

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**PROTOCOLO
TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE
TIREÓIDE (CDT)**

Compilação: **Prof. Leandro Arthur Diehl**
Docente Auxiliar de Endocrinologia
Departamento de Clínica Médica - CCS/UEL
Responsável pelo Ambulatório de Tireóide - HC/UEL
Email para contato: leandro@portalendocrino.com.br

Londrina, agosto de 2006.

ÍNDICE

1) Introdução.....	3
2) Diagnóstico.....	3
3) Tratamento Cirúrgico.....	4
4) Ablação com Iodo Radioativo.....	5
5) Supressão com Levotiroxina.....	7
6) Tratamento das Metástases.....	7
7) Estadiamento e Prognóstico.....	8
8) Acompanhamento Pós-Operatório.....	10
9) Tireoglobulina.....	10
10) Pesquisa de Corpo Inteiro.....	12
11) Ultrassonografia.....	12
12) Demais Exames de Imagem.....	13
13) Periodicidade dos Exames.....	13
14) Fatores de Risco para Recorrência do CDT.....	14
15) Tratamento das Recidivas.....	14
16) Critérios para Considerar o Paciente Livre de Enfermidade.....	15
17) Pacientes Tratados Inicialmente em Outros Serviços.....	15
18) Algoritmos.....	17
19) Referências Bibliográficas.....	27

1) Introdução

O câncer de tireóide responde por 1% das neoplasias em adultos, sendo a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino (1,2,3). Os tipos mais comuns são: o carcinoma papilífero e o carcinoma folicular, que juntos correspondem a cerca de 90% dos cânceres da tireóide (1,2,3). Como seu diagnóstico e tratamento são muito semelhantes, o papilífero e o folicular podem ser agrupados sob a denominação comum de Câncer Diferenciado de Tireóide (CDT), o que permite simplificar seu estudo.

A maioria dos casos de CDT (85-90%) caracteriza-se por uma evolução indolente e baixo risco de morbidade e mortalidade (com o tratamento adequado). São mais comuns em mulheres (3:1) entre a 3ª e 4ª década de vida (3).

Existem vários protocolos (guidelines) para tratamento e acompanhamento do câncer de tireóide, sendo os mais conhecidos o da American Thyroid Association (4) e o da European Thyroid Association (5), ambos publicados em 2006. Tais protocolos reúnem as evidências existentes sobre a evolução e tratamento e tentam estabelecer uma padronização de conduta para casos de CDT. No entanto, uma boa parte do conhecimento atualmente disponível na literatura concernente ao CDT provém de estudos retrospectivos ou de trials de curta duração e com baixo número de pacientes. Por essa razão, várias das recomendações existentes nos protocolos supracitados são baseadas em estudos pequenos, retrospectivos ou mesmo na opinião de experts. Além disso, a maioria dos guidelines existentes envolve técnicas diagnósticas e terapêuticas de alto custo ou disponíveis apenas em grandes centros de referência, tais como o TSH recombinante humano (rhTSH) e o PET-Scan (6,7,8). Dessa forma, suas recomendações dificilmente poderiam ser aplicadas à realidade brasileira, visto que a maioria dos serviços que tratam CDT em nosso país são de menor porte e enfrentam dificuldades econômicas para realização de exames ou terapias de alto custo.

Nosso objetivo, ao confeccionar o presente protocolo, foi estabelecer diretrizes de tratamento para o CDT que estejam de acordo com a evidência científica disponível e que sejam aplicáveis, do ponto de vista social e econômico, à realidade do nosso serviço em particular, um hospital universitário financiado por verbas públicas do Sistema Único de Saúde.

2) Diagnóstico

O diagnóstico é comumente realizado através da avaliação de nódulos de tireóide (9). Os nódulos podem ser percebidos e relatados pelo paciente ou encontrados durante exame clínico de rotina, ou mesmo detectados em exame radiológico indicado por outro motivo. Nódulos palpáveis de tireóide são encontrados em 5-10% dos adultos normais (4). A ultrassonografia detecta nódulos tireoidianos com uma frequência ainda maior, em cerca de 30-67% dos adultos, dependendo da população estudada (9,10). Dentre os nódulos de tireóide maiores que 1-1,5cm, cerca de 5-10% são malignos (1,2,9). Se o nódulo for hipocaptante à cintilografia ("frio"), o risco de malignidade é um pouco maior (15-20%) (1). O risco de malignidade em nódulos pertencentes a um bócio multinodular é o mesmo de nódulos tireoidianos solitários (4). Outros dados da história e exame físico que aumentam a suspeita de malignidade estão expostos no quadro abaixo (2). Recentemente, foi descrito que o nível de TSH é um fator preditor de malignidade na avaliação de nódulos tireoidianos, sendo que pacientes com $TSH > 5,5 \text{ mU/L}$ apresentaram risco 11 vezes maior de malignidade que pacientes com $TSH < 0,4 \text{ mU/L}$; portanto, o valor inicial de TSH pode ser outra ferramenta útil na avaliação de risco de malignidade de um nódulo (11).

O exame mais importante para diagnóstico é a Punção Aspirativa de Tireóide com Agulha Fina (PATAF) (4,5). A avaliação citológica de um determinado nódulo permite o diagnóstico acurado de carcinoma papilífero, com baixa taxa de falsos positivos e falsos negativos (idealmente, <5%) (1,5). No entanto, não é possível distinguir se uma neoplasia do tipo folicular é benigna ou maligna através da punção (4). Como o risco de malignidade em um nódulo cuja punção resulte em “neoplasia folicular” é de cerca de 20%, a cirurgia está indicada na maior parte das vezes para definição diagnóstica através do exame histopatológico (4). Em nódulos com várias citologias “não-diagnósticas”, não se sabe exatamente o risco de malignidade, mas este parece estar em torno de 5-10%, e a cirurgia pode ser uma boa opção nestes casos (4).

Características Sugestivas de Malignidade de um Nódulo Tireoidiano
<p><u>A - HISTÓRIA CLÍNICA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • história familiar de carcinoma medular; • extremos de idade (<20 ou >60 anos); • sexo masculino; • história de irradiação prévia de cabeça/pescoço; • crescimento rápido; • sintomas compressivos (dispnéia, disfagia ou disфонia); <p><u>B – EXAME FÍSICO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nódulo > 4cm; • nódulo muito endurecido; • nódulo doloroso; • nódulo fixo às estruturas vizinhas; • linfadenopatia cervical; • paralisia de cordas vocais; <p><u>C – ULTRASSONOGRRAFIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoecogenicidade; • margens indefinidas; • microcalcificações; • fluxo aumentado na área central do nódulo ao Doppler; • invasão de estruturas vizinhas; <p><u>D – CINTILOGRAFIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulo frio (hipocaptante).

3) Tratamento Cirúrgico

O tratamento de escolha nos CDT diagnosticados por PATAF é a tireoidectomia total ou quase-total (definida como a remoção de toda a glândula tireóide exceto a região próxima à entrada do nervo laríngeo recorrente na laringe - ligamento de Barry -, deixando idealmente menos que 1-2g de tecido tireoidiano) (4). Nos casos em que o diagnóstico de CDT é feito apenas no pós-operatório da cirurgia de tireóide, indicada por qualquer outro motivo, é recomendada nova intervenção cirúrgica para totalização da tireoidectomia (4,5).

O uso de outras técnicas (tais como a tireoidectomia “subtotal”, que deixa a cápsula posterior da tireóide no lobo contralateral à lesão principal) não tem mais lugar no tratamento do carcinoma de tireóide (4).

A abordagem total/quase-total justifica-se por 3 motivos (4,5,12):

- a) Maior eficácia no tratamento da doença persistente ou recidivante com iodo radioativo;*
- b) Maior acurácia das dosagens de tireoglobulina e pesquisas de corpo inteiro para seguimento;*
- c) Remoção de focos neoplásicos microscópicos no lado contralateral ao tumor, visto que uma grande proporção dos carcinomas papilíferos (30-50%) é multicêntrica.*

O risco de complicações pós-operatórias (hipoparatiroidismo permanente ou lesão do nervo laríngeo recorrente) deve ser menor que 2% nas mãos de cirurgiões experientes (4).

Cirurgias menos agressivas (lobectomia unilateral com ou sem istmectomia), entretanto, são utilizadas em alguns serviços para o tratamento de microcarcinomas papilíferos (lesões menores que 1cm de diâmetro), unilaterais, sem acometimento ganglionar, preferencialmente em pacientes menores de 40 anos, visto que estes representam tumores de muito baixo risco, e portanto pode-se usar uma abordagem cirúrgica mais econômica visando à redução do risco de complicações (4,5,13). Há estudos, inclusive brasileiros, que sugerem que não há piora da evolução de pacientes com microcarcinomas papilíferos submetidos à tireoidectomia parcial (4,13,14). Entretanto, estes dados devem ser interpretados com cautela, visto que a maioria dos estudos é retrospectiva e tem um tempo de seguimento relativamente curto, considerando-se que o CDT é um tumor de evolução lenta.

No nosso entendimento, a decisão de usar ou não uma abordagem cirúrgica mais econômica (lobectomia+istmectomia) diante de um tumor de muito baixo risco depende, em última análise, da experiência do cirurgião. Um cirurgião experiente pode realizar uma cirurgia mais ampla (tireoidectomia total) com uma taxa de complicações bastante similar à da técnica mais econômica; neste caso, não se justifica a realização de lobectomia+istmectomia, pois a tireoidectomia total possivelmente reduz o risco de recidiva e facilita o seguimento do paciente a longo prazo por aumentar a especificidade das dosagens pós-operatórias de tireoglobulina (12). Se o cirurgião for relativamente inexperiente (o que freqüentemente ocorre em serviços pequenos ou em hospitais-escola), justifica-se a realização de lobectomia+istmectomia em tumores de muito baixo risco por diminuir o risco de complicações cirúrgicas.

Linfadenectomia em bloco deve ser realizada se houver adenopatia macroscópica detectada no ato cirúrgico (ou à ultrassonografia) ou se a lesão neoplásica for de alto risco, com ressecção dos linfonodos do compartimento cervical central (VI) e jugulares médio/inferior (III/IV) (4,5). Ultrassonografia pré-operatória deve ser realizada em todos os pacientes com carcinoma tireoidiano detectado pela PATAF, para avaliar a presença de linfonodos cervicais suspeitos de acometimento metastático (4,5).

Um exame que pode ser útil na avaliação pré-operatória de tumores >4cm, ou com suspeita de invasão dos tecidos vizinhos (à USG ou à palpação), ou com subtipos histológicos agressivos, é a laringoscopia, para determinar se há paralisia de cordas vocais provocada pelo comprometimento do nervo laríngeo recorrente.

4) Ablação com Iodo Radioativo

A ablação pós-operatória dos remanescentes tireoidianos com uma dose de iodo radioativo (¹³¹I) está indicada em virtualmente todos os casos de CDT. Deve ser realizada no pós-operatório da tireoidectomia total ou quase total, com o paciente em

hipotireoidismo (TSH acima de 25-30 mU/L). Reduz a recorrência e a mortalidade do CDT a longo prazo (4,5).

