

Valor Preditivo do Exame Clínico, Cintilografia, Ultra-Sonografia, Citologia Aspirativa e Tiroglobulina Sérica no Nódulo Tiroideano Único Atóxico: Estudo Prospectivo de 110 Pacientes Tratados Cirurgicamente

artigo original

Maria Lúcia D. Alves
Rui M.B. Maciel
Fabio V. Valeri
Magnus R. Dias da Silva
José D. Contrera
Jurandyr M. Andrade
Maria A. Llorach-Velludo
Nassim Iazigi

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP e Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (RMBM, MRDS), São Paulo, SP

Este trabalho é dedicado à memória do Professor Nassim Iazigi

Recebido em 04/06/02
Revisado em 23/08/02
Aceito em 27/09/02

RESUMO

Nódulos de tiróide são comuns na prática médica. Para estabelecer o valor preditivo dos diversos testes diagnósticos, estudamos prospectivamente os dados de exame clínico, cintilografia, ultra-sonografia, citologia aspirativa e tiroglobulina sérica pré-operatória de 110 pacientes com nódulos operados e os comparamos com o diagnóstico anátomo-patológico da cirurgia. Nos 110 pacientes encontramos à histologia 124 lesões distintas, sendo 106 (85%) benignas e 18 (15%) malignas. Entre as benignas havia 90 bóciolos colóides (73%), 8 adenomas foliculares (6%), 4 cistos tiroglossos (3%) e outras 4 lesões; entre as malignas havia 16 (13%) carcinomas primários da tiróide (9 papilíferos, 3 foliculares, 3 indiferenciados e 1 medular) e 2 secundários. Entre os testes diagnósticos a citologia aspirativa apresentou os melhores resultados (sensibilidade: 94%, especificidade: 97%), em comparação com a cintilografia (sensibilidade: 89%, especificidade: 21%), ultra-sonografia (sensibilidades entre 60 e 100% e especificidades entre 25 e 69%) e tiroglobulina pré-operatória (sensibilidade: 7% para qualquer valor discriminatório e elevada especificidade). Alguns dados clínicos também apresentaram elevada especificidade, mas baixa sensibilidade, como rouquidão, disfagia, aparecimento de nova lesão, adenomegalia cervical e antecedentes de radiação. Neste estudo prospectivo concluímos que a citologia aspirativa é o melhor método disponível para o diagnóstico dos nódulos de tiróide. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46/6:648-653)

Descritores: Nódulo de tiróide; Citologia aspirativa com agulha fina; Ultra-sonografia; Tiroglobulina; Cintilografia

ABSTRACT

Prediction of Malignancy in the Solitary Thyroid Nodule by Physical Examination, Thyroid Scintigraphy, Thyroid Ultrasound, Fine-needle Biopsy and Serum Thyroglobulin: a Prospective Study of 110 Operated Patients.

Thyroid nodules are common in medical practice. To establish the predictive values of diagnostic tests we studied prospectively the results obtained from physical examination, aspiration cytology, scintigraphy, ultra-sonography and pre-operative serum thyroglobulin in 110 patients operated and compared them with the results obtained from surgical pathology specimens. We found 124 lesions in the 110 patients: 106 (85%) benign and 18 (15%) malignant. The benign were 90 simple goiters (73%), 8 follicular adenomas (6%), 4 thyroglossal cysts (3%) and 4 other rare lesions; the malignant were 16 (13%) primary thyroid carcinomas (9 papillary, 3 follicular, 3 undifferentiated and 1 medullary) and 2 secondary thyroid carcinomas. Aspiration cytology presented the best results (sensitivity: 94%, specificity: 97%), compared with scintigraphy (sensitivity: 89%, specificity: 21%), ultra-sonography (sensitivities from 60 to 100%, specificities from 25 to 69%) and pre-operative serum thyroglobulin (very low sensitivity and high specificity). Few clinical signs and symptoms also presented high specificity, but low sensitivity, as hoarseness, dysphagia, new lesion, cervical adenomegaly and previous local irradiation. We con-

clude that aspiration cytology is the best available method to diagnose thyroid nodules. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46/6:648-653)

