

Meyer Knobel

Unidade de Tireóide, Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A DOENÇA NODULAR TIREÓIDEA, QUE COMPREENDE o nódulo solitário e a glândula multinodular, é muito comum nas mulheres, em idosos, em áreas deficientes em iodo e ocorrem entre 20 e 30% dos indivíduos expostos à radiação (1). Além disso, são consonantes, os seguintes fatos:

- Uma entre 10 e 15 mulheres exibem nódulo;
- Um entre 40 e 50 homens apresenta a lesão;
- Cerca de 90% de todos os nódulos tireóideos são benignos.

A prevalência dos nódulos na população varia bastante, conforme a metodologia e critérios utilizados no levantamento realizado. Nos adultos dos EUA, varia de 30% a 50% quando revelados pela ultra-sonografia, e atinge cerca de 50% em autópsias (2-4). Esta porcentagem pode ser maior, em áreas com aporte marginal de iodo (5). A doença nodular torna-se ainda mais freqüente que o sugerido, quando se considera que, nódulos com menos de 1 cm de diâmetro, não são abordados com segurança pela palpação. Além disso, proporção considerável de indivíduos que exibem nódulos, aparentemente únicos ao exame físico, apresentam na realidade múltiplos nódulos quando submetidos ao ultra-som. Este último procedimento demonstra, ainda, que adultos assintomáticos podem ser portadores do distúrbio, que aumenta em freqüência com a idade (Figura 1).

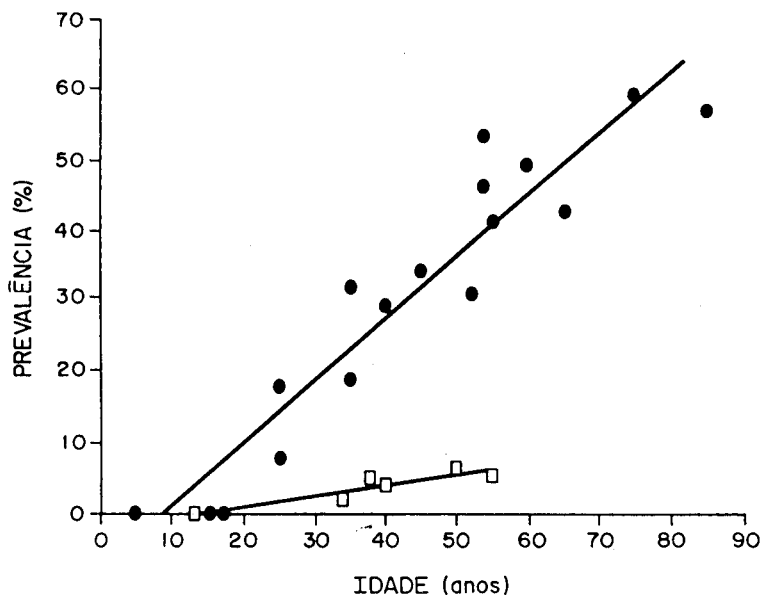


Figura 1. Prevalência de nódulos tireóideos descobertos em autópsia ou pelo ultra-som (●) e por palpação (□), em indivíduos sem história prévia de doença tireóidea (Adaptado de Mazzaferri (1)).

Recebido em 25/6/98  
Revisado em 24/7/98  
Aceito em 28/7/98

Em contraste com a alta prevalência da doença nodular, pois qualquer doença tireóidea pode apresentar-se como "nódulo", o câncer ocorre mais raramente. Tem sido evidenciado em 5 a 17% dos nódulos solitários selecionados para cirurgia, após anamnese clínica adequada (6-9). Conseqüentemente, o desafio na prática médica é poupar a maioria dos portadores de doença nodular do procedimento cirúrgico desnecessário, tendo como objetivos:

1. Discriminar os nódulos malignos dos benignos (Tabela 1);
2. Determinar a funcionalidade da lesão;
3. Avaliar se existe desconforto provocado pela compressão de outras estruturas do pescoço.