Uma possível exceção são aqueles tumores de muito baixo risco (microcarcinomas unilaterais confinados à tireóide em pacientes <45 anos), tratados inicialmente com uma abordagem cirúrgica mais econômica (lobectomia+istmectomia) (5,14). Entretanto, vários autores defendem o uso da ablação com ¹³¹I de rotina em TODOS os CDT, em combinação com a tireoidectomia total, visto que esta abordagem reduz a taxa de recorrência e a mortalidade, e facilita o follow-up do paciente por aumentar a especificidade das dosagens pós-operatórias de tireoglobulina (15). Nós compartilhamos deste último ponto de vista, e preferimos indicar tireoidectomia total e ablação com ¹³¹I em todos os CDT, desde que não haja um alto risco de complicações por alguma razão específica ou alguma contra-indicação a esta prática.

Período de realização da radioiodoterapia: 2 semanas de pós-operatório com estímulo por TSH recombinante; ou 4 a 6 semanas de pós-operatório com o paciente em hipotireoidismo (na ausência de reposição de LT4) (4).

A dose a ser utilizada depende da extensão da doença (4,5):

- I) tumor restrito à glândula tireóide - 100 mCi;
II) acometimento de gânglios linfáticos cervicais - 150 mCi;
III) invasão local ou metástases à distância - 200 mCi.*

Em crianças, a dose de iodo radioativo é de cerca de 1mCi/Kg, ou pode ser ajustada da seguinte forma:

Peso (Kg)	Superfície corporal (m²)	Dose (% da dose adulta)
10	0,4	20
25	0,8	40
40	1,2	60
55	1,4	80
70	1,7	100

Com essas doses, a eficácia da ablação é de 80-90% para restos tireoidianos de até 2g (16). Alguns autores defendem o uso de doses menores (30mCi) para tireoidectomia total com eficácia muito semelhante à dose de 100mCi, em tumores restritos à tireóide, desde que os remanescentes tireoidianos não excedam 2g, com a vantagem de eliminar a necessidade de internação (necessária com doses ≥30mCi, de acordo com a legislação brasileira) (4,5). No nosso entendimento, essa dose mais baixa poderia ser utilizada para tumores <4cm, de baixo risco, em pacientes operados por cirurgiões experientes que sejam capazes de deixar pequena quantidade de remanescentes. O guideline da ATA sugere que se utilize a menor dose de ¹³¹I necessária para obter uma ablação com êxito (4).

Outra forma de estimar a dose de ¹³¹I é através da dosimetria corporal, determinando-se a retenção tireoidiana e corporal de ¹³¹I com o uso de uma dose baixa do radiofármaco, para calcular a dose máxima segura para o indivíduo avaliado (respeitando os limites de segurança: <200cGy para o sangue, <120mCi corporal total com 48 horas ou <80mCi quando houver captação pulmonar difusa) (17). A literatura, entretanto, não mostra vantagens claras da dosimetria sobre o uso de doses fixas (4). Em nosso serviço, como não dispomos de dosimetria, preferimos o uso de doses fixas empíricas como as expostas na tabela acima.

Um cuidado fundamental no preparo para a ablação com iodo radioativo é induzir uma iodo-deficiência leve, através de uma dieta pobre em iodo (<50mcg/dia) por pelo menos 2, mas idealmente 4 semanas (4,5). A dosagem da excreção urinária de iodo (em urina de 24 horas), em serviços onde este exame está disponível, pode

avaliar a aderência adequada à dieta, confirmada através de uma iodúria <10-15mcg/24h. Uma alternativa para aumentar a perda urinária de iodo é o uso de um diurético (furosemida ou hidroclorotiazida) por 1-2 semanas.

Em toda dose ablativa de iodo radioativo, deve-se realizar pesquisa de corpo inteiro (PCI) após 5 a 7 dias, para determinar a dimensão dos restos tireoidianos e a presença ou não de metástases (4).

Alguns autores sugerem o uso de iodo radioativo para ablação do lobo tireoidiano remanescente, naqueles pacientes submetidos a tireoidectomia parcial, como alternativa à totalização cirúrgica (principalmente nos de alto risco cirúrgico), o que pode ser obtido com a dose de 50 mCi em hipotireoidismo. Entretanto, sempre que possível, a totalização cirúrgica é preferível, devido à possibilidade de estudo histopatológico da peça e à melhor eficácia (4).

5) Terapia Supressiva com Levotiroxina

Como o TSH é um fator estimulante do crescimento de células foliculares normais e neoplásicas, sua supressão com doses suprafisiológicas de levotiroxina (LT4) deve ser utilizada no tratamento a longo prazo do CDT (2,4-8,18-20). A LT4 reduz a taxa de recorrência e possivelmente a mortalidade a longo prazo (4,5). Uma meta-análise recente concluiu que a terapia supressiva com LT4 reduziu o risco de eventos clínicos importantes em 27% (21).

Deve ser iniciada cerca de 3 dias após a dose ablativa pós-operatória de iodo radioativo, objetivando inicialmente uma meta de TSH menor que 0,1 mU/L. Pacientes de baixo risco, uma vez considerados livres de doença, podem ser mantidos com TSH na faixa normal baixa (0,3 a 1,0mU/L). Tumores de alto risco, livres de doença e que nunca apresentaram recidiva tumoral, devem ser mantidos com TSH supresso por pelo menos 5-10 anos, desde que não haja contra-indicações. Pacientes com doença persistente, sejam de alto ou baixo risco, devem ser mantidos com TSH supresso (<0,1mU/L) indefinidamente (4,5).

A dose para supressão de TSH varia de 1,8 a 2,8 mcg/Kg/dia (média 2,5 mcg/Kg). Em pacientes jovens, pode-se iniciar com a dose plena de LT4. Em idosos (mais de 50 anos) e cardiopatas, é preferível iniciar com doses mais baixas (25-50 mcg/dia) e ir aumentando a LT4 a cada 2-4 semanas até a dose plena calculada (4,5).

6) Tratamento das Metástases

Cirurgia - é o método de escolha para tratamento de metástases à distância, localizadas em: gânglios linfáticos, sistema nervoso central (cérebro) e ossos (4,5).

Iodo Radioativo - é o método de escolha para tratamento de micrometástases em pulmões (desde que as mesmas sejam captantes), onde deve-se repetir as doses em intervalos de 6 a 12 meses, até negativação da PCI pós-dose e/ou normalização da tireoglobulina. Podem-se utilizar doses fixas (150-200mCi) ou calcular a dose máxima tolerada pelo paciente por dosimetria (retenção máxima em corpo total de 80mCi com 48h e de 200cGy para a medula óssea) (4,5).

Radioterapia Externa - pode ser utilizada para tumores irressecáveis que não captam iodo radioativo, ou para tratamento de metástases ósseas dolorosas sem possibilidade de tratamento cirúrgico. Deve ser considerada ainda em pacientes >45 anos com invasão extratireoidiana grosseira na cirurgia inicial e possibilidade alta de doença residual (radioterapia externa em manto na região cervical). O carcinoma papilífero clássico e a sua variante folicular são mais sensíveis à radioterapia externa que o carcinoma folicular ou outras variantes (4,22).

Quimioterapia - Seu papel no tratamento do CDT é limitado. A doxorubicina (adriamicina) pode ser utilizada em casos selecionados como sensibilizador à radioterapia externa (4,5).

7) Estadiamento e Prognóstico

A grande maioria dos pacientes com CDT tem bom prognóstico e grande chance de cura com o tratamento adequado, mas alguns tumores têm comportamento mais agressivo e determinam maior morbimortalidade. Distinguir pacientes de alto risco pode ajudar a definir a melhor abordagem para terapêutica e seguimento.

Existem vários sistemas de estadiamento para o CDT, capazes de diferenciar os pacientes de baixo risco, de muito bom prognóstico, daqueles de risco moderado ou alto, onde a terapêutica deve ser mais agressiva (23). De uma forma geral, os sistemas existentes conseguem diferenciar bem entre POPULAÇÕES de pacientes de alto e baixo risco, mas podem não ser completamente confiáveis para um determinado INDIVÍDUO isolado.

É importante observar que os sistemas de estadiamento aqui apresentados se baseiam em dados obtidos durante o procedimento cirúrgico, ou seja, fornecem o estadiamento pós-operatório - e por isso não podem ser utilizados para programar a abordagem cirúrgica inicial. Sua maior utilidade é definir o grau de risco do paciente para determinar a melhor estratégia de acompanhamento clínico pós-operatório e tratamento das eventuais recorrências.

Os sistemas mais conhecidos e mais utilizados para estadiamento do carcinoma diferenciado de tireóide são os seguintes (1):

a) MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasiveness, Size of tumor) - utilizado pela Mayo Clinic. Relativamente fácil de ser utilizado porque dispensa a necessidade de informações histopatológicas (subtipo histológico);

b) TNM (Tumor size, Nodes, Metastasis) - criado pela AJCC; é o recomendado pela maioria dos guidelines sobre o CDT (24). Constitui o método de estadiamento de escolha (4).

ÍNDICE MACIS - PROGNÓSTICO DO CA PAPILÍFERO

Idade	3,1 (se < 40a) ou 0,08 x idade (se ≥ 40a)	Sobrevida 20 anos
Tamanho Tumor	+ 0,3 x (tamanho em cm)	
Ressecção	+ 1 (se ressecção incompleta)	
Invasividade	+ 1 (se localmente invasivo)	
Metástases	+ 3 (se metástases distantes ao diagnóstico)	
		< 6 pontos – 99%
		6 a 6,9 – 89%
		7 a 7,9 – 56%
		≥ 8 – 24%

ÍNDICE TNM - PROGNÓSTICO DO CDT

Tamanho do Tumor	Nódulos linfáticos	Metástases à Distância
T1 - ≤ 2 cm diâmetro	N0 - sem adenopatia	M0 - sem metástases
T2 - > 2 e ≤ 4 cm	N1a - com adenopatia no nível VI (central)	M1 - com metástases
T3 - > 4 cm	N1b - com adenopatia em outros níveis	Mx - metástases à distância não avaliadas
T4a - Extracapsular	Nx - linfonodos não avaliados na cirurgia	
T4b - Invasão da fáscia pré-vertebral ou vasos		
Tx - tamanho ignorado, mas sem invasão		

ESTADIAMENTO DO CDT CONFORME O ÍNDICE TNM

Estadio	< 45 anos	≥ 45 anos
I	qualquer T, qualquer N, M0	T1 N0 M0
II	M1	T2 N0 M0
III	-	T3 N0 M0 OU T1-T3, N1a M0
IVa	-	T4a, N0-N1a M0 OU qualquer T, N1b M0
IVb	-	T4b, qualquer N, M0
IVc	-	M1
Mortalidade em 20 anos - Estadio I e II: ~1%; Estádio III e IV: 30 a 40%		

O último consenso europeu sobre o manejo do câncer de tireóide, de 2006, recomenda agrupar os pacientes em 3 categorias distintas de risco (5), a fim de simplificar o seguimento dos mesmos, uma classificação que julgamos bastante prática e útil:

