

# Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro

## RESUMO

Os nódulos tireoidianos constituem a principal manifestação clínica de uma série de doenças da tireóide com uma prevalência de aproximadamente 10% na população adulta. O maior desafio é excluir o câncer da tireóide, que ocorre em 5 a 10% dos casos. Os carcinomas diferenciados respondem por 90% dos casos de todas as neoplasias malignas da tireóide. A maioria dos pacientes com carcinoma diferenciado apresenta, geralmente, um bom prognóstico quando tratada adequadamente, com índices de mortalidade similares à população geral. No entanto, alguns indivíduos apresentam doença agressiva, desafiando o conhecimento atual e ilustrando a complexidade do manejo dessa neoplasia. No presente trabalho, reunimos 8 membros do Departamento de Tireóide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia, para elaborarmos, por consenso, as diretrizes brasileiras no manejo dos nódulos tireoidianos e do câncer diferenciado da tireóide. Os membros participantes representam diferentes Centros Universitários do Brasil, refletindo diferentes abordagens diagnósticas e terapêuticas. Inicialmente, cada participante ficou responsável pela redação de determinado tema a ser enviado ao Coordenador, que, após revisão editorial e elaboração da primeira versão do manuscrito, enviou ao grupo para sugestões e aperfeiçoamentos. Quando concluído, o manuscrito foi novamente enviado e revisado por todos. A elaboração dessas diretrizes foi baseada na experiência dos participantes e revisão pertinente da literatura. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5:867-893**)

**Descritores:** Nódulo de tireóide; Câncer de tireóide; Carcinoma diferenciado; Diretrizes; Consenso Brasileiro

## ABSTRACT

**Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Brazilian Consensus.** Thyroid nodules are a common manifestation of thyroid diseases. It is estimated that ~10% of adults have palpable thyroid nodules with the frequency increasing throughout life. The major concern on nodule evaluation is the risk of malignancy (5–10%). Differentiated thyroid carcinoma accounts for 90% of all thyroid malignant neoplasias. Although most patients with cancer have a favorable outcome, some individuals present an aggressive form of the disease and poor prognostic despite recent advances in diagnosis and treatment. Here, a set of clinical guidelines for the evaluation and management of patients with thyroid nodules or differentiated thyroid cancer was developed through consensus by 8 member of the Department of Thyroid, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. The participants are from different reference medical centers within Brazil, to reflect different practice patterns. Each committee participant was initially assigned to write a section of the document and to submit it to the chairperson, who revised and assembled the sections into a complete draft document, which was then circulated among all committee members for further revision. All committee members further revised and refined the document. The guidelines were developed based on the expert opinion of the committee participants, as well as on previously published information. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5:867-893**)

**Keywords:** Thyroid nodule; Thyroid cancer; Differentiated carcinoma; Guidelines; Brazilian consensus

## consenso brasileiro

**ANA LUIZA MAIA**  
**Laura S. Ward**  
**GISAH A. CARVALHO**  
**HANS GRAF**  
**RUI M.B. MACIEL**  
**LÉA M. ZANINI MACIEL**  
**PEDRO W. ROSÁRIO**  
**MARIO VAISMAN**

pelo Departamento de Tireóide, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Setor de Tireóide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS (ALM); Laboratório de Genética Molecular do Câncer & Endocrinologia — Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas, SP (LSW); SEMPR, Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR (GAC & HG); Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP (RMBM); Divisão de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP (LMZM); Departamento de Tireóide, Serviço de Endocrinologia, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG (PWR); e Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho /Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ (MV).

Recebido em: 06/02/07  
Aceito em: 19/03/07

NÓDULOS TIREOIDIANOS SÃO encontrados frequentemente na prática clínica e representam a principal manifestação clínica de uma série de doenças tireoidianas. Estudos epidemiológicos conduzidos em áreas ricas em iodo têm demonstrado que 4 a 7% das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulo palpável (1,2). Entretanto, estudos ultra-sonográficos (US) mostram que essa prevalência é ainda maior, variando de 19 a 67%, com maior incidência em mulheres e idosos (3). A grande importância no manejo dos nódulos tireoidianos baseia-se no fato de que, apesar de a maioria representar lesões benignas, é necessário excluir o câncer da tireóide, que ocorre em 5 a 10% dos casos (4). Os carcinomas diferenciados respondem por 90% dos casos de todas as neoplasias malignas da tireóide (5,6). No sentido de uma maior unificação na elaboração das diretrizes para manejo do nódulo tireoidiano e do carcinoma diferenciado da tireóide, no texto que apresentaremos a seguir, adotamos os critérios utilizados por Sociedades como a *American Thyroid Association* (7) e a *European Thyroid Association* (8), ou seja, a categorização das recomendações de acordo com estudos publicados na literatura (MEDLINE 1995 a 2006), sumarizados na tabela 1.

### QUANDO AVALIAR O NÓDULO DA TIREÓIDE?

Quando se detecta um nódulo tireoidiano, uma história clínica completa e um exame clínico cuidadoso deverão ser realizados visando, principalmente, a definição das características do nódulo e a avaliação da presença de adenomegalia cervical. Apesar de a história clínica, na maioria das vezes, não ser sensível ou específica, existem alguns sintomas e/ou sinais que sugerem um maior risco para malignidade (tabela 2).

O risco de câncer é semelhante em pacientes com nódulos palpáveis ou incidentalmente detectados por métodos diagnósticos por imagem, os chamados incidentalomas (10). Evidências sugerem que os microcarcinomas papilíferos (definidos pela OMS como carcinomas com até 1 cm de diâmetro) sejam, na maioria dos casos, tumores assintomáticos indolentes que, diferentemente de tumores maiores, não evoluem clinicamente (4,5,11). Estes tumores apresentam epidemiologia diferente dos tumores “clínicos”, com incidência similar em homens e mulheres, sugerindo que fatores hormonais sejam importantes para sua progressão clínica (12). Microcarcinomas são detectados em 15–36% das glândulas tireoidianas em pacientes submetidos à autópsia (9,10,13). Em nosso meio, esses tumores são encontrados em 7,8% das autópsias e em 7,2% das tireóides operadas por doenças benignas (12), à semelhança do relatado por outros (14). Considerando-se que a incidência do câncer da tireóide é de ~1% no Brasil, é razoável supor que a maior parte desses microcarcinomas não deve evoluir clinicamente. É também interessante mencionar que, embora a incidência do câncer de tireóide tenha aumentado significativamente nas últimas décadas, a taxa de mortalidade por essa causa permaneceu praticamente inalterada (15,16). Desse modo, embora alguns microcarcinomas possam evoluir agressivamente e ainda não existam marcadores capazes de identificar esses casos (17,18), consideramos que apenas os nódulos maiores que 1 cm devem ser avaliados. No entanto, nódulos menores que 1 cm devem ser avaliados se forem suspeitos por apresentarem características ultra-sonográficas de malignidade (vide abaixo) ou se o paciente apresentar história de irradiação de cabeça e pescoço ou de corpo inteiro, ou ainda uma história familiar positiva para câncer de tireóide (figura 1).

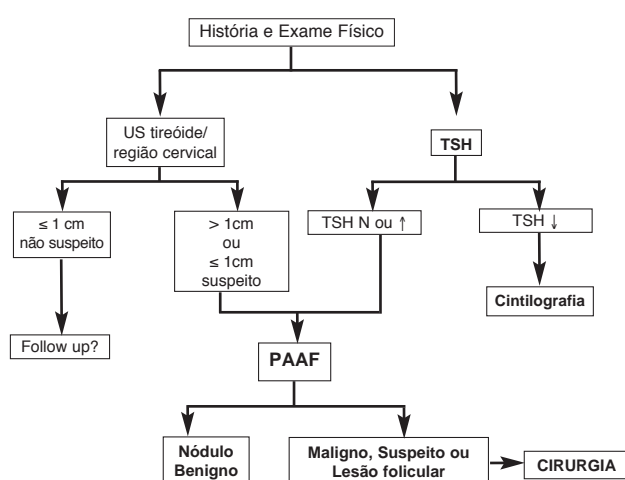
**Tabela 1.** Recomendação dos autores baseada na força das evidências existentes no momento.

RECOMENDAÇÃO	DEFINIÇÃO
A	Forte recomendação, baseada em evidências bem documentadas obtidas através de estudos adequados que indicam que a referida conduta/intervenção pode melhorar o prognóstico
B	Recomendado, porém as evidências são indiretas ou os estudos são em número reduzido
C	Recomendação baseada em experiência pessoal dos membros do Comitê
D	Não recomendação baseada em experiência pessoal dos membros do Comitê
E	Não recomendado. As evidências de possíveis efeitos negativos são indiretas ou os estudos são em número reduzido
F	Fortemente não-recomendado. Evidências bem documentadas de que a conduta não interfere ou que pode, inclusive, ter efeitos deletérios
I	Sem posicionamento. Ausência de evidências suficientes para recomendar ou contra-indicar a conduta/intervenção

Fonte: Adaptado de (7).

**Tabela 2.** Avaliação do risco de malignidade em pacientes com doença nodular tireoidiana.**RISCO AUMENTADO DE MALIGNIDADE**

Crescimento rápido do nódulo
Fixação a estruturas adjacentes
Nódulo muito endurecido
Paralisia de corda vocal ipsilateral ao nódulo
Adenomegalia regional ipsilateral
História de irradiação de cabeça e/ou pescoço ou irradiação total para transplante de medula óssea
História familiar de Câncer de tireóide ou Neoplasia Endócrina Múltipla

**Figura 1.** Algoritmo para conduta em pacientes com um ou mais nódulos da tireóide. Se a ultra-sonografia cervical mostrar nódulo menor do que 1 cm e não houver qualquer fator de suspeita, seja na história e exame físico, seja na ultra-sonografia, o paciente poderá ser seguido apenas clinicamente. Nódulos acima de 1 cm ou suspeitos à clínica e/ou ultra-sonografia devem ser sempre puncionados. Pacientes com TSH diminuído ou suprimido e nódulo hiperfuncionante não precisam ser puncionados.

**R1.** Nódulos maiores que 1 cm devem ser sempre avaliados (recomendação A).

**R2.** Nódulos menores que 1 cm devem ser avaliados se apresentarem características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade ou história clínica de risco (recomendação B).

### QUAIS EXAMES LABORATORIAIS DEVEM SER SOLICITADOS?

#### Dosagem do TSH sérico

Como a avaliação clínica nem sempre é sensível para detectar uma disfunção tireoidiana, principalmente no

idoso (17), a dosagem de TSH deve ser solicitada. Se a concentração de TSH estiver subnormal, as concentrações de T4 e T3 livres deverão ser solicitadas para se caracterizar a presença e o grau do hipertireoidismo, observando sempre que diversas situações ou drogas podem levar à supressão dos níveis de TSH (19). Investigação adicional será necessária caso se confirme o hipertireoidismo, e o mapeamento da tireóide com iodo radiativo está indicado para confirmar se o nódulo é hiperfuncionante (quente). Aproximadamente 10% dos pacientes com nódulos solitários apresentam TSH suprimido e nódulo hiperfuncionante; nestes casos, não é necessária a realização da punção aspirativa com agulha fina (PAAF), pois esses nódulos raramente são malignos (18). Um estudo recente sugere que valores elevados do TSH estão associados a um risco maior de neoplasia maligna (20). A grande maioria dos pacientes com carcinoma da tireóide são eutireoidianos (21).

**R3.** O TSH sérico deve ser solicitado na avaliação inicial do nódulo tireoidiano (recomendação C).

Se as concentrações de TSH estiverem elevadas, a dosagem de anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO) poderá ser solicitada para confirmar Tireoidite de Hashimoto. Diante de um quadro de Tireoidite de Hashimoto, havendo um nódulo bem definido à ultra-sonografia (US), a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) deve ser realizada para afastar a coexistência de um câncer diferenciado de tireóide ou mesmo de um linfoma, que, apesar de ser raro e representar menos que 5% das neoplasias malignas da tireóide, é frequentemente associado a tireoidites (22).

Vários estudos têm avaliado a utilidade da determinação sérica da calcitonina na avaliação do nódulo tireoidiano (23-25). No entanto, persistem dúvidas quanto à sensibilidade dos ensaios existentes e da relação custo/benefício de tal determinação. Pode ser interessante para afastar tumores medulares em pacientes acima de 40 anos com nódulos pequenos (25). Em relação à tireoglobulina (Tg), é um teste relativamente insensível no diagnóstico de neoplasia maligna da tireóide (26).

**R4.** Dosagens séricas de Calcitonina (recomendação I) e Tg não devem ser solicitadas na avaliação inicial do nódulo tireoidiano (recomendação F).

### QUAL O PAPEL DOS EXAMES DE IMAGEM NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA NODULAR TIREOIDIANA?

#### Ultra-sonografia cervical

A ultra-sonografia (US) da tireóide é um excelente método para a detecção de nódulos, com sensibilidade

de aproximadamente 95% (27), superior a outros métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM), e, não raro, modifica a conduta clínica baseada apenas no exame da palpação da tireóide (28). O método permite uma avaliação adequada do tamanho do nódulo e suas características e permite diferenciar cistos simples, que representam baixo risco de malignidade, de nódulos sólidos ou mistos. A ultra-sonografia pode também servir como guia para procedimentos diagnósticos (ex. PAAF dirigida), e terapêuticos (ex. aspiração de cistos, injeção de etanol e terapia com laser), assim como o monitoramento de crescimento do nódulo.

Algumas características do nódulo evidenciadas à US são associadas a um maior risco de malignidade, tais como hipocogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, fluxo sanguíneo intranodular aumentado visualizado ao Doppler, aumento do diâmetro antero-posterior em relação ao transversal em nódulos não palpáveis (29-32) e, especialmente, a detecção de adenomegalia regional. Entretanto, os achados ultrasonográficos não permitem distinguir lesões benignas e malignas (27).

**R5.** A ultra-sonografia cervical deverá ser realizada em todos os pacientes com um ou mais nódulos tireoidianos (recomendação B).

#### **Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia com emissão de positrons (PET)**

Avaliações através da TC ou RNM não permitem diferenciar lesões benignas de malignas e são exames raramente indicados na avaliação do nódulo tireoidiano. São úteis na avaliação de bólios mergulhantes e na avaliação de compressão traqueal (33). A avaliação do metabolismo da glicose com PET-scan utilizando a fluoro deoxiglicose-18F (*Positron Emission Tomography*-Fluoro-deoxiglicose) pode ajudar a distinguir lesões benignas das malignas (34), mas trata-se de método pouco acessível devido às dificuldades técnicas e ao elevado custo. Além do mais, essa sofisticada técnica não dispensa a PAAF.

