

Nódulos Tireoidianos e Câncer de Tireoide

Introdução e Epidemiologia dos Nódulos Tireoidianos

Relevância Clínica e Prevalência

Os **nódulos tireoidianos** representam uma condição clínica de alta relevância prática devido à sua elevada prevalência na população geral. Historicamente, a glândula tireoide chegou a ser considerada um elemento decorativo ou protetor do pescoço, sendo o **bócio** (aumento do volume tireoidiano) retratado em arte e considerado esteticamente aceitável em algumas culturas. No entanto, a compreensão moderna foca na importância funcional e patológica da tireoide e seus nódulos.

Prevalência por Palpação e Ultrassonografia

A prevalência de nódulos tireoidianos varia significativamente dependendo do método de detecção. À **palpação**, estima-se que 4 a 7% da população apresente nódulos palpáveis, ressaltando a importância da palpação cervical no exame físico de rotina.

Contudo, a **ultrassonografia (ecografia)** revela uma prevalência muito maior. Estudos demonstram que, por volta dos 50 anos de idade, aproximadamente 50% da população apresenta nódulos tireoidianos detectáveis por ultrassonografia. Em populações mais idosas (acima de 80 anos), essa prevalência pode chegar a 80%, indicando uma forte correlação com o envelhecimento.

Implicações da Alta Prevalência e Rastreamento

Dada a altíssima prevalência de nódulos, especialmente os detectados por ultrassonografia, muitos dos quais são clinicamente insignificantes, o **rastreamento populacional** com ultrassonografia de tireoide **não é recomendado**.

A inclusão rotineira da ecografia tireoidiana em check-ups, frequentemente associada a outros exames como ecografia mamária ou abdominal, leva à detecção incidental de nódulos que, na maioria das vezes, não teriam relevância clínica, gerando ansiedade e custos desnecessários ao paciente e ao sistema de saúde. O foco deve ser na investigação de nódulos descobertos por palpação ou incidentalmente em exames realizados por outras indicações.

Incidência do Câncer de Tireoide

Paralelamente à alta prevalência de nódulos benignos, observa-se um aumento significativo na incidência do **câncer de tireoide**, especialmente do **carcinoma papilífero**, o tipo histológico mais comum. Esse aumento é particularmente notável em mulheres, embora também ocorra em homens, contrastando com a tendência de redução na incidência de outros tipos de câncer, como colorretal e pulmonar. As razões para esse aumento são multifatoriais e serão discutidas posteriormente, mas incluem tanto um aumento real quanto um **sobrediagnóstico** devido à maior detecção de tumores indolentes.

Bócio: Definição e Classificação

Definição e tipos de Bócio

É fundamental o conhecimento da definição correta do termo **bócio**: refere-se a **qualquer aumento de volume da glândula tireoide**. A falta de clareza sobre essa definição pode ser encontrada mesmo entre profissionais médicos. O aumento pode ser generalizado ou localizado.

O bócio pode ser classificado com base na sua morfologia e na presença de nódulos. O **bócio difuso** caracteriza-se por um aumento homogêneo de toda a glândula, tipicamente associado a doenças autoimunes como a **Doença de Graves** e a **Tireoidite de Hashimoto**, ou historicamente ao **bócio endêmico** por

deficiência de iodo (atualmente raro em regiões com iodação do sal). O **bócio nodular** ocorre devido à presença de um ou mais nódulos, sendo classificado como **bócio uninodular** (um nódulo) ou **bócio multinodular** (múltiplos nódulos).

Classificação Funcional dos Nódulos e Bócios

Quanto à função tireoidiana, a vasta maioria dos nódulos e bócios nodulares são **atóxicos**, ou seja, **não alteram a função tireoidiana**. A glândula tireoide mantém sua capacidade de produção hormonal normal apesar da presença dos nódulos.

Uma pequena proporção, estimada em cerca de 5%, desenvolve **autonomia funcional**, tornando-se **hiperfuncionantes** e levando ao hipertireoidismo. Estes são denominados **nódulos tóxicos** ou **bócios tóxicos**. A hiperfunção no nódulo tóxico resulta de mutações somáticas nas células nodulares, diferentemente da Doença de Graves, onde autoanticorpos estimulam difusamente toda a glândula.

Fisiopatologia dos Nódulos Tireoidianos

Heterogeneidade Funcional e Estrutural

Os nódulos tireoidianos, especialmente no contexto de um **bócio multinodular**, exibem considerável **heterogeneidade funcional e estrutural**. Os folículos tireoidianos dentro dos nódulos podem estar em diferentes fases do ciclo celular e funcional: alguns podem estar em replicação ativa e produção hormonal aumentada, enquanto outros podem estar em **senescência** ou apoptose. Essa heterogeneidade pode ser visualizada funcionalmente, por exemplo, através da captação diferencial de **iodo radioativo (¹³¹I)**, onde folículos hiperfuncionantes captam avidamente o iodo, enquanto folículos senescentes captam pouco.

Fatores de Crescimento e Estimulação

O crescimento e a função das células tireoidianas são influenciados por diversos fatores, incluindo o **hormônio tireoestimulante (TSH)** e fatores de crescimento locais como o **fator de crescimento epidérmico (EGF)** e o **fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)**. Esses fatores estimulam a

proliferação celular, a função e, eventualmente, a apoptose, contribuindo para a formação e crescimento dos nódulos ao longo do tempo, juntamente com a heterogeneidade intrínseca das células foliculares e anormalidades funcionais e estruturais adquiridas.