Keywords: Thyroid nodule; Fine-needle aspiration cytology; Ultra-sonography; Thyroglobulin; Scintigraphy

OS NÓDULOS TIROIDEANOS SÃO FREQUENTES na população e sua incidência e prevalência são dependentes de diversos fatores, tais como a idade dos pacientes, sua localização geográfica e o método de detecção empregado (1). Estima-se em 0,1% a incidência anual de nódulos tiroideanos clinicamente detectáveis na população adulta (1), com prevalência de 4-7% nos estudos que empregam palpação (2-4), 30 a 50% em séries que utilizam ultra-sonografia (US) (2,5,6) e 50% em estudos de autópsia (7).

Diante da presença de um nódulo de tiróide, a maior dificuldade do médico é afastar uma neoplasia; como, entretanto, a maioria dos nódulos é benigna, pois a incidência do câncer de tiróide é baixa, torna-se necessário selecionar aqueles doentes com probabilidade maior de portarem uma lesão maligna (1,2,8-11). Apesar da cirurgia representar o tratamento definitivo para a lesão excisada, o procedimento não é isento de complicações e envolve custos elevados (8-11).

Assim, neste trabalho, tendo em vista esses fatores, e por trabalharmos num hospital cujos critérios seletivos para a indicação cirúrgica constituíam-se, à época, apenas dos achados clínicos suspeitos de lesão maligna associados aos resultados do exame cintilográfico de nódulo "frio" ou não captante de radioiodo, tivemos a oportunidade de realizar este estudo prospectivo em pacientes com nódulos encaminhados à excisão cirúrgica, com o objetivo de definir critérios indicativos de baixo risco para malignidade. Para tal, preparamos um protocolo para avaliar os pacientes com nódulos de tiróide, que incluiu anamnese, exame físico e diversos testes diagnósticos (cintilografia, US, citologia aspirativa e dosagem da tiroglobulina [Tg] sérica) e determinamos suas sensibilidades e especificidades em comparação ao padrão-ouro, representado pela histologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudamos sequencialmente 110 pacientes (98 mulheres e 12 homens), com idades variando entre 2 e 77 anos, portadores de nódulo da tiróide sem evidências laboratoriais de hipo ou hipertireoidismo, matriculados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de

Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes foram informados, antes do início do estudo, dos nossos objetivos e do futuro tratamento cirúrgico a que seriam submetidos; o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital. Após o consentimento individual, iniciou-se o protocolo, entre 1994 e 1996, que obedeceu à seguinte ordem:

- Avaliação clínica, com anamnese e exame físico geral e especial voltadas para a história e palpação dos nódulos;

- Dosagem da Tg sérica, de acordo com técnica radioimunológica (12,13), que apresenta sensibilidade de 1,5 ng/mL e valores normais entre o limite da sensibilidade e 30 ng/mL; obtivemos sempre a amostra para a dosagem de Tg antes da realizar a palpação da glândula;

- Cintilografia tiroideana: 24h após a administração oral de 80 a 100 μ Ci de 131 I em solução aquosa, empregando um cintilógrafo linear Siemens; classificamos os nódulos em "quentes", "frios" ou "mornos" se acumulavam mais, menos ou igual quantidade do radiotraçador em comparação com o tecido normal adjacente (14);