**R6.** A TC, a RNM e a tomografia com emissão de positrons (PET scan) são raramente necessárias na avaliação da doença nodular tireoidiana (recomendação E)

#### **Mapeamento com isótopos**

O mapeamento com radionuclídeos de nódulos tireoidianos é importante para indicar se o nódulo é hiperfuncionante (quente). O nódulo hiperfuncionante com ou sem supressão extranodular é quase sempre benigno, enquanto que o nódulo não funcionante,

que representa 90% dos nódulos, tem risco de 10% de ser maligno. O mapeamento poderá ser realizado com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{123}\text{I}$ ) e pertecnato de Tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Radioisótopos iodados são captados e organizados pela glândula, sendo preferidos para realizar o exame, uma vez que 3 a 8% dos nódulos que parecem ser funcionantes ao mapeamento com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  não o são quando mapeados com iodo radioativo (35). Além da indicação para a detecção de nódulos hiperfuncionantes, o mapeamento está indicado na determinação do status funcional de um nódulo cuja PAAF foi consistente com o diagnóstico de neoplasia folicular, objetivando a detecção de um nódulo quente (provável adenoma folicular), bem como na diferenciação dos nódulos, em um bócio multinodular.

**R7.** A cintilografia tireoidiana está indicada na suspeita de nódulo funcionante (TSH subnormal). (recomendação A)

#### **QUAL O PAPEL DA PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA?**

A PAAF é o método mais acurado disponível no momento para distinguir nódulos benignos dos malignos (4). Entretanto, requer experiência do médico que realiza o procedimento, assim como do citopatologista que interpreta o material aspirado. É um procedimento fácil, seguro, tem baixo custo, e praticamente não apresenta riscos de complicações sérias. O resumo dos procedimentos sugeridos na avaliação inicial do nódulo tireoidiano está representado no fluxograma diagnóstico (figura 1).

**R8.** A PAAF deve ser realizada em todos os nódulos > 1 cm ou com características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade ou história clínica de risco, exceto quando há suspeita de nódulo funcionante (recomendação A).

Os resultados da PAAF são classificados em 4 categorias: benigna, maligna, suspeita de malignidade (neoplasia folicular ou de Hürthle) ou não-diagnóstica. Pouca experiência do operador, grande vascularidade, componente cístico do nódulo e critérios utilizados na adequação da amostra são alguns dos fatores que contribuem para amostras inadequadas (13). A repetição da PAAF com o auxílio da ultra-sonografia provavelmente resultará em amostras adequadas (36). Se a reaspiração não obtiver sucesso, a retirada cirúrgica do nódulo deverá ser considerada, principalmente se a lesão for maior que 4 cm, sólida ou apresentar outros critérios de malignidade (37).

Amostras compatíveis com o diagnóstico de lesão folicular ou neoplasia folicular ou de Hürthle representam



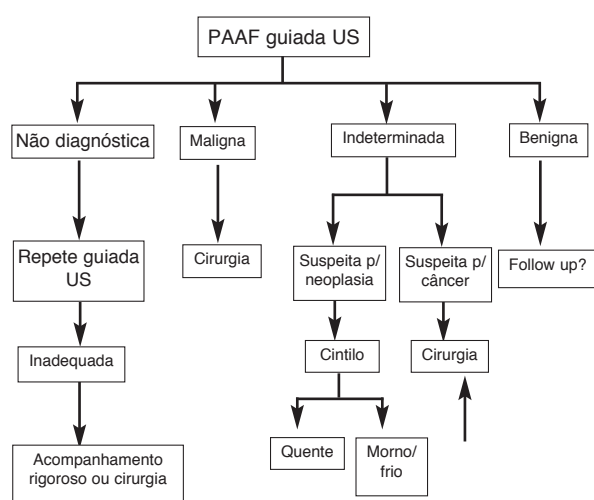
15 a 30% dos resultados das PAAF (38). Nestes casos, o mapeamento com iodo radioativo deve ser considerado. Caso não se documente um nódulo quente, a cirurgia deve ser cogitada. A lobectomia pode ser a opção nos nódulos solitários < 4 cm, no entanto a tireoidectomia total deve ser considerada quando nos nódulos > 4 cm, bilaterais, ou com alto risco de malignidade. Nas citologias benignas, nenhum outro estudo diagnóstico é recomendado no momento, exceto o exame ultra-sonográfico, caso se opte pelo acompanhamento. Quando a citologia mostra resultado sugestivo de malignidade, a tireoidectomia total é recomendada. O fluxograma apresentado da figura 2 resume as condutas sugeridas de acordo com o resultado da PAAF.

**R9.** Resultados citológicos compatíveis com lesão folicular ou neoplasia folicular ou de Hürthle e “frios” ao mapeamento com iodo a retirada cirúrgica deverá ser considerada. (recomendação B).

#### Em caso de PAAF negativa, é necessário repetir o procedimento?

A taxa de falso-negativos no exame citológico obtidos através da PAAF é de aproximadamente 5% (39-41). Essa taxa cai para algo em torno de 0,6% quando a amostra é retirada através de punção guiada por US (40). Desse modo, nenhum outro procedimento diagnóstico é indicado.

**R10.** Não é necessário repetir a PAAF quando o resultado da citologia é benigno (recomendação B).



**Figura 2.** Algoritmo para conduta em pacientes com citologia obtida através de punção aspirativa por agulha fina. A cirurgia está indicada em todo caso com citologia maligna e suspeita para câncer desde que o nódulo não seja quente. Citologias repetidamente não-diagnósticas podem ser indicativas de cirurgia ou de acompanhamento rigoroso. Quando a citologia é benigna não há necessidade de repetir a punção.

#### QUAL AS DIFERENÇAS NO MANEJO DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS NA GRAVIDEZ OU NA INFÂNCIA?

**R11.** A avaliação inicial é similar em ambas as situações, exceto que a cintilografia é formalmente contraindicada na gravidez (recomendação B).

**R12.** Na gravidez, a PAAF deve ser realizada se a paciente apresenta eutireoidismo ou hipotireoidismo, mas se o TSH estiver suprimido, deve-se aguardar até o final da gestação para realização da cintilografia (recomendação A).

**R13.** Em mulheres grávidas, se a PAAF for positiva para malignidade, pode-se aguardar o término da gestação para a intervenção cirúrgica, visto que dados retrospectivos indicam que atrasos no tratamento (< 1 ano) não parecem interferir no prognóstico (42) e o comportamento biológico do tumor não parece ser diferente na gravidez (43). No entanto, se o nódulo apresentar crescimento rápido, a cirurgia deve ser indicada, preferencialmente no segundo trimestre (recomendação B).

#### EXISTE INDICAÇÃO PARA O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO MANEJO DO NÓDULO TIREOIDIANO?

Dados de diferentes estudos sugerem que o uso da levotiroxina possa ter efeito supressor no crescimento do nódulo em populações com deficiência ou baixa ingestão de iodo (44-46). Entretanto, os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, causando a longo prazo o aumento da incidência de fibrilação auricular, e no sistema ósseo, promovendo osteoporose, principalmente em mulheres menopausadas, colocam sérias restrições ao seu uso (47-49).

**R14.** Os autores não recomendam o tratamento supressivo com levotiroxina na doença nodular benigna da tireóide (recomendação F).

#### COMO DEVE SER O SEGUIMENTO DOS NÓDULOS COM CITOLOGIA BENIGNA?

Como já mencionado, existe uma pequena taxa de falso-negativos na PAAF, especialmente se a mesma não foi realizada através da US (39-41). Desse modo, consideramos que os pacientes com nódulos com citologia benigna devam ser seguidos a intervalos regulares, que podem ser ampliados com o passar o tempo.

**R15.** Seguimento clínico se nódulo palpável ou US seriado 12–18 m após PAAF inicial. Se o tamanho do nódulo permanecer estável, o intervalo pode aumentar (recomendação B).

**R16.** Repetir PAAF (guiada por US) se houver aumento do nódulo > 20% (recomendação B).

### **QUAL A CONDUTA NA AVALIAÇÃO DE NÓDULOS NO BÓCIO MULTINODULAR?**

Dados de diferentes estudos demonstram que o risco de malignidade é similar entre nódulos únicos e nódulos na glândula multinodular (10,28). As características ultrasonográficas sugestivas de malignidade (hipocogenicidade, presença de microcalcificações, hipervascularização intranodular) identificadas nos diversos nódulos devem ser utilizadas na definição sobre qual(is) nódulo(s) deverá(ão) ser punccionado(s). Se nenhum nódulo apresenta aspectos suspeito na US, o risco de malignidade é baixo e apenas o nódulo dominante deve ser aspirado.

**R17.** Os nódulos na glândula multinodular devem ser avaliados quando > 1,0 cm, de acordo com os critérios ultra-sonográficos de malignidade (recomendação B).

### **MANEJO DO PACIENTE COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE**

#### **Desafio do paciente que atendemos hoje**

O tipo de paciente com câncer da tireóide tem-se modificado substancialmente nos últimos anos. No Brasil, assim como no mundo todo, a popularização do uso da US e a facilidade de obtenção de citologia adequada através da PAAF guiada fizeram aumentar o diagnóstico de carcinomas bem diferenciados da tireóide de pequeno tamanho (6,15). Desse modo, carcinomas muitas vezes menores do que 1 cm de diâmetro são achados cada vez mais frequentes, diagnosticados muitas vezes de forma inesperada, através de US ou ao exame histopatológico da glândula operada devido a patologia benigna.

#### **Classificação de risco do paciente com câncer diferenciado de tireóide**

A classificação de risco é de fundamental importância para o planejamento cirúrgico e para definir a melhor proposta no acompanhamento do paciente com câncer diferenciado de tireóide. A classificação de risco é dinâmica e deve ser revista após a cirurgia e a cada retorno do paciente.

#### **Quais os exames que devem ser solicitados antes da cirurgia nos pacientes com diagnóstico de câncer de tireóide?**

A US pré-operatória, com PAAF das lesões suspeitas, tem-se mostrado útil, podendo revelar metástases linfonodais não palpáveis e, mais raramente, invasão traqueal e/ou de esôfago (50). Presença de lesões sugestivas de metástases na US indica a necessidade de uma dissecação cervical modificada (51), e o encontro de multicentricidade favorece a tireoidectomia total como terapia inicial em pacientes com nódulo palpável aparentemente único. É importante que a US cervical pré-operatória seja solicitada com a recomendação ao examinador da necessidade de uma busca minuciosa de linfonodos e de invasão tumoral.

A TC, RNM, esofagoscopia ou laringo-traqueoscopia não são recomendados de rotina, apenas quando existe suspeita clínica ou US de invasão extensa de estruturas adjacentes (52,53). O uso de contraste iodado nos métodos de imagem deve ser evitado ou a terapia com <sup>131</sup>I postergada por aproximadamente 3 meses (53,54).

Considerando que a lesão permanente do nervo recorrente laríngeo e o hipoparatiroidismo definitivo são incomuns em tireoidectomias realizadas por cirurgiões experientes, e que raramente pré-existem à cirurgia na forma assintomática, não recomendamos a realização rotineira da vídeo-laringoscopia ou dosagem sérica de cálcio no pré-operatório.

**R18.** US cervical deve ser solicitada na avaliação pré-operatória para avaliação de multicentricidade e presença de metástases linfonodais, mesmo em pacientes assintomáticos e sem linfonodomegalias palpáveis (recomendação B). Outros métodos de imagem, dosagens de cálcio e Tg não estão indicados de rotina (recomendação E).

### **ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RISCO PRÉ-CIRURGIA**

Vários estudos com grande número de pacientes mostram que a idade e o sexo são fatores prognósticos importantes (5,55-57). Outros fatores importantes em todas as classificações prognósticas são o tamanho do tumor inicial, o tipo histológico, e o acometimento extratireoidiano (5,55-57). Todos estes fatores podem ser avaliados ao exame pré-operatório e são importantes para ajudar no planejamento da melhor estratégia cirúrgica.

São considerados de baixo risco os indivíduos com menos de 45 anos de idade, do sexo feminino, sem história familiar de câncer da tireóide ou irra-

dição cervical, com tumores papilíferos menores de 2 cm de diâmetro, unifocais, longe da cápsula da glândula e sem infiltração linfonodal (tabela 3). Assim, um paciente com mais de 45 anos de idade do sexo masculino tem maior chance de evoluir mal, mesmo que a citologia da punção aspirativa tenha revelado um tumor papilífero clássico.

### Qual o tipo de cirurgia indicada?

A tireoidectomia total ou quase total é o tratamento recomendado para todos os tipos de tumores tireoidianos (7,8,58-61). Entretanto, a *American Thyroid Association*, assim como a *European Thyroid Cancer Task Force*, admite apenas lobectomia para pacientes com tumores papilíferos menores de que 1 cm, únicos e isolados, sem acometimento linfonodal, considerados pacientes de muito baixo risco (7,8). Embora o risco aumente estatisticamente em tumores papilíferos acima de 1 cm e em foliculares acima de 4 cm, pequenos tumores também podem produzir metástases e o risco atribuído a cada fator preditivo é relativamente pequeno quando considerado isoladamente (57).

Acreditamos que a tireoidectomia total é, neste momento, a melhor opção para todos os pacientes, independentemente do tamanho do inicial do tumor, pois, atualmente, nenhum fator clínico, cirúrgico, anátomo-patológico, laboratorial ou molecular é capaz de prever com segurança o comportamento do tumor. Embora o microcarcinoma papilífero tenha um excelente prognóstico (mortalidade ~1%), a chance de metástases a distancia alcança 2,5% e a recorrência linfonodal, 5% (62). A tireoidectomia total no momento do diagnóstico elimina a necessidade de eventual reintervenção cirúrgica (para totalização) no caso de identificação de linfonodos comprometidos ou tipo histológico associado a comportamento mais agressivo no exame histológico. Além disso, a tireoidectomia total possibilita o seguimento do paciente através da dosagem sérica da Tg, como veremos adiante.

