanismo desta associação ainda não está elucidado. Alguns autores sugerem que seja mediado por alterações hormonais (23, 24) e inflamatórias (25) resultantes da adiposidade. Outra hipótese é de que a obesidade esteja relacionada a aumento do volume da tireoide, com conseqüente aumento do número de células tireoidianas (26, 27).

Os achados do exame físico geralmente são pobres em sensibilidade e especificidade e pouco ajudam na diferenciação entre nódulos benignos e malignos, e a punção aspirativa com agulha fina é considerada o procedimento de escolha para definir a natureza benigna ou maligna da lesão (28, 29). A sensibilidade deste método fica entre 65% e 98%, enquanto a especificidade varia de 72% a 100%, com taxa de falsos negativos de 1% a 11% e falsos positivos de 1% a 8% (29). Outros parâmetros estão sendo avaliados como

possíveis preditores de malignidade, incluindo captação ao FDG-PET, elastografia e marcadores moleculares, porém ainda com acurácia limitada (30).

Com base nos dados expostos, são necessários parâmetros clínicos e/ou laboratoriais mais precisos para avaliação de pacientes com doença nodular. A proposta deste trabalho foi investigar possíveis fatores de risco para carcinoma de tireoide, como níveis de TSH, idade, sexo, IMC, e características do nódulo.

REVISÃO DA LITERATURA

1. CARCINOMA DE TIREOIDE

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais comum e sua incidência continua crescendo significativamente. Entre 1999 e 2008, houve um aumento importante da incidência desta neoplasia em ambos os sexos, com taxa de crescimento superior ao melanoma de pele em mulheres (9). O carcinoma de tireoide, na maioria dos casos, apresenta-se clinicamente como um nódulo solitário ou como um nódulo dominante em uma glândula multinodular. O nódulo tireoidiano é uma lesão radiologicamente distinta do parênquima adjacente. Algumas lesões palpáveis podem não corresponder as alterações radiológicas, e neste caso não se enquadram na definição de nódulo de tireóide (3). Nódulos não palpáveis detectados no ultrassom ou outros exames de imagem são denominados “incidentalomas”, e apresentam o mesmo risco de malignidade dos nódulos palpáveis (31).

Geralmente, apenas nódulos com > 1cm devem ser avaliados, pois estes apresentam maior risco de carcinoma clinicamente significativo. Ocasionalmente, podem haver nódulos com < 1cm que requerem investigação devido características suspeitas ao ultrassom, presença de adenomegalia regional, história de irradiação de cabeça ou pescoço, ou história de câncer de tireoide em parentes de primeiro grau. Alguns nódulos com < 1cm podem estar

associados a elevada morbidade e mortalidade mesmo na ausência de outros achados. Esta situação é rara e, tendo em vista a relação custo\benefício desfavorável, o diagnóstico e tratamento destes pequenos carcinomas pode trazer mais danos do que benefícios. Aproximadamente 1-2% das pessoas submetidas ao FDG-PET por outras razões apresentam nódulos tireoidianos encontrados incidentalmente. Desde que o risco de malignidade de nódulos positivos na FDG-PET é aproximadamente 33% e estes carcinomas usualmente apresentam comportamento mais agressivo (32), estas lesões necessitam de avaliação imediata (33 - 35).

1.1 Etiologia

Uma série de fatores estão envolvidos na patogênese do carcinoma diferenciado de tireoide. Alguns fatores estão reconhecidamente associados a maior risco de malignidade, como história familiar de câncer de tireoide e história de irradiação de cabeça e pescoço (13).

BRAF é um gene que codifica B-Raf, uma proteína cinase que faz parte da via de ativação da proliferação, diferenciação e apoptose celular (36). Embora mais de 40 mutações diferentes do BRAF tenham sido associadas ao desenvolvimento de malignidades, uma mutação ativadora específica, causada pela substituição do ácido glutâmico por valina na posição 600 (V600E) tem sido identificada em 51% dos pacientes com carcinoma papilífero clássico, e 24% dos pacientes com a variante folicular do carcinoma papilífero (37, 38). Quando detectada, esta mutação apresenta valor preditivo positivo para o CDT próximo de 100%. Por outro lado, a prevalência da BRAF V600E é baixa no

carcinoma folicular, aproximadamente 1-2%. Dessa forma não deve ser considerada como um teste isolado na investigação de nódulos tireoidianos (39), porém pode ser utilizada no pré-operatório de pacientes com nódulos de citologia indeterminada (40).

A família do oncogene RAS inclui 3 genes (HRAS, KRAS e NRAS), que codificam uma proteína GTPase envolvida na transdução do sinal celular. Mutações ativadoras destes genes estimulam algumas vias que regulam o crescimento e diferenciação celular, como a via fosfatidil-3-inositol (41). Mutações RAS podem ser detectadas em até 40% dos CDT, predominando nos carcinomas foliculares e nas variantes foliculares do carcinoma papilífero (42). O achado desta mutação em adenomas foliculares tem ainda significado controverso. Tem sido sugerido que estes adenomas RAS positivos são na verdade carcinoma in situ, em um estado intermediário de transformação maligna. Embora plausível, esta teoria ainda não foi comprovada (43). Dessa forma, semelhante ao que ocorre com a mutação BRAF V600E, mutações RAS podem ser utilizadas em conjunto com outras estratégias em pacientes com citologia indeterminada, para auxiliar na decisão terapêutica, porém não devem ser usadas como um teste isolado.

O proto-oncogene RET-PTC codifica um receptor tirosina cinase conhecido por seu envolvimento em rearranjos cromossômicos, produzindo a fusão de genes que geram formas ativas de complexos sinalizadores. RET-PTC 1 e RET-PTC 3 são rearranjos encontrados em carcinomas papilíferos com a função de estimular vias ativadoras, como fosfatidil-3-inositol (44, 45). Estes mesmos rearranjos foram também detectados em adenomas foliculares e outras neoplasias benignas da tireoide, de forma a comprometer sua utilização como

marcadores de malignidade (46). Além disso, rearranjos RET-PTC são relativamente raros quando comparados às mutações BRAF e RAS.

Outro rearranjo genético associado ao carcinoma de tireoide é o PAX8-PPARG. O gene PAX8 codifica um fator de transcrição, enquanto o PPARG codifica um receptor nuclear envolvido na diferenciação celular. Está presente em 20 a 40% dos carcinomas foliculares, bem como em uma pequena porcentagem de adenomas foliculares e carcinoma de células de Hurthle (47, 48). O mecanismo exato da ação deste rearranjo sobre a tumorigênese ainda não está esclarecido, embora pareça estar associado a inibição da atividade antiproliferativa do receptor PPARG.

1.1.1 Patogênese

O crescimento tumoral requer angiogênese, e fatores de crescimento endoteliais tem se mostrado importantes fatores mitogênicos. A angiogênese envolve o crescimento de novos vasos a partir do endotélio pré-existente, e o recrutamento das células endoteliais é iniciado por fatores intrínsecos às células tumorais. Na ausência deste suprimento sanguíneo, o tumor é incapaz de se desenvolver. Como a proliferação de células endoteliais é essencial para neovascularização durante o crescimento tumoral, a identificação de fatores mitogênicos produzidos pelas células do próprio tumor e seus mecanismos de ação podem inovar as estratégias terapêuticas existentes (49). O VEGF tem efeito mitogênico específico sobre as células endoteliais, e vem sendo reconhecido como um mediador dominante da angiogênese na glândula

tireoide(50, 51). A regulação dos níveis deste fator parece estar associada a malignidade e pior prognóstico no carcinoma de tireoide. A expressão do VEGF está bem documentada em linhagens de células tireoidianas cancerígenas, e este achado parece ser um marcador de metástases locais e a distância, além de apresentar relação com estágio tumoral (52-54).

É possível que a estimulação crônica pelo TSH atue como um estímulo na patogênese ou na proliferação do câncer (17). Não há dúvida de que o TSH está envolvido no controle direto da expressão de genes específicos da tireoide, assim como na regulação indireta da expressão de fatores de crescimento e seus receptores (55, 56), tais como fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (56), fator de crescimento epidérmico (57) e fator de crescimento endotelial vascular (58). Após se ligar ao seu receptor na membrana da célula folicular, o TSH leva a ativação de um segundo mensageiro, que envolve a produção de AMPc, inositol 1,4,5-trifosfato e diacilglicerol, resultando na modulação da expressão genética tireoidiana (59-61). Entretanto, é pouco provável que o TSH atue sozinho, já que o carcinoma de tireoide tem sido encontrado em pacientes com diferentes níveis de TSH (62, 63).

Dessa forma, percebe-se que a etiologia do carcinoma de tireoide é bastante complexa. Embora alguns fatores externos possam estar associados ao maior risco de malignidade, como história de irradiação (13) e obesidade (64), o mecanismo que leva a oncogênese é, sem dúvida, multifatorial. Já foi bem demonstrado que existe um papel determinante de fatores de crescimento com ação mitogênica sobre o endotélio (49), que garante o suprimento sanguíneo necessário ao crescimento tumoral. Além disso, mutações e

translocações genéticas, incluindo genes BRAF, RAS, RET-PTC ou PAX8-PPARG, estão presentes em até 70% dos carcinomas diferenciados (65).

1.2 História natural da doença

Os carcinomas diferenciados respondem por 90% dos casos de todas as neoplasias malignas da tireoide. A maioria dos pacientes apresenta, geralmente, um bom prognóstico quando tratada adequadamente, com índices de mortalidade similares a população em geral. Entretanto, alguns indivíduos apresentam uma doença mais agressiva, ilustrando a complexidade desta neoplasia (13).

O tipo de paciente com câncer de tireoide tem-se modificado substancialmente nos últimos anos. No Brasil, assim como no mundo todo, a popularização da ecografia e a facilidade de obtenção de citologia adequada através da PAAF fizeram aumentar o diagnóstico de CDT de pequeno tamanho. Desse modo, carcinomas muitas vezes menores do que 1 cm de diâmetro são achados cada vez mais frequentes (10, 66). De acordo com a literatura, microcarcinomas são detectados em 15-36% das glândulas tireoidianas em pacientes submetidos a autópsia (14, 67). Dados brasileiros demonstram prevalência destes tumores em 7.8% das autópsias e 7.2% das tireoidectomias por doenças benignas (68). Embora a incidência do câncer de tireoide tenha aumentado significativamente nas últimas décadas, a taxa de mortalidade por esta causa permaneceu praticamente inalterada (66, 69). Este fato demonstra que, embora alguns microcarcinomas possam evoluir agressivamente e ainda não existam marcadores capazes de identificar esses casos (70, 71), a maior parte não o

faz. Por este motivo está indicada investigação apenas de nódulos com > 1 cm e naqueles com características de malignidade ao ultrassom ou história clínica de risco, independente de seu tamanho.