- US da tiróide: em aparelho bidimensional Philips provido de escalas de cinzas com transdutor de 5MHz, com 5mm de espessura e foco a 2cm. Todos os pacientes foram examinados pelo mesmo examinador (JDC), que realizou cortes longitudinais com intervalos de 5mm, à direita e à esquerda da linha média, até o limite externo dos lobos tiroideanos; a seguir, fez cortes transversais do pescoço, da fúrcula esternal para cima, até o limite da tiróide e classificou as lesões em focais e difusas. Analisou as focais quanto ao grau de ecogenicidade, contornos e presença ou ausência de halo ecoluscente ao redor e as considerou "sólidas" quando se destacavam dentro do parênquima, apresentando ecogenicidade igual, maior ou menor que o tecido glandular normal (iso, hiper ou hipoecóica). Considerou as lesões "císticas" quando totalmente livres de ecos, contornos lisos e boa transmissão sonora e "mistas" quando apresentavam ecotextura heterogênea, com áreas sólidas e de conteúdo líquido (15);

- Citologia aspirativa com agulha fina: punccionamos todas as lesões de acordo com a técnica de Lowhagen e cols. (16) com seringa descartável de 10mL utilizando um citoaspirador conectado a agulhas 25x6 (23G1) ou 30x7 (22G1). Todas as lesões detectadas à palpação foram punccionadas e o material obtido secado ao ar e corado com o corante de May-Grunwald-Giemsa; quando não havia material representativo repetia-se a punção. As lesões foram classifi-

cadaveras em benignas ou malignas, pois todas foram representativas de parênquima tiroideano e o diagnóstico final foi dado por um único citopatologista (FVV). Consideramos benignas as lesões representadas por bócio nodular com ou sem alterações regressivas e/ou tiroidite focal focal, tiroidite de Hashimoto e tiroidite sub-aguda. Consideramos malignas as lesões representadas por neoplasia folicular, carcinoma papilífero, carcinoma anaplásico, carcinoma medular, linfoma e carcinoma metastático. Em todos os nódulos com lesão folicular celular houve a definição para diagnóstico de lesão benigna ou maligna, levando-se em consideração os dados relativos à presença de colóide e a celularidade da amostra (17-21).

Todos os pacientes foram posteriormente encaminhados à cirurgia, onde foram submetidos à tiroidectomia parcial ou total, na dependência do diagnóstico anátomo-patológico. O material retirado no ato cirúrgico foi classificado histologicamente de acordo com a classificação dos tumores tiroideanos da Organização Mundial de Saúde (22).

Calculamos a sensibilidade e especificidade dos diversos métodos propedêuticos avaliados comparando-os com o resultado da histologia, considerado o padrão-ouro, definindo sensibilidade como a frequência de testes positivos nos pacientes com doença maligna e especificidade como a frequência de testes negativos em pacientes sem doença maligna (23-25). Para o cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade, chamamos de (a) os casos positivos verdadeiros (teste positivo e histologia maligna), de (b) os casos positivos falsos (teste positivo e histologia benigna), de (c) os casos negativos falsos (teste negativo e histologia maligna) e de (d) os casos negativos verdadeiros (teste negativo e histologia benigna), obtendo-se a sensibilidade pela razão $a/(a+c)$, a especificidade pela razão $d/(b+d)$. Quando o teste fornece uma escala de valores contínua ao invés de informar sobre sua positividade ou negatividade, como acontece com a dosagem de Tg, selecionamos valores críticos ou discriminatórios (100, 200, 400, 500ng/mL) entre os pacientes com e sem doença maligna para o cálculo da sensibilidade e especificidade (23,24).

RESULTADOS

Encontramos à cirurgia 124 lesões distintas na tiróide (98 nódulos únicos e 12 múltiplos) nos 110 pacientes operados. O diagnóstico histopatológico foi de benignidade em 106 casos (85%) e de malignidade em 18 casos (15%). Entre as lesões benignas obtivemos o

diagnóstico de bócio colóide ou adenomatoso em 90 (73% do total), de adenoma folicular em 8 (6%), de cisto tiroglossos em 4 (3%), de adenoma de Hurtle em 1 (0,8%), de tiroidite granulomatosa em 1 (0,8%), de infiltração tiroideana por histiocitose X em 1 (0,8%) e de cisto de inclusão epidérmica em 1 (0,8%). Entre as lesões malignas encontramos 16 carcinomas primários (11%, sendo 9 papilíferos, 3 foliculares, 3 indiferenciados e 1 medular) e 2 carcinomas secundários na tiróide (1,6%).