Recente publicação de consenso de conduta para a região da Ásia, região do Pacífico, sugere que a escolha entre lobectomia e tireoidectomia total deva levar em conta não apenas o risco do paciente avaliado

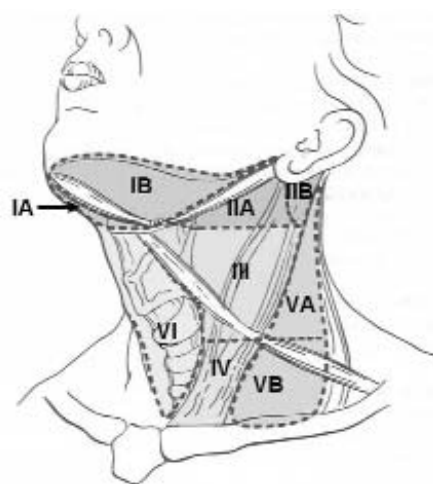
no pré-operatório, como a expertise do cirurgião e o risco decorrente de complicações, como lesão de nervo laríngeo recorrente, hipoparatiroidismo ou outras (63). Embora o Brasil seja um país de dimensões continentais e grande heterogeneidade na qualidade dos serviços médicos, acreditamos que a cirurgia de tireóide, à semelhança de outras cirurgias específicas, deva ser efetuada apenas por cirurgiões habilitados a tal procedimento. Os pacientes podem ser encaminhados para centros de atendimento que lhes proporcionem tratamento adequado, onde o que o risco de complicações cirúrgicas é muito baixo (64,65).

**R19.** A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico de escolha no tratamento do câncer diferenciado de tireóide (recomendação A).

### É necessária a dissecação profilática de linfonodos do compartimento central e/ou ipsilateral?

Metástases linfonodais ao diagnóstico ocorrem em aproximadamente 20–90% dos pacientes com câncer papilífero, sendo ligeiramente menor nos outros tipos histológicos (66,67). Como na maioria dos casos, o exame físico não revela anormalidades (68), deve ser solicitada a US cervical. Se a US sugerir acometimento linfonodal, o paciente deverá ser submetido a tireoidectomia total e exploração linfonodal mesmo que tumor tenha menos de 1 cm de diâmetro, pois a ressecção total melhora o prognóstico (61).

Linfonodos do compartimento central (nível VI) (figura 3) são freqüentemente acometidos (66), e dissecação desses linfonodos deve ser considerada no carcinoma papilífero ou na suspeita de carcinoma de Hürthle. No entanto, nos pacientes com proposta de radioiodoterapia pós-tireoidectomia, a dissecação profi-



**Figura 3.** Desenho representativo dos diferentes níveis e subníveis dos linfonodos cervicais.

**Tabela 3.** Fatores pré-operatórios associados ao baixo risco no paciente com carcinoma diferenciado da tireóide.

Sexo	Feminino
Idade	20 a 45 anos
Tamanho a US	< 2 cm
Multicentricidade a US	ausente
Posição a US	longe de cápsula glandular
Linfonodos à US	não comprometidos

lática dos linfonodos do nível VI, na ausência de linfonodos suspeitos detectados na US cervical pré-operatória ou durante a cirurgia, pode ser dispensada (62,69). Como discutiremos a seguir, a terapia com <sup>131</sup>I é recomendada à maioria dos pacientes com câncer diferenciado, com exceção daqueles de muito baixo risco. Nestes casos, especificamente, a dissecação profilática não melhora o prognóstico (70). Embora alguns estudos relatem baixa morbidade associada a esse procedimento (71,72), outros autores observam aumento do risco de hipoparatiroidismo transitório e definitivo (73), mesmo quando realizado por cirurgias experientes.

Os linfonodos do compartimento lateral (II-IV) (figura 3) e do triângulo posterior também podem ser sítios de metástases no câncer diferenciado de tireóide (66,74). No entanto, o impacto da remoção desses linfonodos é evidente apenas naqueles pacientes com doença clínica (51,67).

**R20.** A presença de suspeita de acometimento linfonodal, clínica ou US, indica exploração linfonodal intraoperatória (recomendação A).

**R21.** Nos pacientes que irão receber radioiodoterapia, a dissecação profilática de linfonodos do compartimento central (VI) não é recomendada (recomendação C).

**R22.** A dissecação dos linfonodos laterais (II-IV) e do triângulo posterior é recomendada em pacientes com metástases diagnosticadas por exame citológico, Tg no aspirado ou com alta suspeita na US (recomendação B).

## AVALIAÇÃO DE RISCO APÓS A CIRURGIA

Os exames intra-operatório e anátomo-patológico são fundamentais para a definição de risco após a cirurgia.

Chamamos de pacientes de baixo risco os que possuem carcinomas diferenciados pequenos (< 2 cm de diâmetro), intralobares, unifocais e centrais, sem invasão da cápsula glandular, sem qualquer evidência de invasão linfonodal e com tipo histológico não associado a comportamento agressivo (abaixo). Excluímos as crianças e adolescentes cuja classificação de risco provavelmente deve ser particularizada pois, apesar de apresentarem com grande frequência acometimento extratireoidiano, apresentam excelente evolução a longo prazo (75).

Alguns subtipos tumorais, como os tumores de Hürthle, de células altas, colunares, esclerose difusa e variante insular evoluem de forma mais agressiva (61). Também indica pior prognóstico o encontro de atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular, isto é, baixo grau de diferenciação histológica.

A importância do acometimento linfonodal no risco do paciente é bastante controversa. No entanto, a opinião predominante é de que metástases linfonodais aumentam o risco de recorrência local e a mortalidade, especialmente em pacientes acima de 45 anos, quando bilaterais ou mediastinais e quando o linfonodo é fixo, com invasão da cápsula do linfonodo (76).

### Como deve ser o estadiamento dos pacientes após a cirurgia?

Atualmente, é consenso a necessidade de padronização do sistema de estadiamento e prognóstico e o sistema TNM é o mais aceito e usado, ainda que pequenas adaptações possam ser feitas nos atuais *diretrizes* (8). Baseado no exame anátomo-patológico e na descrição cirúrgica (77), recomenda-se a estratificação dos pacientes conforme a tabela 5.

**R23.** O estadiamento da paciente deve ser de acordo com sistema TNM (recomendação B).

**Tabela 4.** Parâmetros utilizados na classificação TNM para câncer da tireóide.

T (TUMOR)	N (METÁSTASES LINFONODAIS)	M (METÁSTASES DISTANTES)
<b>T1</b> ≤ 2 cm (T1a ≤ 1 cm T1b 1-2 cm)	<b>N0</b> ausentes	<b>M0</b> ausentes
<b>T2</b> 2-4 cm	<b>N1a</b> metástases no nível VI	<b>M1</b> metástases distantes
<b>T3</b> > 4 cm limitado à tireóide ou com invasão extra-tireoidiana mínima	<b>N1b</b> metástases cervicais (laterais) ou em mediastino superior	
<b>T4a</b> invasão de subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou recorrente laríngeo		
<b>T4b</b> invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais		
<b>Tx</b> tamanho desconhecido sem invasão extra-tireoidiana	<b>Nx</b> linfonodos não avaliados	<b>Mx</b> não avaliado



**Tabela 5.** Estratificação de risco pós-operatório dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide baseada na ressecção tumoral e nas características do tumor definidas pela classificação do TNM.

Risco / Fator Prognóstico	T	N	M	Ressecção tumoral
Muito baixo risco	T1a ou T1b, único	N0	M0	completa
Baixo risco	T1 multifocal ou T2	N0	M0	completa
Alto risco	T3 ou T4	N1	M1	incompleta

### Quando indicar a ablação tireoidiana/terapia com <sup>131</sup>I após a tireoidectomia total?

Em casos com ressecção tumoral incompleta, metástases clinicamente detectáveis, ou com alto risco de recidiva, mesmo que a cirurgia tenha sido aparentemente curativa, a radioiodoterapia está indicada (81). Nos pacientes com pequenos (< 2,0 cm) tumores intra-tireoidianos, a terapia com <sup>131</sup>I aparentemente não modifica o prognóstico, sendo indicada apenas naqueles pacientes que apresentarem Tg na vigência de terapia com T4 elevada (Tg[T4]) e/ou US cervical com metástases em linfonodos 3 a 6 meses após a tireoidectomia (78-80). Em pacientes de baixo risco, a indicação é controversa, devido aos dados divergentes da literatura, variando de nenhum impacto nas recidivas (82) até redução na mortalidade (78). Apesar de limitações nos estudos selecionados, uma recente meta-análise mostrou benefício do radioiodo na redução de recidivas (83).

Outro aspecto favorável à ablação tireoidiana com <sup>131</sup>I refere-se à melhora da especificidade da Tg sérica e à possibilidade de detecção precoce de metástases através da PCI pós-dose (84). Por outro lado, o radioiodo tem sido associado a complicações como alterações transitórias da função gonadal (85,86), menopausa precoce (87), dano permanente às glândulas salivares e conjuntivite recorrente (88), além do risco potencial de um novo câncer (89). Todos estes aspectos devem ser considerados na definição da terapia adjuvante com <sup>131</sup>I após a cirurgia.

**R24.** A terapia com <sup>131</sup>I está indicada em todos pacientes submetidos à tireoidectomia total, exceto nos casos de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa) (recomendação B).

### Como deve ser realizado o preparo para a ablação tireoidiana/terapia com <sup>131</sup>I?

Níveis de TSH > 30 mUI/l otimizam a captação do <sup>131</sup>I pelas células tireoidianas normais e/ou tumorais diferenciadas, aumentando a chance de sucesso da ablação, e são geralmente obtidos após 3-4 semanas sem levotiroxina (L-T4) em pacientes tireoidectomizados. Em pacientes com baixo risco, ou seja,

quando o objetivo é apenas a ablação tireoidiana, existe a opção do uso do TSH recombinante (rhTSH) (90,91), que deve ser administrado seguindo o mesmo protocolo usado para testes diagnósticos (Tg e PCI) (92). A utilização do rhTSH também deve ser considerada em pacientes com co-morbidades nas quais o hipotireoidismo prolongado pode agravar o quadro, como por exemplo doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica, doenças cerebrais isquêmicas ou depressão severa, ou ainda nos indivíduos com hipopituitarismo e incapacidade de elevação suficiente do TSH endógeno.

**R25.** O hipotireoidismo é o preparo de escolha em pacientes de alto risco, reservando-se o rhTSH àqueles com co-morbidades nas quais o hipotireoidismo pode agravar o quadro ou àqueles com incapacidade de elevação suficiente do TSH endógeno (recomendação B).

**R26.** Mulheres em idade fértil devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente (dosagem de β-HCG) para excluir gravidez antes da administração do <sup>131</sup>I. A gravidez e a amamentação são contra-indicações absolutas à terapia ablativa (recomendação B).

### É necessária introduzir a dieta pobre em iodo antes do tratamento com <sup>131</sup>I?

Nas últimas décadas, a dieta pobre em iodo (DPI) (30 a 50 µg/dia durante 7-14 dias) vem sendo utilizada antes da terapia com <sup>131</sup>I (93). Diversos estudos têm demonstrado uma relação inversa entre a captação de radioiodo pela glândula e o consumo de iodo através da dieta (93). Em teoria, esse aumento na captação de <sup>131</sup>I aumentaria a taxa de ablação. Entretanto, a eficácia da DPI na taxa de ablação de tecido remanescente tireoidiano ou de tecido metastático no câncer de tireóide ainda não foi demonstrada de forma convincente. Os estudos são poucos e sem acompanhamento em longo prazo (95-97). O tempo de dieta, a forma de orientação e o conteúdo da DPI são bastante variáveis nos estudos, assim como a forma de avaliar a eficácia do tratamento com radioiodo.

No Brasil, o consumo de iodo é bastante variável de região para região (< 100 até 500

mcg/iodo/dia) (98,99). As principais fontes alimentícias de iodo são o sal de cozinha iodado, peixes marinhos, algas, crustáceos, moluscos do mar, lentilha, laticínios, ovos, pães feito com iodato, aspargos, alho, cogumelos (tabela 6).

**R27.** Apesar de ter benefício ainda controverso, a dieta restrita em iodo deve ser prescrita com base em seu potencial efeito positivo e baixo custo (recomendação B).

**Quando deve ser iniciada a reposição com a L-T4?**

A terapia supressiva com L-T4 está associada a menor chance de progressão da doença em pacientes de alto risco (100) e uma meta-análise confirmou a redução do risco de eventos clínicos adversos com a supressão do TSH (101). Em pacientes de muito baixo risco, como não há indicação do <sup>131</sup>I, a reposição de L-T4 deve ser iniciada imediatamente no pós-operatório. Para os demais, havendo a perspectiva desta terapia no prazo máximo de 4–6 semanas, o paciente pode ser mantido sem L-T4. No entanto, se a previsão superar

este intervalo, a reposição de L-T4 deve ser iniciada após a cirurgia e posteriormente suspensa, para evitar o hipotireoidismo prolongado. Nos casos nos quais for utilizado o rhTSH, deve-se iniciar a reposição precocemente no pós-operatório.

**R28.** A terapia com L-T4 deve ser iniciada o mais precocemente possível (recomendação A).

**Qual atividade de <sup>131</sup>I deve ser administrada na ablação dos restos tireoidianos?**

Ainda não existe consenso sobre qual seria a dose de <sup>131</sup>I ideal no tratamento do câncer de tireóide. Uma radiação de 300 Gy é necessária para promover a ablação completa de remanescentes tireoidianos, sendo possível alcançá-la com a administração de 30 mCi quando o tecido pós-cirúrgico é inferior a 2 g (102). Outros estudos, usando a captação de <sup>131</sup>I em leito tireoidiano para medida do tecido residual, confirmam que na presença de remanescentes discretos, 30 mCi é realmente eficaz (103), especialmente se captação for < 2% (104). Esta atividade, que dispensa internação, é interessante em casos sele-

**Tabela 6.** Alimentos permitidos e não permitidos na dieta pobre em iodo recomendada no preparo de pacientes que se submetem à terapia com <sup>131</sup>I.