Categoria de Risco	Características
Muito baixo risco	Tumor unifocal, ≤1cm sem extensão além da cápsula tireoidiana (T1 N0 M0)
Baixo risco	Tumor >1cm mas <4cm, ou ≤1cm multifocal, restrito à tireóide (T1-2 N0 M0)
Alto risco	Qualquer T3 e T4, ou N1, ou M1

De uma forma geral, pode-se definir um paciente como sendo de BAIXO RISCO (cerca de 80% dos casos de CDT), de acordo com o último consenso norte-americano (2006) se ele atender às características abaixo (4):

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a) Tumor < 4 cm de diâmetro; b) Tipo histológico não agressivo; c) N0 ou N1, mas sem metástase à distância (M0); d) Tratado com tireoidectomia total E ablação com iodo radioativo; e) Tireoglobulina (em uso de LT4) < 1 ng/mL; f) Sem clínica de doença residual ou recidivante. |
|---|

Alguns tipos histológicos (variantes) de CDT determinam uma evolução pior que outros (25). Dentre os possíveis tipos histológicos, podem-se citar os seguintes:

	Baixo Risco	Risco Intermediário	Alto Risco
Ca. Papilífero	Puro; Variante Folicular	Esclerosante Difuso	Células Altas; Células Colunares
Ca. Folicular	Puro; Pobrememente Invasivo	Células de Hürthle	Altamente Invasivo; Insular

8) Acompanhamento Pós-Operatório

A grande maioria das recidivas do CDT (pelo menos 70-80%) acontece nos primeiros 10 anos pós-operatórios, no entanto há relatos de recidivas tardias (mais de 10 anos após o tratamento inicial). Por isso, **o paciente deve ser acompanhado por toda a vida** (4,5,18).

O objetivo do acompanhamento (follow-up) é detectar precocemente qualquer evidência de doença residual ou recorrente, para possibilitar seu pronto tratamento com vistas à redução da morbimortalidade para o paciente.

As principais ferramentas diagnósticas no follow-up estão discriminadas abaixo.

9) Tireoglobulina

A tireoglobulina é uma glicoproteína secretada exclusivamente pelas células foliculares tireoidianas, normais ou neoplásicas. Após a tireoidectomia total (ou quase-total) e ablação de restos tireoidianos com ¹³¹I, a tireoglobulina é um marcador tumoral extremamente sensível e específico para detecção de doença residual (4,5,26,27).

Parece existir uma correlação (pelo menos, grosseira) entre o nível de tireoglobulina, a captação de ¹³¹I e a massa de tecido tireoidiano remanescente. Assim, 1g de tecido tireoidiano induz uma captação de ¹³¹I em torno de 1-2% e eleva a tireoglobulina sérica em 1ng/mL (com TSH normal) ou 0,5ng/mL (com TSH abaixo de 0,1mU/L) (26).

No pré-operatório, 2/3 dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide apresentam tireoglobulina elevada, o que pode ser um indicativo de um tumor bem-diferenciado; entretanto a dosagem pré-operatória de tireoglobulina não é recomendada, exceto em casos de dúvida diagnóstica (quando não se conhece exatamente a natureza da lesão) ou em tumores grandes com risco de desdiferenciação (4).

A tireoglobulina deve ser dosada no pós-operatório da tireoidectomia inicial, logo antes da dose ablativa com ¹³¹I (em hipotireoidismo). Nesta situação, um valor acima de 10ng/mL indica a presença de doença residual, enquanto uma dosagem de tireoglobulina abaixo desse valor é um bom preditor de cura (28). Valores acima de 70ng/mL têm um valor preditivo positivo de 90% para metástases à distância (29).

No seguimento pós-operatório (e pós-terapia ablativa) a longo prazo, a tireoglobulina é o melhor marcador para detecção de doença residual ou recorrente (4,5,30,31), que deve ser diagnosticada quando os níveis de tireoglobulina estiverem acima de 1ng/mL (em uso de LT4) ou acima de 2ng/mL (estimulada pelo aumento do TSH acima de 30mU/L) (4). O estímulo com TSH endógeno (hipotireoidismo) ou exógeno (Thyrogen) aumenta a sensibilidade da tireoglobulina para detecção de doença residual: cerca de 15-20% dos pacientes com Tg indetectável em uso de LT4 apresentam Tg > 2ng/mL após estímulo (27). Assim, a frequência de falsos-negativos da Tg inibida (ou seja, colhida durante o uso de LT4) é de 20-30% para metástases em linfonodos cervicais e 7% para metástases pulmonares. Essa frequência de falsos-negativos é de apenas 5% para metástases linfáticas cervicais, com o uso de Tg estimulada (27). A sensibilidade da tireoglobulina estimulada por TSH recombinante humano (Thyrogen) parece ser bastante semelhante à da Tg estimulada por hipotireoidismo, embora as concentrações séricas de Tg obtidas com estímulo por hipotireoidismo sejam cerca de 2 vezes maiores (4,32).

Existem condições clínicas que contra-indicam a exposição do paciente ao hipotireoidismo franco, e nas quais deve se dar preferência ao TSH recombinante como método de estímulo da Tg (1,18,33):

Contra-Indicações à Suspensão da Levotiroxina para Estímulo da Tg
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a) Hipopituitarismo ou hipotireoidismo central com impossibilidade de obter TSH endógeno > 20mU/L; b) Metástases avançadas com alto risco de crescimento tumoral; c) Insuficiência renal crônica; d) Doença pulmonar obstrutiva crônica; e) Coronariopatia ou cardiopatia severa; f) Idosos > 65 anos; g) Transtornos psiquiátricos graves: esquizofrenia, distúrbio bipolar, depressão severa; h) Uso de drogas com janela terapêutica estreita; i) Fraqueza muscular generalizada; j) Miopatias. |
|---|

Outras alternativas para estimulação da Tg, quando o paciente não suportar os sintomas de hipotireoidismo e não apresentar condições financeiras para aquisição do Thyrogen, são o uso do protocolo de meia-dose (redução da dose de LT4 pela metade durante 4-6 semanas) (34) ou o uso de uma dose fixa de 0,8mcg/Kg/dia de LT4 (durante 6-8 semanas) (35). Os diferentes métodos para estímulo da Tg estão detalhados em um dos algoritmos deste protocolo.

O grau de elevação da Tg após estímulo também é um indicador do grau de diferenciação do tumor. Tumores bem diferenciados apresentam uma elevação de cerca de 10 vezes nos níveis séricos de tireoglobulina após estímulo com TSH, em relação aos valores basais (inibidos), enquanto uma elevação menor que 3 vezes é um forte indício de desdiferenciação tumoral (26,27).

Em indivíduos com doença residual, os níveis absolutos de tireoglobulina durante o seguimento podem sugerir o local da doença, embora geralmente sejam necessários estudos de imagem para definir o sítio das metástases com segurança. Assim, valores de tireoglobulina discretamente elevados até a faixa dos 20-30ng/mL geralmente indicam metástases para gânglios linfáticos regionais; níveis na casa das centenas (100-300ng/mL) geralmente indicam metástases pulmonares; e níveis extremamente elevados (acima de 1.000ng/mL) sugerem acometimento ósseo.

Além dos valores absolutos de Tg, outro dado importante no follow-up do carcinoma diferenciado de tireóide é a tendência temporal da Tg (slope), ou seja: pacientes com Tg discretamente elevada no pós-operatório imediato, mas que apresentam redução progressiva desses valores ao longo do seguimento, apresentam melhor evolução do que pacientes com os mesmos valores iniciais de Tg mas que apresentam manutenção (ou, pior ainda, aumento) desses valores a longo prazo (4). Uma recomendação importante é que as dosagens de tireoglobulina de um determinado paciente sejam realizadas SEMPRE no mesmo laboratório, utilizando a mesma metodologia, uma vez que podem existir diferenças de resultados entre métodos e laboratórios diversos (4,5). O método deve ser calibrado com relação à preparação de referência CRM 457 (5).

Uma ressalva com relação à dosagem da tireoglobulina é a possível presença de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg), detectados em cerca de 20-25% dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (e em 10% da população geral) (36). Tais anticorpos interferem na dosagem laboratorial de tireoglobulina, invalidando o seu uso como marcador tumoral. A interferência dos anticorpos depende do método laboratorial utilizado para avaliação da Tg. Nos métodos que utilizam radioimunoensaio (RIE), os anticorpos podem determinar falsa redução ou falsa elevação da Tg; já nos métodos imunométricos (IRMA), a presença de anti-Tg determina uma falsa redução do valor de Tg (37). Por isso, **toda dosagem de Tg pós-**

operatória deve ser acompanhada de uma dosagem de anti-Tg, na mesma amostra (4). Pacientes com anti-Tg devem ser acompanhados preferencialmente através de exames de imagem.

O título de anti-Tg também pode ser um indicador da evolução da doença nesses pacientes, visto que vários trabalhos mostram que o anti-Tg tende a se negatizar em uma mediana de 3-5 anos após a tireoidectomia em pacientes curados (38). Títulos de anti-Tg persistentemente elevados ou com tendência a aumentar durante o seguimento devem motivar a pesquisa de doença residual (4).

10) Pesquisa de Corpo Inteiro

A pesquisa de corpo inteiro com ¹³¹I é uma ferramenta diagnóstica útil para pacientes com tumores de alto risco, ou nos com anti-Tg positivo, ou nos que apresentam elevação dos níveis de Tg durante o seguimento e necessitam da localização da doença residual para determinar a melhor abordagem terapêutica (4).

A sensibilidade da PCI diagnóstica (com uso de baixas doses de ¹³¹I, na faixa de 1-5mCi) para detecção de doença residual em pacientes de baixo risco é menor que a da Tg. Cerca de 19% (variando de 10 a 26%) dos pacientes com Tg elevada no pós-operatório apresentam PCI diagnóstica negativa. Essa sensibilidade pode ser melhorada pelo uso da PCI pós-dose terapêutica (100-200mCi) (39). A PCI pós-dose terapêutica pode estar positiva em cerca de 40-50% (variando de 6 a 80%) dos pacientes com Tg positiva e PCI diagnóstica negativa (4). Em geral, 13% dos tumores diferenciados de tireóide apresentam PCI diagnóstica negativa e PCI pós-dose terapêutica positiva (39). A situação inversa (Tg negativa e PCI diagnóstica positiva) é extremamente rara, e deve levantar a suspeita de falso-positivo da PCI. Devido à baixa sensibilidade da PCI diagnóstica (e à possibilidade de induzir efeito stunning, prejudicando a eficácia de uma possível dose terapêutica de ¹³¹I) para tumores de baixo risco, a PCI vem sendo substituída pela ultrassonografia (em conjunto com a Tg) para seguimento desses pacientes (4,18,40).

Nas metástases pulmonares (onde já pode haver um certo grau de desdiferenciação do tumor, com perda da expressão da proteína NIS e menor captação de iodo), apenas 30-70% dos casos captam o iodo radioativo de forma significativa, mesmo com TSH acima de 30mU/L - geralmente, a captação é maior em pacientes jovens, com metástases pequenas e tumores bem-diferenciados) (39).