aspectos clínicos e o resultado histológico final de nódulos removidos cirurgicamente, em 169 pacientes portadores de doença tireóidea nodular (Tabela 2). Neste estudo, os aspectos clínicos foram classificados como altamente, moderadamente ou pouco sugestivos de câncer tireóideo. Nos pacientes onde estavam presentes os aspectos altamente sugestivos, houve 71% de incidência de malignidade, enquanto naqueles com aspectos de moderada e baixa sugestão, houve 14% e 11% de incidência de câncer, respectivamente. Além disso, a ocorrência de 2 ou mais aspectos clínicos altamente suspeitos no mesmo indivíduo relacionou-se com 100% de probabilidade de câncer. Por outro lado, a presença de 2 ou mais aspectos indicativos de suspeita mo-

**Tabela 1.** Diagnóstico diferencial da doença nodular tireóidea\*.

<b>Tipo de nódulo</b>	<b>Observações</b>
<b>Adenoma</b>	Existem vários sub-tipos histológicos, a maioria sem potencial maligno; 5% dos adenomas microfoliculares, 5% dos adenomas de células de Hürthle e 25% dos adenomas embrionários podem ser, na realidade, canceres foliculares.
<b>Carcinoma</b>	Os sub-tipos são: papilífero (70%), folicular (15%), medular (5-10%), anaplásico (5%) e linfoma tireóideo (5%).
<b>Cisto</b>	Quinze a 25% de todos os nódulos tireóideos são císticos. Podem ocorrer como cistos simples ou outras lesões císticas como: nódulo colóide com área de hemorragia ou cisto de paratireóide; 15% são canceres papilíferos com área de necrose e 30% são adenomas com área de hemorragia.
<b>Nódulo em bócio multinodular não reconhecido</b>	Pequenos bócios multinodulares simples podem conter nódulo dominante, clinicamente, indistinto do adenoma.
<b>Outros</b>	Incluem: doenças tireóideas inflamatórias (tireoidite sub-aguda, tireoidite crônica linfocitária) e anormalidades disgenéticas (agenesia unilateral, teratoma, higroma); todas são causas muito raras de nódulos solitários.

\*Adaptada de Mazzaferri (1).

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

Apesar da falta de especificidade e insensibilidade da história clínica e do exame físico, alguns elementos podem ser considerados mais sugestivos de malignidade que outros.

### História

Usualmente os nódulos são assintomáticos, mas ocasionalmente, podem ser dolorosos ou, mais raramente, provocar dificuldade à deglutição ou dispnéia em virtude do tamanho e situação anatômica.

Em 1991, Caruso e Mazzaferri (10) apresentaram dados interessantes sobre a correlação entre

derada ou baixa não melhorou a predição clínica da doença. Estes dados sugerem que a concentração familiar do carcinoma tireóideo, crescimento rápido da lesão, consistência endurecida do nódulo, fixação às estruturas adjacentes, paralisia da corda vocal, rouquidão de início agudo e acometimento dos linfonodos regionais são achados clínicos importantes e devem ser valorizados. Contudo, este estudo não foi capaz de demonstrar se a idade inferior a 20 anos ou superior a 60 anos, história prévia de irradiação cervical, unicidade do nódulo no homem, imobilidade tireóidea ou tamanho grande da lesão poderiam ter validade preditiva; as lesões malignas ocorrem em proporção maior no sexo masculino que no feminino (11).

**Tabela 2.** Ocorrência de neoplasias malignas em 169 pacientes com doença tireóidea nodular em relação aos achados clínicos.\*

Sugestão de malignidade	Pacientes No. (%)	Ocorrência de malignidade (%)	Aspectos clínicos
Baixa	74 (44)	11	• Ausência de sinais e sintomas suspeitos
Moderada <sup>a</sup>	4 (38)	4	• Idade <20 anos ou >60 anos • História prévia de radioterapia na região da cabeça e pescoço • Sexo masculino • Fixação duvidosa do nódulo às estruturas adjacentes • Nódulo com diâmetro >4 cm e, parcialmente, cístico
Elevada <sup>b</sup>	1 (18)	1	• Crescimento rápido da lesão • Nódulo de consistência firme • Fixação às estruturas adjacentes • Paralisia de corda vocal • Linfadenopatia regional

\*Adaptada de Mazzaferri (1). a) dois ou mais aspectos estavam presentes em 15 pacientes e apenas um apresentou neoplasia; b) dois ou mais aspectos estavam presentes em 9 pacientes e todos apresentaram lesão maligna.