Mecanismo Molecular da Autonomia Nodular (Nódulos Tóxicos)

A autonomia funcional observada em aproximadamente 5-10% dos nódulos tireoidianos (nódulos tóxicos) é frequentemente causada por **mutações somáticas ativadoras** no gene do **receptor de TSH (TSHR)** ou, menos comumente, no gene da subunidade alfa da proteína Gs (GNAS).

Essas mutações ocorrem especificamente nas células do nódulo (não na linhagem germinativa) e alteram a conformação do receptor de TSH, resultando em sua **ativação constitutiva**, independente da ligação do TSH endógeno. Conseqüentemente, as células portadoras da mutação proliferam e produzem hormônios tireoidianos de forma autônoma.

Apresentação Clínica e Cintilográfica dos Nódulos Tóxicos

Clinicamente, a autonomia nodular pode manifestar-se como **adenoma tóxico** (um único nódulo hiperfuncionante, também conhecido pelo epônimo **Doença de Plummer**) ou como **bócio multinodular tóxico** (um ou mais nódulos hiperfuncionantes dentro de um bócio multinodular).

Na **cintilografia tireoidiana com iodo radioativo**, o nódulo autônomo aparece como uma área de **hipercaptação ("nódulo quente")**, pois capta avidamente o iodo. A produção excessiva de hormônios pelo nódulo suprime o TSH hipofisário, levando à diminuição da captação de iodo pelo tecido tireoidiano extranodular (tecido normal), que aparece hipocaptante ("suprimido") na cintilografia.

Investigação Diagnóstica dos Nódulos Tireoidianos

Objetivos da Avaliação

A avaliação de um paciente com nódulo tireoidiano tem como principal objetivo determinar a **natureza da lesão (benigna ou maligna)**. Objetivos secundários incluem a avaliação do **status funcional**

da tireoide (excluir hiper ou hipotireoidismo associado), a investigação de **sintomas compressivos** (disfagia, dispneia, rouquidão) e a consideração do **impacto estético** do nódulo ou bócio.

Componentes da Avaliação Inicial

A abordagem inicial, recomendada por sociedades internacionais e brasileiras, inclui:

1. **História Clínica Detalhada:** Investigar tempo de surgimento do nódulo, dor, sintomas compressivos, história familiar de doença tireoidiana (benigna ou maligna) e exposição prévia à **radiação ionizante** na região cervical (fator de risco para malignidade).
2. **Exame Físico:** Palpação cuidadosa da tireoide e das cadeias linfonodais cervicais.
3. **Dosagem de TSH Sérico:** Avaliação inicial da função tireoidiana para identificar casos de hiper ou hipotireoidismo.
4. **Ultrassonografia Tireoidiana:** Exame de imagem de escolha para caracterizar o(s) nódulo(s) e guiar procedimentos subsequentes.

Fluxograma Diagnóstico Básico

Se o **TSH estiver suprimido** (indicando hipertireoidismo), realiza-se uma **cintilografia tireoidiana** para determinar se o nódulo é hiperfuncionante ("quente"). Nódulos quentes raramente são malignos e geralmente não requerem biópsia (punção). Se o **TSH estiver normal ou elevado (nódulos atóxicos)**, a avaliação prossegue sem cintilografia e com base nas características ultrassonográficas do nódulo. A **punção aspirativa por agulha fina (PAAF)** guiada por ultrassonografia é indicada para nódulos com características suspeitas ou que atingem determinados limiares de tamanho, conforme sistemas de estratificação de risco (como o TIRADS).

Indicações Atuais para Punção (PAAF)

As diretrizes atuais tendem a ser mais conservadoras quanto à indicação de PAAF, especialmente para nódulos pequenos. Geralmente, a PAAF é considerada para:

- Nódulos > 1,0 cm com características ultrassonográficas de **alta suspeita** (TIRADS 5).
- Nódulos > 1,5 cm com características de **suspeita moderada** (TIRADS 4).
- Nódulos > 2,5 cm com características de **baixa suspeita** (TIRADS 3). Nódulos com características **muito baixas de suspeita** (TIRADS 2, como nódulos puramente císticos ou espongiiformes) geralmente não requerem PAAF, independentemente do tamanho.
- Nódulos **menores que 1,0 cm**, mesmo com características suspeitas, frequentemente são manejados com **vigilância ativa** (acompanhamento ultrassonográfico seriado) em vez de PAAF imediata, devido à natureza indolente da maioria dos microcarcinomas papilíferos.

Ultrassonografia Tireoidiana na Avaliação Nodular

Papel Central da Ultrassonografia

A **ultrassonografia (ecografia) cervical** é o método de imagem fundamental na avaliação dos nódulos tireoidianos. Permite a visualização detalhada da glândula tireoide, localizada anteriormente no pescoço, adjacente à traqueia e às artérias carótidas, sob a musculatura cervical anterior.

