

Doença Nodular da Tireoide: Tratamento e Seguimento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e
Metabolismo
Sociedade Brasileira de Cirurgia de
Cabeça e Pescoço*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Tincani AJ, Kimura ET, Ward LS, Teixeira G, Kulcsar MAV, Tavares MR, del Negro A, Correa LAC, Abrahão M, Friguglietti CUM, Maia AL, Nogueira CR, Biscolla RPM, Carvalho GA, Cavalcanti CEO, Hojaj F, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>)

MeSH: *thyroid; thyroid nodule; thyroid neoplasms; microcarcinoma thyroidectomy; ultrasonography; ultrasonography doppler, color; incidentaloma; palpation; biopsy, fine-needle; radionuclide imaging, positron - emission tomography, tomography; diagnosis; frozen section; follow-up; goiter; hyperthyroidism; hyperfunctioning; levothyroxine.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de Medicina, orientações sobre como tratar a doença nodular da tireoide e como fazer o seguimento do paciente portador da doença nodular benigna, baseadas na melhor evidência disponível na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são frequentemente observados na prática clínica e representam a principal manifestação clínica de uma série de doenças tireoidianas, incluindo malignidade¹(D). Mesmo após a exclusão de malignidade, os pacientes com nódulos benignos necessitam de acompanhamento clínico, que pode incluir, além do exame clínico, exames laboratoriais e condutas terapêuticas clínica e/ou cirúrgica¹(D).

1. PARA NÓDULOS BENIGNOS, SEM INDICAÇÃO CIRÚRGICA, QUE PROCEDIMENTOS PODERIAM SER REALIZADOS?

Nódulos tireoidianos com citologia benigna requerem seguimento por haver uma taxa de falso-negativo de 1% a 11% na citologia obtida por meio de biópsia com agulha fina (PAAF)²(B)³(D). O seguimento deve ser feito com ultrassonografia seriada com intervalos de 12 a 18 meses, a maioria dos nódulos benignos aumenta de tamanho e, em geral, de forma lenta⁴(B). Quando o nódulo crescer 20% ou mais em relação ao volume inicial, está indicado repetir a PAAF guiada por ultrassonografia; neste caso, a taxa de falso-negativo é muito baixa (< 0,5 %) ^{5,6}(C).

A administração de levotiroxina para suprimir o TSH e, consequentemente, reduzir o volume do nódulo não é recomendada, a redução é significativa apenas numa minoria de pacientes e com o uso prolongado da levotiroxina⁷(A). O crescimento dos nódulos é pouco dependente do TSH, além dos efeitos deletérios do tratamento supressivo a longo prazo no osso e no coração⁸(A)^{9,10}(B)⁵(C)¹¹(D).

O tratamento com radioiodo (¹³¹I) está indicado para ablação do tecido autônomo e redução de volume tireoidiano. Nódulos tóxicos são mais radioresistentes do que bócio difuso tóxico e requerem doses maiores de radioiodo (30 a 100mCi)¹²(B). A maioria dos pacientes fica eutireoidea, com redução de volume do bócio que varia de 30% a 60%¹³(C). O tratamento com radioiodo em nódulos atóxicos é uma alternativa efetiva quando a cirurgia está contraindicada¹⁴(B)¹⁵(C). A administração de pequenas doses de TSH recombinante em pacientes com bócio multinodular

umenta a captação de radioiodo em até quatro vezes em 24 a 72 horas e pode ser uma alternativa efetiva^{16,17}(B).

A injeção percutânea de etanol guiada com ultrassom (IPE) é utilizada em alguns centros para tratamento de nódulos benignos de tireoide^{18,19}(B). Nos nódulos císticos, a IPE é superior à simples aspiração do conteúdo cístico, com redução superior a 50% do volume inicial em 90% dos casos²⁰(A)²¹(B). Há controvérsias no uso da IPE sozinha para nódulos tóxicos, que têm alta taxa de recorrência e bons resultados com tratamento cirúrgico e com radioiodo. Em nódulos em que foram associados IPE com radioiodo, observou-se redução do tamanho dos mesmos em 12 meses, porém em amostra pequena²²(B). Nos nódulos sólidos atóxicos, a IPE promove uma redução significativa no volume nodular, sendo uma alternativa simples e segura em relação ao tratamento cirúrgico^{23,24}(B). A IPE é uma alternativa para tratamento de nódulos sólidos e mistos de tireoide. Ocasionalmente ocasiona redução considerável de volume nodular, melhorando sintomas locais, sendo, porém, menos eficaz em nódulos autônomos²⁰(A)^{18,19,21}(B).

