

Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro

Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus

Pedro Wesley Rosário¹, Laura S. Ward², Gisah A. Carvalho³, Hans Graf³, Rui M. B. Maciel⁴, Léa Maria Z. Maciel⁵, Ana Luiza Maia⁶, Mário Vaisman⁷

RESUMO

Nódulos tireoidianos são muito frequentes, sobretudo quando se empregam métodos sensíveis de imagem. Embora o câncer seja proporcionalmente raro, sua incidência vem aumentando, especialmente de tumores pequenos, cuja evolução clínica é incerta. A maioria dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide evolui bem quando adequadamente tratada, com índices de mortalidade similares à população geral. Por outro lado, um percentual não desprezível apresenta recidivas e alguns eventualmente não respondem às terapias convencionais, evoluindo para óbito. Assim, o desafio é distinguir os pacientes merecedores de condutas mais agressivas e, ao mesmo tempo e não menos importante, poupar a maioria de tratamentos e procedimentos desnecessários. Atualizamos o Consenso Brasileiro publicado em 2007, ressaltando os avanços diagnósticos e terapêuticos que os participantes, de diferentes Centros Universitários do Brasil, consideram mais relevantes para prática clínica. A elaboração dessas diretrizes foi baseada na experiência dos participantes e revisão da literatura pertinente. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):240-64

Descritores

Nódulo de tireoide; câncer de tireoide; consenso brasileiro; atualização

ABSTRACT

Thyroid nodules are frequent findings, especially when sensitive imaging methods are used. Although thyroid cancer is relatively rare, its incidence is increasing, particularly in terms of small tumors, which have an uncertain clinical relevance. Most patients with differentiated thyroid cancer exhibit satisfactory clinical outcomes when treatment is appropriate, and their mortality rate is similar to that of the overall population. However, relapse occurs in a considerable fraction of these patients, and some patients stop responding to conventional treatment and eventually die from their disease. Therefore, the challenge is how to identify the individuals who require more aggressive disease management while sparing the majority of patients from unnecessary treatments and procedures. We have updated the Brazilian Consensus that was published in 2007, emphasizing the diagnostic and therapeutic advances that the participants, representing several Brazilian university centers, consider most relevant in clinical practice. The formulation of the present guidelines was based on the participants' experience and a review of the relevant literature. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):240-64

Keywords

Thyroid nodules; thyroid cancer; Brazilian consensus; update

¹ Serviço de Endocrinologia e Instituto de Ensino e Pesquisa, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brazil

² Laboratório de Genética Molecular do Câncer e Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Campinas, SP, Brazil

³ Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Universidade Federal do Paraná (SEMPR/UFPR), Curitiba, PR, Brazil

⁴ Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), São Paulo, SP, Brazil

⁵ Divisão de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

⁶ Setor de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HC-UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁷ Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UF RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Correspondência para:

Pedro Wesley Rosário
Instituto de Ensino e Pesquisa,
Santa Casa de Belo Horizonte
Rua Domingos Vieira, 590
30150-240 – Belo Horizonte, MG,
Brazil
pedrorosario@globo.com

Recebido em 24/Abr/2013
Aceito em 25/Abr/2013

INTRODUÇÃO

Nódulo tireoidiano é a forma de apresentação de várias doenças desta glândula. Estudos populacionais em áreas suficientes em iodo mostram que aproximadamente 4% a 7% das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulo tireoidiano palpável (1,2). Entretanto, estudos com ultrassonografia (US) revelam uma prevalência bem maior, chegando a 68% (3,4), sendo essas frequências mais elevadas geralmente observadas em mulheres idosas (5). Apesar de a maioria dos nódulos tireoidianos ser benigna, é necessário excluir a malignidade, que em 95% dos casos corresponde ao carcinoma bem diferenciado (6,7).

A incidência atual do câncer de tireoide não ultrapassa 24 casos por 100.000 habitantes (7), mas essa taxa vem aumentando nos últimos anos (7), já sendo a quarta neoplasia maligna mais frequente nas mulheres brasileiras (8). E esse incremento se deve principalmente ao aumento dos diagnósticos de pequenos carcinomas papilíferos (6).