Observamos pico de incidência das lesões nodulares na faixa de 40-60 anos de idade, que se manteve no sexo feminino quando este foi separado; no sexo masculino a incidência foi praticamente constante em todos os grupos etários. O sexo feminino foi o mais comprometido, perfazendo 83% do grupo estudado, numa proporção de 9 mulheres afetadas para cada homem. Encontramos um período de latência (entre a observação da lesão e sua referência) que variou de dias a 54 anos, com mediana de 2 anos.

Alguns achados clínicos apresentaram elevada especificidade, pois apareceram apenas em lesões malignas, como rouquidão (presente em 3 pacientes), disfagia (presente em 1 paciente), aparecimento de nova lesão, adenomegalia cervical significativa e antecedentes de radiação. Outros sinais não foram específicos, pois apresentaram-se tanto em lesões malignas como benignas: crescimento recente em 8 lesões malignas e 3 benignas (sensibilidade de 44% e especificidade de 97%), dor à palpação da lesão em 4 lesões malignas e 6 benignas (sensibilidade de 27% e especificidade de 95%), consistência endurecida em 5 lesões malignas e 7 benignas (sensibilidade de 27% e especificidade de 94%) e diminuição da mobilidade em 9 lesões malignas e 9 lesões benignas (sensibilidade de 50% e especificidade de 91%) (figura 1).

O exame cintilográfico evidenciou a presença dos 124 nódulos, sendo 100 (80%) classificados como "frios" (dos quais 14 tiveram histologia de malignidade) e 24 (20%) como "mornos" (dos quais 2 foram malignos). Dos casos "mornos", 2 apresentaram mais de um nódulo à palpação (1 carcinoma folicular com 4 nódulos, 2 "frios" e 2 "mornos" e 1 carcinoma papilífero multicêntrico com 2 nódulos "frios"). Desta forma, em nossa casuística, o diagnóstico de malignidade utilizando apenas o achado de nódulo "frio" à cintilografia apresentou sensibilidade de 89% e especificidade de 21% (figura 1).

A ultra-sonografia mostrou 167 lesões nodulares distintas e 1 caso de bócio difuso; entre as lesões nodulares, 131 classificaram-se como "sólidas" (79%), 29 como "mistas" (17%) e 7 como puramente