Os estudos com grande número de pacientes demonstraram que a idade e o sexo são fatores prognósticos importantes. Outros fatores incluem tamanho inicial do tumor, tipo histológico, e acometimento extra-tireoidiano (72-75). São considerados de baixo risco os indivíduos com menos de 45 anos de idade, do sexo feminino, sem história familiar de câncer de tireoide ou irradiação cervical, com tumores papilíferos menores de 2 cm de diâmetro, unifocais, longe da cápsula da glândula e sem infiltração linfonodal (13). Alguns subtipos tumorais, como os tumores de Hurthle, de células altas, colunares, esclerose difusa e variante insular evoluem de forma mais agressiva (76). Também indica pior prognóstico o encontro de atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular, isto é, baixo grau de diferenciação histológica.

Metástases linfonodais ao diagnóstico ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes com câncer papilífero, e raramente ocorrem em pacientes com carcinoma folicular (13). Linfonodos do compartimento central (VI) são os mais acometidos. A importância do acometimento linfonodal no risco do paciente é bastante controversa. A opinião predominante é de que o comprometimento de linfonodos aumenta o risco de recorrência local e morbidade, especialmente em pacientes acima de 45 anos, quando bilaterais ou mediastinais e quando o linfonodo é fixo, com invasão da cápsula linfonodal (77).

Cinco a 20% dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide apresentam recorrências locais ou regionais, o que corresponde a cerca de 2 vezes a frequência de metástases a distância (78, 79). A presença de metástases a

distância aumenta significativamente a morbidade e mortalidade. Os locais mais acometidos, em ordem decrescente, são pulmões, ossos, e cérebro. Estes pacientes apresentam prognóstico reservado, especialmente em casos de lesões indiferenciadas com baixa captação de iodo (13).

1.3 Diagnóstico

Com a descoberta de um nódulo tireoidiano, uma história médica completa e exame físico focando a glândula tireoide e linfonodos cervicais devem ser realizados. Alguns fatores da história médica são preditores de malignidade, como história de irradiação de cabeça e pescoço, irradiação corporal total para transplante de medula óssea, história familiar de carcinoma de tireoide em parentes de primeiro grau, e crescimento rápido do nódulo (80). Ao exame físico, os achados que sugerem carcinoma de tireoide incluem paralisia de cordas vocais, adenomegalia cervical ipsilateral e fixação do nódulo as estruturas adjacentes.

Na presença de um nódulo tireoidiano, o exame inicial é a avaliação dos níveis de TSH. Um valor de TSH suprimido indica avaliação com cintilografia de tireoide. Como um nódulo hiperfuncionante raramente está associado a malignidade, não está indicada avaliação citológica em todos os casos (80). O ultrassom de tireoide fornece informações valiosas como ecogenicidade, microcalcificações, vascularização ao doppler, localização do nódulo, tamanho e presença de linfonodos cervicais suspeitos. A ecografia também permite a realização de biópsia do nódulo dominante, evitando áreas císticas que podem comprometer a validade da amostra coletada (81 - 84). Alguns testes

laboratoriais como dosagem de tireoglobulina (85) e calcitonina (86 - 88) não são recomendados de rotina na avaliação de pacientes com nódulos de tireoide.

A punção por agulha fina é o método mais acurado e custo-efetivo para investigação dos nódulos tireoidianos. A recomendação atual das diretrizes brasileiras é a punção de todo nódulo com diâmetro $\geq 10\text{mm}$, bem como de nódulos com $\geq 5\text{mm}$ que apresentam alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito ao ultrassom (89). Nódulos tóxicos apresentam menor risco de malignidade, por isso a necessidade de punção nestes casos é controversa. Independente dos níveis de TSH, é prudente que nódulos com características ecográficas suspeitas sejam investigados. Tradicionalmente os resultados citológicos eram divididos em 4 categorias: não diagnóstico, maligno, indeterminado ou suspeito para malignidade e benigno. Resultados não diagnósticos incluem aqueles que não preencheram os critérios de acurácia na amostra coletada (90). Alguns nódulos, particularmente nódulos císticos, apresentam resultados não diagnósticos apesar de repetidas punções (91, 92). A classificação de Bethesda (Bethesda System) (93) foi definida em outubro de 2007 em Bethesda, estado americano de Maryland. Ela divide os resultados citológicos em 6 categorias, de acordo com o risco de malignidade da lesão:

- I. Não diagnóstica (risco 1 – 4%),
- II. Benigno (risco 0 – 3%),
- III. Lesão folicular de significado indeterminado (risco 5 – 15%),
- IV. Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasiafolicular (risco 15 – 30%),
- V. Suspeito para malignidade (risco 60 – 75%),
- VI. Maligno (97 – 99%).

Para que a amostra seja considerada satisfatória, devem estar presentes no mínimo 6 grupos com 10 células foliculares cada em pelo menos 2 lâminas.

Dessa forma, de acordo com o resultado da citologia do nódulo obtida através da punção, é possível estratificar o risco de malignidade de cada paciente e decidir pelo tratamento adequado. A taxa de falso-negativos no exame citológico obtido através de punção com agulha fina é de aproximadamente 5% (94-96). Essa taxa cai para 0.6% quando a amostra é coletada através de punção guiada por ultrassom (95).

Amostras compatíveis com lesão folicular representam 15 a 30% dos resultados das biópsias (97). Nestes casos, o mapeamento com iodo radioativo deve ser considerado. Caso documente um nódulo frio, a cirurgia deve ser considerada. A lobectomia pode ser uma opção nos nódulos solitários com <4cm, no entanto a tireoidectomia total deve ser considerada nos nódulos com > 4cm, bilaterais, ou com alto risco de malignidade. Nas citologias benignas, nenhum outro estudo diagnóstico é recomendado, exceto o seguimento com ecografia, caso se opte pelo acompanhamento. Nestes casos o ultrassom deve ser realizado a cada 6-24 meses, e se neste período o tamanho do nódulo permanecer estável, o intervalo pode aumentar. A punção deve ser repetida se houver aumento do volume do nódulo > 50% com relação ao volume inicial (89).

A avaliação da elasticidade do nódulo através da elastografia, demonstrando maior rigidez nas lesões malignas, melhora a sensibilidade e especificidade para diagnóstico destas lesões quando combinada a ultrassonografia convencional, porém tem acurácia limitada e não deve ser usada isoladamente (89, 98). O uso do FDG-PET, por outro lado, auxilia na exclusão de malignidade em nódulo tireoidiano com citologia indeterminada, mas por ser

um método pouco acessível e de custo elevado, não é recomendado de rotina nesta situação (89, 99).

2. Uso de hormônio tireoidiano no tratamento da doença nodular de tireoide

A eficácia da terapia com levotiroxina no CDT já está bem estabelecida, pois reduz a chance de progressão da doença em pacientes de alto risco (100). Estudos experimentais em animais indicam que o estímulo do TSH está envolvido no desenvolvimento do câncer de tireoide. Já foi demonstrado em ratos (101, 102) alimentados com dieta pobre em iodo que a superestimulação da tireoide pelo TSH leva a hiperplasia e eventualmente ao desenvolvimento de câncer (103 - 105). Carcinomas de tireoide bem diferenciados mantêm a responsividade ao TSH, e o tratamento com levotiroxina causando supressão do TSH é benéfico nestes casos, com redução do risco de progressão, recorrência e mortalidade relacionada ao câncer (106 - 108). Por outro lado, em pacientes com bócio nodular benigno, o tratamento com levotiroxina com o objetivo de reduzir o volume dos nódulos é ainda controverso e atualmente não recomendado (109, 110).

No paciente com nódulo tireoidiano, aproximadamente 70% serão considerados para tratamento clínico (111). A supressão do TSH a longo prazo traz algumas preocupações, pois está associada a redução da densidade

mineral óssea, particularmente em mulheres na pós-menopausa, (112) além de efeitos adversos cardiovasculares (113). Além disso, a redução de volume com esta terapia não é significativa.

Zelmanovitz et al (114) realizou um estudo randomizado com 51 pacientes eutireoidianos, com nódulos tireoidianos solitários e hipofuncionantes à cintilografia. O critério de resposta foi redução maior ou igual a 50% do volume do nódulo. Todos pacientes do grupo de estudo (n=24) foram submetidos a doses de levotiroxina até obter um valor de TSH < 0.3 mU/l, com seguimento de 12 meses. Os resultados mostraram que não houve diferença, ao final do tratamento, em relação ao tamanho dos nódulos no grupo placebo comparado ao grupo que recebeu levotiroxina. Também não houve diferença estatisticamente significativa com relação a densidade mineral óssea.

Papini et al (115) estudou o efeito da supressão do TSH com levotiroxina em 101 pacientes eutireoidianos com nódulos solitários. O tratamento teve duração de 12 meses, e os resultados mostraram uma redução progressiva do volume nodular no grupo tratado, porém esta redução não foi clinicamente significativa. No grupo controle nenhuma modificação no volume foi observada. Os autores concluíram que a supressão do TSH induz redução do volume dos nódulos tireoidianos, que embora não seja significativa, parece ser progressiva.

La Rosa et al (116) avaliou 80 pacientes com nódulos sólidos solitários, que foram randomizados em 3 grupos: controle, tratamento com levotiroxina ou tratamento com iodeto de potássio. Após um ano, os pacientes recebendo levotiroxina descontinuaram o tratamento, enquanto os pacientes do grupo controle passaram a receber levotiroxina e foram acompanhados por mais um ano. Uma redução de volume nodular de aproximadamente 40% em relação ao

basal foi observada em 23 pacientes recebendo levotiroxina, enquanto os pacientes recebendo iodeto de potássio apresentaram redução de 23% em 25 pacientes. No grupo sem tratamento, houve aumento de volume dos nódulos em 22 pacientes. A descontinuação da levotiroxina levou ao aumento dos nódulos após 4 meses.

2.1 TSH como fator prognóstico do CDT

Embora a supressão do TSH para tratamento de nódulos tireoidianos possa ter efeitos deletérios sobre o tecido ósseo e o sistema cardiovascular, nos últimos anos alguns trabalhos tem demonstrado que um nível mais baixo de TSH, embora ainda dentro dos valores normais de referência, esteja associado a um menor risco de malignidade.

Boelaerte colaboradores (117) realizaram um trabalho prospectivo em que foram avaliados 1.500 pacientes (1.304 mulheres e 196 homens) com média de idade de 47.8 anos. Todos os pacientes incluídos eram clinicamente eutireoidianos, e foram acompanhados por um período mínimo de 2 anos. O diagnóstico histológico final foi obtido em 553 pacientes submetidos a cirurgia. O tipo de bócio foi classificado como difuso (n = 183), multinodular (n = 456) e nódulo solitário (n = 861). Os resultados citológicos foram divididos em: não diagnóstico, benigno, indeterminado ou maligno. Trinta pacientes tiveram diagnóstico de carcinoma de tireoide (8%). Pacientes do sexo masculino apresentaram maior frequência de malignidade quando comparados com pacientes do sexo feminino (n = 196, 12.2%; n = 1.304, 7.4%)(p = 0.02), bem

como pacientes com idade < 30 anos ou > 80 anos ($p = 0.005$). Quando o tipo de b3cio foi analisado, maior risco de malignidade foi encontrado em n3dulos solit3rios ($n = 861$, 10.8%) quando comparado a b3cio difuso ou multinodular ($n = 639$, 4.2%) ($p < 0.001$). A preval3ncia de malignidade foi menor em pacientes com TSH < 0.4 mU/L, com aumento progressivo do risco de malignidade com a eleva33o dos n3veis de TSH. Maior frequ3ncia de carcinoma foi encontrada em pacientes com TSH acima dos valores de refer3ncia (>5.5mU/L) (Figura 1). Com base nestes resultados, os autores conclu3ram que idade, sexo, tipo de b3cio e n3veis de TSH s3o fatores de risco independentes para malignidade e podem ser utilizados juntamente com os resultados da citologia para identificar pacientes que necessitam de maior investiga33o ou mesmo de tratamento cir3rgico.