O texto que apresentaremos a seguir foi preparado seguindo o modelo do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM) (9), uma iniciativa nacional e já conhecida da comunidade médica e acadêmica do país. Concordante com esse modelo, foi usado o grau de recomendação ou força de evidência apresentado na tabela 1 (9).

Após a escolha de participantes com reconhecida atuação acadêmica e experiência clínica em tireoide, foram elaboradas as questões clínicas a serem respondidas. A recuperação das publicações foi obtida por meio de busca nas bases MedLine-PubMed, EMBASE e SciELO-LILACS.

Tabela 1. Recomendação de acordo o nível de evidência (9)

Recomendação	Força da evidência
A	Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência
B	Estudos experimentais e observacionais de menor consistência
C	Relatos de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

ABORDAGEM DO PACIENTE COM NÓDULO TIREOIDIANO

Quais informações clínicas devem ser obtidas?

Diante de um paciente com nódulo tireoidiano, anamnese e exame físico detalhados devem ser obtidos. Apesar de esses, na maioria das vezes, não serem sensíveis ou específicos, existem alguns dados que se associam a maior risco de malignidade do nódulo (5,10-14) (Tabela 2).

Tabela 2. Dados da história e exame físico que sugerem maior risco de malignidade do nódulo tireoidiano

Sexo masculino; idade < 20 anos ou > 70 anos; história de exposição à radiação ionizante ou radioterapia cervical na infância ou adolescência; diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial

História familiar (parente de primeiro grau) de câncer de tireoide; especialmente se ≥ 2 membros afetados, no caso de carcinoma diferenciado

Síndromes hereditárias como Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2), síndrome de Cowden, síndrome de Pendren, síndrome de Werner, Complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar

Nódulo com rápido crescimento ou volumoso com sintomas compressivos^a

Nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel; associado a paralisia ipsilateral de corda vocal; ou linfonomegalia cervical^a

Nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET (como captação focal) em pacientes oncológicos

^a Estes dados devem ser confrontados com os resultados dos métodos de imagem para se confirmarem como suspeitos para malignidade do nódulo.

Como veremos posteriormente, nódulos grandes ou suspeitos na US deverão ser submetidos à punção aspirativa com agulha fina (PAAF), independentemente da história clínica. No entanto, nódulos pequenos e não suspeitos na US somente são investigados em indivíduos com alto risco clínico para malignidade, o que torna a história pessoal e familiar particularmente relevante nesses casos.

Recomendação 1

Indivíduos com história pessoal ou familiar de câncer de tireoide, passado de exposição à radiação na infância ou adolescência, ou nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET (captação focal), são considerados de alto risco para malignidade tireoidiana (Recomendação B).

Qual a avaliação laboratorial recomendada?

Dosagem sérica do TSH

Como a avaliação clínica nem sempre suspeita da disfunção tireoidiana, a dosagem do TSH deve ser solicitada.

Se for detectada hiperfunção, mesmo subclínica, a cintilografia da tireoide, preferencialmente com iodo radioativo, está indicada para determinar se o nódulo é hipercaptante. Aproximadamente 10% dos pacientes com nódulos solitários apresentam TSH suprimido e nódulo hipercaptante e, nesses casos, a PAAF não é necessária, pois esses nódulos excepcionalmente são malignos (5,15).

Se as concentrações de TSH estiverem elevadas, a dosagem dos anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) pode ser solicitada para confirmar a tireoidite autoimune. Havendo um nódulo bem definido à US, os critérios para indicação da PAAF são os mesmos em pacientes com ou sem tireoidite de Hashimoto (16). Embora alguns estudos mostrem uma correlação direta entre o TSH sérico e o risco de malignidade do nódulo tireoidiano, e mesmo com o estágio inicial do carcinoma (17,18), até o momento não existem dados suficientes que justifiquem uma conduta diferenciada para pacientes com nódulo tireoidiano e TSH normal-alto ou elevado.