A varredura de corpo inteiro deve ser realizada SEMPRE após qualquer dose terapêutica de ¹³¹I, após 5-8 dias da administração da dose (4,5).

11) Ultrassonografia

Nos pacientes de baixo risco (que correspondem a 75-85% dos casos de carcinoma diferenciado de tireóide), a imensa maioria das metástases ocorre na região cervical (leito tireoidiano ou linfonodos locorregionais) (4,41). Essas estruturas são muito bem visualizadas pelo ultrassom, que apresenta uma alta sensibilidade, portanto, para detecção de doença residual local. De fato, a ultrassonografia cervical parece ser ainda mais sensível que a Tg estimulada para detecção de metástase linfáticas regionais, detectando linfadenopatia em muitos casos antes que haja elevação da Tg (42). O uso de doppler pode melhorar a especificidade do exame, detectando alterações do fluxo vascular sugestivas de metástases em linfonodos suspeitos (aumento do fluxo em região central do gânglio) (5). Portanto, a ultrassonografia deve ser realizada periodicamente, por um profissional experiente, em pacientes com tumores de baixo risco (4-8,18-20,40,41) A associação de ultrassonografia e Tg tem sensibilidade de praticamente 100% para detecção de doença residual (43). Em pacientes de baixo risco, o achado de ultrassonografia

cervical negativa e Tg inibida $\leq 1\text{ng/mL}$ tem um valor preditivo negativo de 99.1% para doença residual (41).

A ultrassonografia também pode ser utilizada para guiar a punção aspirativa de gânglios ou massas suspeitas em região cervical. A dosagem de Tg no lavado da agulha da punção, nesses casos, é um método auxiliar extremamente útil para diferenciar gânglios benignos e metastáticos, em conjunto com os dados da citologia. A agulha utilizada na punção é lavada com 1mL de solução salina a 0,9%, e a dosagem de tireoglobulina é feita nesta solução usando os mesmos métodos utilizados para determinar Tg no sangue periférico; o valor da Tg costuma ser bastante elevado quando o gânglio é metastático ($>1.000\text{ng/mL}$) (44). A presença de anti-Tg circulantes não interfere na dosagem de Tg do lavado da agulha da PATAF (45).

12) Demais Exames de Imagem

O raio-X simples de tórax pode ser realizado periodicamente em pacientes de alto risco ou nos de baixo risco com Tg detectável. Entretanto, sua sensibilidade para metástases pulmonares é muito baixa. Na maior parte dos casos em que se suspeita de metástases pulmonares, deve-se indicar a tomografia computadorizada de tórax (sem o uso de contraste iodado endovenoso, para não interferir na eficácia de uma possível dose ablativa com ^{131}I). A possibilidade de remissão da doença é maior para pacientes com metástases pulmonares detectadas pela PCI mas que não determinam imagem à TC ou ao raio-X de tórax. Lesões pulmonares detectáveis à TC de tórax mas não ao raio-X (micronodulares) apresentam um prognóstico intermediário. A presença de imagem na radiografia simples (metástases macronodulares) é um indicativo de mau prognóstico. A tomografia também pode ser útil para avaliação de metástases ósseas ou em sistema nervoso central (4,5).

A ressonância magnética pode ser utilizada para avaliação de metástases cervicais, torácicas ou abdominais (hepáticas).

O PET-Scan (tomografia por emissão de pósitrons, utilizando a 18-fluorodeoxiglicose) é um método diagnóstico útil para avaliação de tumores menos diferenciados, que deixam de captar iodo. Está indicada em pacientes com Tg elevada ou com lesões tumorais visíveis à TC/RMN mas sem captação à PCI diagnóstica ou pós-dose. A presença de lesões tumorais visíveis ao PET-Scan é um indicativo de mau prognóstico. De fato, quanto maior a captação da 18-FDG, maior o grau de indiferenciação tumoral, menor a eficácia do tratamento com ^{131}I e pior o prognóstico do paciente. Este exame é disponível em muitos poucos centros no Brasil, devido ao seu alto custo. O PET-Scan também parece apresentar melhor acurácia quando estimulado por níveis elevados de TSH (4,46).

Uma possível alternativa ao PET-Scan, em serviços onde este exame não está disponível, e diante de pacientes com risco intermediário ou alto, com Tg elevada mas sem captação de ^{131}I (ou seja, provavelmente em desdiferenciação), é a cintilografia com outros radioisótopos, como o Tálcio-201, o Tc-99 ou o sestamibi. Entretanto, sua sensibilidade e especificidade são bastante limitadas (4,18).

13) Periodicidade dos Exames

A periodicidade com que os exames devem ser realizados dependem do grau de risco do tumor e da evolução clínica do paciente. Tumores de baixo risco, em pacientes jovens sem doença residual no seguimento, podem ser seguidos de uma forma mais conservadora, com dosagem de Tg inibida anual e ultrassonografia anual ou a cada 2 anos. Pacientes com lesões de comportamento mais agressivo, ou com ocorrência de metástases no acompanhamento, devem fazer avaliações mais

freqüentes e com exames mais sensíveis (Tg estimulada, ultrassonografia, TC tórax, PCI) (4).

Os guidelines do NCCN sugerem que todos os pacientes (pelo menos, na fase inicial) sejam acompanhados com um exame físico cuidadoso a cada 3-6 meses; TSH e Tg (e anti-Tg) a cada 6-12 meses por 2 anos e depois anualmente se livre de doença; PCI anual até sua obter 2 exames consecutivos negativos nos pacientes de alto risco; USG e raio-X de tórax anuais; e outros exames se Tg elevada e PCI negativa (tomografia, ressonância, PCI pós-dose terapêutica) (8).

14) Fatores de Risco para Recidiva do CDT

Vários fatores podem aumentar o risco de um determinado paciente apresentar persistência ou recorrência do tumor, a saber (33):

<p>A. Dependentes do Paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade < 20 ou > 40 anos - Sexo masculino - História familiar de câncer de tireóide - Antecedentes de irradiação cervical
<p>B. Dependentes do Tumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor > 4cm de diâmetro - Tumores multifocais - Extensão tumoral extra-tireoidiana - Invasão vascular - Metástases ganglionares cervicais ou mediastinais - Subtipos histológicos: Hürthle, células altas, colunar, insular, esclerosante difuso - Grau histológico avançado: atipia nuclear, necrose, invasão vascular - Captação de 131-I escassa ou nula - Metástases à distância
<p>C. Dependentes do tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atraso (>1 ano) no diagnóstico e tratamento - Tireoidectomia parcial - Falta de ablação pós-operatória com 131-I - Falta de supressão do TSH com LT4

15) Tratamento das Recidivas

Uma vez detectada a presença de doença residual (o que ocorre, na maioria das vezes, pela elevação da tireoglobulina sérica), o primeiro passo é localizar o sítio da recorrência. Isso pode ser feito com a PCI (diagnóstica ou pós-dose terapêutica), ou, em tumores não-captantes, com o uso de exames de imagem (USG, TC/RMN, PET-Scan).

Se o paciente ainda apresentar chances de cura ou remissão prolongada (ou seja, lesões localizadas em tumores de baixo risco), deve-se tentar erradicar o tumor da forma mais efetiva possível (4,18). Se houver lesão macroscópica visível aos exames de imagem, com possibilidade cirúrgica, a cirurgia é a opção principal, seguida ou não de terapia complementar com 131-I (4). Na contra-indicação cirúrgica, pode-se utilizar 131-I em altas doses ou radioterapia externa. O carbonato de lítio e a rediferenciação com ácido retinóico podem melhorar a eficácia da radioiodoterapia em casos selecionados. O carbonato de lítio aumenta a retenção de iodo pelo tumor (inibe a secreção de T3/T4), e produz um incremento de 50% na dose de 131-I retida pelas células tumorais. A dose é de 300mg 1-3x/dia (10mg/Kg/dia), iniciados uma semana

antes e mantidos até 5-7 dias após a dose de ^{131}I , com o cuidado de dosar a litemia a cada 1-2 dias para mantê-la dentro dos limites seguros (0,8 a 1,2mEq/L) (47).

Em pacientes sem possibilidade de cura ou remissão prolongada, o tratamento deve ser paliativo e dirigido pela presença de sintomas dolorosos ou compressivos determinados pela lesão tumoral. Assim, dependendo da localização da doença, pode-se lançar mão de cirurgia, ^{131}I , radioterapia externa ou, em casos selecionados, uso de quimioterápicos (geralmente, como parte de trials clínicos) (4,5).

16) Critérios para Considerar o Paciente Livre de Enfermidade

Segundo o NCCN, um paciente é considerado livre de enfermidade quando apresentar 2 PCIs consecutivas negativas e uma Tg estimulada menor que 1ng/mL (8).

Entretanto, em pacientes de baixo risco, vários autores sugerem que não seria necessário fazer uma segunda PCI. Estes pacientes poderiam ser avaliados apenas com uma PCI pós-dose ablativa (no pós-operatório); se tal exame mostrasse apenas captação no leito tireoidiano, a avaliação seguinte (em 6-12 meses) poderia ser feita apenas com uma Tg estimulada e ultrassonografia cervical. Caso o paciente tenha ultrassonografia negativa Tg < 1ng/mL, já pode ser considerado livre de doença (o que permite a mudança da sua meta de TSH e um acompanhamento clínico mais espaçado) (4,40,42).

Os últimos guidelines da ATA (2006) consideram livre de doença o paciente submetido a tireoidectomia total (ou quase-total) e ablação dos remanescentes com ^{131}I , que não tem evidência de tumor aos exames de imagem (ou seja, captação apenas no leito tireoidiano na PCI pós-dose ablativa pós-operatória, e ausência de lesão numa PCI diagnóstica ou ultrassonografia recente) e apresenta Tg indetectável durante uso de LT4 e após estímulo com TSH, na ausência de anti-Tg (4).

Uma observação importante é quanto à diferença entre considerar o paciente “livre de doença” e “curado”; como o carcinoma diferenciado de tireóide costuma ter um curso clínico indolente, mesmo pacientes inicialmente “livres de doença” podem vir a apresentar (infreqüentemente) recorrências tumorais após anos, ou mesmo, décadas do tratamento inicial (39). Por esse motivo, os pacientes com tumores tireoidianos devem ser seguidos continuamente, mesmo que a avaliação passe a ser feita a cada 2-3 anos.

17) Pacientes Tratados Inicialmente em Outros Serviços

Na nossa realidade, onde os pacientes dependem muitas vezes do serviço público para seu atendimento médico, não é infreqüente recebermos pacientes com diagnóstico prévio de “câncer de tireóide” que foram inicialmente tratados (cirurgia +/- radioiodoterapia) em outros serviços, para continuarem seu seguimento em nosso ambulatório.