A única limitação significativa é a avaliação de **bócios mergulhantes** com extensão substernal, que podem requerer tomografia computadorizada (TC). Os bócios mergulhantes podem comprimir estruturas retroesternais, como a traqueia e a veia cava superior, podendo causar sinais como congestão facial e ingurgitamento das veias cervicais à elevação dos braços (sinal de Pemberton).

A ultrassonografia fornece informações cruciais sobre:

- **Características do(s) Nódulo(s):** Tamanho (em três dimensões), composição (cístico, sólido, misto), **ecogenicidade** (hiperecogênico, isoecogênico, **hipoecogênico**, marcadamente hipoecogênico), **contorno/margens** (regulares, irregulares, mal definidas, lobuladas), presença e tipo de **calcificações (macrocalcificações, microcalcificações, calcificações periféricas em "casca de ovo")**, **formato** ("mais largo que alto" vs. "**mais alto que largo**"), e padrão de **vascularização** ao Doppler.

- **Parênquima Tireoidiano Adjacente:** Avaliação de alterações difusas sugestivas de **tireoidite autoimune** (Hashimoto, Graves) ou tireoidite subaguda (padrão heterogêneo, ecogenicidade reduzida, pseudonódulos inflamatórios).
- **Linfonodos Cervicais:** Detecção e caracterização de linfonodos, identificando características suspeitas de metástase (formato arredondado, perda do hilo ecogênico, calcificações, degeneração cística, vascularização anômala).

Aplicações Terapêuticas e de Guiamento

Além do diagnóstico, a ultrassonografia é essencial para guiar procedimentos como a **PAAF**, garantindo a amostragem adequada do nódulo-alvo, especialmente em lesões pequenas, não palpáveis ou complexas. Também guia procedimentos terapêuticos minimamente invasivos, como a **alcoholização (escleroterapia com etanol)** de cistos tireoidianos ou nódulos predominantemente císticos benignos, e técnicas de **ablação térmica** (radiofrequência, laser) para nódulos sólidos benignos sintomáticos.

Padrões Ultrassonográficos e Risco de Malignidade

Determinadas características ultrassonográficas estão associadas a um maior risco de malignidade. As mais significativas incluem:

- **Microcalcificações:** Pontos ecogênicos puntiformes sem sombra acústica posterior.
- **Hipoecogenicidade acentuada:** Nódulo mais escuro que a musculatura adjacente; ou nódulos superhipoecogênicos.
- **Vascularização aumentada:** Vascularização em toda a tireoide, em contraste com a tireoide normal que possui vascularização predominantemente periférica.
- **Margens irregulares ou infiltrativas:** Contornos mal definidos, espiculados ou com extensão para o tecido extratireoidiano.
- **Formato "mais alto do que largo":** Diâmetro anteroposterior maior que o transversal em um corte transversal.

- **Extensão extratireoidiana:** Invasão da cápsula tireoidiana ou estruturas adjacentes.
- **Linfonodos suspeitos:** Presença de linfonodos cervicais com características malignas.
- Por outro lado, nódulos **puramente císticos**, com padrão **espongiforme** (múltiplos microcistos separados por septos finos) ou **iso/hiperecogênicos** com margens regulares são geralmente associados a baixo risco de malignidade.

Sistemas de Estratificação de Risco Ultrassonográfico (TIRADS)

Necessidade de Padronização

Para padronizar a descrição dos achados ultrassonográficos e a estimativa do risco de malignidade, foram desenvolvidos sistemas de classificação, como o **Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)**, proposto pelo American College of Radiology (ACR). Similar ao BI-RADS para mama, o TIRADS visa melhorar a comunicação entre radiologistas e médicos assistentes e otimizar a indicação de PAAF.

Componentes da Classificação ACR TIRADS

O ACR TIRADS atribui pontos a um nódulo com base em cinco categorias de características ultrassonográficas, as quais **não precisam ser plenamente memorizadas**:

1. **Composição:** Cístico/quase totalmente cístico (0 pontos), Espongiforme (0 pontos), Misto cístico e sólido (1 ponto), Sólido/quase totalmente sólido (2 pontos).
2. **Ecogenicidade:** Anecoico (0 pontos), Hiperecogênico/Isoecogênico (1 ponto), Hipoecogênico (2 pontos), **Muito Hipoecogênico** (3 pontos).
3. **Formato:** Mais largo que alto (0 pontos), **Mais alto que largo** (3 pontos).
4. **Margens:** Lisas/Mal definidas (0 pontos), Lobuladas/Irregulares (2 pontos), **Extensão extratireoidiana** (3 pontos).
5. **Focos Ecogênicos:** Nenhum/Artefatos em cauda de cometa (0 pontos), Macrocalcificações (1 ponto), Calcificação periférica (2 pontos), **Microcalcificações** (3 pontos).