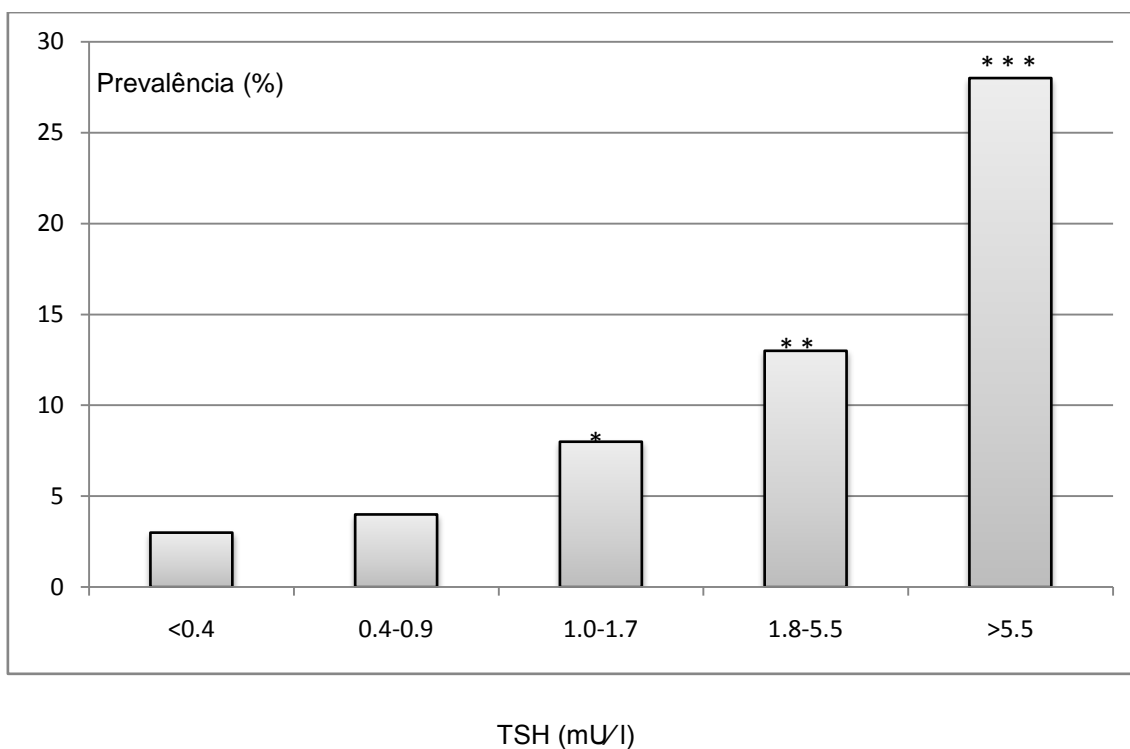


Figura 1

Adaptado de Boelaert e colaboradores, JCEM 2006

Prevalência de malignidade de acordo com a concentração sérica de TSH, com aumento da prevalência em pacientes com níveis elevados de TSH. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, comparado com TSH $< 0.4 \text{ mU/L}$

Haymartet al (17) avaliou retrospectivamente os níveis de TSH de 843 pacientes submetidos a tireoidectomia. Entre as 681 mulheres avaliadas, 178 apresentaram diagnóstico final de carcinoma (26%), comparado a 63 dos 162 pacientes do sexo masculino (39%) ($p = 0.001$). Pacientes com diagnóstico final de malignidade também foram significativamente mais jovens (46 anos x 50 anos, $p = 0.008$). Os níveis de TSH no pré-operatório foram maiores nos pacientes com carcinoma de tireoide. A média de TSH de 241 pacientes com diagnóstico de malignidade foi $2.5 \text{ mU/L} \pm 0.3$ comparado a $1.6 \text{ mU/L} \pm 0.1$ nos pacientes com doença benigna ($p = 0.0001$). Excluindo pacientes em uso de levotiroxina no pré-operatório a média de TSH foi $2.5 \text{ mU/L} \pm 0.3$ em pacientes com malignidade comparado a $1.4 \text{ mU/L} \pm 0.1$ nos pacientes com diagnóstico benigno ($p = 0.0001$). O risco de malignidade foi de 11% para um TSH menor que 0.06 mU/L , e 46% para um TSH acima de 5 mU/L ($p = 0.001$). Os autores observaram que, mesmo para valores normais altos de TSH, existe um significativo aumento de risco de carcinoma de tireoide (Figura 2). Para níveis de TSH entre 0.40 e 1.39 mU/L , a probabilidade de malignidade foi 25%, comparado a 35% quando TSH estava entre 1.40 e 4.99 mU/L ($p = 0.002$). Resultados similares foram encontrados na análise univariada e multivariada. A principal limitação deste estudo foi não incluir pacientes com nódulos pequenos e benignos, que usualmente não são submetidos a tireoidectomia.

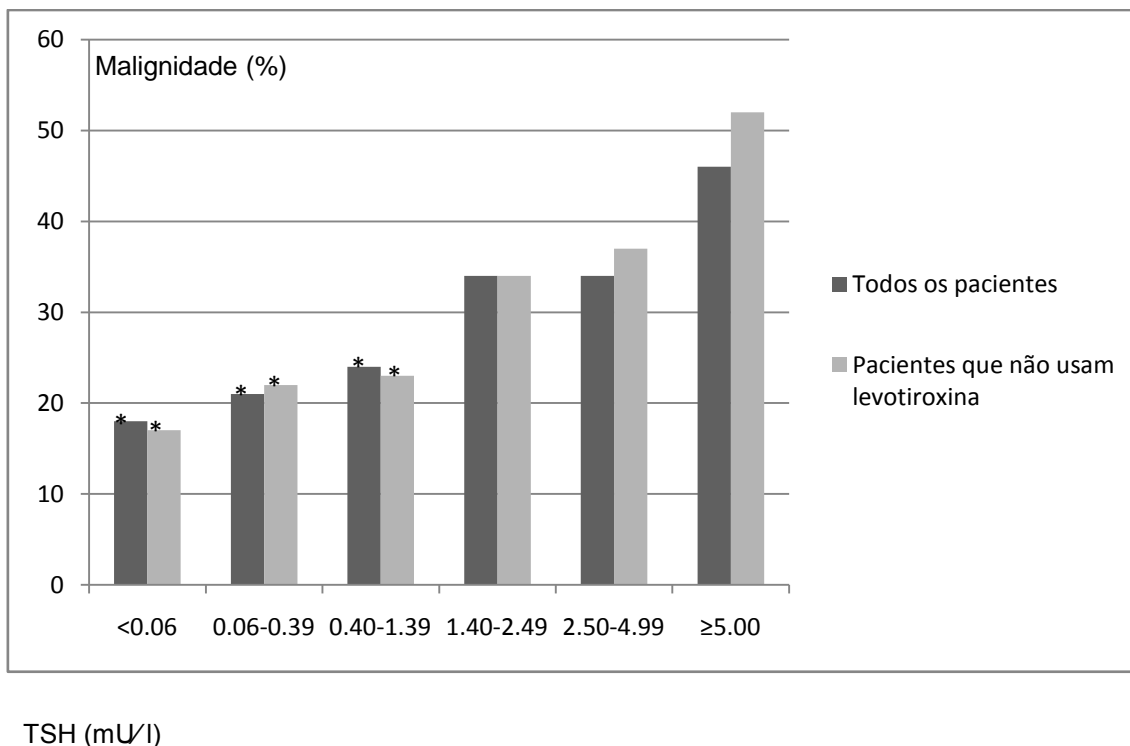


Figura 2

Adaptado de Haymart e colaboradores, JCEM 2008

TSH como preditor independente de malignidade ($P = 0.007$), mesmo quando excluídos pacientes em uso de levotiroxina. $*P < 0.05$, comparado com TSH ≥ 5.00 mU/l

Polyzos et al (118) realizou um trabalho retrospectivo com 565 pacientes eutireoidianos com nódulos palpáveis, avaliados através de punção aspirativa. O diagnóstico final foi histológico em 122 pacientes, submetidos a tireoidectomia. Nos demais pacientes o diagnóstico foi citológico, associado a 1 ano ou mais de seguimento clínico. Os resultados apresentados mostraram risco significativamente maior de malignidade em pacientes com TSH entre 1.5 e 4.0 mU/L quando comparados a níveis mais baixos (0.4 – 0.8 mU/L, $p = 0.005$; 0.9 – 1.4 mU/L, $p = 0.009$). Os autores concluíram que o risco de carcinoma de tireoide aumenta paralelamente às concentrações de TSH, mesmo com valores normais do mesmo, e que o TSH pode ser considerado

um preditor independente para malignidade em pacientes com doença nodular. Entretanto, os autores incluíram pacientes com carcinoma medular, anaplásico, e linfomas, subtipos que não apresentam evidências de associação com TSH. Fiore et al (119) analisou a relação entre TSH e CDT em 10.178 pacientes (8171 mulheres, 2007 homens; média de idade 49.2 ± 13.2 anos) submetidos a punção aspirativa de nódulos de tireoide. Pacientes usando drogas antitireoidianas ou levotiroxina foram excluídos, bem como pacientes com diagnóstico de Doença de Graves ou Tireoidite de Hashimoto. De todos pacientes avaliados, 497 apresentaram diagnóstico citológico de malignidade, e 9.681 apresentaram diagnóstico de doença nodular benigna. Após a punção, 942 pacientes foram submetidos a tireoidectomia (421 com suspeita de carcinoma e 521 com citologia benigna prévia). Os achados citológicos mostraram elevada sensibilidade (98.1%) e especificidade (99.6%). Os resultados mostraram níveis séricos de TSH significativamente maiores nos pacientes com carcinoma de tireoide comparado aos pacientes com doença nodular benigna (Figura 3). Por outro lado, os níveis de T3 livre e T4 livre não foram diferentes entre os 2 grupos. A mesma associação entre TSH e malignidade foi encontrada na análise do subgrupo de pacientes submetidos a tireoidectomia. A frequência de carcinoma diferenciado de tireoide foi maior em pacientes com níveis elevados de TSH, e menor em pacientes com níveis de TSH subnormais. Pacientes com TSH entre 1.6 e 3.4 mU/L apresentaram a incidência mais elevada de malignidade (Figura 4).