	<b>NÃO PERMITIDO</b>	<b>PERMITIDO</b>
SAL	Sal iodado, salgadinho, batata frita industrializada	Sal não iodado
PEIXES	Peixes, frutos do mar, camarão, ostras, algas	Peixes de água doce (ex: pintado, truta, salmão)
LATICÍNIOS	Leite, sorvete, queijo, requeijão, iogurte, leite de soja, tofu	Leite em pó desnatado e margarina sem sal
CARNES	Carne defumada, carne de sol, caldo de carne, presunto, embutidos, bacon,	Carnes frescas (de aves, porco e boi) salsicha, chucrute
MOLHOS	Gema de ovo, maionese, molho de soja	Clara de ovo, temperos, óleo, azeite e vinagre
OVOS		
FRUTAS	Frutas enlatadas ou em calda, frutas secas salgadas	Frutas frescas e sucos, Frutas secas sem sal (amendoim, nozes, castanhas)
VEGETAIS	Enlatados (azeitonas, pickles, cogumelos etc.), agrião, aipo, couve de bruxelas, feijão, batata chips,	Alface, batata sem casca, beterraba, brócolis, cenoura, cebola, cogumelo fresco, couve, ervilha, espinafre, nabo, pepino, tomate, repolho
PÃES, MASSAS, CEREAIS E GRÃOS	Pães industrializados, pizza, cereais em caixas (sucrilhos, <i>corn flakes</i> , feijão vermelho, granola)	Pão caseiro, pão francês, bolacha integral ou <i>cream cracker</i> , macarrão e massas simples, arroz, aveia, cevada, farinha, feijão, milho e trigo
DOCES	Doces com gema de ovo, chocolate e leite, sorvetes, pudim	Açúcar, mel, geléia, balas (exceto balas vermelhas)
BEBIDAS	Café instantâneo solúvel, bebidas lácteas, leite em pó	Água, café de filtro, suco e refrigerantes, vinho

**Recomendações adicionais:**

- Não usar medicamentos e suplementos alimentares que contenham iodo
- Informar ao médico o uso de comprimidos, cápsulas ou remédios de cor vermelha
- Alimentos e bebidas com corante vermelho podem conter iodo. Ex. balas, Whisky
- Não usar cosméticos de coloração escura, batom, esmalte, tintura de cabelo etc.

cionados: pacientes de baixo risco, submetidos à tireoidectomia total e sabidamente com pequenos remanescentes. É interessante mencionar que uma recente meta-análise não evidenciou diferenças significativas entre administração de 30 ou 100 mCi (105).

Atividades de 200 mCi ou mais, quando não se dispõe da dosimetria, exigem cautela, especialmente em idosos e pacientes com metástases pulmonares difusas, situações em que comumente se ultrapassa a atividade máxima tolerada (106). Alguns autores sugerem que, mesmo em pacientes com metástases distantes, a atividade administrada por vez não deve superar 100 mCi (107,108).

**R29.** Em pacientes de baixo risco, a dose recomendada é de 100 mCi, mas a dose de 30 mCi pode ser considerada quando os remanescentes tireoidianos forem < 2 g pela US ou captação < 2% no leito tireoidiano (dose traçadora 100 µCi de <sup>131</sup>I) (recomendação B).

**R30.** Em pacientes de alto risco, recomenda-se atividades de 100 ou 150 mCi de <sup>131</sup>I na ablação/terapia inicial. Nos casos com ressecção tumoral incompleta, uma atividade de 150 mCi é indicada. Doses de 200 mCi ou superiores ficariam restritas aos pacientes com metástases distantes (recomendação B).

#### Quais os exames que devem ser solicitados antes e imediatamente após a terapia ablativa?

A Tg dosada após a tireoidectomia total e imediatamente antes da ablação, com o TSH > 30 mUI/l, além de mostrar uma correlação direta com a presença de metástases e o resultado da PCI pós-dose (109), é considerada um fator prognóstico importante (109-111), independentemente de outras variáveis clássicas de risco. Em pacientes com Tg elevada após a terapia inicial, a comparação com a Tg dosada no momento da ablação é preditora da evolução em médio prazo (111,112).

**R31.** Dosagens séricas de Tg e do anticorpo anti-tireoglobulina (TgAc) devem ser solicitadas imediatamente antes da administração do <sup>131</sup>I (recomendação B).

#### Quais as recomendações quanto ao método de dosagem de tireoglobulina?

Apesar de sua grande utilidade no seguimento do câncer de tireóide, a dosagem sérica de Tg não é, no entanto, um exame de laboratório trivial (113,114). Uma série de limitações foram contornadas com a utilização dos métodos imunométricos de alta sensibilidade. No entanto, uma série de variáveis pode ainda interferir na determinação:

1. Sensibilidade funcional inadequada numa série de métodos disponíveis comercialmente, o que

limita a detecção de pequenas massas de tecido tireoidiano, especialmente quando o TSH está suprimido. A sensibilidade do teste deve ser de, pelo menos, 1 ng/mL;

2. Ausência de um padrão internacional, o que determina grande variabilidade entre os diversos métodos disponíveis;

3. Variação inter-ensaio acima do desejável, em especial, se levarmos em consideração o intervalo de tempo habitualmente utilizado entre a coleta de amostras no seguimento dos pacientes com carcinoma diferenciado (6 a 12 meses). Assim, os laboratórios devem guardar as amostras congeladas pelo prazo mínimo de 1 ano e quando da coleta de nova amostra, processar a antiga em paralelo, diminuindo, desta maneira, o erro inter-ensaio;

4. Possibilidade de efeito “gancho”, especialmente, em ensaios imunométricos, causando a obtenção de valores inapropriadamente baixos de Tg em pacientes com concentrações séricas muito elevadas de Tg. Os ensaios devem ser sempre realizados em duas etapas, com o intuito de evitar o efeito “gancho”;

5. Presença de TgAc no soro do paciente, o que pode determinar resultados falsamente baixos nos ensaios imunométricos. Desse modo, é obrigatória a pesquisa de TgAc no soro do paciente e, quando positivo, o laboratório deve alertar sobre a possibilidade de caso falso-negativo.

#### Quando deve ser realizada a PCI pré-dose?

A PCI pré-dose apresenta uma baixa sensibilidade para metástases, e sua realização pode implicar em risco de *stunning* (115), atraso no tratamento ablativo e aumento dos custos. Ao contrário, a PCI pós-dose, realizada aproveitando a mesma atividade e preparo da terapia, tem maior sensibilidade e é capaz de identificar metástases clínica e radiologicamente inaparentes (84).

**R32.** Em pacientes com dados anatomo-patológicos e cirúrgicos conhecidos, a PCI pré-dose não é recomendada (recomendação E).

**R33.** A PCI pós-administração do <sup>131</sup>I (5–7 dias) deve ser realizada em todos os pacientes submetidos à radioiodoterapia (recomendação B).

#### Qual a conduta em pacientes encaminhados sem descrição adequada da cirurgia inicial e/ou descrição anatomo-patológica insuficiente?

É importante avaliar a presença de remanescentes tireoidianos, presença de metástases e/ou doença persistente. A avaliação inicial deve incluir dosagem sérica de Tg[T4] e US cervical. Uma reintervenção cirúrgica é indicada na presença de grandes restos

tireoidianos (> 2 g) ou metástases linfonodais. Dose ablativa (se o paciente ainda não foi submetido à radioiodoterapia) ou terapêutica de 100 mCi de <sup>131</sup>I é recomendada se o US não revelar anormalidades e a Tg[T4] for elevada (> 1 ng/ml).

Se US cervical e Tg[T4] não sugerem doença persistente, deve-se obter uma Tg estimulada (dosada na vigência de níveis de TSH > 30 mUI/l), associada à PCI diagnóstica, indicando dose terapêutica de <sup>131</sup>I (100–200 mCi) se a Tg estimulada apresentar valores elevados (> 10 ng/ml) e/ou se a PCI for positiva (captação ectópica).

**R34.** Reintervenção cirúrgica é recomendada se remanescentes > 2 g (estimadas pela US) ou presença de linfonodos suspeitos (recomendação C).

**R35.** Dose terapêutica de <sup>131</sup>I deve ser administrada de acordo com a presença ou não de doença persistente e/ou metástases (recomendação C).

**Qual o nível de TSH indicado após a terapia inicial aos pacientes com carcinoma diferenciado?**

Como já mencionado, a terapia supressiva com L-T4 está associada a um melhor prognóstico em pacientes de alto risco (100,101). No entanto, esta terapia adjuvante está associada a um maior risco de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e a efeitos adversos cardíacos, especialmente fibrilação atrial em idosos (116). Os riscos da terapia supressiva podem ser minimizados mantendo níveis de T3 na faixa superior da normalidade, com avaliação inicial e acompanhamento cardiológico nos pacientes idosos ou com alguma cardiopatia e a densidade mineral

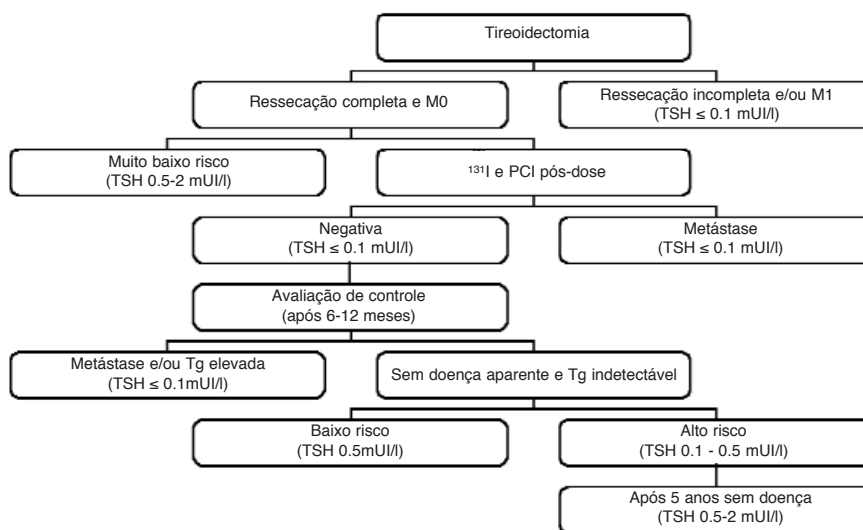
óssea deve ser avaliada em mulheres na menopausa (79). Os níveis de TSH recomendados estão apresentados na figura 4.

**R36.** O nível de supressão do TSH deve ser individualizado de acordo com a classificação de risco e efeitos adversos (recomendação B).

**Quais os exames que devem ser solicitados inicialmente na avaliação de controle após a terapia ablativa?**

Seis meses após a terapia com <sup>131</sup>I, recomenda-se a solicitação dosagens séricas da Tg[T4], TgAc e US cervical nos pacientes com PCI pós-dose sem captação ectópica. A maioria dos pacientes apresenta Tg[T4] ≤ 1 ng/ml e US negativo. Nesses casos, deve-se obter uma Tg estimulada 9–12 meses após a ablação. Aproximadamente 20% dos pacientes aparentemente sem doença e com níveis séricos de Tg[T4] < 1 ng/ml apresentam níveis positivos de Tg estimulada (> 2 ng/ml) (117), sendo que em um terço desses indivíduos pode ser identificada a lesão responsável pela doença persistente através de métodos de imagem (117-121).

Em pacientes considerados de baixo risco com TgAc negativo, a PCI diagnóstica não é recomendada, ficando reservada àqueles com Tg[T4] ≤ 1 ng/ml com TgAc positivo (122) ou de alto risco (121,123). A PCI deve ser realizada com <sup>123</sup>I ou 2 mCi de <sup>131</sup>I para evitar o *stunning* (115). Alguns autores sugerem que a dose traçadora de 5 mCi de <sup>131</sup>I pode ser utilizada caso a terapia com <sup>131</sup>I seja disponibilizada em 3 a 5 dias (124).



**Figura 4.** Algoritmo para administração de levotiroxina em pacientes submetidos a tireoidectomia por neoplasia tireoidiana de acordo com a avaliação de risco individual.



Níveis de TSH > 30 mUI/l, necessários para adequada estimulação da Tg e realização da PCI, são obtidos com a suspensão completa (3–4 semanas) ou parcial (6–8 semanas) de L-T4 (125) ou com administração do TSH recombinante (rhTSH) (92). Pelo custo elevado em nosso meio, o rhTSH fica restrito aos pacientes com contra-indicações clínicas ao hipotireoidismo ou incapacidade de elevação do TSH endógeno.

**R37.** Dosagens séricas de Tg[T4], TgAc e US cervical devem ser solicitadas 6 meses após ablação tireoidiana. Determinação da Tg estimulada é recomendada se avaliação anterior for negativa (9–12 meses) (recomendação B).

**R38.** A PCI diagnóstica é recomendada apenas em pacientes com presença de TgAc ou pacientes considerados de alto risco (recomendação B).

### Qual a investigação apropriada nos pacientes com tireoglobulina detectável e US negativa?

A pesquisa diagnóstica para identificação de doença persistente baseia-se nos métodos de imagem. A investigação inicial recomendada consiste no TC de tórax e mediastino (sem contraste iodado, já que pode existir a indicação de tratamento com <sup>131</sup>I em curto prazo). Se essas avaliações forem negativas, dependendo do nível da Tg[T4] e da classificação de risco do paciente, a propedêutica deve ser ampliada com PCI pós-dose (100 mCi <sup>131</sup>I), cintilografia de corpo inteiro com sestamibi ou, se disponível, FDG-PET (tomografia com emissão de positron com o análogo de glicose 18 fluorodeoxyglucose) (117).

Nos casos em que a Tg passa de indetectável para valores > 1 ng/ml após estímulo do TSH e que a investigação inicial não revela metástases, recomenda-se uma conduta expectante, se níveis inferiores a 10 ng/ml após suspensão de L-T4 ou 5 ng/ml após rhTSH, pois a maioria desses pacientes evolui com queda espontânea da Tg em longo prazo (112,119, 120,126) (recomendação B).

**R39.** TC de tórax e mediastino deve ser solicitada inicialmente. Caso essa avaliação seja negativa, está indicado prosseguir a investigação com PCI pós-dose empírica de <sup>131</sup>I, cintilografia com sestamibi ou FDG-PET nos pacientes considerados de alto risco ou naqueles com níveis séricos de Tg > 10 ng/ml (recomendação C).

### Qual o seguimento recomendado para os pacientes que não receberam terapia ablativa com <sup>131</sup>I?

**R40.** Nos pacientes não tratados com <sup>131</sup>I, recomenda-se a solicitação da Tg[T4], TgAc e US cervical

6 meses após a tireoidectomia (127). Pacientes que apresentam níveis séricos de Tg[T4] ≤ 1 ng/ml, TgAc e US negativos são considerados livres de doença, sendo dispensável a estimulação da Tg nestes casos (127) (recomendação B).