Recomendação

Os nódulos benignos devem ser seguidos com ultrassonografia seriada com intervalos de 12 a 18 meses⁴(B) e submetidos à nova PAAF apenas se crescerem 20% ou mais em relação ao volume inicial^{5,6}(C). Nódulos autônomos podem ser tratados com radioiodo (¹³¹I)¹²(B). Esta terapêutica também pode ser uma alternativa para pacientes com nódulos atóxicos e contra-indicação de cirurgia¹⁴(B). A injeção percutânea de etanol guiada com ultrassom (IPE) pode ser interessante, particularmente para nódulos císticos²⁰(A).

2. QUAL É A CONDUTA A SER ADOTADA E SEGUIMENTO QUANDO UM “NÓDULO QUENTE” É DIAGNOSTICADO?

No nódulo quente, se o paciente está eutireoideo, o tratamento pode ser indicado com base no tamanho do nódulo, compressão de estruturas adjacentes ou mesmo queixas estéticas. A decisão terapêutica também pode levar em consideração o risco do hipertireoidismo franco (4%/ano), principalmente nos pacientes com doença cardíaca²⁵(B).

Dentre os tratamentos disponíveis destaca-se a radioterapia com ¹³¹I, pelo fato de ser um tratamento simples, eficaz, seguro e barato. Os índices de cura, considerados como normalização da cintilografia e TSH sérico, são em torno de 75%²⁶(D). O principal efeito colateral é o hipotireoidismo, que ocorre em aproximadamente 10% dos casos em cinco anos, independente do tipo de protocolo utilizado²⁶(D).

A cirurgia é tão efetiva quanto o radioiodo, e a escolha vai depender principalmente da preferência pessoal do médico e do paciente. A cirurgia é geralmente escolhida para pacientes jovens e com nódulos grandes, enquanto o radioiodo é o preferido para pacientes idosos e para aqueles com nódulos pequenos²⁶(D). O tipo de cirurgia geralmente indicado é a lobectomia subtotal. A frequência das complicações vai depender de vários fatores, sendo o mais importante a experiência da equipe cirúrgica²⁷(B). A recorrência é rara e a taxa de hipotireoidismo é relativamente baixa²⁸(C).

Um outro tipo de tratamento é a injeção percutânea de etanol. Vários centros, principalmente na Itália, têm sugerido a utilização da injeção percutânea de etanol para

tratamento do nódulo hiperfuncionante nos últimos anos. No entanto, estudos comparativos entre essa modalidade terapêutica com o radioiodo ou cirurgia são escassos e realizados em pacientes selecionados^{29(B)}^{30,31(C)}. Uma das principais limitações do tratamento é a necessidade de várias sessões para alcançar a cura^{32(C)}. Como a dor local é o principal e mais frequente efeito colateral (90% dos casos), o tratamento é interrompido em um significativo número de casos^{33(B)}.

Recomendação

Radioterapia com ¹³¹I está indicada para os nódulos tóxicos^{26(D)}, embora cirurgia também possa ser usada, particularmente para pacientes jovens e com nódulos grandes^{26(D)}.

3. EXISTE TRATAMENTO CLÍNICO EFICAZ PARA NÓDULO BENIGNO?

É discutível o tratamento com levotiroxina nos nódulos benignos de tireoide, não existindo uma conduta universalmente aceita^{7(A)}. A supressão do TSH (com o uso em doses supressivas de levotiroxina) parece ter um efeito no crescimento do nódulo em populações com deficiência ou baixa ingestão de iodo^{7(A)}. Porém, nas populações que residem em áreas suficientes em iodo, os diferentes estudos referem diminuição, estabilização e até aumento do nódulo após uso de terapia supressiva (dependendo do tamanho do nódulo, nível de TSH e outros fatores)^{7(A)}. Os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, aumento de fibrilação atrial a longo prazo e no sistema ósseo, aumento do *turnover* ósseo, representando um fator de predisposição para perda de massa óssea, principalmente em mulheres menopausadas, justificam as restrições ao seu uso^{34(A)}^{9(B)}.

Recomendação

Não é recomendado o uso de levotiroxina para tratamento de nódulos benignos^{7(A)}.

4. NA CIRURGIA DA TIREOIDE INDICADA POR NÓDULO SUSPEITO PARA MALIGNIDADE, HÁ NECESSIDADE DE EXAME ANATOMOPATOLÓGICO POR CONGELAÇÃO (EAC) INTRAOPERATÓRIO?

Quando o resultado da punção aspirativa de um nódulo tireoidiano é “suspeito para malignidade”, ele corresponde a:

- Suspeito para carcinoma papilífero;
- Suspeito para carcinoma medular;
- Suspeito para outros carcinomas primários ou secundários da tireoide;
- Suspeito para carcinoma anaplásico, quando se pode encontrar muita necrose^{35(D)}.