Níveis TIRADS e Recomendações de PAAF

A soma dos pontos determina o nível TIRADS do nódulo, que varia de TR1 (benigno, 0 pontos) a TR5 (altamente suspeito, ≥ 7 pontos). Cada nível está associado a um risco estimado de malignidade e a recomendações específicas para PAAF baseadas no tamanho do nódulo:

- **TR1 (Benigno):** Não requer PAAF.
- **TR2 (Não suspeito):** Risco $< 2\%$. Não requer PAAF. Corresponde a nódulos espongiiformes ou puramente císticos.
- **TR3 (Baixa suspeita):** Risco 2-5%. PAAF se $\geq 2,5$ cm. Acompanhamento se 1,5-2,4 cm. Geralmente nódulos sólidos iso/hiperecogênicos regulares.
- **TR4 (Suspeita moderada):** Risco 5-20%. PAAF se $\geq 1,5$ cm. Acompanhamento se 1,0-1,4 cm. Nódulos sólidos hipoeecogênicos ou com outras características suspeitas moderadas.
- **TR5 (Alta suspeita):** Risco $> 20\%$. PAAF se $\geq 1,0$ cm. Acompanhamento se 0,5-0,9 cm. Presença de características altamente suspeitas como microcalcificações, margens irregulares, formato alto, hipoeecogenicidade acentuada ou extensão extratireoidiana

Diretrizes recentes, incluindo as brasileiras e americanas, recomendam **não realizar PAAF rotineiramente em nódulos $< 1,0$ cm**, mesmo que classificados como TR5 (altamente suspeitos). A conduta preferencial é a **vigilância ativa** com ultrassonografia seriada.

A PAAF é considerada apenas se houver crescimento significativo do nódulo ou desenvolvimento de linfonodos suspeitos durante o acompanhamento. Esta abordagem visa evitar o **sobrediagnóstico** e **sobretratamento** de **microcarcinomas papilíferos**, que são frequentemente indolentes.

Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e Sistema Bethesda

PAAF: O Padrão-Ouro Citológico

A **Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)** guiada por ultrassonografia é o método de escolha para obter amostras celulares de nódulos tireoidianos e avaliar sua natureza. É um procedimento seguro, minimamente invasivo e de baixo custo, realizado com agulhas finas (geralmente 23-27 gauge). A amostra

pode ser obtida por capilaridade (introdução da agulha e movimento) ou por aspiração (conectando uma seringa e aplicando pressão negativa).

Para padronizar os laudos citopatológicos da PAAF de tireoide e correlacioná-los com o risco de malignidade e a conduta clínica, foi desenvolvido o **Sistema Bethesda para Relato de Citopatologia Tireoidiana**. Este sistema classifica os resultados em seis categorias diagnósticas:

- **I. Não Diagnóstico ou Insatisfatório:** Material inadequado para análise (células insuficientes, sangue excessivo, etc.). Conduta: Repetir PAAF.
- **II. Benigno:** Achados consistentes com lesões benignas (nódulo colóide, bócio nodular, tireoidite de Hashimoto, cisto). Risco de malignidade: 0-3%. Conduta: Acompanhamento clínico/ultrassonográfico.
- **III. Atipia de Significado Indeterminado ou Lesão Folicular de Significado Indeterminado (AUS/FLUS):** Presença de algumas características atípicas, mas insuficientes para diagnóstico de suspeito ou maligno. Risco de malignidade: 10% (revisões recentes sugerem risco menor em muitos casos). Conduta: Repetir PAAF, testes moleculares ou cirurgia (lobectomia diagnóstica), dependendo do contexto clínico e ultrassonográfico.
- **IV. Neoplasia Folicular ou Suspeito de Neoplasia Folicular:** Padrão folicular (microfolicular, trabecular) ou de células de Hürthle, onde não é possível diferenciar adenoma de carcinoma folicular apenas pela citologia (requer análise histológica da cápsula/vasos). Risco de malignidade: 30%. Conduta: Testes moleculares ou cirurgia (lobectomia diagnóstica/terapêutica).
- **V. Suspeito de Malignidade:** Achados citológicos fortemente sugestivos, mas não conclusivos, de malignidade (principalmente carcinoma papilífero, medular ou metástase). Risco de malignidade: 50-75%. Conduta: Cirurgia (lobectomia ou tireoidectomia total).
- **VI. Maligno:** Achados citológicos conclusivos para malignidade (carcinoma papilífero, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, linfoma, metástase). Risco de malignidade: 97-99%. Conduta: Cirurgia (tireoidectomia total ± esvaziamento cervical) ou tratamento específico conforme o tipo histológico.

Desafios Diagnósticos e Testes Moleculares

As categorias **Bethesda III (AUS/FLUS)** e **Bethesda IV (Neoplasia Folicular)** representam um desafio diagnóstico, pois englobam um risco intermediário de malignidade. Nesses casos, **testes moleculares**, que analisam mutações genéticas (e.g., BRAF, RAS) e rearranjos (e.g., RET/PTC, PAX8/PPAR γ) ou perfis de expressão gênica (mRNA, miRNA) no material da PAAF, podem ajudar a refinar o risco de malignidade e orientar a decisão entre observação, repetição da PAAF ou cirurgia. Embora o custo e a acurácia ainda sejam fatores limitantes em alguns cenários, espera-se que esses testes se tornem mais acessíveis e precisos no futuro.

Manejo de Nódulos Benignos (Bethesda II)

Nódulos classificados como **benignos (Bethesda II)** e **atóxicos** geralmente requerem apenas **acompanhamento clínico e ultrassonográfico periódico** (a cada 1-2 anos inicialmente, depois com intervalos maiores se estáveis). Intervenção pode ser considerada se o nódulo causar **sintomas compressivos**, desconforto **estético** significativo, ou apresentar **crescimento substancial** (indicando necessidade de repetir a PAAF). Para **cistos tireoidianos** sintomáticos ou recorrentes, a **escleroterapia com etanol** é um tratamento eficaz e de primeira linha. Para nódulos sólidos benignos sintomáticos, opções incluem **cirurgia** (lobectomia ou tireoidectomia) ou **terapias ablativas** (radiofrequência, laser).