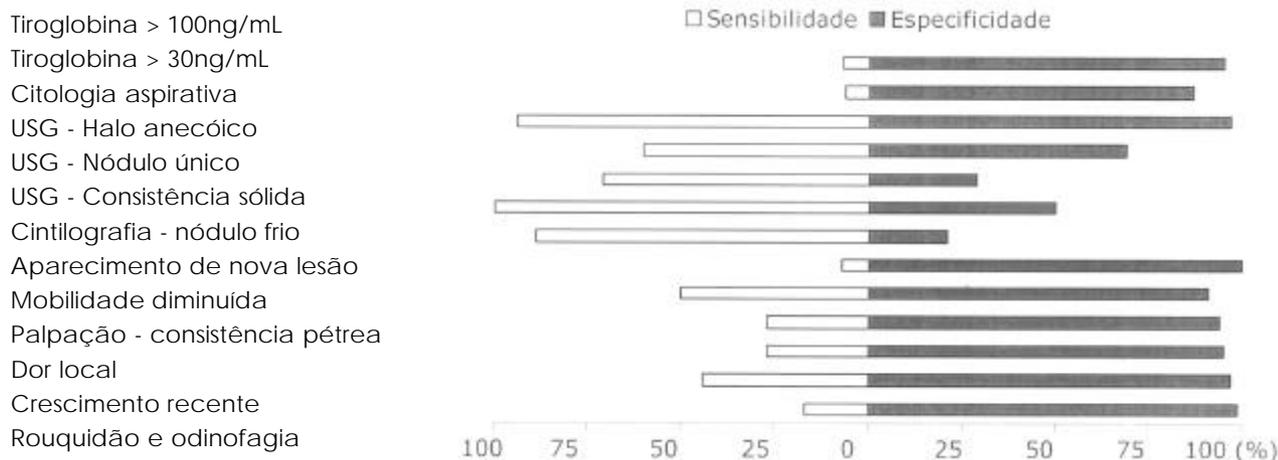


Figura 1. Valores de sensibilidade (barras vazias) e especificidade (barras cheias) dos diversos métodos empregados na avaliação de malignidade de nódulos tireoidianos em 110 pacientes, como dosagem de tiroglobulina sérica basal (>100 ng/mL e >30 ng/mL), citologia aspirativa, ultra-sonografia (halo anecóico, nódulo único e consistência sólida), cintilografia e dados do exames clínico.

“císticas” (4%). Todas as lesões malignas confirmadas à histologia (20, pois 1 carcinoma folicular tinha 3 nódulos e 2 carcinomas papilíferos tinham 2 nódulos ao US) classificaram-se como “sólidas”, sendo 6 (30%) hiperecóticas, 4 (20%) hipoecóticas, 6 (30%) de padrão heterogêneo e 4 (20%) de padrão heterogêneo e escasso. Assim, em nossa casuística, o diagnóstico de malignidade utilizando apenas o achado de nódulos sólidos à US tiroideana apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 25%; o diagnóstico de malignidade para o achado de nódulo único à US apresentou sensibilidade de 71% e especificidade de 29%. Dos 20 nódulos malignos ao exame histológico, 8 (40%) mostravam o sinal do halo anecóico ao redor do nódulo (parcial ou total), o que dá a este achado sensibilidade de 60% e especificidade de 69% (figura 1).

Os valores séricos pré-operatórios de Tg não mostraram nenhuma correlação com a lesão histológica, apresentando grande dispersão. A mediana e a média de Tg para as lesões histologicamente benignas foi 35,5 e 323ng/mL, respectivamente e 23,5 e 424ng/mL para as malignas, não havendo diferença estatística entre elas. Se, por um lado, o valor mais elevado apresentou-se num caso de carcinoma folicular (835ng/mL), notou-se, entretanto, que vários casos de bócio adenomatoso mostraram níveis altos, enquanto que a maior parte dos cânceres evidenciou valores menores que 50ng/mL. O diagnóstico de malignidade utilizando-se apenas os valores de Tg pré-operatórios mostrou sensibilidade de 7,2% para qualquer um dos diversos valores discriminatórios calcula-

dos de Tg (100, 200, 400, 500ng/dL), com especificidades semelhantes (94,7%, 96,8%, 97,8% e 98,9%) (figura 1).

Na obtenção da citologia aspirativa o material obtido na primeira sessão de aspiração foi suficiente para o diagnóstico citológico em 70 pacientes, enquanto que 30 precisaram de duas sessões e 10 de 3 sessões, uma vez que o material obtido da primeira vez foi insuficiente para a análise citológica, especialmente quando os pacientes apresentavam lesões calcificadas. A citologia aspirativa por agulha fina das 124 lesões palpadas evidenciou lesões “benignas” em 104 casos (84%), das quais 103 tiveram confirmação histológica e 20 lesões “malignas” (16%), das quais 17 foram confirmadas. Desta forma, nestes 110 pacientes estudados prospectivamente, o exame citológico apresentou 3 casos falso-positivos e 1 caso falso-negativo, demonstrando sensibilidade de 94% e especificidade de 97% (figura 1).