Adicionalmente, a literatura registra que o aparecimento de nódulos entre as idades de 64 e 70 anos, particularmente em homens, ou de lesão de crescimento rápido associada à disfagia ou dispnéia, implicam em elevada probabilidade de malignidade (12). A exposição de pacientes com linfoma ou câncer de cabeça e pescoço, a baixas ou altas doses de radiação externa, aumenta a incidência de nódulos benignos e malignos (13,14). Pode-se acrescentar que, um nódulo tireóideo presente no indivíduo com história familiar de câncer medular ou polipose familiar (síndrome de Gardner) (15) tem grande chance de ser maligno.

### Exame físico

Um exame cuidadoso da tireóide e da região cervical pode ser bastante útil para determinar se a lesão exibe sugestão de malignidade. Particularmente, a palpação sistemática da glândula permitirá verificar a consistência do nódulo, se existem sinais de invasão local ou se os linfonodos regionais encontram-se acometidos. A unicidade nodular é outro aspecto importante, pois o câncer prevalece, mais freqüentemente, nos pacientes com lesão solitária. Apesar da presença de multinodularidade à palpação ser, usualmente, interpretada como indicativa de benignidade, têm sido registradas freqüências semelhantes de câncer em nódulos únicos ou múltiplos (12); dados mais recentes indicam incidência de câncer variável entre 5% a 10% (16). Outro estudo demonstrou 31% de incidência de câncer tireóideo associado ao bócio multinodular, mas esta prevalência elevada pode ser atribuída à eficiente seleção dos pacientes (17). Portanto, um nódulo dominante, que apresenta consistência diferente de outros existentes, deve ser avaliado de maneira semelhante ao nódulo solitário. A lesão situada na linha

média, em projeção do osso hióide e móvel com a protusão da língua, sugere a ocorrência de cisto do ducto tireoglossos.

As características físicas da lesão, como nódulo endurecido, irregular e fixo às estruturas subjacentes, podem ser consideradas dados propedêuticos significativos de suspeita de malignidade (16,18). Contudo, alguns cânceres de tireóide apresentam consistência fibro-elástica, enquanto nódulos benignos encontram-se firmes devido a calcificações ou pela associação com tireoidite crônica (16).

Nódulos com diâmetro igual ou superior a 1 cm são, geralmente, acessíveis ao exame clínico, a menos que estejam em localização anatômica profunda. Consonante, alguns autores demonstraram, mediante estudo comparativo entre diagnóstico clínico e ultra-sonográfico, que 50% das lesões com dimensão de 1-2 cm e cerca de 1/3 dos nódulos com mais de 2 cm não foram percebidos à palpação (19).

### AVALIAÇÃO LABORATORIAL

O passo seguinte na investigação da doença nodular tireóidea é a avaliação laboratorial complementar (Tabela 3):

### TESTES SÉRICOS

As medidas hormonais não acrescentam muito na discriminação entre lesão maligna e benigna. Nos pacientes com doença nodular tireóidea um teste rotineiramente necessário é a medida do TSH, que permite estabelecer o diagnóstico de eu, hipo ou hipertireoidismo. Se o TSH estiver elevado, a pesquisa de auto-anticorpos, principalmente do anti-TPO, per-

**Tabela 3.** Recursos laboratoriais na investigação da doença nodular tireóidea.

<b>Testes séricos</b>
T4 livre
TSH
Auto-anticorpos tireóideos (anti-peroxidase (anti-TPO), anti-tireoglobulina (anti-Tg))
Calcitonina
Tireoglobulina (Tg)
<b>Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)</b>
<b>Testes de imagem</b>
Cintilografia
Ultra-som
Tomografia computadorizada
Ressonância magnética

mitirá confirmar a presença de tireoidite de Hashimoto, embora uma neoplasia possa coexistir com o distúrbio inflamatório. Se o TSH encontrar-se suprimido, a dosagem do T4 livre irá documentar o hipertireoidismo, talvez provocado por um nódulo hiperfuncionante. Esta situação poderá ser confirmada pelo cintilograma tireóideo.