Sempre que possível, deve-se obter junto ao serviço de origem os exames pré-operatórios (principalmente ultrassonografia, PATAF e TSH, quando realizados), bem como a descrição da cirurgia e o laudo do anatomopatológico. Também é importante o prontuário médico com dados do tratamento e seguimento pós-operatório (uso ou não de ^{131}I e em que dose, uso de LT4 etc.). Tais informações são fundamentais para definir o estadiamento pregresso e atual do paciente, para definir seu grau de risco e seu plano de acompanhamento futuro.

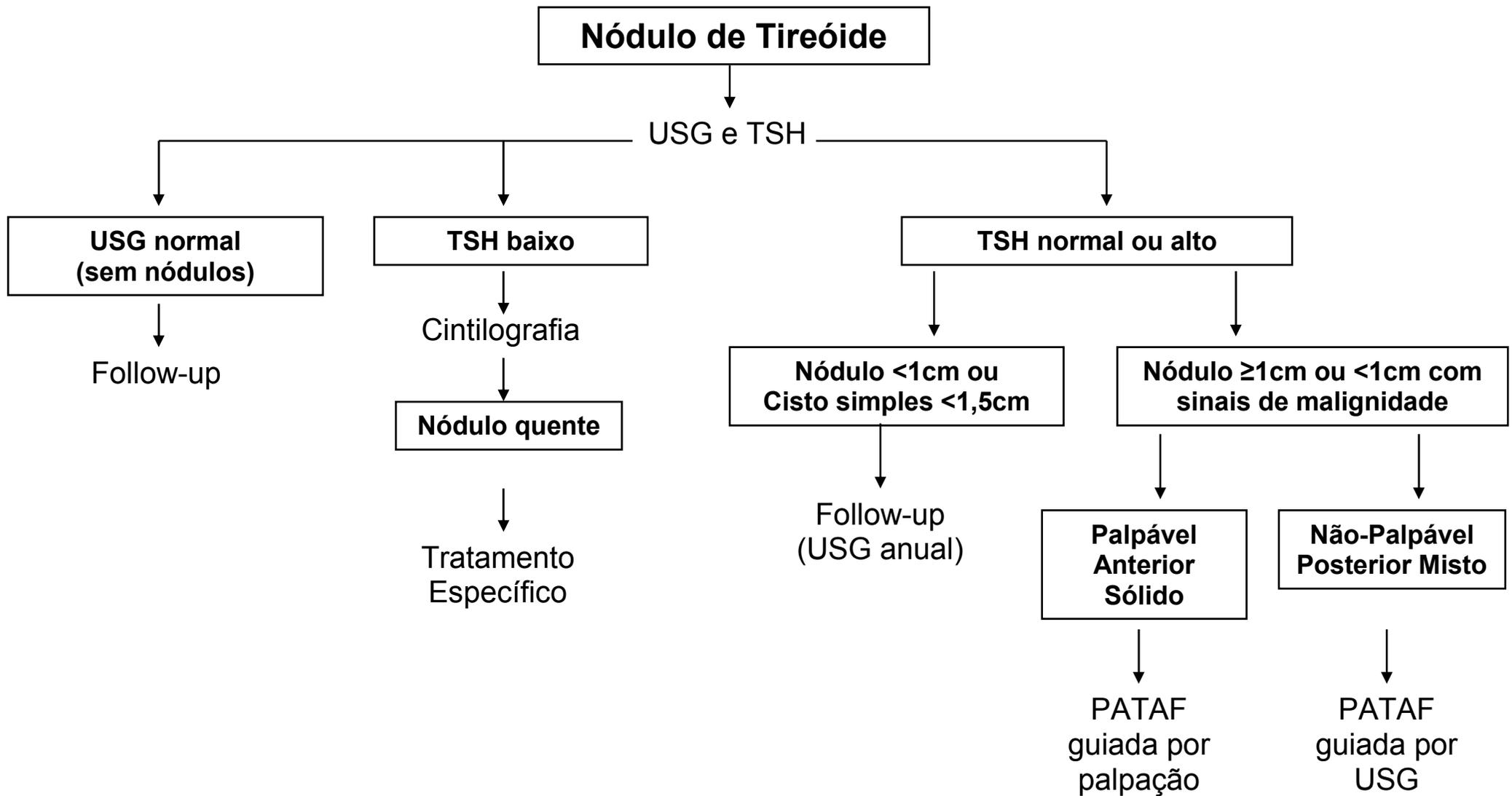
Entretanto, muitas vezes recebemos apenas informações parciais ou incompletas do serviço de origem. Quando não é possível saber com certeza qual foi o tratamento inicial localizado (e no caso de tratar-se de um CDT e não de outros tipos de neoplasia tireoidiana), deve-se manter (ou iniciar) o paciente em terapêutica

supressiva com LT4 e solicitar, inicialmente, os seguintes exames: TSH, T4 livre, Tg (inibida), anti-Tg, ultrassonografia cervical e radiografia de tórax.

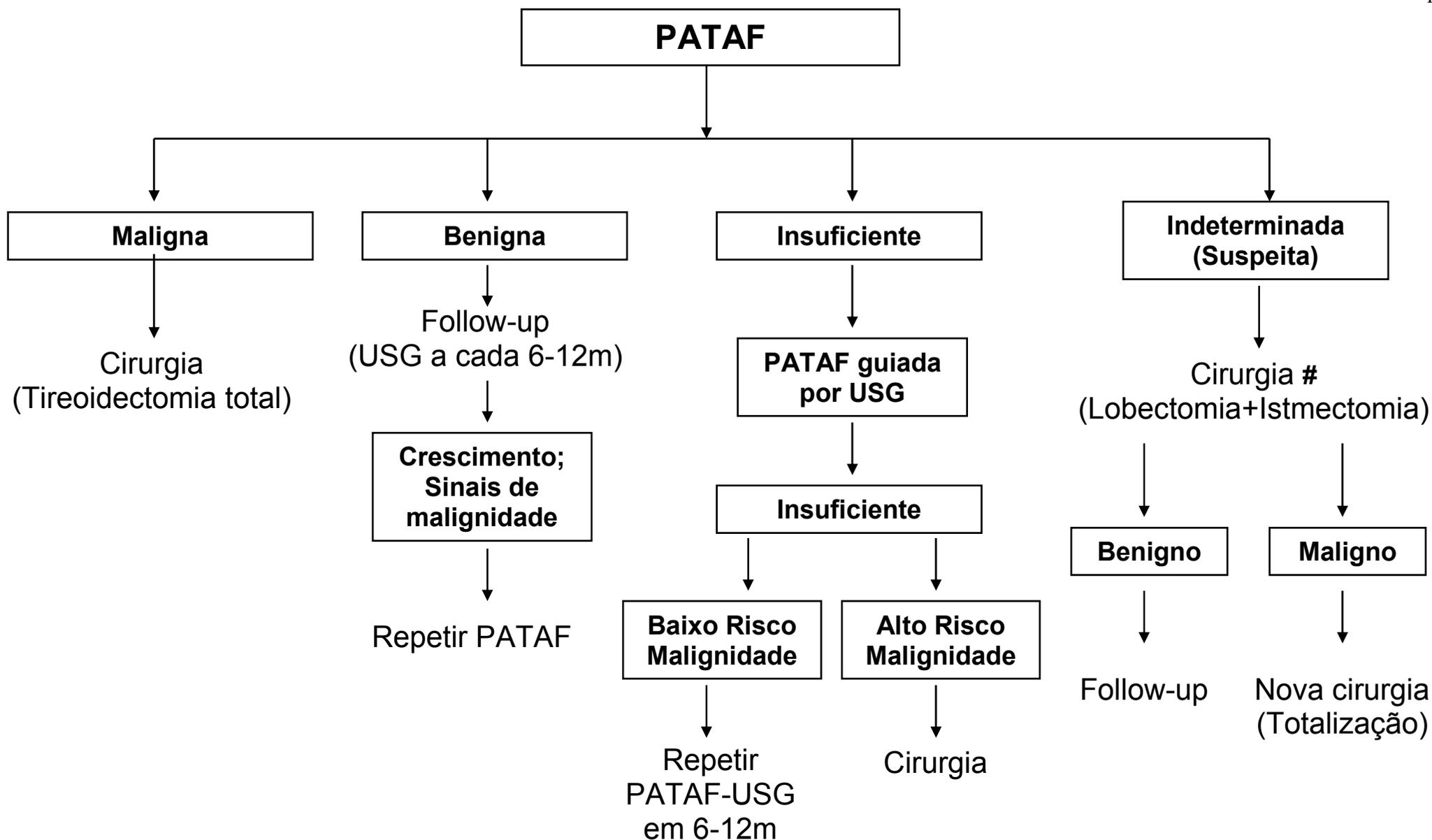
Se houver remanescentes tireoidianos grosseiros (>2-3g) ou linfadenectomia difusa, está indicada nova cirurgia para totalização da tireoidectomia e/ou linfadenectomia em bloco. Restos tireoidianos <2g podem ser tratados com dose ablativa de 131-I. Na ausência de lesões visíveis ao USG, a conduta vai depender do nível de Tg inibida: se indetectável, o paciente é submetido à PCI e dosagem de Tg estimulada para determinar se há doença residual; se detectável ou elevada, o paciente é encaminhado para PCI diagnóstica ou pós-dose terapêutica, respectivamente. Dessa forma, a maioria dos pacientes terá um novo estadiamento pós-tratamento inicial, suficiente para desenhar seu follow-up em longo prazo.

Entretanto, quando não há dados suficientes para definir que o paciente é de baixo risco (por exemplo: não se conhece o tipo histológico do tumor), o mesmo deve ser tratado como um paciente de alto risco, até que se defina que o paciente está livre de enfermidade. Ou seja: na dúvida se o paciente é de baixo ou alto risco, este deve ser tratado como de alto risco, até que haja evidências suficientes para definir o contrário.

18) Algoritmos



Obs.: Bócio multinodular: amostrar pelo menos 1 nódulo em cada lobo (guiado por USG). Se nódulos semelhantes: puncionar os maiores de cada lado. Se nódulos diferentes: puncionar os mais suspeitos ao USG (4).



Uma opção à cirurgia para lesões suspeitas (foliculares) é a cintilografia. Se o nódulo em questão for quente (10% dos nódulos), fica excluída malignidade. Se o nódulo for morno ou frio (85-90% dos nódulos), é necessária cirurgia para definição diagnóstica. A congelação intra-operatória também pode ser útil em discriminar lesões foliculares benignas e malignas. Se a congelação detectar invasão capsular ou vascular, define-se malignidade e é feita tireoidectomia total, eliminando a necessidade de uma segunda intervenção (totalização). Se a congelação for benigna ou duvidosa, realiza-se lobectomia+istmectomia e o resultado do histopatológico vai definir a necessidade ou não de totalização.