**Níveis de TSH e hormônios tireoidianos
em pacientes com doença nodular benigna (DNB) e
carcinoma papilífero da tireoide (CPT)**

	DNB	CPT	P*
T3 Livre (pg/ml)	3.6 (3.1-4.0)	3.6 (3.1-3.9)	NS
T4 Livre (pg/ml)	10.9 (9.6-12.4)	10.9 (9.7-12.5)	NS
TSH (μU/ml)	0.7 (0.30-1.20)	1.10 (0.70-1.70)	<0.0001

***Teste de Mann-Whitney**
NS: Não significativo

Figura 3

Adaptado de Fiore e colaboradores, Endocrine Related Cancer 2009

**Odd ratio (OR) e intervalo de confiança 95% (IC)
do carcinoma papilífero de tireoide de acordo
com os níveis de TSH**

TSH	OR	IC 95%	P
0.40 - 0.59	0.80	0.51 – 1.27	0.18
0.60 - 0.89	2.01	1.46 – 2.77	<0.0001
0.90 - 1.59	2.66	1.98 – 3.58	<0.0001
1.60 - 3.40	4.29	3.17 – 5.08	<0.0001
>3.40	3.50	2.10 – 5.83	0.0011

Figura 4

Adaptado de Fiore e colaboradores, Endocrine Related Cancer 2009

Este mesmo grupo avaliou os efeitos da levotiroxina na frequência de carcinoma papilífero de tireoide em pacientes com doença nodular (120). Foram 20.055 pacientes acompanhados sem tratamento, com mediana de TSH 0.70 mU/L, e 7.859 pacientes recebendo levotiroxina, com mediana de TSH 0.30

mU/L ($p < 0.0001$). A prevalência de CDT no grupo tratado foi 3.2%, enquanto no grupo controle foi 5.1% ($p < 0.0001$).

Jin e colaboradores (121) avaliaram 653 pacientes submetidos a cirurgia por doença nodular de tireoide. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentaram diagnóstico histológico de malignidade, mais frequente em pacientes com menos de 30 anos (32%). A média de TSH foi maior no grupo com carcinoma de tireoide comparado ao grupo com diagnóstico benigno (5.5 mU/L x 1.4 mU/L) ($p < 0.0001$), e o risco de malignidade em pacientes com TSH > 5.5 mU/L foi de 65%.

Rago et al (122) também demonstrou associação entre TSH e malignidade. Em 11.919 pacientes submetidos a punção aspirativa e avaliação dos níveis de TSH, os autores encontraram associação entre altos níveis de TSH e risco de CDT. Neste estudo a probabilidade de câncer aumentou aproximadamente 11% para cada mU/L de aumento do TSH.

Alguns trabalhos recentes tem demonstrado resultados similares. Zafon e colaboradores (123) avaliaram 386 pacientes submetidos a tireoidectomia devido doença nodular com sintomas compressivos, citologia indeterminada ou suspeita para malignidade. Pacientes com história conhecida de carcinoma de tireoide ou Doença de Graves foram excluídos. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentaram diagnóstico de malignidade após a cirurgia. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação a idade. Os níveis pré-operatórios de TSH no grupo de pacientes com carcinoma de tireoide foram significativamente maiores ($n = 76$) com média de 2.08 ± 2.1 mU/L, enquanto no grupo com diagnóstico final benigno ($n=310$) foi de 1.36 ± 1.62 mU/L ($p=0.0013$). A figura 5 demonstra a distribuição dos casos de malignidade de

acordo com os níveis de TSH. Quando excluídos os pacientes com níveis de TSH fora dos valores normais, resultados semelhantes foram encontrados: a média de TSH no grupo com carcinoma foi de 1.8 ± 0.8 mU/L, comparado ao grupo com doença benigna, 1.47 ± 0.8 mU/L ($p=0.009$).

Distribuição de pacientes de acordo com os níveis de TSH
<0.4 mU/L (hipertireoidismo subclínico); 0.4 - 4.0 mU/L (eutireoidismo);
>4.0 mU/L (hipotireoidismo subclínico)

TSH (mU/L)	Benigno	MCPT	CMT	Maligno	Total
<0.4	74	6	4	10	84
0.4 – 4.0	225	28	30	58	283
>4.0	11	2	6	8	19

MCPT: microcarcinoma papilífero de tireoide
 CMT: Carcinoma com maior tamanho

Figura 5

Adaptado de Zafon e colaboradores, J Thyroid Res 2012

McLeod e colaboradores (124) publicaram uma meta-análise de 28 trabalhos, incluindo 5.786 casos de CDT em mais de 42.000 pacientes. Os autores demonstraram uma associação positiva entre níveis de TSH e diagnóstico final de malignidade.

Jonklaas et al (125) investigou os níveis de TSH, selênio e 25(OH) vitamina D3 em 65 pacientes eutireoideos submetidos a tireoidectomia por doença nodular. Os autores não encontraram associação entre vitamina D e níveis de selênio e carcinoma de tireoide, porém a concentração de TSH foi significativamente maior nos pacientes com diagnóstico de malignidade, mesmo após ajuste para idade, sexo e IMC (OR 8.2; 1.4 – 46.9; IC 95%). Os níveis de TSH também mostraram associação com o número de linfonodos envolvidos pelo carcinoma ($p=0.011$) e o estágio da doença (0.022).

Apesar dos estudos demonstrando a possibilidade de associação entre níveis de TSH com carcinoma de tireoide, as evidências ainda são controversas. Castro et al (126) realizou um estudo com base na revisão de prontuários médicos de 462 pacientes (69% sexo feminino, média de idade 53 anos) submetidos a punção aspirativa por nódulos de tireoide com citologia suspeita de malignidade, e que posteriormente foram submetidos a tireoidectomia. Os autores não encontraram associação entre CDT e níveis de TSH, idade ou história de exposição a radiação. A análise do subgrupo de pacientes com citologia suspeita de neoplasia folicular também não mostrou associação com TSH ($p = 0.397$). Presença de múltiplos nódulos (bócio multinodular 46% x nódulo solitário 26%; $p = 0.0014$) e nódulos menores á ecografia pré-operatória (2.6 x 2.9 cm; $p = 0.008$) mostraram maior risco de malignidade.

Rioe colaboradores (127) avaliaram 407 pacientes (89% do sexo feminino; média de idade 49.9 anos) com doença nodular de tireoide, submetidos a punção aspirativa. Posteriormente 164 pacientes foram encaminhados a tireoidectomia. Aqueles com níveis de TSH abaixo ou acima do limite da normalidade foram avaliados quanto à presença hipertireoidismo ou hipotireoidismo, respectivamente, e tratados antes de serem submetidos a punção. A prevalência final de malignidade em pacientes com doença nodular foi de 17% (70/407). O CDT foi mais frequente em homens (27.9% x 15.2%) ($p = 0.034$). Não houve diferença estatística na prevalência de malignidade entre pacientes com nódulo único ou bócio multinodular ($p=609$). A média de TSH dos pacientes com nódulos benignos (1.57 ± 1.06 mU/L) não foi estatisticamente diferente da média dos pacientes com nódulos malignos (1.77 ± 1.09 mU/L)

($p=0.291$). Com base nestes dados, os autores concluíram que os níveis de TSH não podem ser utilizados como preditores de malignidade.

Negroet al (128) realizou uma metanálise com 4 estudos publicados entre 2000 a 2012, com um total de 1964 pacientes submetidos a tireoidectomia (520 por bócio multinodular tóxico ou adenoma tóxico; 1444 por bócio nodular atóxico). Os resultados dessa metanálise não confirmaram associação entre níveis de TSH e risco de carcinoma de tireoide, em pacientes com doença nodular.

Autores (Ano de publicação)	Jornal	No de pacientes	País do estudo	Resultados
Boelaert (2006)	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	1500	Reino Unido	Frequencia de carcinoma de tireoide aumenta com os níveis de TSH (2.8% com TSH < 0.4 mU/L vs 29.6% com TSH ≥ 5.5 mU/L)
Haymart (2008)	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	843	Estados Unidos	Frequencia de carcinoma de tireoide aumenta com os níveis de TSH (16% com TSH < 0.06 mU/L vs 52% com TSH ≥ 5.0 mU/L)
Polyzos (2008)	Journal of Clinical Research and Clinical Oncology	565	Grécia	Frequencia de carcinoma de tireoide aumenta com os níveis de TSH (5% com TSH entre 0.4-0.8 mU/L vs 18.2% com TSH entre 1.5-4.0 mU/L)
Fiore (2009)	Endocrine-Related Cancer	10.178	Itália	Frequencia de carcinoma de tireoide aumenta com os níveis de TSH (2.5% com TSH < 0.4 mU/L vs 9.1% com TSH entre 1.6-3.45 mU/L)
Jin (2010)	Am J Surg	653	Estados Unidos	Média de TSH mais elevado nos pacientes com carcinoma de tireoide (5.5 vs 1.4 mU/L). Risco de malignidade em pacientes com TSH > 5.5 mU/L = 65%
Castro (2011)	Thyroid	462	Estados Unidos	Incluiu pacientes com citologia suspeita de malignidade. Idade, níveis de TSH e história de exposição a radiação não mostraram associação com carcinoma de tireoide
Rio (2011)	Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	407	Brasil	Risco de malignidade maior em pacientes do sexo masculino, nódulos hipocóicos e com microcalcificações. Níveis de TSH não mostraram associação com carcinoma de tireoide

Zafon (2012)	Journal of Thyroid Research	386	Espanha	significativamente mais elevada em pacientes com carcinoma de tireoide (2.08 ± 2.1 mU/L) comparado a pacientes com doença benigna (1.36 ± 1.62 mU/L)
McLeod (2012)	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	42.032	Austrália	Níveis mais elevados de TSH estão associados a maior risco de carcinoma de tireoide
Negro (2013)	Endocrine Practice	1.964 Meta-análise		Não confirmou associação entre níveis de TSH e risco de carcinoma de tireoide em pacientes com doença nodular
Jonklaas (2013)	Thyroid	65	Estados Unidos	Níveis de TSH mais elevados em pacientes com malignidade (OR 8.2; 1.4 – 46.9; IC 95%). Associação entre níveis de TSH e número de linfonodos envolvidos pelo carcinoma.

Figura 6
Estudos publicados sobre associação entre TSH e malignidade

OBJETIVOS

A elevada prevalência de nódulos de tireoide demonstra a necessidade de indicadores do risco de malignidade nestes pacientes.

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre parâmetros clínicos e laboratoriais e o risco de CDT, com a finalidade de estabelecer possíveis preditores do desta patologia.

O objetivo principal do presente trabalho foi avaliar a possibilidade de associação entre níveis de TSH e risco de CDT em pacientes com doença nodular. Como objetivos secundários, analisamos a importância de outros parâmetros clínicos e laboratoriais como idade, sexo, peso, IMC, níveis de T4 livre, maior diâmetro e características ecográficas do nódulo.