Se existe a suspeita de carcinoma medular ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, a dosagem basal, ou após estímulo com pentagastrina ou cálcio, de calcitonina sérica deve ser realizada para confirmar o diagnóstico (20). Além disso, naquela última síndrome, recomenda-se excluir a ocorrência de feocromocitoma.

A concentração sérica de Tg encontra-se elevada em várias doenças tireóideas, inclusive no bócio difuso e multinodular (21). Mesmo não tendo valor discriminatório inicial entre lesões benignas e malignas, a medida da Tg é importante no seguimento de pacientes tratados portadores de câncer diferenciado da tireóide (22).

Em síntese, o câncer tireóideo não produz hipo ou hipertireoidismo; usualmente, os nódulos malignos e benignos estão associados a função tireóidea normal.

### PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA

A biópsia aspirativa tornou-se recurso essencial na avaliação do nódulo solitário e do nódulo dominante no bócio multinodular, pois seu emprego diminuiu significativamente o número de pacientes submetidos à cirurgia (10).

Adequadamente realizada, apresenta resultados falso-positivos da ordem de 1% e falso-negativos de, aproximadamente, 5 a 10% encontrados, principalmente, nas neoplasias císticas (23). Apesar da nomenclatura da classificação variar entre as instituições, geralmente os resultados citopatológicos dos esfregaços obtidos pela

PAAF pertencem a uma das quatro categorias diagnósticas: 1. benigno (ou negativo); 2. maligno (ou positivo); 3. suspeito (ou indeterminado) e 4. Insuficiente (ou insatisfatório) para o diagnóstico (24,25). Contando com citopatologistas experientes, a técnica pode atingir acurácia diagnóstica de até 97% (10).

Outra vantagem da PAAF é a aspiração terapêutica do nódulo tireóideo cístico para reduzir seu tamanho ou procurar obter a resolução completa da lesão, geralmente benigna. Vários grupos italianos têm utilizado, com êxito, injeções percutâneas de etanol no tratamento de nódulos císticos, quentes e frios (16,26).

### TESTES DE IMAGEM

#### Cintilografia radioisotópica

Tradicionalmente, foi o procedimento mais usado na avaliação dos nódulos tireóideos (16,27). Em nosso meio, são mais comumente usados o isótopo do iodo ( $^{131}\text{I}$ ) e o tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). O primeiro é o preferido, pois sua captação reflete a habilidade do nódulo em transportar e incorporar o iodo, enquanto o segundo traduz apenas sua capacidade de transporte (1). Os nódulos são classificados como hipofuncionantes (frios), hiperfuncionantes (quentes) ou eufuncionantes (mornos). O valor da cintilografia encontra-se na identificação dos nódulos frios, que exibem maior probabilidade de malignidade que os funcionantes. Cerca de 80% a 85% dos nódulos são frios, 10% são mornos (indeterminados) e 5% são quentes; a incidência de câncer nos primeiros oscila entre 5% e 15% (28). Logo, a maioria dos nódulos tireóideos são frios e benignos. Conseqüentemente, o cintilograma não permite diferenciar os nódulos malignos dos benignos, mas pode ser útil em algumas circunstâncias: a. determinar a funcionalidade do nódulo em paciente hipertireóideo (doença de Graves ou bócio multinodular); b. determinar a funcionalidade da lesão, cujo resultado citológico foi indefinido (os nódulos hiperfuncionantes são, usualmente, benignos [29]) e c. avaliar a situação funcional dos nódulos de um bócio multinodular. Convém ressaltar que, para provocar hipertireoidismo, os nódulos solitários hipercaptantes precisam atingir diâmetro superior a 3 cm (30).

Nódulos frios dominantes em bócio multinodular tóxico ou doença de Graves podem ser malignos. Esta última circunstância é, particularmente, preocupante, pois a literatura demonstra que estes cânceres podem ser bastante agressivos (31). Por outro lado, nódulo dominante frio em

paciente portador de tireoidite de Hashimoto pode representar um carcinoma papilífero ou linfoma tireóideo.