Dosagem sérica de calcitonina e tireoglobulina

Vários estudos têm avaliado a utilidade da calcitonina sérica em pacientes com nódulo tireoidiano, para detecção precoce do carcinoma medular de tireoide (CMT) esporádico (19-22). No entanto, existem controvérsias na interpretação dos resultados da calcitonina (basal e após estímulo) e sobre o custo/benefício dessa determinação, que talvez seja mais interessante em pacientes acima de 40 anos com nódulos pequenos (21). A dosagem de tireoglobulina (Tg) sérica é um teste de sensibilidade e especificidade relativamente baixas para diagnóstico de malignidade da tireoide (23).

Recomendação 2

O TSH sérico deve ser solicitado na avaliação inicial do nódulo tireoidiano, principalmente para excluir a possibilidade de ele ser autônomo ou hipercaptante (Recomendação A).

Recomendação 3

Exceto em pacientes com suspeita clínica ou história familiar de CMT ou NEM 2, a dosagem da calcitonina sérica não é necessária (Recomendação C).

Recomendação 4

Medida da Tg sérica não é recomendada para definição da natureza benigna ou maligna do nódulo tireoidiano (Recomendação B).

Qual o papel dos métodos de imagem?

Ultrassonografia cervical

A US é um excelente método para a detecção de nódulos tireoidianos, com sensibilidade de aproximadamente 95% (24), superior a outros métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), e frequentemente modifica a conduta baseada apenas na palpação (25). A US permite uma avaliação do tamanho do nódulo, sua composição e características. Adicionalmente, ainda pode surpreender linfonodos suspeitos na região cervical e até revelar compressão ou invasão de estruturas adjacentes à tireoide (26).

A US também é utilizada para procedimentos diagnósticos (como PAAF dirigida), terapêuticos (como aspiração de cistos, injeção de etanol, terapia com *laser*), e monitoramento do crescimento do nódulo.

Alguns achados à US são associados a maior risco de malignidade do nódulo, tais como hipocogenicidade (principalmente se acentuada), microcalcificações, margens irregulares, vascularização predominante ou exclusivamente central no Doppler, diâmetro anteroposterior maior que o transversal (27-31) e especialmente o encontro de linfonodos cervicais com características suspeitas. Entretanto, os achados ultrassonográficos isoladamente não permitem uma distinção absoluta entre lesões benignas e malignas (24).

A avaliação da elasticidade do nódulo (elastografia), demonstrando maior rigidez nas lesões malignas, não substitui a US convencional, mas, quando combinada com a ultrassonografia, sensibilidade e especificidade, é melhorada (32). Ainda é necessário definir os casos em que realmente a elastografia seria clinicamente decisiva em adição à US, assim como maior conhecimento de suas limitações e como minimizá-las (33).

Recomendação 5

A US cervical deverá ser realizada em todo paciente com nódulo tireoidiano (Recomendação A).

Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia com emissão de pósitrons (PET)

TC ou RM não permitem diferenciar lesões benignas e malignas com o mesmo desempenho da US e são raramente indicadas na avaliação do nódulo tireoidiano. Porém, esses métodos são úteis na avaliação de bólios mergulhantes e da compressão ou invasão de estru-

ras adjacentes, como a traqueia (34). O ^{18}F FDG-PET é útil na diferenciação de lesões benignas e malignas (35), mas trata-se de método ainda pouco acessível e de custo elevado. Além disso, essa sofisticada técnica não dispensa a PAAF e seria mais útil em nódulos cuja citologia não foi elucidativa (35).

Recomendação 6

TC, RM e FDG-PET são raramente necessários na avaliação da doença nodular tireoidiana (Recomendação B).