PACIENTES E MÉTODOS

Nós revisamos retrospectivamente os prontuários de 696 pacientes portadores de bócio uni- ou multinodular. Os critérios de exclusão foram: ausência de função tireoidiana basal (40 pacientes), uso de drogas antitireoidianas ou levotiroxina (22 pacientes), e diagnóstico final de carcinoma não diferenciado de tireóide (12 pacientes submetidos a cirurgia devido carcinoma medular ou carcinoma anaplásico). Restaram 622 pacientes, sendo 567 mulheres e 55 homens. Destes, 349 pacientes provieram da revisão de todas as peças de tireoidectomias analisadas no Serviço de Anatomopatologia do Hospital de Clínicas da UFPR no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2009, enquanto 273 pacientes provieram do ambulatório de tireoide do Hospital de Clínicas da UFPR, após realização de PAAF, no período de maio de 1998 a dezembro de 2009. De todos os pacientes do estudo, 604 pacientes foram submetidos a PAAF (Figura 7).

**696 pacientes com bócio
uni ou multinodular**

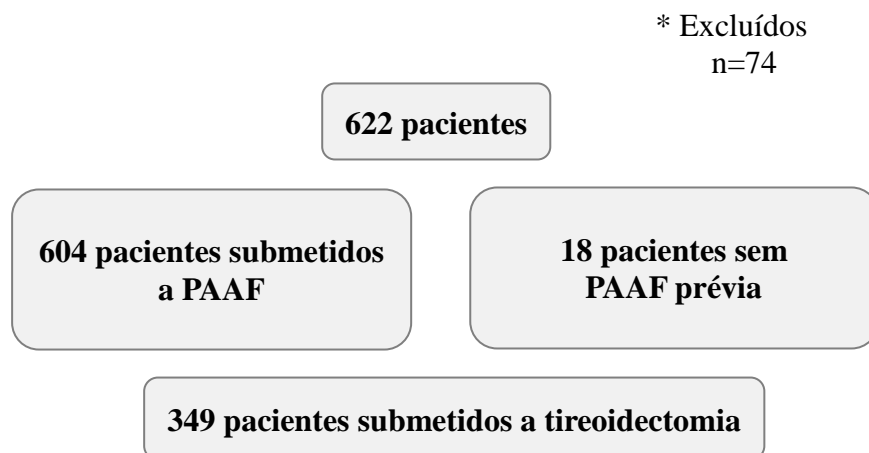


Figura 7

Fluxograma da seleção de pacientes

Todos os pacientes foram avaliados quanto à idade, peso e IMC durante consulta clínica.

A avaliação laboratorial foi realizada em nosso serviço, antes de qualquer procedimento (PAAF ou cirurgia), através da dosagem sérica de TSH por quimiluminescência, com coeficiente de variação menor que 10% (Architect TSH, Laboratório Abbott, Illinois, EUA - Valor de referência 0,35 – 4,94 mU/L) e T4 livre também por quimiluminescência (Architect Free T4, Laboratório Abbott, Illinois, EUA - Valor de referência 0,7 – 1,48 ng/dl). Durante todo período de avaliação o kit de TSH utilizado foi através de automação e ultrasensível. A função tireoidiana de cada paciente foi então classificada como normal (TSH e T4 livre normais), hipotireoidismo subclínico (TSH elevado e T4 livre normal), hipotireoidismo clínico (TSH elevado e T4 livre baixo), hipertireoidismo subclínico (TSH suprimido e T4 livre normal) e hipertireoidismo clínico (TSH suprimido e T4 livre elevado).

O tipo de nódulo (único ou multinodular), o maior diâmetro e as características do nódulo (sólido, cístico ou misto) foram avaliados ambulatorialmente por

ultrassonografia, sendo então puncionados os nódulos dominantes ou suspeitos. O aparelho utilizado foi SSD-500, ALOKA, Tóquio, Japão, com transdutor de 7.5MHz. Os resultados das PAAF's foram primeiramente classificados como benignos ou malignos, seguido pela classificação da citologia em bócio colóide, tireoidite linfocítica, lesão indeterminada, neoplasia folicular, suspeito para malignidade (de acordo com a classificação do Sistema de Bethesda em III, IV e V, respectivamente) (85), e maligno. Os pacientes submetidos a tireoidectomia foram classificados de acordo com o resultado da histologia: bócio colóide, tireoidite linfocítica, adenoma folicular, carcinoma papilífero, adenoma de células de Hurthle, carcinoma de células de Hürthle ou carcinoma folicular.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Análise Estatística

Todos os dados foram obtidos pelo pesquisador e registrados no instrumento de coleta de dados, constituído por um questionário com informações clínicas e laboratoriais de cada paciente (anexo 1). Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v.17.0 para análise estatística. Variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e comparadas pelo teste de Qui-quadrado ou teste de Qui-quadrado com correção de Yates. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. As variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram descritas pela

mediana e o intervalo interquartil (percentis 25 e 75) e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Para estabelecer o ponto de corte que apresenta a melhor relação sensibilidade especificidade realizamos um curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Para ajuste de potenciais fatores de confusão na relação entre valores de TSH abaixo e acima do ponto de corte estabelecido e a presença de câncer foi utilizada uma análise de regressão logística. Foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo. Constituíram a amostra deste estudo 622 pacientes, sendo 110 deles com diagnóstico de carcinoma de tireoide e 512 com diagnóstico benigno. A média da idade no grupo com diagnóstico maligno foi 45.8 anos (45.8 ± 13 anos), enquanto a média de idade no grupo benigno foi 50 anos (50 ± 14 anos) ($p = 0,004$). A maior parte dos pacientes eram mulheres ($n = 567, 91.2\%$) (tabela 1).

Em relação ao gênero, encontramos maior frequência de malignidade em pacientes do sexo masculino ($n = 17$ casos de carcinoma em 55 pacientes, 31%) quando comparados às pacientes do sexo feminino ($n = 93$ casos de carcinoma em 567 pacientes, 16%) ($p = 0,012$). Não encontramos diferença entre os grupos em relação ao peso ($p = 0,190$) ou IMC ($p = 0,849$).

Com relação ao tipo de bócio, detectamos maiores taxas de malignidade em pacientes com nódulo sólitário (54 dos 197 pacientes com nódulo único tinham diagnóstico de malignidade, 27.4%) quando comparados a pacientes

com bócio multinodular (55 dos 421 pacientes com nódulos múltiplos tinham diagnóstico de malignidade, 13%) ($p < 0,001$).

Os tumores malignos foram predominantemente sólidos (58 dos 110 casos de malignidade eram sólidos, 52.7%), enquanto os tumores benignos foram sólidos ou mistos (255 dos 512 casos benignos eram sólidos, 49.8% e 173 dos 512 casos benignos eram mistos, 33.8%) ($p = 0,053$).

Não se observou diferença significativa no diâmetro dos tumores de acordo com a presença de malignidade, sendo a média 3,2 cm ($\pm 1,7$ cm) nos tumores benignos e de 3,5 cm (± 2.2 cm) nos tumores malignos ($p = 0,080$).

No grupo com diagnóstico de CDT, a mediana dos níveis de TSH foi de 2.06 mU/L (0,86 – 3.82), enquanto no grupo benigno foi de 1.00 mU/L (0.42 – 2.10) ($p < 0.001$). Observou-se aumento da freqüência de malignidade com aumento dos valores de TSH. Foi realizada uma curva ROC para estabelecer o melhor ponto de corte do TSH, sendo a área abaixo da curva de 0.66. O valor de corte de 1,64 mU/L apresentou o melhor índice de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de malignidade (sensibilidade 62% e especificidade 65%).

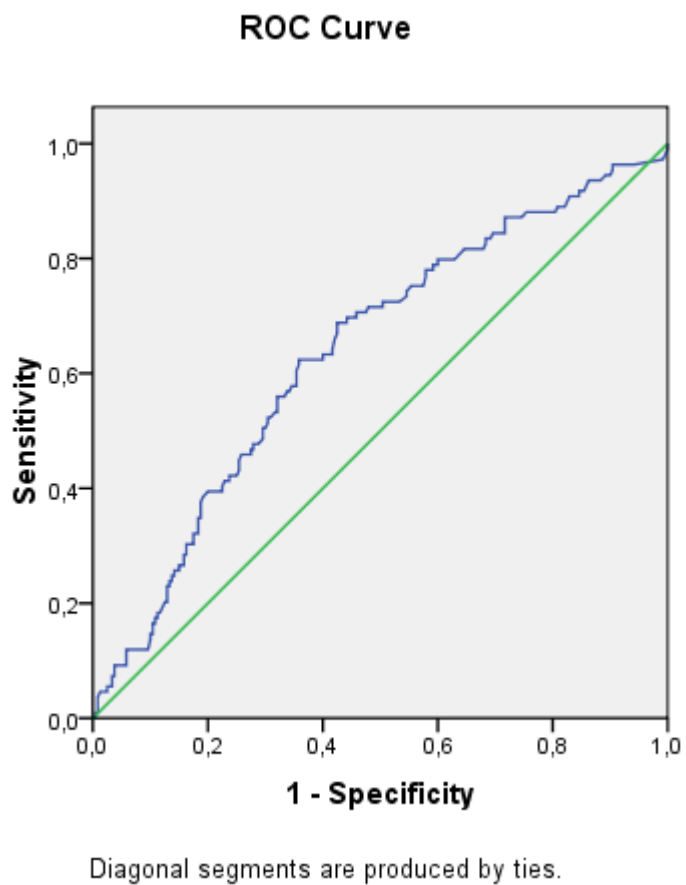


Figura 8

Curva ROC dos níveis de TSH com valor de corte 1,64 mUI

Entre os pacientes com carcinoma de tireoide, 62.7% apresentavam TSH > 1,64 mUI, enquanto no grupo controle apenas 32.6% dos pacientes apresentavam TSH > 1,64 mUI/L ($p < 0.001$)(Gráfico 1).