Malignidade é encontrada em 20% a 75% destes nódulos “suspeitos para malignidade”^{35(D)} e ressecção cirúrgica e exame anatomopatológico serão indicados para a maioria deles^{36(D)}. Nestes casos, pode-se lançar mão do exame anatomopatológico intraoperatório por congelação (EAC).

O EAC influencia a decisão intraoperatória em 5% dos casos^{37(B)}, sendo 0,6% dos nódulos benignos e 20% suspeitos para malignidade à PAAF^{38(B)}.

Para nódulos suspeitos para malignidade, a sensibilidade do EAC é de 90%, especificidade de 100%, valor preditivo

positivo de 100% e valor preditivo negativo de 90,9%³⁹(B).

Quando o resultado da PAAF é de malignidade e a ultrassonografia também levanta suspeita de malignidade, o EAC poderia ser desnecessário, pois existe risco elevado de malignidade (94,9%)⁴⁰(B), porém ainda existem controvérsias sobre este assunto.

Quando há suspeita para malignidade de qualquer carcinoma, o EAC não teve falsos-positivos e somente 2,3% de falsos-negativos⁴¹(B).

O achado de exame anatomopatológico de congelação positivo para malignidade associou-se à tireoidectomia total, com $p < 0,01$, $RR = 6$ e $IC\ 95\% \ 3 \text{ a } 10$. Quando o exame foi negativo para malignidade, associou-se à lobectomia com $p < 0,05$, $RR = 0,5$ e $IC\ 95\% \ 0,3 \text{ a } 0,96$ ³⁷(B).

Recomendação

Pode-se lançar mão do exame anatomopatológico intraoperatório por congelação (EAC) nos casos em que a citologia foi “suspeita para malignidade”, pois com esta suspeita o EAC não tem falsos-positivos e somente 2,3% de falsos-negativos⁴¹(B).

REFERÊNCIAS

1. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
2. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 2004;14:35-41.
3. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-36.
4. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
5. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JJ, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215:801-6.
6. 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.
7. 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.
8. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.
9. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;128:386-94.
10. 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.
11. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1-9.
12. Bolusani H, Okosieme OE, Velagapudi M, Parsons K, Lazarus JH. Determinants of long-term outcome after radioiodine therapy for solitary autonomous thyroid nodules. *Endocr Pract* 2008;14:543-9.
13. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:197-202.
14. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993;307:828-32.
15. de Klerk JM, van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med* 1997;38:372-6.

16. Duick DS, Baskin HJ. Significance of radioiodine uptake at 72 hours versus 24 hours after pretreatment with recombinant human thyrotropin for enhancement of radioiodine therapy in patients with symptomatic nontoxic or toxic multinodular goiter. *Endocr Pract* 2004;10:253-60.
17. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2775-80.
18. Lee SJ, Ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. *Endocr J* 2005;52:455-62.
19. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:830-5.
20. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5773-7.
21. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10:269-75.
22. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 2003;44:207-10.
23. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004;14:125-31.
24. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3905-7.
25. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128:51-5.
26. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:383-90.
27. al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Gravensen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg* 1997;163:13-20.
28. O'Brien T, Gharib H, Suman VJ, van Heerden JA. Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. *Surgery* 1992;112:1166-70.
29. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Casolaro A, Lippolis PV, Cavina E, et al. Treatment

- of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: eight years' experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106 (Suppl 4) S54-8.
30. Sardanelli F, Giordano GD, Melani E, Parodi RC, Giusti M, Garlaschi G. Magnetic resonance evaluation of autonomous thyroid nodules treated by percutaneous ethanol injection. *Magma* 1997;5:267-74.
31. Mincheva L, Simeonov S, Troev D, Mitkov M, Pavlova M, Iliev D, et al. Percutaneous ethanol sclerotherapy of autonomous thyroid nodules: preliminary results. *Folia Med (Plovdiv)* 1997;39:49-54.
32. Tarantino L, Giorgio A, Mariniello N, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V, et al. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules. *Radiology* 2000;214:143-8.
33. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997;136:240-50.
34. 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.
35. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59:99-110.
36. Faquin WC. The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:622-32.
37. Brooks AD, Shaha AR, DuMornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:92-100.
38. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu C, Babacan B, Onder A, Celik A, et al. Frozen section in thyroid surgery: is it a necessity? *Can J Surg* 2004;47:29-33.
39. Llatas M, Rosales T, Mollá C, Conejeros J, Martínez S, Galofre J. Hemithyroidectomy: when it is necessary an intraoperative frozen-section biopsy?, *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:159-62.
40. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, Park CS, Chung WY, et al. The combined role of ultrasound and frozen section in surgical management of thyroid nodules read as suspicious for papillary thyroid carcinoma on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study. *World J Surg* 2009;33:950-7.
41. Chao TC, Lin JD, Chao HH, Hsueh C, Chen MF. Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:712-8.