### Qual a abordagem na presença de linfonodomegalia cervical?

Na presença de linfadenomegalia detectada ao exame físico é indicada a realização de US cervical para caracterização dos linfonodos. Linfonodos ≥ 5 mm são considerados suspeitos se apresentarem microcalcificações ou degeneração cística ou, na ausência destes achados, se forem arredondados e não exibirem hilo ecogênico. Avaliação do fluxo, através do Doppler, revela hipervascularização periférica ou mista em linfonodo metastático (120,128). Uma possível limitação da US são os falso-positivos, visto que outras patologias ou neoplasias podem causar linfadenopatia (129). Neste sentido, a punção por agulha fina do linfonodo suspeito, sendo o material encaminhado ao citopatologista e o líquido obtido do lavado da agulha enviado para dosagem de Tg, ajudam a diminuir a taxa de intervenções desnecessárias (130-132).

**R41.** A linfadenomegalia cervical deve ser investigada através de US cervical, exame citológico de material obtido por PAAF e dosagem da Tg no aspirado (recomendação B).

### Qual o seguimento recomendado para os pacientes com tireoglobulina estimulada indetectável e livres de doença na primeira avaliação?

**R42.** Em pacientes de baixo risco com Tg estimulada indetectável, TgAc e US negativos, o risco de recidiva é < 1% em 10 anos (118,133). Desse modo, esses pacientes podem ter seguimento anual com exame clínico, dosagens séricas da Tg[T4] e TgAc (118,133) (recomendação A). Eventualmente, pode ser incluída a US cervical na avaliação anual (recomendação C).

**R43.** Nos indivíduos de alto risco com Tg estimulada indetectável, TgAc, US cervical e PCI negativos, o risco de recidiva é de cerca de 3% em 10 anos (125,134). O seguimento recomendado nos primeiros 5 anos consiste de exame clínico, Tg[T4], TgAc e US cervical. O TSH deve ser mantido suprimido, com valores entre 0,1 e 0,3 mUI/l. Após 5 anos livre de doença, o seguimento passa a ser o mesmo recomendado para os baixo risco (recomendação B).

**R44.** Nos casos com TgAc positivo, Tg estimulada indetectável, US e PCI negativos, exame clínico, Tg[T4], TgAc e US são recomendados anual-

mente. Caso ocorra aumento dos títulos de TgAc, a Tg[T4] torne-se detectável, ou a US revele anormalidades, deve-se considerar a possibilidade de recidiva e complementar a investigação com outros métodos como TC de tórax e mediastino ou PCI pós-dose de <sup>131</sup>I (126). Por outro lado, o desaparecimento dos TgAc, mantendo-se a Tg[T4] indetectável e US negativa indica remissão (135,136) (recomendação B).

### **Como deve ser o acompanhamento de pacientes com tireoglobulina elevada sem doença aparente?**

**R45.** Se a propedêutica inicial não revelar doença aparente, um seguimento com dosagem sérica de Tg[T4], TgAc e US cervical, mantendo o TSH  $\leq$  0,1 mUI/l é recomendado até uma nova estimulação da Tg, após 1 ou 2 anos. Nos casos em que ocorre incremento da Tg, a investigação deve ser ampliada (TC de tórax e mediastino, FDG-PET, PCI com sestamibi ou PCI pós-dose empírica de <sup>131</sup>I) e metástases provavelmente serão detectadas (112, 119,120). Se a nova Tg permanece detectável, mas estável ou em queda, não há necessidade de métodos adicionais, e a evolução para remissão é o mais provável (112,119). Finalmente, os pacientes que apresentarem Tg estimulada indetectável passam a ser seguidos como o baixo risco (recomendação B).

## **DOENÇA METASTÁTICA**

### **Qual a melhor conduta em doença metastática loco-regional?**

Cinco a 20% dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide apresentam recorrências locais ou regionais, o que corresponde a cerca de 2 vezes a frequência de metástases a distância (78,79). No entanto, a importância da presença de metástases linfonodais no prognóstico é discutível (137). Metástases linfonodais detectadas no seguimento inicial devem ser interpretadas mais provavelmente como doença persistente. A combinação da US cervical e da Tg sérica tem um papel central na detecção da persistência ou recorrência cervical (138). O tratamento mais indicado para doença loco-regional é a excisão cirúrgica, especialmente na ausência de metástases a distância, sendo que aproximadamente 30–50% dos pacientes ficam curados a curto prazo (139). A maioria dos cirurgiões recomenda a exploração ipsilateral completa do compartimento envolvido com persistência/ recorrência do câncer, poupando as estruturas vitais (140-142), em função das metástases linfonodais serem comumente

mais extensas do que o sugerido pelas imagens. Pacientes com ausência de captação de <sup>131</sup>I fora do leito tireoidiano na PCI pós-dose terapêutica e níveis da Tg estimulada indetectáveis apresentam um baixo risco de recorrência de linfonodos cervicais (79). Para tumores que invadem o trato aéreo e/ou digestivo superior, deve-se recomendar cirurgia agressiva com retirada mais completa possível da lesão, procurando preservar a função. A cirurgia pode incluir ressecção traqueal com anastomose ou esofagofaringectomia (139).

**R46.** Em pacientes com recidivas loco-regionais, deve ser recomendado o tratamento cirúrgico, com exploração e dissecação cuidadosa dos compartimentos com metástases presentes. Quando a ressecção cirúrgica não for completa e a lesão for <sup>131</sup>I-captante, o paciente deve ser submetido a uma dose terapêutica de <sup>131</sup>I (recomendação A).

**R47.** Sempre que possível, do ponto de vista técnico, está indicada cirurgia agressiva para lesões que invadem trato aéreo e/ou digestivo superior, por cirurgiões habilitados para grandes cirurgias e reintervenções, em combinação com radioiodoterapia ou radioterapia externa, se a lesão não for iodo-captante (recomendação A).

## **METÁSTASES A DISTÂNCIA: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Pacientes com câncer diferenciado da tireóide com metástases a distância apresentam mortalidade e morbidades aumentadas (78). Entretanto, o impacto negativo depende do número, localização e tamanho das metástases, bem como a idade do paciente (143,144). Sempre que a metástase é cirurgicamente ressecável, este deve ser o procedimento de escolha. É desejável que o cirurgião tenha boa experiência em grandes intervenções e reintervenções. O procedimento deve ser agressivo, mas deve tentar preservar as funções orgânicas do paciente. Nesse sentido, se uma intervenção cirúrgica especificamente agressiva compromete o estado geral do paciente, sem objetivar a cura ou na presença de múltiplas metástases adicionais, a mesma deve ser questionada (145).

### **Qual a conduta em pacientes com metástases pulmonares?**

No caso de metástases pulmonares <sup>131</sup>I-captantes, usualmente micronodulares, o tratamento consiste em doses empíricas de 100 a 150 mCi de <sup>131</sup>I após suspensão do T4. A dose terapêutica deve ser repetida a cada 6 a 12 meses pelo prazo de dois anos, e depois

anualmente, desde que as lesões continuem  $^{131}\text{I}$ -captantes (138). As PCIs pós-dose terapêutica e os níveis séricos de Tg fornecem informações sobre a resposta ao tratamento. Nestas condições, as remissões costumam ocorrer com doses cumulativas de 600 mCi ou menos (138). Doses superiores a 600 mCi e evidências de baixa captação de  $^{131}\text{I}$  são fatores que devem ser questionados na avaliação dos benefícios da radioiodoterapia (138). O uso do lítio pode ser útil devido a aumento da retenção do  $^{131}\text{I}$  nas lesões metastáticas (146). Em geral, as metástases pulmonares progridem lentamente e os pacientes podem ser seguidos com dosagem sérica da Tg e TC, sendo mantidos sob supressão do TSH (147). Pneumonite actínica e fibrose são complicações muito raras (147). Os pacientes com macrometástases nodulares que sejam iodo-captantes devem ser tratados de forma semelhante. No entanto, como essas lesões freqüentemente não captam o  $^{131}\text{I}$ , outras alternativas terapêuticas devem ser consideradas, tais como exérese da(s) metástase(s), radioterapia externa paliativa para lesões intratorácicas sintomáticas e drenagem pleural ou pericárdica em derrames sintomáticos, ou tentativa de rediferenciação do tumor (148,149).

Em pacientes com Tg elevada ou com tendência de elevação, nos quais a PCI e outros métodos de imagem foram incapazes de localizar a doença metastática, o uso empírico de doses de  $^{131}\text{I}$  entre 100 e 150 mCi pode identificar e tratar focos metastáticos previamente não detectáveis em aproximadamente 50% dos casos (8,150-152). Em metástases não iodo-captantes, mesmo com uso de doses terapêuticas empíricas, a utilização do PET-FDG ou o sestamibi está indicada na tentativa de localização da lesão (153). O estímulo com TSH endógeno ou rhTSH pode aumentar sensibilidade e especificidade do PET-FDG (154,155). Estes pacientes não se beneficiam de radioiodoterapia e doses adicionais devem ser evitadas (156). Em uma grande percentagem de pacientes com micrometástases pulmonares, a evolução da doença é muito lenta, freqüentemente sem alterações à TC (138). Esses pacientes podem ser mantidos sob observação, com TSH suprimido ( $< 0,1$  mU/L). Quimioterapia tradicional não tem se mostrado de utilidade nos pacientes com lesões não  $^{131}\text{I}$ -captantes e não acessíveis cirurgicamente (157).

**R48.** Pacientes com metástases pulmonares micronodulares ou macronodulares iodo-captantes devem receber dose terapêutica de 100 a 150 ou 100 a 300 mCi de  $^{131}\text{I}$ , respectivamente, a cada 6 meses durante 2 anos e depois anualmente. A maioria das remissões ocorre com doses cumulativas de até 600 mCi. Acima desta dose, os benefícios devem ser con-

frontados com os potenciais efeitos colaterais (recomendação A).

**R49.** Um grande número de pacientes com metástases pulmonares micronodulares tem boa evolução, se mantidos com TSH suprimido ( $< 0,1$  mU/L), e podem ser acompanhados de forma conservadora. Em outros pacientes, a evolução é mais agressiva e outras formas de tratamento, tais como ressecção cirúrgica, radioterapia externa como paliativo para lesões sintomáticas ou ablação endobrônquica com laser devem ser consideradas (recomendação B).

**R50.** Em pacientes com lesões metastáticas não identificáveis, após doses empíricas de 100 a 150 mCi de  $^{131}\text{I}$  deve-se considerar o uso do PET-FDG ou sestamibi (especialmente em pacientes com Tg[T4]  $> 10$  ng/ml) para tentar localizar o foco metastático, possibilitando que outras estratégias terapêuticas sejam consideradas (recomendação B).

### Qual a conduta em pacientes com metástases ósseas?

Metástases ósseas podem ser a primeira manifestação do câncer diferenciado de tireóide (158). A sobrevida do paciente com metástase(s) óssea(s) é geralmente reduzida devido às dificuldades terapêuticas enfrentadas em função da localização e da extensão da(s) lesão(ões) que, freqüentemente, não captam  $^{131}\text{I}$ . Não é incomum o paciente desenvolver fraturas patológicas que, particularmente em vértebras, podem levar a quadros neurológicos graves, com dor incapacitante ou quadros de paraplegia (159). Quando a metástase óssea é isolada, a ressecção cirúrgica completa da lesão melhora significativamente o prognóstico de sobrevida (160). Do mesmo modo, a lesão óssea iodo-captante também está associada a uma sobrevida maior (143). A dose terapêutica empírica de  $^{131}\text{I}$  recomendada varia entre 150 e 300 mCi. Em lesões ósseas localizadas em regiões mais críticas, perto de estruturas nervosas, o edema decorrente da captação do  $^{131}\text{I}$  pode produzir compressão nervosa com dor ou incapacidade funcional importante (158). Nesses casos ou em lesões não iodo-captantes, a radioterapia externa com uso concomitante de corticosteróides deve ser considerada (159). Outros procedimentos locais, como embolização intra-arterial, infusões periódicas de pamidronato ou zoledronato ou injeções de cimento, podem ser úteis (161,162).

**R51.** Metástases ósseas devem ser tratadas cirurgicamente, sempre que possível. O tratamento da lesão óssea iodo-captante, ressecável cirurgicamente ou não, deve incluir a utilização de doses empíricas de  $^{131}\text{I}$  entre 150 e 300 mCi, que melhoram a qualidade

e sobrevida do paciente. Outros procedimentos terapêuticos como radioterapia externa, associada com corticóide, devem ser considerados na metástase óssea não ressectável cirurgicamente e iodo-captante localizadas em sítios críticos, com potencial de expansão tumoral induzida pelo TSH e/ou radiação e nas lesões metastáticas dolorosas (recomendação B).

#### **Qual a conduta em metástases cerebrais?**

Metástases cerebrais são complicações raras no câncer diferenciado da tireóide, sendo mais frequentes em pacientes idosos com doença avançada. Podem, no entanto, ser a primeira manifestação ou a primeira metástase no curso do câncer da tireóide (163,164). Exames de imagem como TC sem contraste ou, preferencialmente, RNM com gadolínio de crânio, costumam revelar de forma clara a localização e a extensão da lesão. Frequentemente uma biópsia é necessária para confirmar ser uma metástase do câncer da tireóide (165). O tratamento inicial deve ser cirúrgico, visando a ressecção completa da metástase, que se acompanha de uma maior sobrevida do paciente (163,165). As lesões usualmente não captam  $^{131}\text{I}$  e o tratamento deve incluir a radioterapia externa.

**R52.** A primeira opção terapêutica em metástase cerebral é a ressecção cirúrgica completa da lesão. Como frequentemente a lesão não é  $^{131}\text{I}$ -captante, na impossibilidade cirúrgica, deve-se indicar a radioterapia externa (recomendação B).

#### **Qual o papel da quimioterapia convencional no tratamento do câncer diferenciado da tireóide?**

Dados sobre possíveis efeitos da quimioterapia no câncer de tireóide metastático são limitados. Alguns estudos sugerem uma resposta parcial (doença estável) em cerca de 40% dos pacientes com a utilização de monoterapia com Doxorubicina (166,167). A utilização de mais de um agente parece não melhorar a resposta ao tratamento, com o inconveniente do aumento da toxicidade (168).

**R53.** A quimioterapia convencional não está indicada no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide (recomendação C).

#### **Qual o papel hoje do TSH recombinante no tratamento de metástases no câncer diferenciado de tireóide?**

O uso do rhTSH na doença metastática não está aprovado, embora existam evidências clínicas de boa resposta da radioiodoterapia pós-rhTSH, especialmente em crianças (159,169,170). Não existem estu-

dos randomizados comparando o tratamento de metástases com a suspensão do T4 *versus* uso do rhTSH, e os dados são insuficientes para recomendar o uso do rhTSH no tratamento de metástases. O rhTSH tem sido utilizado de forma não randomizada em casos isolados em pacientes que não atingem níveis satisfatórios de TSH ( $> 30,0 \text{ um/L}$ ), como portadores de hipopituitarismo ou em alguns pacientes idosos, no risco de aumento tumoral e compressão de estruturas nobres face ao estímulo prolongado do TSH e no risco de agravamento de co-morbidades pré-existent importantes (doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica, doenças cerebrais isquêmicas, depressão severa) ou baixa tolerância ao hipotireoidismo endógeno, confirmada por relatório médico (171-173).