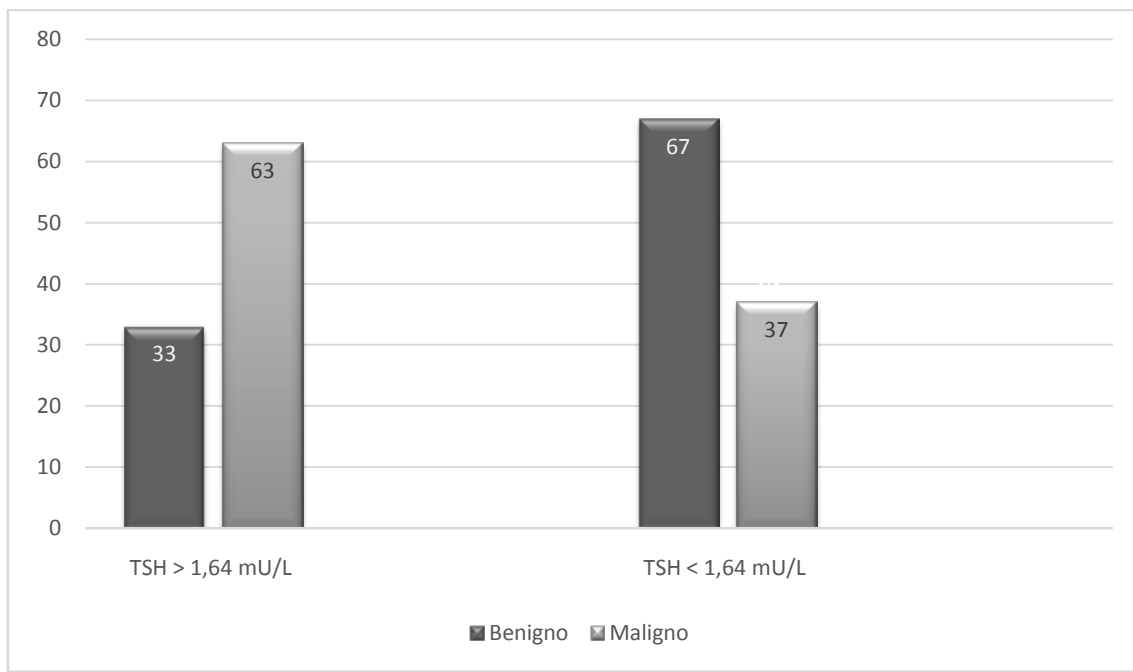


Gráfico 1

Proporção de pacientes com diagnóstico benigno e maligno utilizando como ponto de corte um TSH = 1,64 mU/L nos 622 pacientes avaliados

Depois de ajustada a relação entre os valores de TSH e alguns potenciais fatores de confusão (sexo, idade, IMC, tipo de nódulo e função tireoidiana) observamos que um paciente com TSH > 1.64 mU/L tem 2.57 vezes a chance de apresentar CDT quando comparado a um paciente com TSH <1.64 mU/L (OR 2.57; IC 95% 1.41 – 4.70) ($p < 0,002$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos valores de T4 livre ($p = 0,08$).

A maior parte dos pacientes estavam eutireoidianos, tanto os com nódulo benigno quanto maligno, mas quando não, o hipotireoidismo predominou nos tumores malignos ($p < 0,001$) (Gráfico 2).

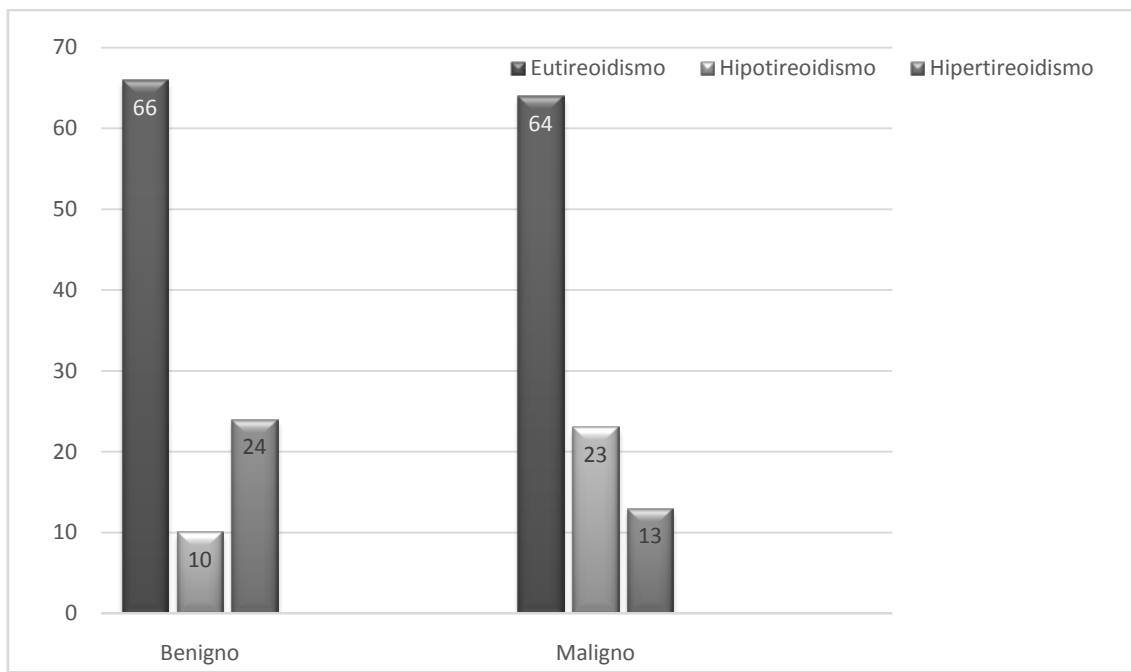


Gráfico 2

Função tireoidiana nos 622 pacientes avaliados de acordo com o diagnóstico de benignidade e malignidade

Analizamos separadamente o subgrupo de pacientes que foi submetido a tireoidectomia (n = 349 pacientes). Nesta amostra, o risco de malignidade continuou sendo maior no sexo masculino (48.6% dos homens e 29.3% das mulheres com diagnóstico de carcinoma) ($p = 0,032$), pacientes com nódulo único (45.2% dos pacientes com nódulo único e 23.8% dos pacientes com bócio multinodular com diagnóstico de carcinoma) ($p < 0,001$) e pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo ($p = 0,031$). Embora a maior parte dos pacientes estivessem eutireoideos, o hipotireoidismo foi a alteração mais comum e predominou nos casos de malignidade. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às características do nódulo (sólido, cístico ou misto) ($p = 0,217$), e diâmetro dos nódulos ($p = 0,425$). Também não observamos diferença entre os grupos de acordo com o peso ($p = 0,334$), IMC ($p = 0,941$) e idade dos pacientes ($p = 0,694$) (tabela 2). Nos pacientes com CDT, a mediana

dos níveis de TSH foi de 2.06 mU/L (0,84 – 3.83), enquanto no grupo benigno foi de 1.07 (0.39 – 2.36) ($p < 0.001$). Utilizando o ponto de corte previamente estabelecido, observamos que 62.4% dos pacientes com diagnóstico de carcinoma apresentavam TSH > 1.64 mU/L, enquanto apenas 35.8% dos pacientes do grupo benigno apresentavam níveis de TSH > 1.64 mU/L ($p < 0,001$)(Gráfico 3).

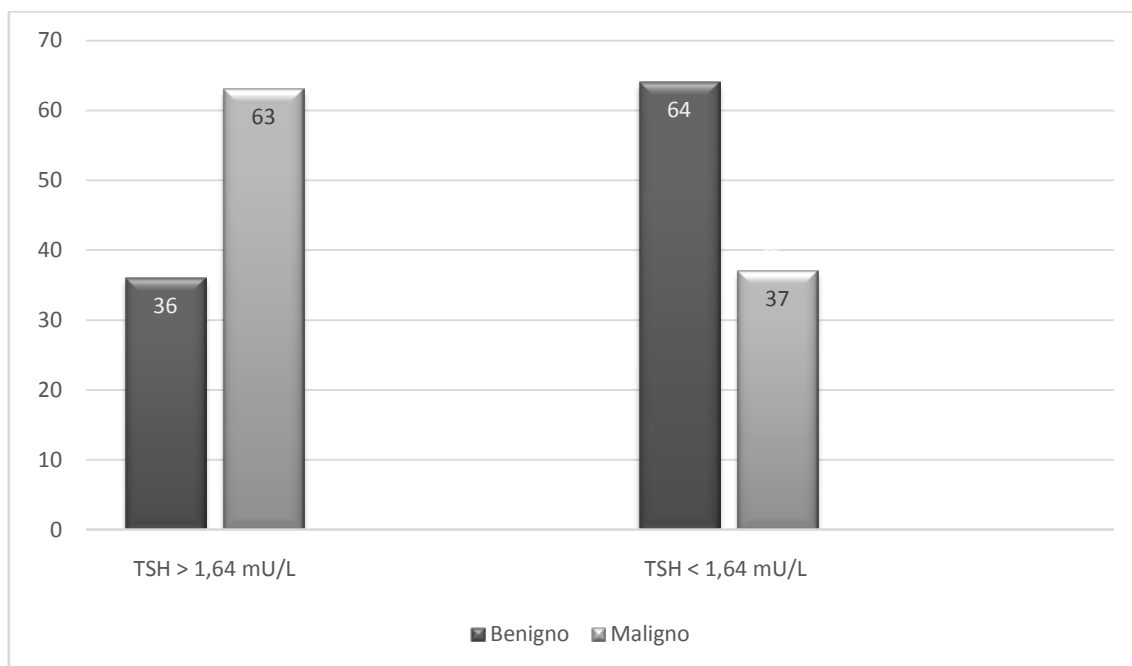


Gráfico 3

Proporção de pacientes com diagnóstico benigno e maligno utilizando como ponto de corte um TSH = 1,64 mU/L nos 349 pacientes submetidos a tireoidectomia

Depois de ajustada a relação entre os valores de TSH e alguns potenciais fatores de confusão (sexo, IMC, tipo de nódulo e função tireoidiana) observamos que um paciente com TSH > 1.64 mU/L tem 2.45 vezes a chance de apresentar CDT quando comparado a um paciente com TSH < 1.64 mU/L (OR 2.45; IC 95% 1.33 – 4.48) ($p = 0,004$).

DISCUSSÃO

Vários fatores vêm sendo associados ao processo de carcinogênese (129). Existem muitos preditores estabelecidos para risco de malignidade em pacientes com doença nodular de tireoide, incluindo o achado de lesões cervicais aderidas a planos profundos, rouquidão, disfagia e linfadenopatia. Entretanto, estes achados são incomuns ao diagnóstico (2, 4). Fatores de risco adicionais incluem idade (<20 anos ou > 70 anos), história familiar (parentes de primeiro grau), sexo masculino, exposição a radiação e rigidez na elastografia (89).

Alguns estudos tem sugerido que concentrações elevadas de TSH, mesmo dentro dos valores de referência, estejam associadas a um maior risco de CDT em pacientes com doença nodular. O primeiro trabalho que demonstrou uma relação entre TSH e maior risco de câncer de tireoide foi publicado em 2006 por Boelaert e colaboradores (117). Os autores observaram que o risco de carcinoma aumentou paralelamente aos níveis de TSH, com aumento significativo a partir de 1.8 mU/L (OR 3.88; IC 95% 1.48 – 10.19). A maior limitação deste trabalho foi a inclusão de pacientes com carcinomas indiferenciados, que não mantem responsividade ao TSH, como o carcinoma medular e anaplásico. Desde então, diversos outros trabalhos vem tentando confirmar a associação entre TSH e CDT (119, 121, 123-125).