DISCUSSÃO

Neste trabalho prospectivo e sequencial em pacientes com nódulo de tiróide submetidos à cirurgia, confirmamos, em nosso meio, que a citologia aspirativa com agulha fina apresenta índices de sensibilidade e especificidade muito superiores (94 e 97%) aos demais métodos diagnósticos, como história, exame físico, cintilografia (89 e 21%), US (100 e 25% para nódulo sólido, 78 e 30% para nódulo único e 60 e 72% para halo anecóico) e dosagem

sérica de Tg (7,2 e 95% para valor de corte de 100ng/mL) (figura 1). Este trabalho apresenta uma diferenciação muito importante em relação a diversas séries da literatura, pois calculamos os valores de sensibilidade e especificidade comparando dados clínicos, cintilográficos, US, citológicos e dos valores de Tg sérica basal com o resultado histológico em todos os pacientes. Em muitas séries, consideram-se negativos para malignidade aqueles pacientes que não foram operados, mas que apresentam seguimento sem evidências de malignidade.

Entre os critérios clínicos selecionados pela literatura como relevantes para o diagnóstico diferencial dos nódulos de tiróide (1,9-11), os achados de rouquidão, disfagia, aparecimento de nova lesão, adenomegalia cervical significativa e antecedentes de radiação apresentaram baixa sensibilidade, mas alta especificidade, o que assinala que devem ser considerados como fatores indicativos de malignidade nas poucas vezes em que aparecem. Por outro lado, os demais dados clínicos considerados pela literatura como "suspeitos" de albergarem uma lesão maligna (8-11), tais como crescimento recente, dor à palpação da lesão, consistência endurecida ou diminuição da mobilidade apresentaram-se, em nossa casuística, tanto nos pacientes com lesão maligna como naqueles com lesão benigna e, desta forma, foram considerados de pouca utilidade diagnóstica.

Nossos dados relativos à cintilografia confirmaram a experiência da literatura, de tratar-se de teste com boa sensibilidade, uma vez que a maioria das lesões malignas apresenta captação diminuída em relação ao parênquima normal ("nódulo frio"), mas de muito baixa especificidade, pois a maioria das lesões "frias" são benignas à histologia (10,11,26).

Nossos dados relativos à US confirmaram os resultados da literatura, de tratar-se de teste muito útil como complemento à palpação da tiróide, para determinar se existe multi-nodularidade, para auxiliar a realização da punção aspirativa e no seguimento clínico dos nódulos, mas com baixa probabilidade para definir benignidade ou malignidade da lesão nodular (10,11,26). Nenhum dos parâmetros considerados "suspeitos" para lesão maligna, como uni-nodularidade, lesão sólida ou halo anecóico mostraram resultados superiores à citologia aspirativa.

A determinação da Tg basal como teste para diferenciar lesões nodulares benignas e malignas não foi útil em nossa experiência, como demonstrado anteriormente por outros autores (27-32), pois diversos fatores podem induzir a secreção de Tg pela tiróide, sejam mediados por TSH (deficiência de iodo), sejam

independentes de TSH (gravidez, gonadotrofina coriônica, trauma por palpação ou punção, liberação anormal por tiroidite, nódulo autônomo, bócio multinodular e câncer) (27-32).

Nosso estudo evidencia, em consonância com a literatura, que a citologia aspirativa é o melhor método para o diagnóstico das lesões nodulares de tiróide, apresentando os melhores valores de sensibilidade e especificidade. É importante ressaltar, entretanto, que a citologia aspirativa apresenta algumas limitações, pois é dependente do operador da punção-biópsia, do intérprete da citologia, da dificuldade do diagnóstico diferencial da lesão folicular celular e dos resultados falso-negativos de muitas séries, que não incluem o exame histológico na avaliação. É muito provável, entretanto, que a incorporação de técnicas moleculares irá resolver algumas dessas deficiências e melhorar, ainda mais, a capacidade diagnóstica da citologia aspirativa da tiróide.