**R54.** O rhTSH deve ser considerado em pacientes selecionados com co-morbidades subjacentes que tornam o hipotireoidismo endógeno de potencial risco, em pacientes incapazes de elevar o TSH endógeno ou naqueles nos quais o atraso no tratamento pode influenciar de modo significativo o prognóstico (recomendação C).

#### **Quais as complicações do uso terapêutico do $^{131}\text{I}$ ?**

##### *Efeitos agudos*

O iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) captado pela tireóide por ação da proteína co-transportadora NIS (*Natrium Iodine Symporter*) apresenta um papel importante no tratamento do câncer diferenciado da tireóide. Tireoidite actínica com edema e desconforto pode ocorrer na ablação de grandes remanescentes, mas pode ser limitado com o uso de corticosteróides. Entretanto, como a proteína NIS é também expressa em outros tecidos como glândulas salivares, estômago e mama, o  $^{131}\text{I}$  também é captado nesses sítios após dose terapêutica, embora não seja organificado (174). Apesar de o tratamento com  $^{131}\text{I}$  ser relativamente seguro, existem riscos precoces e tardios que são dose-dependente. O  $^{131}\text{I}$  captado e concentrado pelas glândulas salivares é secretado na saliva e os danos ao parênquima salivar são dependentes da atividade do  $^{131}\text{I}$  utilizado (175). Usualmente se observa aumento de volume e dor envolvendo a parótida. Os sintomas podem se desenvolver imediatamente após a dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  e/ou meses mais tarde, e progredir em intensidade com o tempo. Além da sialoadenite, outras complicações incluem xerostomia, alterações do gosto, obstrução dos ductos nasolacrimais, aumento nas cáries, estomatite e candidíase. Amifostina foi recentemente sugerida como uma opção para evitar os efeitos radioativos (175). Recomenda-se massagem glandular,



agentes sialogogos, boa higiene oral e hidratação adequada (175). Outro estudo recente sugere que o uso de balas de limão deve ser evitado nas primeiras 24 horas após o uso do  $^{131}\text{I}$ , mas que elas podem diminuir a incidência de sialoadenite, disfunções do gosto, boca seca e xerostomia se usadas nos 5 dias consecutivos (excetuando as primeiras 24 horas) ao  $^{131}\text{I}$  (176). Agentes colinérgicos podem ser úteis na prevenção ao dano às glândulas salivares e eventualmente nas complicações crônicas como boca seca e cáries dentárias (175).

### Como manejar as complicações agudas da radioiodoterapia?

**R55.** A prevenção da sialoadenite pode envolver o uso de agentes sialogogos destinados a acelerar o trânsito do  $^{131}\text{I}$  pela glândula salivar. É recomendado o uso destes agentes 24 hs após o uso terapêutico do  $^{131}\text{I}$  no sentido de diminuir o índice de complicações. Na obstrução nasolacrimal, recomenda-se a correção cirúrgica (recomendação B).

#### *Efeitos crônicos*

Os efeitos crônicos associados ao uso do  $^{131}\text{I}$  no tratamento do CDT são difíceis de avaliar, uma vez que o número de pacientes com câncer diferenciado da tireóide tratados em cada centro é muito variável. Avaliações a longo prazo demonstram um risco pequeno de malignidades secundárias (osso, partes moles, câncer colo-retal, tumores salivares e leucemia), aparentemente dose-relacionadas (89). Mulheres de raça branca com câncer de tireóide parecem ter risco maior de câncer de mama, principalmente na pré-menopausa (177). Como ambos, o câncer de mama e de tireóide, são muito freqüentes em mulheres, não se pode excluir a possibilidade de algum viés de triagem ou outros fatores. Doses elevadas de  $^{131}\text{I}$  podem levar a alterações, normalmente transitórias, na contagem de hemácias e leucócitos (177).

Embora amenorréia transitória ou irregularidades menstruais sejam freqüentes em mulheres após dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$ , o risco de dano permanente aos ovários ou anormalidades congênitas no feto são iguais à população geral (178). Mulheres que receberam dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  devem evitar a gravidez nos 6 a 12 meses seguintes (179). Em adultos jovens com câncer diferenciado de tireóide tratados com  $^{131}\text{I}$ , tem-se observado hipospermia transitória (180), embora usualmente não apresentem alterações permanentes ao epitélio germinativo e risco de infertilidade (181). Doses cumulativas de  $^{131}\text{I}$ , entre 500 e 800 mCi, podem se acompanhar de azoospermia (85). Nestes casos, aconselha-se o armazenamento de esperma em banco apropriado.

### Quais as recomendações para pacientes que recebem doses elevadas de $^{131}\text{I}$ em relação aos efeitos crônicos?

**R56.** Não existem evidências da vantagem de um rastreamento ativo em relação a uma segunda neoplasia, sendo indicados os rastreamentos recomendados de acordo com a idade e sexo do paciente (recomendação B).

**R57.** Pacientes jovens do sexo masculino que necessitam de tratamento com doses elevadas de  $^{131}\text{I}$  devem ser alertados quanto ao risco de infertilidade.

## PERSPECTIVAS

### Novas drogas e ensaios clínicos

Cerca de 10 a 15% dos pacientes com câncer diferenciado de tireóide apresentam uma doença de caráter mais agressivo, com metástases a distância e sobrevida diminuída (78). Para esses pacientes, outros protocolos de tratamento devem ser buscados. À medida que se conhece melhor a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas, drogas estão sendo desenvolvidas para bloquear sítios específicos da sinalização celular. Como exemplo dessa nova classe de fármacos, podemos citar: a) inibidores da tirosina-quinase (182-184), RAS (185) e BRAF (186); b) inibidores da angiogênese, como os inibidores do fator de crescimento vascular endotelial – VEGF (183); c) moduladores do crescimento e da apoptose, como ativadores do PPAR, inibidores da ciclo-oxigenase-2, retinóides (148,187-189) e moduladores da resposta imunológica e a terapêutica gênica (190).

### Melhor entendimento dos riscos do $^{131}\text{I}$ a longo prazo

Pesquisas que procurem alternativas para minimizar os efeitos colaterais muito freqüentes do  $^{131}\text{I}$  sobre as glândulas salivares, evitando a sialoadenite e a xerostomia e o entendimento dos eventuais riscos de malignidades secundárias com o uso de doses repetidas de  $^{131}\text{I}$ .

### Significado clínico da persistência de níveis baixos de Tg estimulada

Ao passo que alguns pacientes apresentam uma queda espontânea dos níveis de Tg, outros permanecem com níveis estáveis ou em ascensão. O desafio é identificar precocemente quais pacientes não sofrerão alterações e aqueles que se beneficiariam de um tratamento agressivo da doença residual.

### Pequenos linfonodos cervicais metastáticos

As micrometástases linfonodais são extremamente comuns no câncer diferenciado de tireóide, especial-

mente no câncer papilífero, sendo que muitas vezes não é possível estabelecer a localização ou o número de linfonodos afetados antes ou mesmo durante a cirurgia. A maioria das recidivas do câncer diferenciado é cervical, com linfonodos que se tornam clinicamente relevantes ao aumentarem de tamanho. Aparelhos sensíveis de US podem detectar estas micrometástases.

### **O problema dos TgAc**

Nos pacientes com câncer diferenciado de tireóide, a incidência dos TgAc é maior que na população geral, em torno de 20 a 25%. Os TgAc interferem na dosagem de Tg, especialmente nos métodos imunométricos. No entanto, alguns autores sugerem que os mesmos devem ser utilizados no acompanhamento da doença (191). A otimização de ensaios para avaliar os níveis do RNA mensageiro da Tg em pacientes com TgAc ou desenvolvimento de novos ensaios para dosagem da Tg que não sofram interferência dos TgAc serão muito úteis no seguimento do câncer diferenciado de tireóide.

### **Novo ensaios da Tg**

A utilização de ensaios super-sensíveis da Tg (192) pode fornecer as mesmas informações que a Tg estimulada, fenômeno parecido que se observou no passado recente com a dosagem basal supersensível do TSH que substituiu a dosagem estimulada do TSH pelo TRH na maioria das situações.

## **MANEJO DO PACIENTE COM NÓDULO DA TIREÓIDE**

### **Quando avaliar o nódulo da tireóide?**

**R1.** Nódulos maiores que 1 cm devem ser sempre avaliados (recomendação A).

**R2.** Nódulos menores que 1 cm devem ser avaliados se apresentarem características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade (recomendação B).

### **Quais exames laboratoriais devem ser solicitados?**

**R3.** O TSH sérico deve ser solicitado na avaliação inicial do nódulo tireoidiano (recomendação C).

**R4.** Dosagens séricas de calcitonina (recomendação I) e tireoglobulina não devem ser solicitadas na avaliação inicial do nódulo tireoidiano (recomendação F).

### **Qual o papel dos exames de imagem na avaliação da doença nodular tireoidiana?**

**R5.** A ultra-sonografia cervical deverá ser realizada em todos os pacientes com um ou mais nódulos tireoidianos (recomendação B).

**R6.** A TC, a RNM e a tomografia com emissão de pósitrons (PET scan) são raramente necessárias na avaliação da doença nodular tireoidiana (recomendação E).

**R7.** A cintilografia tireoidiana está indicada na suspeita de nódulo funcionante (TSH subnormal) (recomendação A).

### **Qual o papel da punção aspirativa com agulha fina?**

**R8.** A PAAF deve ser indicada na avaliação de todos os nódulos, exceto quando suspeita de nódulo funcionante (recomendação A).

**R9.** Resultados citológicos compatíveis com lesão folicular ou neoplasia folicular ou de Hürthle e “frios” ao mapeamento com iodo a retirada cirúrgica deverá ser considerada (recomendação B).

### **Em caso de PAAF negativa, é necessário repetir o procedimento?**

**R10.** Não é necessário repetir a PAAF quando o resultado da citologia é benigno (recomendação B).

### **Quais as diferenças no manejo dos nódulos tireoidianos na gravidez ou na infância?**

**R11.** A avaliação inicial é similar em ambas as situações, exceto que a cintilografia é formalmente contra-indicada na gravidez (recomendação B).

**R12.** Na gravidez, a PAAF deve ser realizada se a paciente apresenta eutireoidismo ou hipotireoidismo, mas se o TSH estiver supresso, deve-se aguardar até o final da gestação para realização da cintilografia (recomendação A).

**R13.** Em mulheres grávidas, se a PAAF for positiva para malignidade pode ser indicada a cirurgia, especialmente se nódulo estiver crescendo rapidamente (< 24 meses de gestação). No entanto, se o tamanho é estável, pode se aguardar até o final da gravidez, visto que dados retrospectivos indicam que atrasos no tratamento (< 1 ano) não parecem interferir no prognóstico. O comportamento biológico do tumor não parece ser diferente na gravidez (recomendação B).

### **Existe indicação para o tratamento medicamentoso no manejo do nódulo tireoidiano?**

**R14.** Os autores não recomendam o tratamento supressivo com levotiroxina na doença nodular benigna da tireóide (recomendação F).

### **Como deve ser o follow-up dos nódulos com citologia benigna?**

**R15.** *Follow-up* clínico se nódulo palpável ou US seriado 12–18 m após PAAF inicial. Se o nódulo for “estável”, o intervalo pode aumentar (recomendação B).

**R16.** Repetir PAAF (guiada por US) se houver aumento do nódulo > 20% (recomendação B).

#### **Qual a conduta na avaliação de nódulos no bócio multinodular?**

**R17.** Os nódulos na glândula multinodular devem ser avaliados quando > 1,0 cm, de acordo com os critérios ultra-sonográficos de malignidade (recomendação B).

### **MANEJO DO PACIENTE COM CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE**

#### **Quais os exames que devem ser solicitados antes da cirurgia nos pacientes com diagnóstico de câncer de tireóide?**

**R18.** US cervical deve ser solicitado na avaliação pré-operatória para avaliação de multicentricidade e presença de metástases linfonodais, mesmo em pacientes assintomáticos e sem linfonomegalias palpáveis (recomendação B). Outros métodos de imagem, dosagens de cálcio e Tg não estão indicados de rotina (recomendação E).

#### **Qual o tipo de cirurgia indicada?**

**R19.** A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico de escolha no tratamento do câncer diferenciado de tireóide (recomendação A).

#### **É necessária a dissecação profilática de linfonodos do compartimento central e/ou ipsilateral?**

**R20.** A presença de suspeita de acometimento linfonodal, clínica ou US, indica exploração linfonodal intraoperatória (recomendação A).

**R21.** Nos pacientes que irão receber radioiodoterapia, a dissecação profilática de linfonodos do compartimento central (VI) não é recomendada (recomendação C).

**R22.** A dissecação dos linfonodos laterais (II–IV) e do triângulo posterior é recomendada em pacientes com metástases diagnosticadas por exame citológico, Tg no aspirado ou com alta suspeita no US (recomendação B).

#### **Como deve ser o estadiamento dos pacientes após a cirurgia?**

**R23.** Atualmente, é consenso a necessidade de padronização do sistema de estadiamento e prognóstico, e o sistema TNM é o mais aceito e usado (recomendação B).

#### **Quando indicar a ablação tireoidiana/terapia com <sup>131</sup>I após a tireoidectomia total?**

**R24.** A terapia com <sup>131</sup>I está indicada em todos pacientes submetidos à tireoidectomia total, exceto nos casos de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa) (recomendação B).

#### **Como deve ser realizado o preparo para a ablação tireoidiana/terapia com <sup>131</sup>I?**

**R25.** O hipotireoidismo é o preparo de escolha em pacientes de alto risco, reservando-se o rhTSH àqueles com co-morbidades que contra-indicam o hipotireoidismo ou com incapacidade de elevação suficiente do TSH endógeno (recomendação B).

**R26.** Mulheres em idade fértil devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente (dosagem de β-HCG) para excluir gravidez antes da administração do <sup>131</sup>I. A gravidez e a amamentação são contra-indicações absolutas à terapia ablativa (recomendação B).