Manejo de Nódulos Tóxicos

Para **nódulos únicos tóxicos (adenoma tóxico/Doença de Plummer)** ou **bócio multinodular tóxico**, o objetivo é controlar o hipertireoidismo e tratar o nódulo autônomo. As opções terapêuticas definitivas são a **cirurgia (tireoidectomia parcial ou total)** e a **terapia com iodo radioativo (^{131}I)**. A escolha depende de fatores como idade do paciente, tamanho do bócio, comorbidades, preferência do paciente e disponibilidade local. O (^{131}I) destrói seletivamente o tecido hiperfuncionante. Em pacientes idosos ou com alto risco cirúrgico, o tratamento com **drogas antitireoidianas (metimazol, propiltiouracil)** pode ser usado a longo prazo para controlar a função tireoidiana. A escleroterapia com etanol e a ablação por radiofrequência também são consideradas alternativas em casos selecionados de nódulos tóxicos.

Manejo de Nódulos Indeterminados (Bethesda III e IV)

O manejo de nódulos com citologia **indeterminada (Bethesda III e IV)** é complexo e individualizado. As opções incluem:

1. **Repetir a PAAF:** Especialmente para Bethesda III, pois cerca de 50% podem ser reclassificados como benignos.
2. **Testes Moleculares:** Podem ajudar a estratificar o risco de malignidade e guiar a decisão. Um resultado molecular de baixo risco pode favorecer a observação, enquanto um de alto risco apoia a cirurgia.
3. **Observação Clínica e Ultrassonográfica:** Pode ser considerada para Bethesda III com características ultrassonográficas de baixo risco e ausência de outros fatores de risco.
4. **Cirurgia (Lobectomia Diagnóstica/Terapêutica):** Frequentemente recomendada para Bethesda IV e para Bethesda III persistente ou com fatores de risco. A análise histológica definitiva da peça cirúrgica determinará a natureza da lesão e a necessidade de complementação da tireoidectomia.

Manejo de Nódulos Suspeitos ou Malignos (Bethesda V e VI)

Nódulos classificados como **suspeitos de malignidade (Bethesda V)** ou **malignos (Bethesda VI)** geralmente requerem **tratamento cirúrgico**. A extensão da cirurgia (**lobectomia vs. tireoidectomia total**) e a necessidade de **esvaziamento linfonodal cervical** dependem do tipo histológico suspeito ou confirmado, tamanho do tumor, presença de multifocalidade, invasão extratireoidiana e metástases linfonodais ou à distância. Uma exceção importante é o **microcarcinoma papilífero (< 1 cm)** intratireoidiano e sem características de agressividade, para o qual a **vigilância ativa** é uma opção cada vez mais aceita, especialmente em pacientes selecionados.

Câncer de Tireoide: Tipos Histológicos e Características

O câncer de tireoide é classificado com base na célula de origem e no grau de diferenciação. Os tipos principais incluem:

- **Carcinomas Diferenciados de Tireoide (CDT):** Originam-se das células foliculares e mantêm alguma capacidade de captar iodo e produzir tireoglobulina. Incluem:
 - o **Carcinoma Papilífero (CPT):** O tipo mais comum (80-85%), geralmente indolente, com disseminação preferencialmente linfática. Apresenta características nucleares típicas na citologia/histologia (**núcleos em "olho de Órfã Annie", inclusões intranucleares, sulcos nucleares/"grooves"**).
 - o **Carcinoma Folicular (CFT):** Menos comum (10-15%), também derivado das células foliculares, mas sem as características nucleares do CPT. A disseminação é preferencialmente hematogênica. O diagnóstico de malignidade requer demonstração de **invasão capsular ou vascular** na histologia. A variante de **células de Hürthle (oncocítica)** é considerada mais agressiva.
- **Carcinoma Medular de Tireoide (CMT):** Origina-se das **células C (parafoliculares)** produtoras de calcitonina (5% dos casos). Pode ser esporádico ou hereditário (associado a mutações no gene **RET** e síndromes **NEM 2**). É biologicamente distinto e mais agressivo que a maioria dos CDTs.
- **Carcinoma Anaplásico (Indiferenciado):** Raro (<2%), mas extremamente agressivo. Deriva das células foliculares, mas perdeu toda a diferenciação. Apresenta células pleomórficas e alto índice mitótico. Prognóstico muito reservado.
- **Outros (Raros):** Linfoma primário da tireoide, metástases para a tireoide.

Fatores Etiológicos e Moleculares do Câncer de Tireoide

A etiologia do câncer de tireoide é multifatorial. Fatores de risco estabelecidos incluem **exposição à radiação ionizante** na infância/adolescência, **história familiar** de câncer de tireoide e certas **síndromes genéticas** (NEM 2, polipose adenomatosa familiar, complexo de Carney, síndrome de Cowden). Fatores como **obesidade, doenças tireoidianas benignas** (bócio, tireoidite de Hashimoto) e **disruptores endócrinos** também têm sido implicados. Molecularmente, mutações no gene **RET** são a causa do CMT hereditário e ocorrem somaticamente em parte dos CMTs esporádicos. Mutações em **TP53** são comuns no carcinoma anaplásico.