Carcinoma Diferenciado de Tireóide

Lesão em istmo, ou >4cm, ou invasiva ao USG: laringoscopia pré-operatória
 Lesão volumosa ou pouco diferenciada: TC cervical e torácica pré-operatória (SEM CONTRASTE)
 USG pré-operatório: pesquisar invasão das estruturas vizinhas e linfadenomegalias

Tratamento Inicial

**Tireoidectomia Total
(ou quase-total)**

Se houver linfadenomegalia ao USG ou à inspeção/palpação transoperatória, linfadenectomia em bloco:
 Centrais (pré-traqueais): Compartimento VI (e VII)
 Laterais: Compartimentos II, III, IV, VI

Estadiamento Pós-Operatório (TNM)

**Lesão <1cm,
unifocal, N0M0,
em paciente <45a**

Muito Baixo Risco

Opção: Iniciar LT4
no pós-operatório #

Outras lesões

Manter sem LT4 (em hipotireoidismo)
por 6-8 semanas

Dosar Tg e Anti-Tg pré-ablação

Ablação dos Remanescentes com ^{131}I §
 Iniciar LT4 (3-5 dias pós-dose) #
 PCI pós-dose terapêutica (5-8 dias)

§ Dose de ^{131}I :

Tumores < 4cm, N0M0: 30-100mCi

Tumores >4cm, N0M0: 100mCi

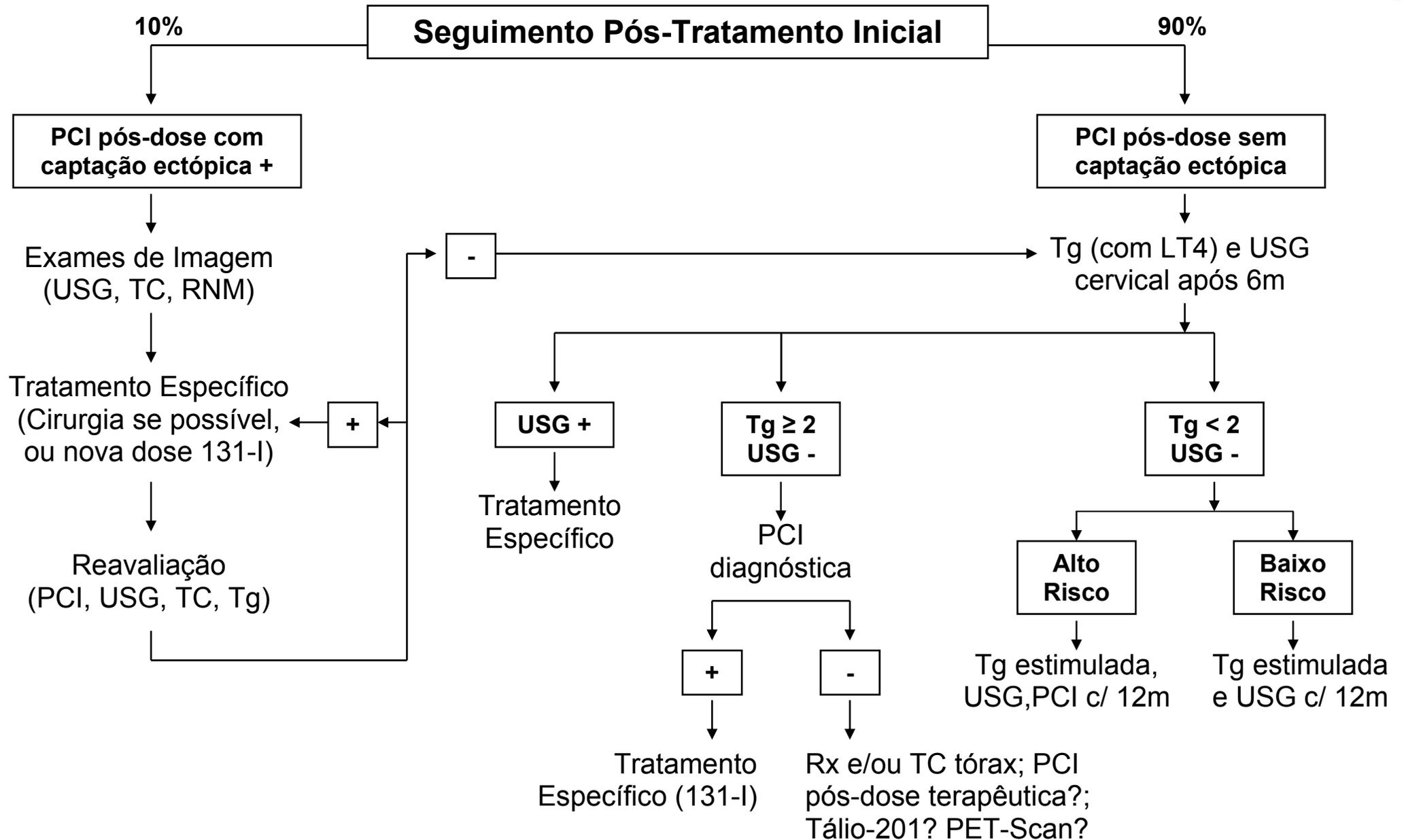
N1: 150mCi

Tumores invasivos ou M1: 150-200mCi

Dose inicial de LT4: 2,0 a 2,5mcg/Kg/dia.

Iniciar com doses mais baixas (25-50mcg/dia)
em idosos (>50 a) e cardiopatas, com ajuste
gradual (quinzenal) da dose.

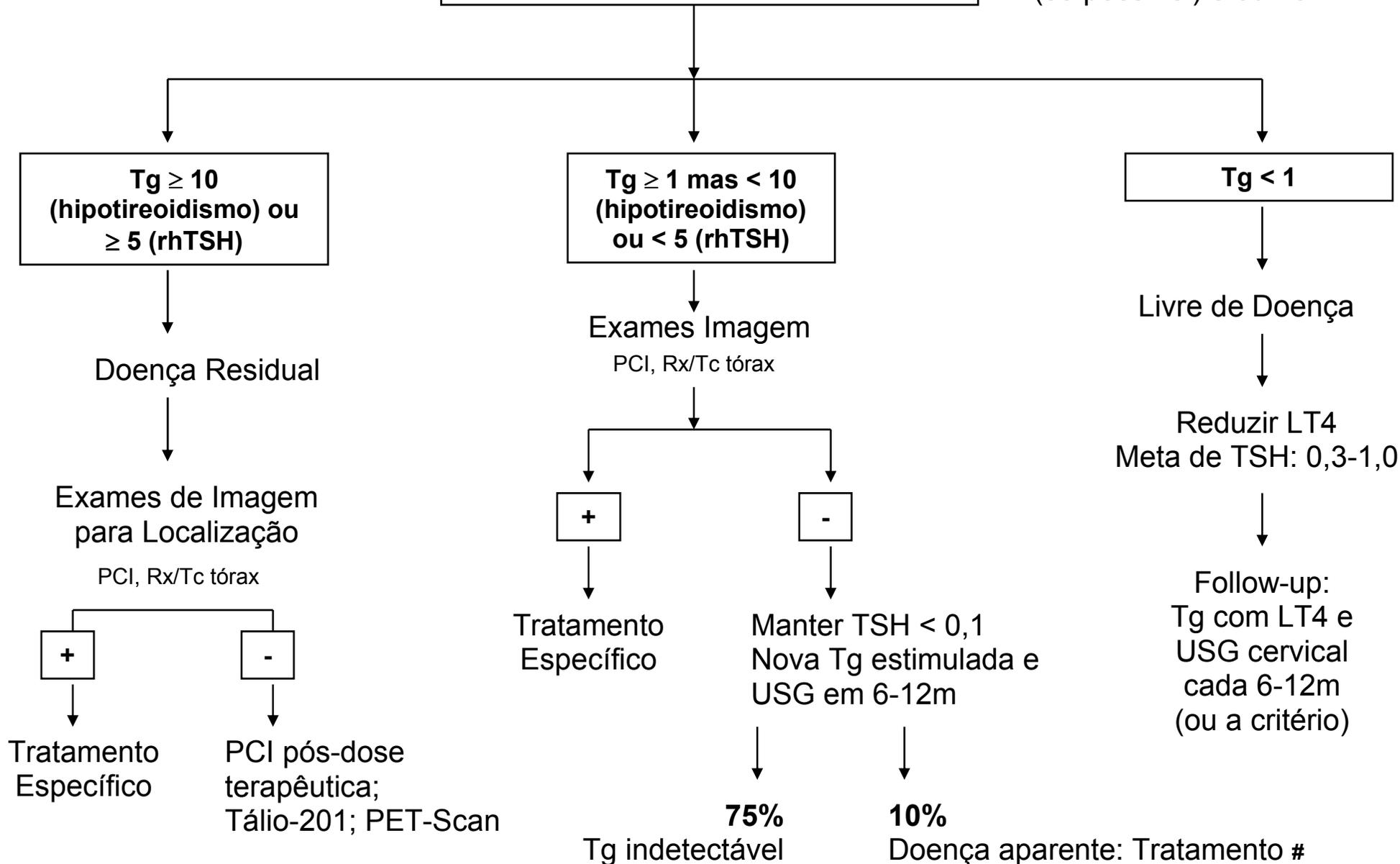
Meta inicial de TSH: < 0,1 mU/L (na ausência
de contra-indicações)



Obs.: A tireoglobulina é útil apenas para seguimento dos pacientes sem anticorpos anti-tireoglobulina (Anti-Tg). Para pacientes com títulos séricos elevados de Anti-Tg, veja o algoritmo específico (Anti-Tg +).