#### **A dieta pobre em iodo é necessária antes do tratamento com <sup>131</sup>I?**

**R27.** Apesar de ter benefício ainda controverso, a dieta restrita em iodo deve ser prescrita com base em seu potencial efeito positivo e baixo custo (recomendação B).

#### **Quando deve ser iniciada a reposição com a L-T4?**

**R28.** A terapia com L-T4 deve ser iniciada o mais precocemente possível (recomendação A).

#### **Qual atividade de <sup>131</sup>I deve ser administrada?**

**R29.** Em pacientes de baixo risco, a dose recomendada é de 100 mCi, mas a dose de 30 mCi pode ser considerada suficiente se os remanescentes tireoidianos forem discretos (recomendação B).

**R30.** Em pacientes de alto risco, recomenda-se atividades de 100 ou 150 mCi de <sup>131</sup>I na ablação/terapia inicial. Nos casos com ressecção tumoral incompleta, uma atividade de 150 mCi é indicada. Doses de 200 mCi ou superiores ficariam restritas aos pacientes com metástases distantes conhecidas (recomendação B).

#### **Quais os exames que devem ser solicitados antes e imediatamente após a terapia ablativa?**

**R31.** Dosagens séricas de Tg e TgAc devem ser solicitadas imediatamente antes da administração do <sup>131</sup>I pelo valor prognóstico da medida de TG e para comparação com dosagens posteriores (recomendação B).

**R32.** Em pacientes com dados anátomo-patológicos e cirúrgicos conhecidos, PCI pré-dose não é recomendada (recomendação E).

**R33.** É importante a realização da PCI de 5 a 7 dias após a administração do  $^{131}\text{I}$ , pela sensibilidade deste exame na detecção de metástases não suspeitadas (recomendação B).

#### **Qual a conduta em pacientes encaminhados sem descrição adequada da cirurgia inicial e descrição anátomo-patológica insuficiente?**

**R34.** A avaliação inicial deve incluir dosagem sérica de Tg em uso de T4 (Tg[T4]) e US cervical. Uma reintervenção cirúrgica é indicada na presença de metástases linfonodais ou grandes restos tireoidianos. Dose terapêutica de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$  é recomendada se o US for normal e a Tg[T4] estiver elevada. Se US cervical e Tg[T4] não sugerem doença persistente, deve-se obter uma Tg estimulada, ou seja, dosada na vigência de níveis de TSH  $> 30$  mUI/l, associada à PCI diagnóstica, indicando o radioiodo se a Tg estimulada apresentar valores elevados e/ou se a PCI for positiva (captação ectópica) (recomendação C).

#### **Qual o nível de TSH indicado após a terapia inicial dos pacientes com câncer diferenciado?**

**R34.** A avaliação inicial deve incluir dosagem sérica de Tg em uso de T4 (Tg[T4]) e US cervical. Uma reintervenção cirúrgica é indicada na presença de metástases linfonodais ou grandes restos tireoidianos. Dose terapêutica de 100 mCi de  $^{131}\text{I}$  é recomendada se o US for normal e a Tg[T4] estiver elevada. Se US cervical e Tg[T4] não sugerem doença persistente, deve-se obter uma Tg estimulada, ou seja, dosada na vigência de níveis de TSH  $> 30$  mUI/l, associada à PCI diagnóstica, indicando o radioiodo se a Tg estimulada apresentar valores elevados e/ou se a PCI for positiva (captação ectópica) (recomendação C).

#### **Qual o nível de TSH indicado após a terapia inicial dos pacientes com câncer diferenciado?**

**R35.** O nível de supressão do TSH deve ser individualizado de acordo com a classificação de risco e efeitos adversos (recomendação B). A densidade mineral óssea deve ser avaliada em mulheres na menopausa (recomendação C).

#### **Quais os exames que devem ser solicitados inicialmente na avaliação de controle após a terapia ablativa?**

**R36.** Seis meses após a terapia com  $^{131}\text{I}$ , recomenda-se a solicitação da US cervical, dosagens séricas da Tg[T4] e TgAc nos pacientes com PCI pós-dose sem

captação ectópica. A maioria dos pacientes apresenta Tg[T4]  $\leq 1$  ng/ml e US negativo e, nestes casos, deve-se obter uma Tg estimulada (recomendação B).

**R37.** Em pacientes considerados de baixo risco com TgAc negativo, a PCI não é recomendada (recomendação F), ficando reservada àqueles com Tg[T4]  $\leq 1$  ng/ml com TgAc positivo ou de alto risco (recomendação C). A PCI deve ser realizada com  $^{123}\text{I}$  ou 2 mCi de  $^{131}\text{I}$  para evitar o *stunning* (recomendação B). Nos serviços onde a terapia com  $^{131}\text{I}$  pode ser disponibilizada em 3–5 dias, a dose traçadora de 5 mCi de  $^{131}\text{I}$  pode ser usada (recomendação C).

#### **Qual a investigação apropriada nos pacientes com tireoglobulina detectável e US negativa?**

**R38.** A investigação inicial recomendada consiste na US cervical e TC de tórax e mediastino (sem contraste iodado, já que pode existir a indicação de tratamento com  $^{131}\text{I}$  em curto prazo). Se essas avaliações forem negativas, dependendo do nível da Tg[T4] e da classificação de risco do paciente, a propedêutica deve ser ampliada com PCI pós-dose (100 mCi  $^{131}\text{I}$ ), cintilografia de corpo inteiro com sestamibi ou, se disponível, FDG-PET (tomografia com emissão de positron com o análogo de glicose 18 fluorodeoxyglucose) (recomendação B).

**R39.** Nos casos em que a Tg passa de indetectável para valores  $> 1$  ng/ml após estímulo do TSH e que a investigação inicial não revela metástases, recomenda-se uma conduta expectante, se níveis inferiores a 10 ng/ml após suspensão de L-T4 ou 5 ng/ml após rhTSH, pois a maioria destes pacientes evolui com queda espontânea da Tg em longo prazo (recomendação B).

**R40.** Pacientes com valores de Tg estimulada superiores a 10 ng/ml devem ser avaliados precocemente com TC de tórax e mediastino, cintilografia com sestamibi, FDG-PET ou PCI pós-dose empírica de  $^{131}\text{I}$  (recomendação C).

#### **Qual o seguimento para pacientes que não receberam terapia ablativa com $^{131}\text{I}$ ?**

**R41.** Nos pacientes não tratados com  $^{131}\text{I}$ , recomenda-se a solicitação da Tg[T4], TgAc e US cervical 6 meses após a tireoidectomia. Pacientes que apresentam níveis séricos de Tg[T4]  $\leq 1$  ng/ml, TgAc e US negativos são considerados livres de doença, sendo dispensável a estimulação da Tg nestes casos (recomendação B).

#### **Qual a abordagem na presença de linfadenomegalia cervical?**

**R42.** A linfadenomegalia cervical deve ser investigada através de US cervical, exame citológico de material obtido por PAAF e dosagem da Tg no aspirado (recomendação B).



**Qual o seguimento recomendado para pacientes com tireoglobulina estimulada indetectável e livres de doença na primeira avaliação?**

**R43.** Em pacientes de baixo risco com Tg estimulada indetectável, TgAc e US negativos, o risco de recidiva é < 1% em 10 anos. Desse modo, esses pacientes podem ter seguimento anual com exame clínico, dosagens séricas da Tg[T4] e TgAc (recomendação A). Eventualmente, pode ser incluída a US cervical na avaliação anual (recomendação C).

**R44.** Nos indivíduos de alto risco com Tg estimulada indetectável, TgAc, US cervical e pesquisa de corpo inteiro com iodo marcado (PCI) negativos, o risco de recidiva é de cerca de 3% em 10 anos. O seguimento recomendado nos primeiros 5 anos consiste de exame clínico, Tg[T4], TgAc e US cervical. O TSH deve ser mantido supresso, com valores entre 0,1 e 0,5 mUI/l. Após 5 anos livre de doença, o seguimento passa a ser o mesmo recomendado para os baixo risco (recomendação B).

**R45.** Nos casos com TgAc positivo, Tg estimulada indetectável, US e PCI negativos, exame clínico, Tg[T4], TgAc e US são recomendados anualmente. Caso ocorra aumento dos títulos de TgAc, a Tg[T4] torne-se detectável, ou a US revele anormalidades, deve-se considerar a possibilidade de recidiva e complementar a investigação com outros métodos como tomografia computadorizada (TC) de tórax e mediastino, PCI pós-dose de <sup>131</sup>I. Por outro lado, o desaparecimento dos TgAc, mantendo-se a Tg[T4] indetectável e US negativa indica remissão (recomendação B).

**Como deve ser o acompanhamento de pacientes com tireoglobulina elevada sem doença aparente?**

**R46.** Se a propedêutica inicial não revelar doença aparente, um seguimento com dosagem sérica de Tg[T4], TgAc e US cervical, mantendo o TSH ≤ 0,1 mUI/l é recomendado até uma nova estimulação da Tg, após 1 ou 2 anos. Nos casos em que ocorre incremento da Tg, a investigação deve ser ampliada (TC de tórax e mediastino, FDG-PET, PCI com sestamibi ou PCI pós-dose empírica de <sup>131</sup>I) e metástases provavelmente serão detectadas. Se a nova Tg permanece detectável, mas estável ou em queda, não há necessidade de métodos adicionais, e a evolução para remissão é o mais provável. Finalmente, os pacientes que apresentarem Tg estimulada indetectável passam a ser seguidos como o baixo risco (recomendação B).

**Qual a melhor conduta em doença metastática loco-regional?**

**R47.** Em pacientes com recidivas loco-regionais, deve ser recomendado o tratamento cirúrgico, com exploração e dissecação cuidadosa dos compartimentos com metástases presentes. Quando a ressecção cirúrgica não for completa, e a lesão é <sup>131</sup>I-captante, o paciente deve ser submetido a uma dose terapêutica de <sup>131</sup>I (recomendação A).

**R48.** Sempre que possível, do ponto de vista técnico, está indicada cirurgia agressiva, para lesões que invadem trato aéreo e/ou digestivo superior, por cirurgiões habilitados para grandes cirurgias e reintervenções, em combinação com radioiodoterapia ou radioterapia externa, se a lesão não for iodo-captante (recomendação A).

**Qual a conduta em pacientes com metástases pulmonares?**

**R49.** Pacientes com metástases pulmonares micronodulares ou macronodulares iodo-captantes devem receber dose terapêutica de 100 a 150 ou 100 a 300 mCi de <sup>131</sup>I, respectivamente, a cada 6 a 12 meses pelo prazo de dois anos e depois anualmente. A maioria das remissões ocorre com doses cumulativas de até 600 mCi. Acima desta dose, os benefícios devem ser confrontados com os potenciais efeitos colaterais (recomendação A).

**R50.** Um grande número de pacientes com metástases pulmonares micronodulares tem boa evolução, se mantidos com TSH supresso (< 0,1 mU/L) e podem ser acompanhados de forma conservadora. Em outros pacientes, a evolução é mais agressiva e outras formas de tratamento, tais como ressecção cirúrgica, radioterapia externa como paliativo para lesões sintomáticas ou ablação endobrônquica com laser devem ser consideradas (recomendação B).

**R51.** Em pacientes com lesões metastáticas não identificáveis após doses empíricas de 100 a 150 mCi de <sup>131</sup>I, deve-se considerar o uso do PET-FDG ou sestamibi (especialmente em pacientes com Tg não estimulada maior que 10 ng/ml) para tentar localizar o foco metastático, possibilitando que outras estratégias terapêuticas sejam consideradas (recomendação B).

**Qual a conduta em pacientes com metástases ósseas?**

**R52.** Metástases ósseas devem ser tratadas cirurgicamente, sempre que possível. O tratamento da lesão óssea iodo-captante, ressecável cirurgicamente ou não, deve incluir a utilização de doses empíricas de <sup>131</sup>I entre 150 e 300 mCi, que melhoram a qualidade e a

sobrevida do paciente. Outros procedimentos terapêuticos, como radioterapia externa, associada com corticóide, devem ser consideradas na metástase óssea não ressectável cirurgicamente e iodo-captante localizadas em sítios críticos, com potencial de expansão tumoral induzida pelo TSH e/ou radiação e nas lesões metastáticas dolorosas (recomendação B).

#### **Qual a conduta em metástases cerebrais?**

**R53.** A primeira opção terapêutica em metástase cerebral é a ressecção cirúrgica completa da lesão. Como freqüentemente a lesão não é <sup>131</sup>I-captante, na impossibilidade cirúrgica, deve-se indicar a radioterapia externa (recomendação B).

#### **Qual o papel hoje do TSH recombinante no tratamento de metástases no câncer diferenciado de tireóide?**

**R54.** O rhTSH pode ser indicado em pacientes selecionados com co-morbidades subjacentes que tornam o hipotireoidismo endógeno de potencial risco, em pacientes incapazes de elevar o TSH endógeno ou naqueles pacientes nos quais o atraso no tratamento pode se tornar perigoso (recomendação C).

#### **Como manejar as complicações agudas da radioiodoterapia?**

**R55.** A prevenção da sialoadenite pode envolver o uso de agentes sialogogos destinados a acelerar o transito do <sup>131</sup>I pela glândula salivar. É recomendado o uso destes agentes 24 hs após o uso terapêutico do <sup>131</sup>I no sentido de diminuir o índice de complicações. Na obstrução nasolacrimal, recomenda-se a correção cirúrgica (recomendação B).

#### **Como manejar as complicações agudas da radioiodoterapia?**

**R56.** Não existem evidências da vantagem de um rastreamento ativo em relação a uma segunda neoplasia, sendo indicados os rastreamentos recomendados de acordo com a idade e sexo do paciente (recomendação B).

**R57.** Pacientes jovens do sexo masculino que necessitam de tratamento com doses elevadas de <sup>131</sup>I devem ser alertados quanto ao risco de infertilidade.

### **AGRADECIMENTOS**

Gostaríamos de agradecer às Dras. Denise Pires Carvalho e Edna Kimura, Presidente e Secretária, respectivamente, do Departamento de Tireóide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia, pelo apoio integral à realização desse projeto.