Princípios Gerais e Prognóstico

O manejo do **Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CPT e CFT)** visa a remoção completa do tumor primário, tratamento de metástases, prevenção de recorrência e minimização da morbidade do tratamento. O prognóstico é geralmente excelente, com taxas de sobrevida em 10 anos superiores a 95% para doença localizada. No entanto, cerca de 15-20% dos pacientes desenvolverão **recorrência**, mais comumente **locorregional** (leito tireoidiano, linfonodos cervicais). **Metástases à distância** (principalmente **pulmões e ossos**) ocorrem em uma minoria, mas estão associadas a pior prognóstico.

Cirurgia: Extensão e Esvaziamento Linfonodal

A **cirurgia** é o pilar do tratamento inicial. A extensão da tireoidectomia depende da estratificação de risco do tumor:

- **Lobectomia tireoidiana (hemi-tireoidectomia):** Pode ser considerada para tumores unifocais, < 4 cm, intratireoidianos, sem metástases linfonodais ou à distância, em pacientes de baixo risco.
- **Tireoidectomia total:** Indicada para tumores > 4 cm, com invasão extratireoidiana, multifocais, com metástases linfonodais ou à distância, ou em pacientes de alto risco. Também é necessária se for planejada terapia adjuvante com iodo radioativo. O **esvaziamento linfonodal cervical** é realizado se houver evidência clínica ou radiológica de metástases linfonodais (esvaziamento terapêutico) ou, em alguns casos, profilaticamente no compartimento central (nível VI) em tumores de maior risco (esvaziamento profilático). A avaliação pré-operatória com **ultrassonografia cervical detalhada** é crucial para mapear linfonodos suspeitos.

Terapia Adjuvante com Iodo Radioativo (¹³¹I)

A **terapia com iodo radioativo (¹³¹I)** após a tireoidectomia total tem dois objetivos principais: **ablação** de tecido tireoidiano remanescente (normal ou microscópico tumoral) e **tratamento** de doença residual ou metastática conhecida que capta iodo. A indicação de (¹³¹I) é individualizada com base na **estratificação de risco de recorrência**:

- **Baixo Risco:** Geralmente não requer (¹³¹I).

- **Risco Intermediário:** (¹³¹I) é frequentemente considerado para ablação remanescente, especialmente se houver características de maior risco dentro dessa categoria (e.g., invasão vascular microscópica, >5 linfonodos metastáticos pequenos). Doses ablativas usuais: 30-100 mCi.
- **Alto Risco:** (¹³¹I) é recomendado para tratamento adjuvante. Doses podem ser mais altas (100-200 mCi ou mais), dependendo da extensão da doença. A (¹³¹I) facilita o seguimento com dosagens de **tireoglobulina (Tg)** e permite a realização de **pesquisa de corpo inteiro (PCI)** pós-dose para detectar metástases iodocaptantes.

Terapia Supressiva de TSH com Levotiroxina

Após a tireoidectomia (total ou parcial), a reposição com **levotiroxina (LT4)** é necessária para manter o eutireoidismo. Em pacientes com CDT submetidos à tireoidectomia total, a dose de LT4 é frequentemente ajustada para **suprimir os níveis de TSH**, pois o TSH pode estimular o crescimento de células tumorais residuais. O **grau de supressão do TSH** também é individualizado com base no risco de recorrência e na resposta ao tratamento:

- **Alto Risco ou Doença Persistente/Metastática:** TSH < 0,1 mU/L.
- **Risco Intermediário:** TSH 0,1 - 0,5 mU/L.
- **Baixo Risco com Resposta Excelente:** TSH na faixa normal-baixa (0,5 - 2,0 mU/L). A supressão excessiva de TSH deve ser balanceada contra os riscos de tireotoxicose subclínica (fibrilação atrial, perda de massa óssea).

Seguimento e Monitoramento

O seguimento a longo prazo do CDT envolve avaliações periódicas com:

- **História e Exame Físico:** Procurar sinais/sintomas de recorrência.
- **Dosagem de Tireoglobulina (Tg) e Anticorpos Anti-Tg (AcAntiTg):** A Tg é um marcador tumoral sensível após tireoidectomia total e ablação com (¹³¹I) deve ser indetectável. A presença de AcAntiTg interfere na medição da Tg e indica a necessidade de monitoramento cuidadoso, pois podem

mascarar uma Tg baixa ou sinalizar doença. Níveis crescentes de Tg ou AcAntiTg sugerem recorrência.

- **Ultrassonografia Cervical:** Avaliar o leito tireoidiano e os linfonodos cervicais. A frequência e intensidade do seguimento dependem da estratificação de risco inicial e da resposta dinâmica ao tratamento (classificada como resposta excelente, bioquímica incompleta, estrutural incompleta ou indeterminada). Pacientes com resposta excelente podem ter o seguimento espaçado.