### Ultra-som

A ultra-sonografia de alta resolução é o recurso mais sensível para a visualização da tireóide, paratireóide e linfonodos cervicais. Os equipamentos de uso corrente exibem sensibilidade suficiente para identificar nódulos da ordem de 2 a 5 mm, habitualmente impalpáveis (32). Este procedimento permite calcular o volume glandular, dirigir a agulha para PAAF de lesões de difícil acesso, distinguir a lesão nodular cística da sólida ou da mista com acurácia elevada, estimar seu volume com precisão, medir sua regressão ou crescimento e determinar se este último decorre de degeneração cística ou hemorrágica (28). Os aspectos sugestivos de lesão benigna incluem: limites definidos com halo ecóico, textura hiperecogênica em comparação ao tecido adjacente e presença de calcificação em casca de ovo. Os indicativos de malignidade são: padrão hipocogênico, limites irregulares ou indefinidos e microcalcificações, particularmente no carcinoma papilífero (16). Embora sensível, não separa com segurança as lesões benignas das malignas, pois não existe padrão sonográfico específico.

Alguns autores constataram, após revisão da literatura (29), que 70 % dos nódulos tireóideos caracterizaram-se como sólidos, 20% como císticos e 10% como mistos ou heterogêneos. Nos casos encaminhados à cirurgia, verificaram que 20% das lesões sólidas, 7% das císticas e 12% das mistas estavam associadas a câncer. Apesar do componente cístico sugerir benignidade aparente, a literatura demonstra a incidência da doença em 17% de lesões císticas e a prevalência de 33% de câncer em nódulos císticos (33).

### Outras modalidades de imagem

Na avaliação inicial do paciente com nódulo tireóideo, a tomografia computadorizada (CAT) ou a ressonância eletromagnética (MRI) praticamente não oferecem nenhuma vantagem. Entretanto, a CAT pode ser útil na determinação da extensão sub-esternal do bócio mergulhante e da presença ou do grau da compressão traqueal.

### RESUMO

O aumento do volume glandular é uma das formas clínicas mais comuns de apresentação do distúrbio tireóideo. Aquele pode envolvê-la como um todo ou consistir de uma lesão nodular única. Por sua vez, a

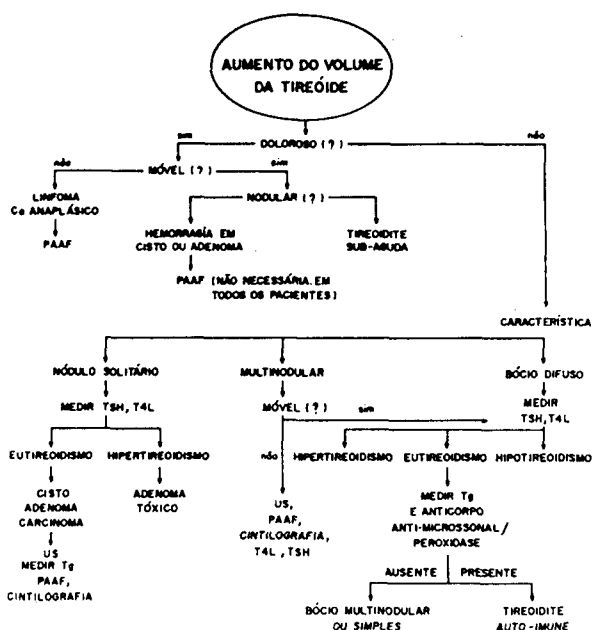


Figura 2. Esquema diagnóstico da doença nodular tireóidea.

unicidade aparente pode corresponder, de fato, a um nódulo dominante entre vários da doença multinodular. A Figura 2 sugere uma proposta de estratégia na investigação na doença nodular tireóidea.