REFERÊNCIAS

1. Gharib H. Thyroid nodules and multinodular goiter. In: Cooper DS, editor. **Medical management of thyroid disease**. New York: Marcel Dekker. 2001;p.187-225.
2. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules-Managing an epidemic. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1938-40.
3. 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. **Ann Intern Med** 1968;69:537-40.
4. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. **Clin Endocrinol** 1977;7:481-93.
5. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. **Arch Int Med** 1994;154:1838-40.
6. Hegedus L. Thyroid ultrasound. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:339-60.
7. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. **J Clin Endocrinol Metab** 1955;15:1270-80.
8. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993;328:553-9.
9. Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. **Comp Therapy** 1996;22:239-50.
10. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997;126:4022-9.
11. Maciel RMB. Carcinoma diferenciado da tiróide: diagnóstico e conduta. **Arq Brasil Endocrinol Metab** 1998;42:299-305.

12. Maciel RMB, Vieira JGH, Fonseca RMG, Russo EMK, Oliveira MAD, Rocca A. Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tiroglobulina sérica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1986;30:31-9.
13. Maciel RMB, Segreto C, Buchala J, Rosa JC, Romão LA, Aoyama EM, et al. Aplicação da dosagem da tiroglobulina sérica no seguimento de pacientes portadores de câncer diferenciado da tiróide. **Arq Brasil Endocrinol Metab** 1986;30:60-3.
14. Noyek AM, Filkenstein DM, Kirsch JC. Diagnostic imaging of the thyroid gland. In: Falk AS, editor. **Thyroid disease**. New York: Raven Press. 1990;p.79-95.
15. Prando A, Rocha DC, Prando D, Cerri GG. **Ultra-sonografia extra-abdominal**. São Paulo: Sarvier. 1986.
16. Lowhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems JS. Aspiration biopsy cytology in nodules of thyroid gland suspected to be malignant. **Surg Clin North Am** 1979;59:3-18.
17. Ward LS, Toledo AJO, Carneiro MCO, Maciel RMB. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tiróide como método único indicativo de cirurgia. **Arq Brasil Endocrinol Metab** 1993;37:18-22.
18. Droese M. **Cytological aspiration biopsy of the thyroid gland**. Stuttgart: FK Schattauer. 1980.
19. Oertel YC. Fine-needle aspiration of the thyroid. In: Moore WT, Eastman RC, eds. **Diagnostic endocrinology**. Toronto: BC Decker. 1990;p.149-65.
20. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. **Diagn Cytopathol** 1996;15:84-89.
21. DeMay RM. Follicular lesions of the thyroid: w(h)ither follicular carcinoma? **Am J Clin Pathol** 2000;114:681-6.
22. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. **Cancer** 1989;63:908-10.
23. McNeil BJ, Keeler E, Adelstein SJ. Primer on certain elements of medical decision making. **N Engl J Med** 1975;293:211-5.
24. Maciel RMB. Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tiroglobulina sérica e sua aplicação no seguimento de pacientes portadores de câncer diferenciado da tiróide. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Tese de Doutorado). 1983:134 p.
25. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. **Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine**. Boston: Little, Brown and Co. 1985.
26. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1998;338:297-306.
27. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. **Am J Med** 1981;71:806-14.
28. Christensen SB, Bondeson L, Ericsson UB, Lindholm K. Prediction of malignancy in the solitary thyroid nodule by physical examination, thyroid scan, fine-needle biopsy and serum thyroglobulin. **Acta Chir Scand** 1984;150:433-9.
29. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY, Bekerman C, Pinsky SM. Prospective serum thyroglobulin measurements in assessing the risk of developing thyroid nodules in patients exposed to childhood neck irradiation. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;61:547-50.
30. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determination after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. **J Endocrinol Invest** 2002;110-15.
31. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement: techniques, clinical benefits, and pitfalls. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1996;24:841-64.
32. Tórrrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:429-67.

Endereço para Correspondência:

Rui M.B. Maciel
Laboratório de Endocrinologia Molecular
Disciplina de Endocrinologia, Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo
Rua Pedro de Toledo, 781 - 12º andar
04039-032 São Paulo, SP
fax: (011) 5084-5231
email: rmbmaciel-endo@pesquisa.epm.br