Manejo do Microcarcinoma Papilífero (MCP)

Conforme já mencionado, para **MCP (< 1 cm)** unifocal, intratireoidiano e sem características de agressividade (invasão, metástases), a **vigilância ativa** (acompanhamento seriado com ultrassonografia) é uma alternativa segura e preferível à cirurgia imediata em muitos pacientes, evitando os riscos cirúrgicos e a necessidade de reposição hormonal vitalícia. Se a cirurgia for realizada, a **lobectomia** é geralmente suficiente. A supressão do TSH nesses casos, se feita, visa manter níveis na faixa normal-baixa (0,5-2,0 mU/L), especialmente se o TSH basal for > 2-3 mU/L.

Carcinoma Medular de Tireoide (CMT)

O **Carcinoma Medular de Tireoide (CMT)** origina-se das **células C (parafoliculares)** da tireoide, produtoras de **calcitonina**, e representa cerca de 3-5% dos cânceres tireoidianos. Possui comportamento biológico distinto dos CDTs, sendo frequentemente mais agressivo, com maior propensão a metástases linfonodais precoces e à distância. Não capta iodo radioativo, tornando a terapia com (¹³¹I) ineficaz. A **calcitonina** e o **antígeno carcinoembrionário (CEA)** séricos são importantes marcadores tumorais para diagnóstico e seguimento.

Formas Esporádica e Hereditária

O CMT ocorre em duas formas principais:

- **Esporádica (75% dos casos):** Ocorre em indivíduos sem história familiar, geralmente como um nódulo tireoidiano único na idade adulta.

- **Hereditária (25% dos casos):** Causada por **mutações germinativas no proto-oncogene RET**. Apresenta herança autossômica dominante e geralmente manifesta-se como doença multifocal e bilateral em idade mais jovem. Pode ocorrer isoladamente (**CMT Familiar**) ou como parte das síndromes de **Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2)**.

Síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2)

As síndromes NEM 2 são causadas por mutações germinativas específicas no gene RET e incluem:

- **NEM 2A:** A forma mais comum. Caracteriza-se pela tríade: **CMT** (quase 100% dos casos), **Feocromocitoma** (tumores da medula adrenal, ~40-50%, frequentemente bilaterais) e **Hiperparatireoidismo primário** (adenomas/hiperplasia das paratireoides, ~20-30%). Variantes podem incluir líquen amiloide cutâneo ou doença de Hirschsprung.
- **NEM 2B:** Menos comum, mas associada a CMT mais agressivo e de início precoce. Inclui: **CMT** (~100%), **Feocromocitoma** (~50%), **Ganglioneuromatose** (mucosas oral e intestinal), **Hábito marfanoide** e anomalias esqueléticas. Não cursa com hiperparatireoidismo.

Teste Genético do Gene RET e Rastreamento Familiar

Todo paciente diagnosticado com CMT deve realizar o teste genético para mutações no gene RET, independentemente da história familiar. A identificação de uma mutação germinativa confirma a forma hereditária e tem implicações cruciais:

1. **Rastreamento Familiar:** Familiares em primeiro grau devem ser testados para a mutação identificada (rastreamento em cascata).
2. **Rastreamento de Outras Neoplasias:** Pacientes com mutação RET devem ser rastreados periodicamente para feocromocitoma e hiperparatireoidismo (na NEM 2A).
3. **Tireoidectomia Profilática:** Portadores assintomáticos da mutação RET devem ser submetidos à **tireoidectomia profilática** para prevenir o desenvolvimento de CMT. A idade da cirurgia é determinada pelo risco associado à mutação específica (correlação genótipo-fenótipo). Mutações de altíssimo risco (e.g., códon 918, associado à NEM 2B) podem requerer cirurgia no primeiro ano de

vida, enquanto mutações de risco moderado (e.g., códon 634, comum na NEM 2A) permitem cirurgia por volta dos 5 anos de idade.