Apesar de insuficientes, a história e o exame físico são fundamentais na determinação da causa do problema. Os seguintes aspectos são favoráveis à lesão tireóidea benigna:

- história familiar de tireoidite de Hashimoto
- história familiar de nódulo tireóideo benigno ou bócio multinodular
- sintomas de hipo ou hipertireoidismo
- dor ou consistência fibro-elástica à palpação
- nódulo móvel com limites definidos
- nódulo quente ao cintilograma
- lesão puramente cística e com paredes finas ao ultra-som

Os aspectos seguintes aumentam o risco de malignidade do nódulo:

- idade inferior a 20 anos
- idade superior a 60 anos
- sexo masculino
- disfagia de início súbito
- rouquidão de evolução rápida
- história prévia de irradiação externa cervical na infância

- nódulo, firme, irregular e fixo às estruturas subjacentes do pescoço
- presença de linfo-adenopatia cervical
- história prévia de câncer tireóideo
- nódulo frio ao cintilograma
- nódulo sólido ou misto (heterogêneo) ao ultra-som

Embora as medidas hormonais sejam úteis na avaliação funcional tireóidea, nem sempre confirmam o diagnóstico. Particularmente nos casos de nódulos solitários ou suspeita de neoplasia, a punção-biópsia fornece dados mais fidedignos. Além disso, foi discutida a contribuição da cintilografia e ultra-sonografia neste contexto.

### REFERÊNCIAS

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993;328:553-9.
2. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. **Arch Intern Med** 1995;155:2418-23.
3. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. **Arch Intern Med** 1994;154:1838-40.
4. Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. **Comp Therapy** 1996;22:239-50.
5. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. **Thyroid** 1995;5:273-6.
6. 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: a prospective study of 100 surgically treated patients. **Acta Chir Scand** 1984;150:433-9.
7. Cusick EL, MacIntosh CA, Krukowski ZH, Williams VMM, Ewen SWB, Matheson NA. Management of isolated thyroid swellings: a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. **BMJ** 1990;301:318-21.
8. Ridgway EC. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:231-5.
9. Werk EE, Vernon BM, Gonzalez JJ et al. Cancer in thyroid nodules: a community hospital survey. **Arch Intern Med** 1984;144:474-.
10. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **Endocrinologist** 1991;1:194-202.
11. Thomas CG Jr, Buckwalter JA, Staab EV, Kerr CY. Evaluation of dominant thyroid masses. **Ann Surg** 1976;183:464-.
12. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. **Am J Med** 1992;93:363-9.
13. Schneider AB. Radiation-induced thyroid tumors. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1990;19:495-508.
14. Schneider AB, Bekerman C, Favus M, et al. Continuing occurrence of thyroid nodules after head and neck irradiation: relation to plasma thyroglobulin concentration. **Ann Intern Med** 1981;94:176-80.
15. Harash HA, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated with thyroid carcinoma. **Histopathology** 1994;25:549-.
16. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. **Am J Med** 1995;99:642-50.
17. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. **Jpn J Surg** 1997;27:495-9.
18. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay CH, Hermans J, van de Velde CJH. 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;150:113-6. (Erratum: **Arch Intern Med** 1990;150:1088).
19. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Vuottilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. **JCU J Clin Ultrasound** 1992;20:37-42.
20. Wells SA Jr. New approaches to the patient with medullary carcinoma of the thyroid gland. **Thyroid Today** 1994;17:1-9.
21. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement: utility in clinical practice. **Endocrinologist** 1996;6:125-44.
22. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. **Endocr Rev** 1994;15:500-.
23. Hsu C, Boey J. Diagnostic pitfalls in the fine needle aspiration of thyroid nodules: a study of 555 cases in Chinese patients. **Acta Cytol** 1987;31:699-704.
24. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. **Ann Intern Med** 1993; 118:282-9.
25. Solomon D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. **Thyroid Today** 1993;16:1-9.
26. Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. **J Clin Ultrasound** 1994;22:175-8.
27. Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. **Comp Therapy** 1996;22:239-50.
28. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. **N Engl J Med** 1985;313:428-36.
29. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. **Head Neck Surg** 1981;3:297-322.

30. Hamburger J. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;50:1089-93.
31. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:830-5.
32. Tan H, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997;126:226-31.
33. Hammer M, Wortsman J, Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. **Arch Surg** 1982;117:1020-3.

**Endereço para correspondência:**

Meyer Knobel  
Unidade de Tireóide, Disciplina de Endocrinologia  
do Hospital das Clínicas - FMUSP  
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 8º A., PAMB  
05403-900 São Paulo, SP.