Em nossa análise foram avaliados 622 pacientes submetidos à punção aspirativa com agulha fina e/ou tireoidectomia, e os resultados cito\histopatológicos foram relacionados com parâmetros clínicos e laboratoriais. Nós demonstramos associação entre os níveis de TSH e malignidade, com aumento significativo de risco a partir de 1.64 mU/L, mesmo

quando pareamos os demais parâmetros clínicos (análise multivariada). Este risco aumenta com níveis maiores de TSH, mesmo dentro dos valores de referência.

A associação dos níveis de TSH e carcinoma de tireoide tem importantes implicações clínicas. O TSH sérico pode auxiliar no diagnóstico de pacientes com doença nodular, em conjunto com critérios clínicos, radiológicos e citológicos. Assim, pacientes com níveis normal-alto de TSH possivelmente tenham maior necessidade de investigação na presença de nódulos ecograficamente suspeitos, ou com citologia indeterminada (124). Alguns autores propuseram equações utilizando preditores de malignidade (117), entre eles o TSH, porém até o momento nada foi validado. É importante ressaltar que a supressão do TSH isoladamente não exclui o diagnóstico de CDT, e nenhuma decisão terapêutica deve ser baseada exclusivamente nos níveis de TSH. Por outro lado, talvez seja razoável maior atenção em pacientes com história de TSH cronicamente elevado. Em meta-análise publicada recentemente (124), o modelo preditor estabelecido para CDT em pacientes com doença nodular demonstrou um risco três vezes maior para um TSH acima de 4mU/l comparado a um TSH de 0mU/L.

A relação de causalidade entre TSH e carcinoma permanece indeterminada. Em nossa amostra, observamos um risco 2.57 vezes maior de CDT no paciente com doença nodular e TSH > 1.64 mU/L (OR 2.57; IC 95% 1.41 – 4.70). Se o TSH pode agir diretamente no desenvolvimento do carcinoma ou simplesmente promove o seu crescimento a partir de microcarcinomas pré-existentes ainda é incerto. A comprovação de causalidade é fundamental, pois se níveis elevados de TSH realmente causarem câncer, pelo menos 2

indicações de tratamento com levotiroxina deverão ser consideradas: pacientes com hipotireoidismo subclínico e pacientes com doença nodular benigna (124). Um estudo avaliou aproximadamente 27.000 pacientes, e observou que pacientes com doença nodular em uso de levotiroxina apresentaram menor prevalência de CDT, comparado a pacientes não tratados (120). A principal limitação deste trabalho foi que a monitorização e utilização de levotiroxina foi iniciada anos antes, e muitos casos de CDT foram excluídos da amostra analisada. Dessa forma, é possível que o grupo tratado represente uma amostra mais benigna.

Em um estudo com 10.178 pacientes, Fiore e colaboradores (119) demonstraram que o TSH sérico diminui progressivamente com a idade como consequência do desenvolvimento de autonomia tireoidiana em pacientes com doença nodular benigna, mas não naqueles com carcinoma diferenciado de tireoide. Estes dados sugerem que o desenvolvimento de autonomia em nódulos de tireoide, diminuindo os níveis de TSH, reduz a probabilidade de progressão para carcinomas clinicamente detectáveis. Gerschpacher et al (130) demonstrou uma tendência positiva ($p=0.066$) para associação entre tamanho dos nódulos e níveis de TSH em uma análise de 33 pacientes com microcarcinoma papilífero de tireoide, sugerindo que o TSH pode ter um papel importante na progressão de microcarcinomas pré-existentes.

Outros parâmetros clínicos e ultrassonográficos têm sido estudados para avaliar o risco de malignidade nos nódulos da tireoide. Kumar et al investigou 1005 pacientes com bócio submetidos a punção aspirativa com agulha fina. Os homens com aumento do volume tireoidiano apresentaram prevalência significativamente maior de malignidade comparado as mulheres, assim como

a presença de nódulo solitário, quando comparado ao bócio difuso ou multinodular (12). Rio et al avaliou 741 nódulos em 407 pacientes e encontrou um risco aumentado de carcinoma associado ao sexo masculino, presença de microcalcificações e hipoeogenicidade ao ultrassom. Não houve diferença significativa em relação ao tamanho dos nódulos benignos e malignos (127). Em nossa série também identificamos maior frequência de carcinoma no sexo masculino, assim como em nódulos únicos, porém não observamos diferença significativa no diâmetro dos tumores de acordo com a presença de malignidade. Um possível viés de confusão para este resultado seja o grande número de pacientes com indicação de tireoidectomia, com média de tamanho 3.2 cm no grupo benigno e 3.5 cm no grupo maligno.

Com relação à idade, observamos que pacientes com diagnóstico de CDT eram mais jovens quando comparados aos pacientes do grupo benigno (média de 45.8 anos e 50 anos, respectivamente), porém esta associação é contraditória na literatura, com diferentes achados em diversos estudos (126, 131, 132). Os dados em relação ao maior risco de CDT em indivíduos idosos são controversos, permanecendo incerto se esse risco realmente existe (127).

Em nossa análise não foi observada uma relação significativa entre peso e IMC com maior risco de malignidade. Embora a obesidade esteja associada a um risco aumentado de vários tipos de carcinoma, como esôfago, cólon, rim, endométrio e melanoma maligno (133), sua associação com câncer de tireoide ainda é controversa. Paes et al avaliou 259 pacientes com câncer de tireoide e não encontrou relação entre IMC e agressividade do tumor ou maior risco de recorrência (64). Clero et al investigou 554 casos de câncer de tireoide e 776 controles, e observou um aumento do risco de malignidade associado a maior

altura, peso, IMC, porcentagem de gordura e área de superfície corporal. Entretanto, esta associação não permanecia após ajuste dos parâmetros citados para área de superfície corporal, demonstrando um possível papel dominante desta última sobre o risco de carcinoma de tireoide (22).

Nossos achados confirmaram uma associação entre níveis elevados de TSH e risco de malignidade, que ocorre mesmo com valores considerados normais de TSH. Esta associação manteve-se mesmo quando os demais fatores de risco analisados foram emparelhados. Também observamos maior risco de carcinoma em pacientes do sexo masculino e com nódulo único. A análise de toda a amostra demonstrou uma associação entre malignidade e presença de nódulos sólidos, bem como com idade mais jovem, porém estes achados não se confirmaram quando analisamos separadamente o subgrupo de pacientes submetidos a cirurgia e com diagnóstico final histopatológico.

As principais limitações de nosso estudo são: 1) avaliação retrospectiva, com base no registro de prontuários médicos; 2) diagnóstico final não confirmado histologicamente em todos os casos, sendo parte dos pacientes avaliados apenas com punção aspirativa e seguimento clínico - por esta razão, realizamos separadamente uma análise dos pacientes que foram submetidos a tireoidectomia; 3) ausência de parâmetros da síndrome metabólica (como dislipidemia, resistência insulínica e obesidade central) na avaliação da relação entre TSH e peso/IMC.

Nossos resultados sugerem a possibilidade de incluir a função tireoidiana como um dos parâmetros clínicos na avaliação do risco de carcinoma em pacientes com doença nodular de tireóide. Infelizmente, as evidências disponíveis são ainda insuficientes para estabelecer qualquer recomendação. Mais estudos são

necessários para confirmar a necessidade de níveis menores de TSH no seguimento de pacientes portadores de nódulos tireoidianos benignos.

CONCLUSÃO

O TSH é um fator de crescimento da tireoide conhecida e pode ter um papel importante no desenvolvimento e progressão do CDT. Nossos resultados sugerem que os níveis de TSH podem ser considerados como adjuvante dos resultados citológicos para identificar os pacientes que apresentam elevado risco de malignidade, que necessitam de maior investigação dos nódulos da tireoide e de melhor monitorização clínica. A possibilidade de associação entre níveis de TSH elevado e malignidade, mesmo dentro de uma faixa normal, sugere que talvez os pacientes com nódulos de tireoide tenham indicação de níveis mais baixos de TSH, bem como outros grupos de risco, como gestantes. Estudos prospectivos e randomizados são necessários para confirmar e definir o papel do TSH como preditor de CDT.

REFERÊNCIAS

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of Internal Medicine* 1968. 69: 537 – 540.
2. Hegedus L. Clinical Practice. The thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 2004. 351: 1764 – 1771.
3. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Annals of Internal Medicine* 2000. 133: 696 – 700.
4. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedback FN. Management of simple nodular goiter: current status and futures perspectives. *Endocrine Reviews* 2003. 24: 102 – 132.
5. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96.278 unselected employees. *Thyroid* 2004. 14: 926 – 932.
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in the community : the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977. 7: 481 – 493.
7. Vanderpump MPJ, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, et al. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *The Lancet* 2011. 377: 2007-2012.
8. Facts and figures, 2009. Atlanta: American Cancer Society
9. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2012. 62: 118-128.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006. 295:2164–2167.
11. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001. 358: 1965 – 1966.
12. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 1999. 9: 1105 – 1109.
13. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M. Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: Consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007. 51: 867 – 893.
14. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87:1941-6

15. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003. 28: 205 – 212.
16. Shi Y, Zou M, Farid NR. Expresión of thyrotropin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with good prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993. 39: 269 – 274.
17. Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. 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. 93:809-814
18. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998. 84: 829 – 834.
19. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease: the controversy 10 years later. *Endocr Pract* 2000. 6: 221 – 225.
20. Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, Wunderlich A, Hassan I, Lingelbach S, et al. Thyrotropin (TSH)-Induced Production of Vascular Endothelial Growth Factor in Thyroid Cancer Cells in Vitro: Evaluation of TSH Signal Transduction and of Angiogenesis-Stimulating Growth Factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89: 6139-6145.
21. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000. 24:934-41.
22. Cléro E, Leux C, Brindel P, Truong T, Anger A, Teinturier C, et al. Pooled Analysis of Two Case–Control Studies in New Caledonia and French Polynesia of Body Mass Index and Differentiated Thyroid Cancer: The Importance of Body Surface Area. *Thyroid*. November 2010. 20: 1285-1293.
23. Reneham AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008. 371: 569 – 578.
24. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004. 23: 6365 – 6378.
25. International Agency for Research on Cancer. *Weight Control and Physical Activity*. World Health Organization, Lyon. 2002.
26. Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology* 2000. 52: 273 – 278.
27. Boas M, Hegedus L, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L, Main KM. Association of thyroid gland volume, serum insulin-like growth factor-I, and anthropometric variables in euthyroid prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2009. 94: 4031 – 4035.
28. Souza DAT, Freitas HMP, Muzzi M, Carvalho ACP, Marchiori E. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: study of 63 cases. *Radiol Bras* 2004. 37: 333 – 335.