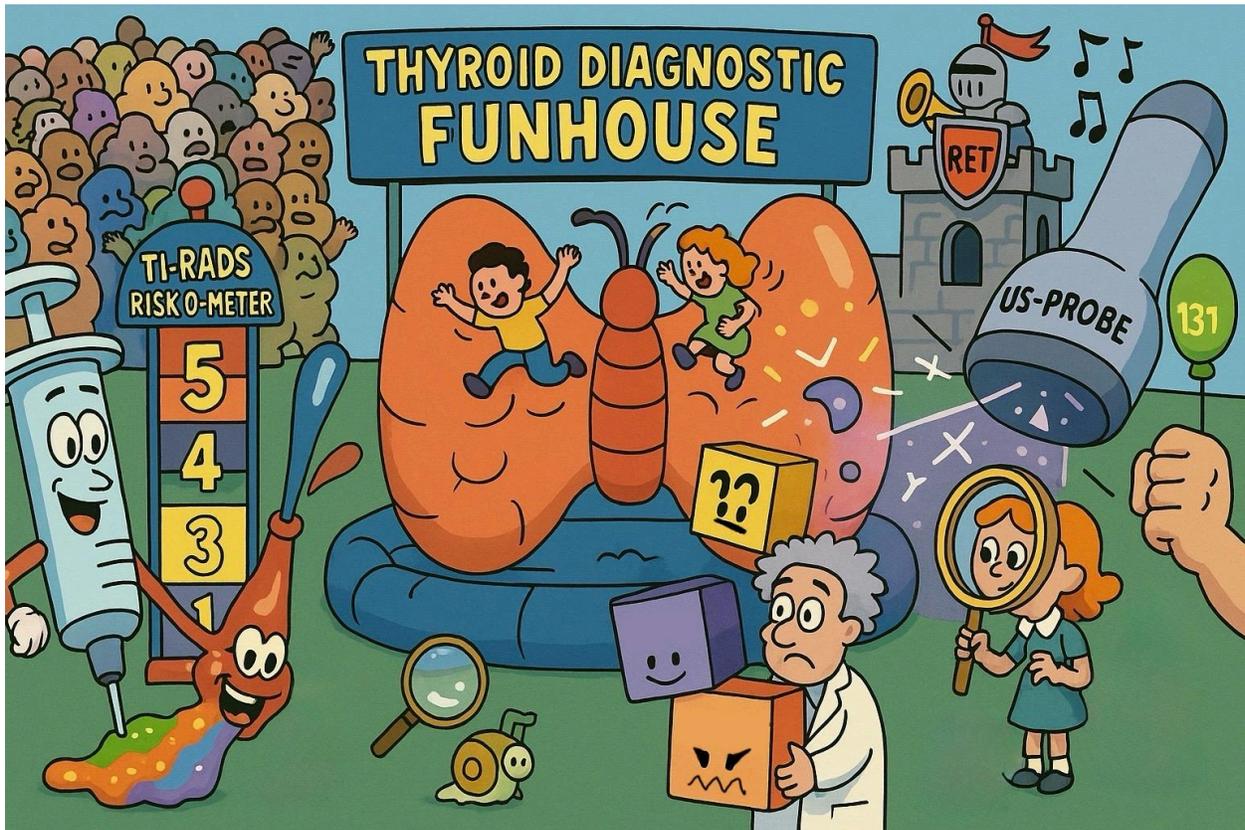
Tratamento do CMT

O tratamento primário do CMT é a **cirurgia**, consistindo em **tireoidectomia total e esvaziamento linfonodal do compartimento central (nível VI)**. O esvaziamento dos compartimentos laterais (níveis II-V) é realizado se houver metástases comprovadas nessas áreas. O seguimento pós-operatório envolve a monitorização dos níveis de **calcitonina** e **CEA**. Para doença avançada, metastática ou recorrente não ressecável, opções terapêuticas sistêmicas incluem **inibidores de tirosina quinase (ITKs)** que têm como alvo o RET e outras vias (e.g., vandetanib, cabozantinib, selpercatinib, pralsetinib).

Ênfase na Individualização

O manejo dos nódulos tireoidianos e do câncer de tireoide evoluiu significativamente em direção à **individualização do tratamento**. A abordagem "tamanho único" foi substituída por estratégias baseadas em **estratificação de risco** ultrassonográfica, citológica, histopatológica e molecular. Isso se aplica à decisão de quando biopsiar um nódulo, qual a extensão da cirurgia, se e quando usar (¹³¹I), e qual o alvo de TSH na terapia supressiva.

Nódulos Tiroidianos e Câncer



1. Um Castelo Inflável de Borboleta: Representa a Glândula Tireoide, o órgão central afetado.
2. Uma Multidão Aglomerada na Entrada: Simboliza a Alta Prevalência de Nódulos Tiroidianos na população, destacando que a maioria é benigna e o risco de achados incidentais.
3. Uma 'Pistola de Raios' US com Símbolos Suspeitos: Ilustra as Características Ultrassonográficas de Suspeita para malignidade (Microcalcificações, Hipocogenicidade Acentuada, Margens Irregulares, Formato 'Mais Alto que Largo').
4. Um Jogo de Força 'TI-RADS Risk-O-Meter': Representa o Sistema TIRADS, que classifica o risco de malignidade dos nódulos baseado na ultrassonografia e orienta a indicação de PAAF.
5. Uma Agulha de Desenho Animado Aspirando Gosma Colorida: Simboliza a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), o procedimento padrão para obter amostras citológicas de nódulos.

6. Um Cientista Confuso Malabarando 3 Blocos: Representa as categorias Maligna, Benigna e Bethesda III (AUS/FLUS) e IV (Neoplasia Folicular), resultados citológicos indeterminados que apresentam desafio diagnóstico e de manejo.
7. Uma Menina Órfã Com Lupa e 'Olho de Annie': Simboliza o Carcinoma Papilífero (CPT), o tipo mais comum de câncer de tireoide, e suas características nucleares patognomônicas ("olhos de Órfã Annie").
8. Um Cavaleiro ('Medular') com Escudo 'RET': Representa o Carcinoma Medular de Tireoide (CMT), sua origem nas células C (produtoras de Calcitonina) e sua forte associação com mutações no gene RET.
9. Um Pirulito Verde Radioativo ¹³¹I: Simboliza a Terapia com Iodo Radioativo (¹³¹I), usada como tratamento adjuvante para Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT) após a cirurgia.
10. Um Caracol Pequeno (<1cm) Dormindo sob Lupa Gigante: Representa a Vigilância Ativa, uma opção de manejo conservador para Microcarcinomas Papilíferos (MCP) de baixo risco, evitando cirurgia imediata.