BAIXO RISCO**Tg estimulada aos 12m, USG -**

* Se USG + aos 12m: Cirurgia (se possível) e/ou 131-I

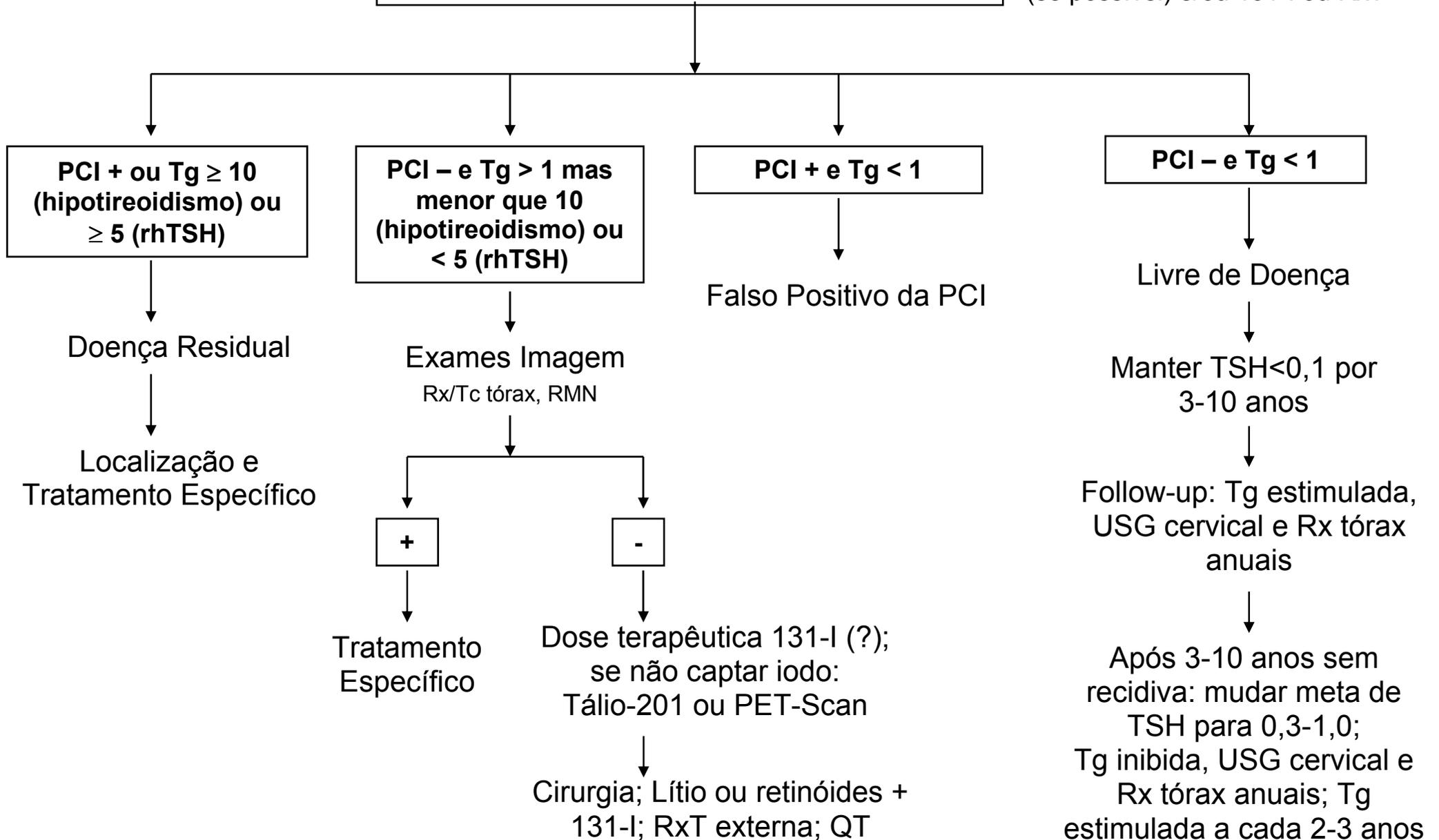


Obs.: Em pacientes com doença persistente, o TSH deve ser mantido < 0,1. A tireoglobulina é útil apenas para seguimento dos pacientes sem anticorpos anti-tireoglobulina (Anti-Tg). Para pacientes com Anti-Tg, veja o algoritmo específico (Anti-Tg +). # Considerar doença aparente: Tg inibida ou estimulada com rhTSH >5, ou em hipotireoidismo >10, ou aumento de 2x no valor Tg (curva ascendente), ou USG positivo.

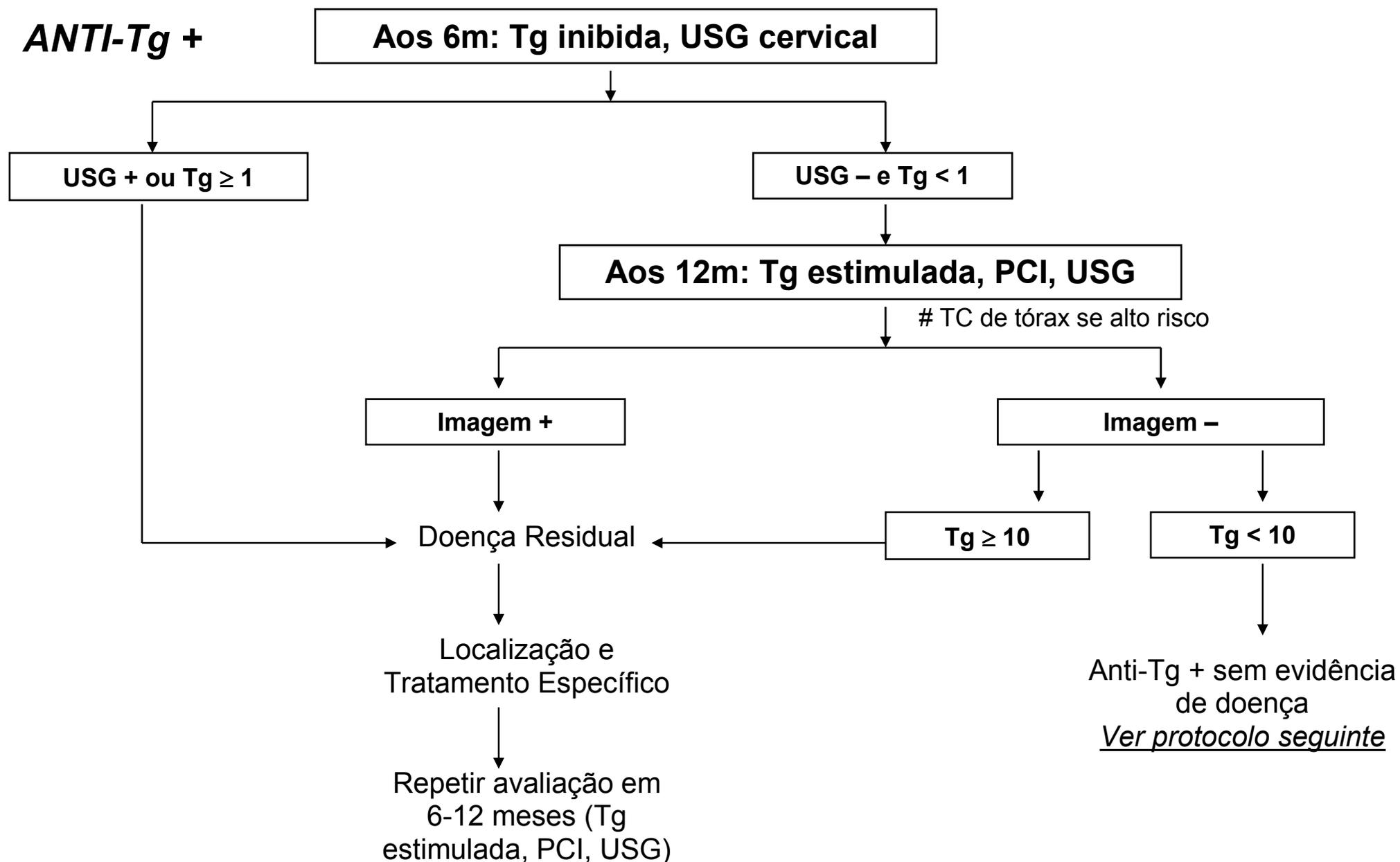
ALTO RISCO

Tg estimulada aos 12m, PCI, USG -

* Se USG + aos 12m: Cirurgia (se possível) e/ou ^{131}I ou RxT



Obs.: Em pacientes com doença persistente, o TSH deve ser mantido < 0,1. A tireoglobulina é útil apenas para seguimento dos pacientes sem anticorpos anti-tireoglobulina (Anti-Tg). Para pacientes com Anti-Tg, veja o algoritmo específico (Anti-Tg +).



Obs.: No Brasil, a imensa maioria dos laboratórios emprega ensaios imunométricos (ex: IRMA, IFMA) para dosagem de tireoglobulina (Tg). Neste tipo de ensaio, a presença de anti-Tg falsamente REDUZ o nível de Tg. Assim, qualquer Tg detectável em paciente anti-Tg + deve ser considerada como evidência de doença residual. Nos ensaios que utilizam radioimunoensaio (RIE), os anti-Tg podem induzir erro em ambas as direções (redução ou elevação da Tg).

**ANTI-Tg +
SEM EVIDÊNCIA
DE DOENÇA**

Aos 12m: PCI e USG – e Tg < 10

Manter TSH < 0,1

Anualmente: Tg inibida e anti-Tg

Anti-Tg +

Anti-Tg –

Repetir a avaliação inicial em 2-3 anos:
PCI, USG, Tg estimulada (TC tórax se alto risco)

Confirmar remissão com
Tg estimulada
Tratar como Anti-Tg –
Ver protocolos anteriores

**Imagem +
ou Tg ≥ 10**

Imagem –

**Tg ou Anti-Tg
aumentando**

**Tg e Anti-Tg
estáveis/em queda**

Doença
Residual

Doença Residual

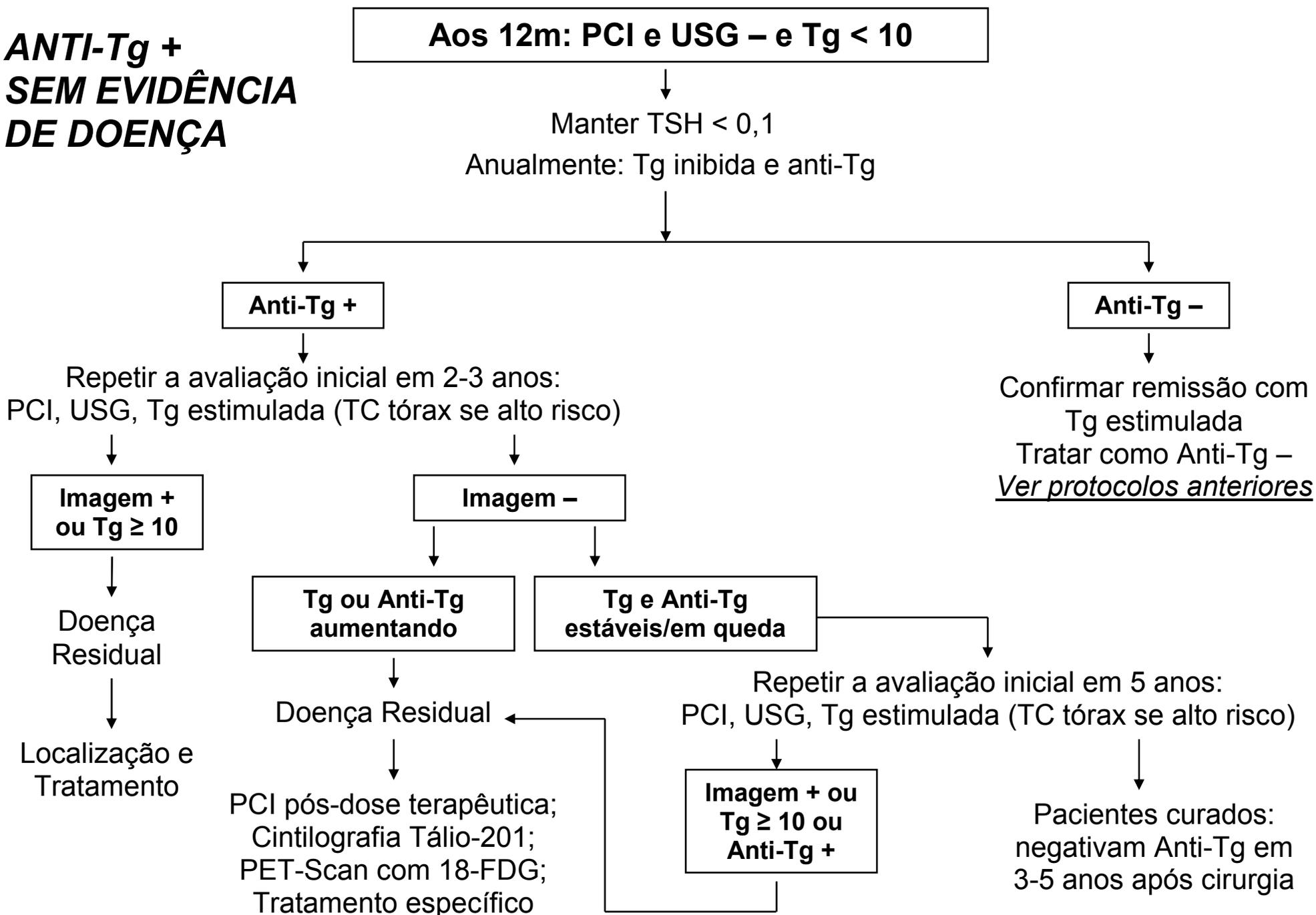
Repetir a avaliação inicial em 5 anos:
PCI, USG, Tg estimulada (TC tórax se alto risco)