29. Gharib H, Goellner JR. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid: An Appraisal. *Annals of Internal Medicine* 1993. 118: 282-289
30. Paschke R, Hegedus L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodules guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011. 7: 354-361
31. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998. 8 (11): 989 – 995.
32. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2007. 14: 3210–3215.
33. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Collins DA, et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007. 28: 373–381.
34. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003. 88: 4100–4104.
35. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006. 47: 609–615
36. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 2004. 6:313-319.
37. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007. 28:742-762.
38. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007. 246:466-470.
39. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, MA, Umbricht CB, Tufano RP, et al. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res*. 2004. 10:2761-2715.
40. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*. 2009. 19:1351-1361.
41. Repasky GA, Chenette EJ, Der CJ. Renewing the conspiracy theory debate: does Raf function alone to mediate Ras oncogenesis? *Trends Cell Biol*. 2004. 14:639-647.
42. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid*. 2010. 20: 697-706.
43. Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol*. 1990. 4:1474-1479.

44. Tallini G, Asa SL. RET oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2001. 8:345-354.
45. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Vereimeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86:3211-3216.
46. Ishizaka Y, Kobayashi S, Ushijima T, Hirohashi S, Sugimura T, Nagao M. Detection of retTPC/PTC transcripts in thyroid adenomas and adenomatous goiter by an RT-PCR method. *Oncogene*. 1991. 6:1667-1672.
47. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. 87:3947-3952.
48. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. 94:2092-2098.
49. Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, Wunderlich A, Hassan I, Lingelbach S. Thyrotropin (TSH)-Induced Production of Vascular Endothelial Growth Factor in Thyroid Cancer Cells In Vitro: Evaluation of TSH Signal Transduction and of Angiogenesis-Stimulating Growth Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004. 89: 6139-6145.
50. Viglietto G, Maglione D, Rambaldi M, Cerutti J, Romano A, Trapasso F, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PIGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines. *Oncogene* 1995. 11:1569–1179
51. Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, Young DM, Epstein HD, Wong MG, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1997. 82:3741–3747
52. Fenton C, Patel A, Dinauer C, Robie DK, Tuttle RM, Francis GL. The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 2000. 10:349–357
53. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V, Toussaint B, Bresler L, Plenat F, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001. 86:656–658
54. Lennard CM, Patel A, Wilson J, Reinhardt B, Tuman C, Fenton C, et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2001. 129:552–558
55. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia – a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev* 1995. 16: 411–426.

56. Eggo MC, Bachrach LK, Burrow GN. Interaction of TSH, insulin and insulin-like growth factors in regulating thyroid growth and function. *Growth Factors* 1990. 2: 99 – 109.
57. Westermark K, Karlsson FA, Westermark B. Thyrotropin modulates EGF receptor function in porcine thyroid follicle cells. *Mol Cell Endocrinol* 1985.40:17–23.
58. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, et al. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and ft mRNA expression in therat thyroid in vivo. *J Clin Invest* 1995. 96:1295 – 1302
59. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont JE, RogerPP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and otherfactors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev* 2001. 22:631–656
60. Tonacchera M, Van Sande J, Parma J, Duprez L, Cetani F, CostagliolaS, et al. TSH receptor and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996. 44:621–633
61. Ledent C, Parmentier M, Maenhaut C, Taton M, Pirson I, Lamy F, et al. The TSH cyclic AMP cascade in thecontrol of thyroid cell proliferation: the story of a concept. *Thyroidology* 1991.3:97–101
62. Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, Meng YG, Siperstein AE, Clark OH, et al. Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelialgrowth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery* 1996. 120: 944 – 947.
63. Calegare JUM, Dias MSO, Bae SH, Moraes SS, Gomes EF, Casulari LA. Papillary carcinoma of the thyroid in na autonomously functioning nodule. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003. 47: 739 – 742.
64. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The relationship between body mass index and thyroid câncer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010. 95 (9): 4244-4250.
65. Kim MI, Alexander EK. Diagnostic use of molecular markers in the evaluation of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2012. 18(5): 796 – 802.
66. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005. 49:503-9.
67. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995. 24:663-710.
68. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006. 17:165-73.
69. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2007. 12:20-37.

70. Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid* 1998. 8:393-8.
71. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000. 24:934-41.
72. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. *Cancer Statistics Review, 1975-2003*. <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/>, based on November 2005. ed. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006
73. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998. 83:2638-48.
74. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5,583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000. 89:202-17.
75. Ward LS, Assumpção LV. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004. 48:126-36.
76. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006. 106:524-31
77. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Boni L, Rovera F, Villa F. Surgery of lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006. 6:1217-29.
78. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001. 86:1447-63.
79. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998. 338:297-306
80. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer *Thyroid* 2006. 16: 1 – 34.
81. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal D. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989. 63:718–725
82. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87:4924–4927.
83. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992. 20:37–42.

84. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. *Arch Intern Med* 1995. 155: 2418–2423
85. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980. 3: 283–292.
86. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004. 89: 163–168.
87. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001. 11: 73–80.
88. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: Study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997. 82: 338–341.
89. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M. Nódulos tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: Atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013. 57: 240 – 264.
90. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004. 292: 2632–2642.
91. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990. 150: 1422–1427.
92. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004. 14: 207–215.
93. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009. 19: 1159 – 1165.
94. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998. 8:1087-90.
95. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998. 8:15-21.
96. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 2005. 15:274-8.
97. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003. 148:245-51

98. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013. 168:649-655.
99. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011. 117:4582-94.
100. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998. 8:737-44.
101. Schaller Jr RT, Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer* 1966. 19:1063-1080
102. Fortner JG, George PA, Sternberg SS. Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster. *Endocrinology* 1960. 6:364-376
103. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev* 1994. 15:202-232
104. Wynford-Thomas D. Molecular genetics of thyroid cancer. *Trends Endocrinol Metab* 1993. 4:224-232
105. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001. 11:483-486
106. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005. 1:32-40
107. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999. 9:421-427
108. Sipos JA, Mazzaferri EL. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008. 9:2627-2637
109. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006. 154:787-803.
110. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010. 16:468-475
111. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993. 328:553-559.
112. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effect on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996. 81:4278-4289.

113. Biondi B, Fazio S, Cuocolo S, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996. 81:4224–4228.
114. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83 (11): 3881-3885.
115. Papini E, Bacci V, Panunzi CM, Pacella CM, Fabbrini R, Bizzarri G, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1993. 38:507–513.
116. La Rosa GL, Lupo L, Giufrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med.* 1995. 122:1– 8.
117. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. 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.
118. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, et al. 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.
119. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. 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: 1251-1260.
120. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. 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. *Endocrine – Related Cancer* 2010. 17: 231-239.
121. 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. 199:294-7
122. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2010. 162: 763-770.
123. 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. *J Thyroid Res* 2012:530721.
124. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding **EL**. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Endocrine Care* 2012. 97: 2682-2692

125. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and TSH concentration in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2013 Jan 25. [Epub ahead of print].
126. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, CaraballoPJ, et al. Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid* 2011. 21:1191–1198
127. Rio ALS, Biscolla RPM, Andreoni DM, Camacho CP, Nakabashi CCD, Mamone MCOC, et al. Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos preditores de malignidade em nódulos tireoidianos. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2011. 55: 29 – 36.
128. Negro R, Valcavi R, Toulis KA. Incidental Thyroid Cancer in Toxic and Nontoxic Goiter: Is TSH Associated with Malignancy Rate? Results of a Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2013. 19:212-8
129. Matsuo K, Friedman E, Gejman PV, Fagin JA. The thyrotropin receptor (TSH-R) is not an oncogene for thyroid tumors: structural studies of the TSH-R and the α subunit of Gs in human thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1993. 76: 1446 – 1451.
130. Gerschpacher M, Gobl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid* 2010. 20:389–392
131. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005. 15: 708 – 717.
132. Hamming JF, Goslings BM, VanSteenis GJ, VanRavenswaay C, Hermans J, VandeVelde JH. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990. 150:113–116.
133. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni Jr JF. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006. 17: 901 – 909.

ANEXOS

1. Instrumento de coleta de dados

Nome do paciente_____

Registro_____

Idade (anos)_____

Sexo (feminino ou masculino)_____

Peso (kg)_____

Altura (cm)_____

IMC (kg/m²)_____

Tipo de Nódulo (único ou multinodular)_____

TSH (primeira consulta antes de qualquer intervenção)_____

T4 livre (primeira consulta antes de qualquer intervenção)_____

Características do nódulo (sólido, misto ou cístico)_____

PAAF biopsia (diagnóstico descritivo)_____

Cirurgia (sim/não)_____

Para os que foram para cirurgia

(anatomopatológico)_____

2. Tabelas de resultados

Perfildos pacientes incluídos no estudo (n = 622)			
	Maligno (n=110)	Benigno (n=512)	<i>p</i>
Idade (anos)	45.8 ± 13	50 ± 14	<i>0.004</i>
Peso (kg)	70 ± 15	69 ± 13	<i>0.190</i>
IMC (kg\m2)	27.9 ± 5.5	28 ± 5.3	<i>0.849</i>
Maior diâmetro do tumor (cm)	3.5 ± 2.2	3.2 ± 1.7	<i>0.080</i>
TSH (mU/L)	2.6 0.86-3.82	1.00 0.42 - 2.10	<i>< 0.001</i>

		Maligno n=110 (%)	Benigno n=512 (%)	<i>p</i>
Sexo	Masculino	17 (16%)	38 (8%)	<i>0.012</i>
	Feminino	93 (84%)	474 (92%)	
Tipo de nódulo*	Solitário	54 (49%)	143 (28%)	<i>< 0.001</i>
	Multinodular	55 (51%)	366 (72%)	
Características do nódulo*	Sólido	58 (68%)	255 (58%)	<i>0.053</i>
	Misto	22 (26%)	173 (39%)	
	Cístico	5 (6%)	15 (3%)	
Cirurgia		110 (100%)	240 (47%)	<i>< 0.001</i>

TABELA 1

Grupo de estudo – diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide por histologia

Grupo controle – diagnóstico final benigno por citologia ou histologia

* Nem todos os pacientes apresentavam estas informações no prontuário

Pacientes submetidos a tireoidectomia (n = 349)			
	Maligno (n=110)	Benigno (n=239)	<i>p</i>
Idade (anos)	45.8 ± 13.2	46.4 ± 13.3	0.694
Peso (kg)	70.7 ± 15.4	69 ± 13.7	0.334
IMC (kg/m ²)	27.8 ± 5.5	27.8 ± 5.4	0.941
Maior diâmetro do tumor (cm)	3.5 ± 2.2	3.7 ± 1.8	0.425
TSH (mU/L)	2.06 0.84-3.83	1.07 0.39 – 2.36	< 0.001

		Maligno n=110 (%)	Benigno n=239 (%)	<i>p</i>
Sexo	Masculino	17 (16%)	17 (8%)	0.032
	Feminino	93 (84%)	222 (92%)	
Tipo de nódulo*	Solitário	54 (49%)	64 (27%)	< 0.001
	Multinodular	56 (51%)	175 (73%)	
Características do nódulo*	Sólido	57 (68%)	105 (59%)	0.217
	Misto	22 (26%)	65 (37%)	
	Cístico	5 (6%)	7 (4%)	

TABELA 2

Grupo de estudo – diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide por histologia

Grupo controle – diagnóstico final benigno por histologia

* Nem todos os pacientes apresentavam estas informações no prontuário