### **REFERÊNCIAS**

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of non-toxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. **Ann Intern Med** 1968;69:537-40.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1977;7:481-93.
3. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997;126:226-31.
4. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. **N Engl J Med** 2004;351:1764-71.
5. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975\_2003/>, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006. ed. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.
6. 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.
7. 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;16:109-42.
8. 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.
9. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. **N Engl J Med** 1997;336:897-904.
10. 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.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin** 2005;55:74-108.
12. 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.
13. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1995;24:663-710.
14. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. **Thyroid** 2005;15:152-7.
15. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. **JAMA** 2006;295:2164-7.
16. 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.
17. 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.
18. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. **World J Surg** 2000;24:934-41.
19. Maciel RMB, Chiamolera MI, Andreoni DM. Avaliação da função tireoidiana. In: Antunes-Rodrigues J MA, Elias LLK, Castro M (eds). **Neuroendocrinologia Básica e Aplicada**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. pp. 262-78.
20. 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;91:4295-301.
21. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. **Arch Intern Med** 1996;156:2165-72.

22. Pasiëka JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon. **World J Surg** 2000;24:966-70.
23. 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;82:338-41.
24. 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;89:163-8.
25. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. **J Endocrinol Invest** 2006;29:427-37.
26. 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;3:283-92.
27. Hegedus L. Thyroid ultrasound. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:339-60.
28. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. **Ann Intern Med** 2000;133:696-700.
29. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? **J Endocrinol Invest** 2002;25:39-43.
30. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandosi E, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;63:689-93.
31. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. **Thyroid** 2004;14:953-8.
32. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. [Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison with cytologic and histologic diagnosis]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:105-13.
33. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:401-14, ix.
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;88:4100-4.
35. Shambaugh GE, 3rd, Quinn JL, Oyasu R, Freinkel N. Disparate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate <sup>99m</sup>Tc and radioactive iodine. **JAMA** 1974;228:866-9.
36. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. **Am J Med** 1994;97:152-7.
37. Guarib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997;26:777-800.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **Am J Med** 1994;97:418-28.
43. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2862-6.
44. 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;83:3881-5.
45. Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4928-34.
46. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4154-9.
47. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. **N Engl J Med** 1994;331:1249-52.
48. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA** 2004;291:228-38.
49. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:4278-89.
50. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. **Eur J Radiol** 1998;29:4-10.
51. Ito Y, Tomoda C, Urano T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. **World J Surg** 2004;28:498-501.
52. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs. ultrasound of the neck. **Clin Radiol** 2000;55:222-6.
53. Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Ohshima A, Watanabe S, Uchino S, et al. Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion. **Arch Surg** 2001;136:1185-9.
54. Maxon HR, 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1990;19:685-718.
55. 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 [see comments]. **Cancer** 1998;83:2638-48.
56. 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.
57. Ward LS, Assumpção LV. [Thyroid cancer: prognostic factors and treatment]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:126-36.
58. Mazzaferri EL. Managing small thyroid cancers. **JAMA** 2006;295:2179-82.
59. Ward LS, Marrone M, Camargo RY, Watanabe T, Tincani AJ, Matos PS, et al. [Low-risk differentiated thyroid carcinoma — literature review and management guidelines]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50:550-7.
60. Golbert L, Wajner SM, Rocha AP, Maia AL, Gross JL. [Differentiated thyroid carcinoma: initial evaluation and follow-up]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:701-10.



61. 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.
62. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. **Cancer** **2003**;98:31-40.
63. Sundram F, Robinson BG, Kung A, Lim-Abraham MA, Bay NQ, Chuan LK, et al. Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: a report and clinical practice guideline. **Thyroid** **2006**;16:461-9.
64. Terris DJ, Seybt MW, Siupsinskiene N, Gourin CG, Chin E. Thyroid surgery: changing patterns of practice. **Laryngoscope** **2006**;116:911-5.
65. Manolidis S, Takashima M, Kirby M, Scarlett M. Thyroid surgery: a comparison of outcomes between experts and surgeons in training. **Otolaryngol Head Neck Surg** **2001**;125:30-3.
66. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. **Surg Oncol Clin N Am** **1996**;5:43-63.
67. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. **Surgery** **2003**;134:946-54; discussion 54-5.
68. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. **World J Surg** **1996**;20:854-9.
69. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. **J Clin Endocrinol Metab** **2006**;91:2171-8.
70. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. **Ann Surg** **2003**;237:399-407.
71. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. **Br J Surg** **1998**;85:252-4.
72. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. **World J Surg** **2002**;26:1013-6.
73. Filho JG, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. **Am J Otolaryngol** **2004**;25:225-30.
74. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. **World J Surg** **2002**;26:22-8.
75. Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. **World J Surg** **2004**;28:1187-98.
76. 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.
77. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. **Cancer** **2002**;94:2511-6.
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. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. **Surgery** **1992**;112:1139-46; discussion 46-7.
81. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. **Ann Intern Med** **1998**;129:622-7.
82. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients. **World J Surg** **2002**;26:879-85.
83. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** **2004**;89:3668-76.
84. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? **Clin Nucl Med** **2004**;29:795-8.
85. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Borges MA, Guimarães VC, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. **Thyroid** **2006**;16:667-70.
86. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, Barroso AL, Lamego Rezende L, Lanza Padrão E, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** **2005**;113:331-3.
87. Rosário PW, Fagundes TA, Fagundes AV, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, et al. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer. **Clin Endocrinol (Oxf)** **2006**;64:225-6.
88. Solans R, Bosch JA, Galofre P, Porta F, Rosello J, Selva-O'Callagan A, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. **J Nucl Med** **2001**;42:738-43.
89. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. **Br J Cancer** **2003**;89:1638-44.
90. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. **Nucl Med Commun** **2006**;27:627-32.
91. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. **J Clin Endocrinol Metab** **2006**;91:926-32.
92. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**;84:3877-85.
93. Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD. Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma. **Thyroid** **2001**;11:749-55.
94. Lakshmanan M, Schaffer A, Robbins J, Reynolds J, Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. **Clin Nucl Med** **1988**;13:866-8.
95. Park JT, 2nd, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine. **Thyroid** **2004**;14:57-63.
96. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on post-surgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Clin Endocrinol (Oxf)** **2003**;58:428-35.
97. Sonenberg M. Low-iodine diet in the treatment of differentiated thyroid cancer with radioactive iodine. **Endocrine** **2002**;17:141-2.
98. Duarte GC, Tomimori EK, Borioli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RY, et al. [Echographic evaluation of the thyroid gland and urinary iodine concentration in school children from various regions of the State of São Paulo, Brazil]. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2004**;48:842-8.
99. Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, et al. Iodine nutrition improves in Latin America. **Thyroid** **2004**;14:590-9.
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. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. **Ann Med** 2002;34:554-64.
102. Maxon HR, 3rd, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer — a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. **J Nucl Med** 1992;33:1132-6.
103. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:1666-73.
104. Rosário PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high <sup>131</sup>I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. **Nucl Med Commun** 2004;25:1077-81.
105. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. <sup>131</sup>I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. **J Clin Endocrinol Metab** 2007;92:28-38.
106. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. **J Nucl Med** 2006;47:1587-91.
107. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1996;37:598-605.
108. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:2892-9.
109. de Rosário PW, Guimarães VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrão EL, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. **Laryngoscope** 2005;115:264-7.
110. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. **J Endocrinol Invest** 2002;25:110-5.
111. Toubreau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after <sup>131</sup>I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. **J Nucl Med** 2004;45:988-94.
112. Valadão MM, Rosário PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrão EL, et al. Positive predictive value of detectable stimulated Tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months. **Thyroid** 2006;16:1145-9.
113. Maciel RM. [In search of the ideal assay for blood thyroglobulin determination in the followup of patients with differentiated thyroid cancer]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:434-6.
114. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support in the diagnosis and monitoring of thyroid diseases: NACB.
115. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. **Thyroid** 2003;13:333-40.
116. Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. [Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:147-58.
117. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1433-41.
118. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:175-8.
119. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:1107-11.
120. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3402-7.
121. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3668-73.
122. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;57:215-21.
123. do Rosário PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, et al. [Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy]. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50:909-13.
124. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Maia FF, Fagundes TA, et al. 5 mCi pretreatment scanning does not cause stunning when the ablative dose is administered within 72 hours. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:420-4.
125. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Lauria MW, Rezende LL, Padrão EL, et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50:91-6.
126. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. **J Nucl Med** 2005;46:1079-88.
127. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:60-3.
128. Rosário PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. **J Ultrasound Med** 2005;24:1385-9.
129. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:1401-4.
130. Biscolla RP, Ikejiri ES, Mamone MC, Nakabashi CCD, Andrade VP, Kasamatsu TS, et al. Diagnóstico de metástases de carcinoma diferenciado de tireóide através da dosagem de tiroglobulina no líquido obtido da lavagem da agulha utilizada na punção aspirativa. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007;51/3:419-25.
131. Bui F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:1364-9.
132. Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. **Thyroid** 2004;14:959-63.
133. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic <sup>131</sup>I-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1499-501.
134. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:5723-9.

135. Rubello D, Casara D, Girelli ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. **J Nucl Med** 1992;33:1478-80.
136. Rosário PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:487-92.
137. Spires JR, Robbins KT, Luna MA, Byers RM. Metastatic papillary carcinoma of the thyroid: the significance of extranodal extension. **Head Neck** 1989;11:242-6.
138. Schlumberger M, Pacini F. Local and regional recurrences. In: **Thyroid Tumors**. 2<sup>nd</sup> ed. 2003.
139. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. **Laryngoscope** 2006;116:1-11.
140. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:5047-57.
141. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique. **World J Surg** 2004;28:1199-203.
142. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. **Eur J Surg Suppl** 2003;46-50.
143. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1568-73.
144. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. **J Am Coll Surg** 2003;197:191-7.
145. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma — surgery or conventional therapy? **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;56:377-82.
146. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2006;64:617-24.
147. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 2004;48:12-9.
148. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. **J Endocrinol Invest** 2004;27:334-9.
149. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. **J Surg Oncol** 2003;82:10-8.
150. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezone M, Ceccarelli C, Lippi F, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic <sup>131</sup>I whole body scan: comparison of patients treated with high <sup>131</sup>I activities versus untreated patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4092-7.
151. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. <sup>131</sup>I therapy for elevated thyroglobulin levels. **Thyroid** 1997;7:273-6.
152. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. <sup>131</sup>I therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1488-92.
153. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelsnikov H, et al. Clinical impact of <sup>18</sup>F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative <sup>131</sup>I scanning results after therapy. **J Nucl Med** 2001;42:1464-9.
154. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:91-5.
155. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. **Laryngoscope** 2005;115:237-43.
156. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. **Thyroid** 2001;11:1169-75.
157. Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. **Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord** 2001;1:103-15.
158. Do MY, Rhee Y, Kim DJ, Kim CS, Nam KH, Ahn CW, et al. Clinical features of bone metastases resulting from thyroid cancer: a review of 28 patients over a 20-year period. **Endocr J** 2005;52:701-7.
159. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. **Endocr Relat Cancer** 2005;12:49-64.
160. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, et al. Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. **Chir Ital** 2004;56:501-8.
161. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoje GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3184-9.
162. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. **Br J Cancer** 2001;84:1586-90.
163. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3637-42.
164. Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, Georgiou E, Patakiouta F, et al. Cerebellar metastasis as first metastasis from papillary thyroid carcinoma. **Endocr J** 2005;52:653-7.
165. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. **Cancer** 2003;98:356-62.
166. Gottlieb JA, Hill CS, Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. **N Engl J Med** 1974;290:193-7.
167. Gottlieb JA, Hill CS, Jr., Ibanez ML, Clark RL. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. **Cancer** 1972;30:848-53.
168. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. **Semin Surg Oncol** 1999;16:34-41.
169. Ralli M, Cohan P, Lee K. Successful use of recombinant human thyrotropin in the therapy of pediatric well-differentiated thyroid cancer. **J Endocrinol Invest** 2005;28:270-3.
171. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ. Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. **Intern Med J** 2006;36:564-70.
171. Ringel MD, Ladenson PW. Diagnostic accuracy of <sup>131</sup>I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1724-5.
172. Lippi F, Capezone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. **Eur J Endocrinol** 2001;144:5-11.
173. Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. **Thyroid** 2001;11:1025-30.
174. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. **Endocr Rev** 2003;24:48-77.

175. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. **Thyroid** 2003;13:265-71.
176. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? **J Nucl Med** 2005;46:261-6.
177. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vasilepoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. **Cancer** 2001;92:225-31.
178. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. **Postgrad Med J** 2002;78:92-3.
179. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. **J Nucl Med** 1996;37:606-12.
180. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following <sup>131</sup>I therapy for thyroid cancer. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;56:755-8.
181. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. **J Nucl Med** 1994;35:1418-22.
182. Carlomagno F, Santoro M. Identification of RET kinase inhibitors as potential new treatment for sporadic and inherited thyroid cancer. **J Chemother** 2004;16(suppl 4):49-51.
183. Kim DW, Jo YS, Jung HS, Chung HK, Song JH, Park KC, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:4070-6.
184. Mologni L, Sala E, Cazzaniga S, Rostagno R, Kuoni T, Puttini M, et al. Inhibition of RET tyrosine kinase by SU5416. **J Mol Endocrinol** 2006;37:199-212.
185. Ouyang B, Knauf JA, Smith EP, Zhang L, Ramsey T, Yusuff N, et al. Inhibitors of Raf kinase activity block growth of thyroid cancer cells with RET/PTC or BRAF mutations in vitro and in vivo. **Clin Cancer Res** 2006;12:1785-93.
186. Salvatore G, De Falco V, Salerno P, Nappi TC, Pepe S, Troncone G, et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. **Clin Cancer Res** 2006;12:1623-9.
187. Elias AN, Lizotte P. Enhanced radioiodine uptake in a patient with poorly differentiated papillary thyroid cancer after treatment with rosiglitazone. **Clin Nucl Med** 2006;31:517-9.
188. Shen WT, Wong TS, Chung WY, Wong MG, Kebebew E, Duh QY, et al. Valproic acid inhibits growth, induces apoptosis, and modulates apoptosis-regulatory and differentiation gene expression in human thyroid cancer cells. **Surgery** 2005;138:979-84; discussion 84-5.
189. Mrozek E, Kloos RT, Ringel MD, Kresty L, Snider P, Arbogast D, et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:2201-4.
190. Barzon L, Zanusso M, Colombo F, Palu G. Clinical trials of gene therapy, virotherapy, and immunotherapy for malignant gliomas. **Cancer Gene Ther** 2006;13:539-54.
191. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:5566-75.
192. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2007;92:82-7.

**Endereço para correspondência:**

Ana Luiza Maia  
Setor de Tireóide, Serviço de Endocrinologia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
90035-003 Porto Alegre, RS  
Fax: (51) 3332-5188  
E-mail: almaia@ufrgs.br