Localização e
Tratamento

PCI pós-dose terapêutica;
Cintilografia Tálzio-201;
PET-Scan com 18-FDG;
Tratamento específico

**Imagem + ou
Tg ≥ 10 ou
Anti-Tg +**

Pacientes curados:
negativam Anti-Tg em
3-5 anos após cirurgia

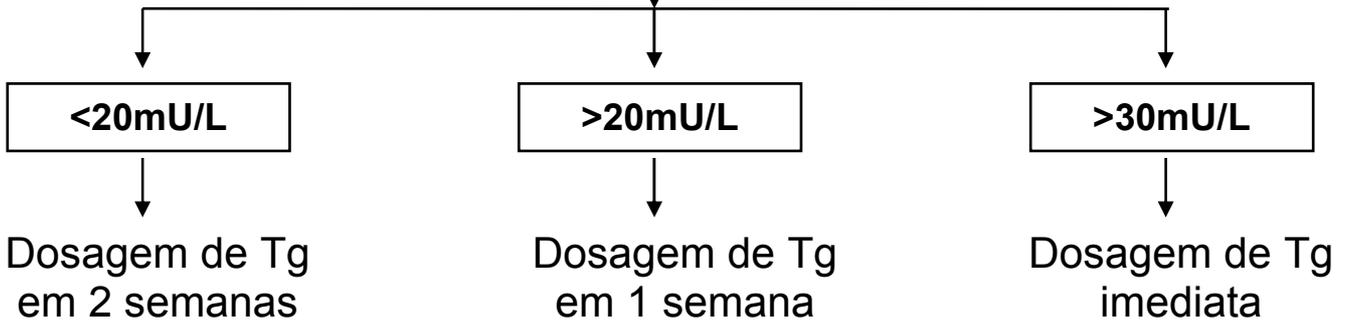


PROCOLOS PARA ESTÍMULO DE Tg

1) Suspensão Completa da LT4 → Dosar Tg em 3-4 semanas

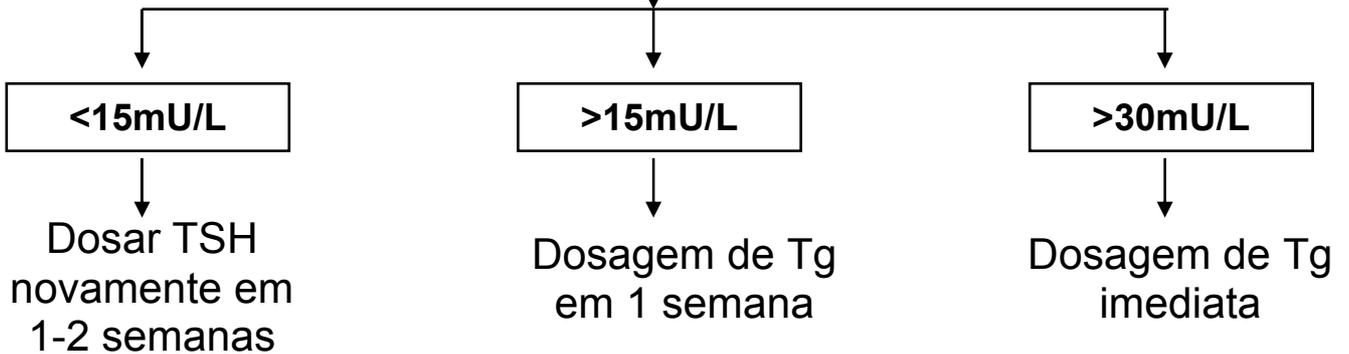
2) Protocolo de Meia-Dose → **Reduzir dose de LT4 para 50%** *Guimarães V & DeGroot L. Thyroid, 1996.*

Dosar TSH em 4 semanas



3) Baixa Dose → **Reduzir LT4 para 0,8mcg/Kg/dia** *Rosário et al. ABEM, 2006.*
* TSH>30: 85% com 6 e 100% com 8 semanas

Dosar TSH em 6 semanas



4) rhTSH (Thyrogen) → Manter LT4 na dose atual

rhTSH
0,9mg
IM

rhTSH
0,9mg
IM

131-I
3-5mCi

Tg e
PCI

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
---------	-------	--------	--------	-------

19) Referências Bibliográficas

- (1) Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (editors). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. New York: Elsevier, 2003. p.457-90.
- (2) Maciel RMB, Biscolla RPM. Diagnóstico e tratamento do câncer de tireóide. In: Vilar L (editor). Endocrinologia Clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2006. p. 240-52.
- (3) Sherman S 2003 Thyroid carcinoma. Lancet. 361:501-11.
- (4) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM 2006 Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 16:1-33.
- (5) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga WM, and the European Thyroid Cancer Taskforce 2006 Consensus Statement. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 154:787-803.
- (6) Thyroid Carcinoma Task Force 2001 AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 7:202-20.
- (7) British Thyroid Association and Royal College of Physicians 2002 Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. www-british-thyroid-association.org (Último acesso em 21/11/05).
- (8) Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf (Último acesso em 21/11/05).
- (9) Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 351:1764-71.
- (10) Tan GH, Gharib H 1997 Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med. 126:226-31.
- (11) Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA 2006 Serum TSH concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine needle aspiration. J Clin Endocrinol Metab.
- (12) Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Mauver MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JA 2002 Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg. 26:879-85.
- (13) Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF 2005 Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. Arch Surg. 140:940-5.
- (14) Rosário PWS, Fagundes TA, Purisch S 2004 Tratamento do microcarcinoma de tireóide. Arq Bras Endocrinol Metab. 48:855-60.

- (15) Ward LS, Marrone M, Camargo RY, Watanabe T, Tincani AJ, Matos PS, Assumpção LVM, Tomimori E, Kulcsar MA, Nunes MT, Nogueira CR, Kimura ET 2006 Câncer diferenciado da tireóide de baixo risco - revisão do estado atual da literatura e proposta de conduta. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 50:550-7.
- (16) Sawka AM et al 2004 A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:3668.
- (17) Leeper RD 1973 The effect of I131 therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 36:1143-52.
- (18) Graf H, Miasaki FY. Seguimento do câncer diferenciado de tireóide. In: Vilar L (editor). *Endocrinologia Clínica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2006. p. 253-9.
- (19) Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG 1996 Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 28;156:2165-72.
- (20) Ferraz AR, Araújo Filho VJF, Gonçalves AJ, Fava AS, Lima RA 2001 Diagnóstico e tratamento do câncer da tireóide. www.portalmedico.org.br (Último acesso em 01/05/06)
- (21) McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucini F, Sarlis NJ 2002 Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 34:554-64.
- (22) Pizzo CA. Tratamiento de las recidivas del carcinoma de tiroides con radiación externa. In: Novelli JL, Sánchez A (editores). *Seguimiento en el cáncer de tiroides.* Buenos Aires: UNR editora, 2005. p. 283-98.
- (23) Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B 1997 A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma is an example. *Cancer.* 79:2414-23.
- (24) American Joint Committee on Cancer 2002 AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
- (25) Brunás OM, García MG, Novelli JL. Caracteres histomorfológicos como factor predictivo en el carcinoma diferenciado de tiroides. In: Novelli JL, Sánchez A (editores). *Seguimiento en el cáncer de tiroides.* Buenos Aires: UNR editora, 2005. p. 37-49.
- (26) Sartorio GC, Guillén CE. Tiroglobulina como marcador tumoral. Aspectos metodológicos. In: Novelli JL, Sánchez A (editores). *Seguimiento en el cáncer de tiroides.* Buenos Aires: UNR editora, 2005. p. 199-210.
- (27) Libman J, Libman A, Arias P. Tiroglobulina como marcador tumoral. Aspectos clínicos. In: Novelli JL, Sánchez A (editores). *Seguimiento en el cáncer de tiroides.* Buenos Aires: UNR editora, 2005. p. 211-20.
- (28) Rosário PWS, Guimarães VC, Fagundes TA, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL 2005 Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope.* 115:264-7.
- (29) Ronga G, Filesi M, Ventroni G et al. 1999 Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 26:1448-52.

- (30) Wartofsky L 2002 Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 12:583-90.
- (31) Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT 1999 Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid*. 9:435-41.
- (32) Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC 1999 A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:3877-85.
- (33) Mazzaferri EL, Massoll N 2002 Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human TSH. *Endocr Relat Cancer*. 9:227-47.
- (34) Guimarães V, DeGroot LJ 1996 Moderate hypothyroidism in preparation for whole body ¹³¹I scintiscans and thyroglobulin testing. *Thyroid*. 6:69-73.
- (35) Rosário PWS, Vasconcelos FPJ, Cardoso LD, Lauria MW, Rezende LL, Padrão EL, Barroso AL, Guimarães VC, Purisch S 2006 Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 50:91-6.
- (36) Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, Lo-Presti JS 2005 Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:5566-75.
- (37) Spencer CA 2004 Challenges of serum thyroglobulin measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 89:3702-4.
- (38) Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A 2003 Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 139:346-51.
- (39) Gauna A. Protocolo de seguimiento en el cáncer diferenciado de tiroides. In: Novelli JL, Sánchez A (editores). *Seguimiento en el cáncer de tiroides*. Buenos Aires: UNR editora, 2005. p.65-86.
- (40) Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM 2004 Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: A European perspective. *Eur J Endocrinol*. 150:105-12.
- (41) Rosário PWS, Borges MA, Fagundes TA, Franco AC, Purisch S 2005 Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxin and negative neck ultrasound? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 62:121-5.
- (42) Rosario PWS, Fagundes TA, Maia FFR, Franco ACHM, Figueiredo MG, Purisch S 2004 Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 23:915-20.
- (43) Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A 2003 Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck

- ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:3668-73.
- (44) Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A 1992 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.* 74:1401-4.
- (45) Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S 2006 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.* 91:1364-9.
- (46) Eriksson B 2005 Developments in PET for the detection of endocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 19:311-24.
- (47) Koong SS, Reynolds JC, Movius EG et al. 1999 Lithium as a potential adjuvant to I131 therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:912-6.