Cintilografia com isótopos

A cintilografia com radionuclídeos é importante para definir se o nódulo é hipercaptante. Nódulo hipercaptante, com ou sem supressão extranodular, excepcionalmente alberga malignidade (5,15). A cintilografia pode ser realizada com iodo radioativo (^{131}I ou ^{123}I) ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertecnetato. Radioisótopos iodados são captados e organificados pela glândula, sendo preferidos, uma vez que 3% a 8% dos nódulos aparentemente hipercaptantes quando mapeados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ são hipocaptantes com iodo radioativo (36). A cintilografia também está indicada em nódulo cuja citologia sugere neoplasia folicular em paciente com TSH normal baixo ou diminuído, se não obtida anteriormente (37).

Recomendação 7

A cintilografia tireoidiana está indicada na suspeita de nódulo funcionante (TSH subnormal) (Recomendação A) ou quando a citologia é sugestiva de neoplasia folicular (Recomendação B).

Quando indicar a punção aspirativa com agulha fina?

A PAAF é o melhor método disponível para distinguir lesões benignas e malignas (5), mesmo em nódulos < 1 cm (3) ou > 4 cm (38). Além disso, é um procedimento ambulatorial fácil, de baixo custo, e praticamente sem risco de complicações sérias. Porém, enfatizamos a importância da experiência de quem realiza esse procedimento e do citopatologista que analisa o material aspirado.

Nódulo tireoidiano < 1 cm pode corresponder a um microcarcinoma em um percentual não desprezível dos casos (3). No entanto, a elevada frequência desses tumores em autópsias de indivíduos que não tiveram esse diagnóstico durante a vida (39), a baixa taxa de progressão mesmo quando não tratados (40,41) e o

fato de não haver comprometimento da probabilidade de cura se o tratamento é adiado para quando esses tumores exibem crescimento (40) fazem com que a preocupação quanto à detecção dos microcarcinomas seja menor. Assim, a investigação deve ser voltada principalmente para o diagnóstico dos carcinomas > 1 cm.

Recomendação 8

Excluído nódulo hipercaptante ou puramente cístico, a indicação da PAAF deve considerar a história clínica, o tamanho do nódulo e os achados ultrassonográficos (Recomendação B). Essas indicações estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3. Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico)

Tamanho do nódulo	Indicação de PAAF
< 5 mm	Não indicada
≥ 5 mm	Pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US ^a
≥ 10 mm	Nódulo sólido hipoeicoico ^b
≥ 15 mm	Nódulo sólido iso- ou hipereicoico ^b
≥ 20 mm	Nódulo complexo ou espongiiforme ^b
Nódulo com aparente invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito na US	PAAF do linfonodo

^a Para nódulo < 10 mm, sem invasão aparente ou linfonodos suspeitos, o acompanhamento com US, adiando a PAAF para quando este limite (10 mm) for ultrapassado, é uma conduta aceitável.

^b Mesmo sem achados suspeitos na US.

Qual a conduta de acordo com o resultado da citologia?

O *National Cancer Institute* (NCI, EUA) promoveu uma conferência multidisciplinar, sendo estabelecido que o resultado da citopatologia deve refletir, de modo sucinto e claro, a impressão diagnóstica do citopatologista, não permitindo confusões interpretativas. A classificação proposta, conhecida como Sistema Bethesda (42), está apresentada na tabela 4. A seguir, está descrita a conduta sugerida, de acordo o resultado da citologia (Figura 1).

Recomendação 9

Cirurgia é recomendada se a citologia for suspeita para malignidade (categoria V de Bethesda) ou maligna (categoria VI de Bethesda) (Recomendação A).

Tabela 4. Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide

Categoria diagnóstica	
I	Amostra não diagnóstica
II	Benigno
III	Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular
V	Suspeito para malignidade
VI	Maligno

Recomendação 10

Quando a citologia sugere neoplasia folicular (categoria IV de Bethesda), a cintilografia com radioiodo é útil. Se o nódulo for hipercaptante, sua retirada não é necessária. Entretanto, nódulo hipocaptante ainda constitui uma indicação de cirurgia (Recomendação B).

Recomendação 11

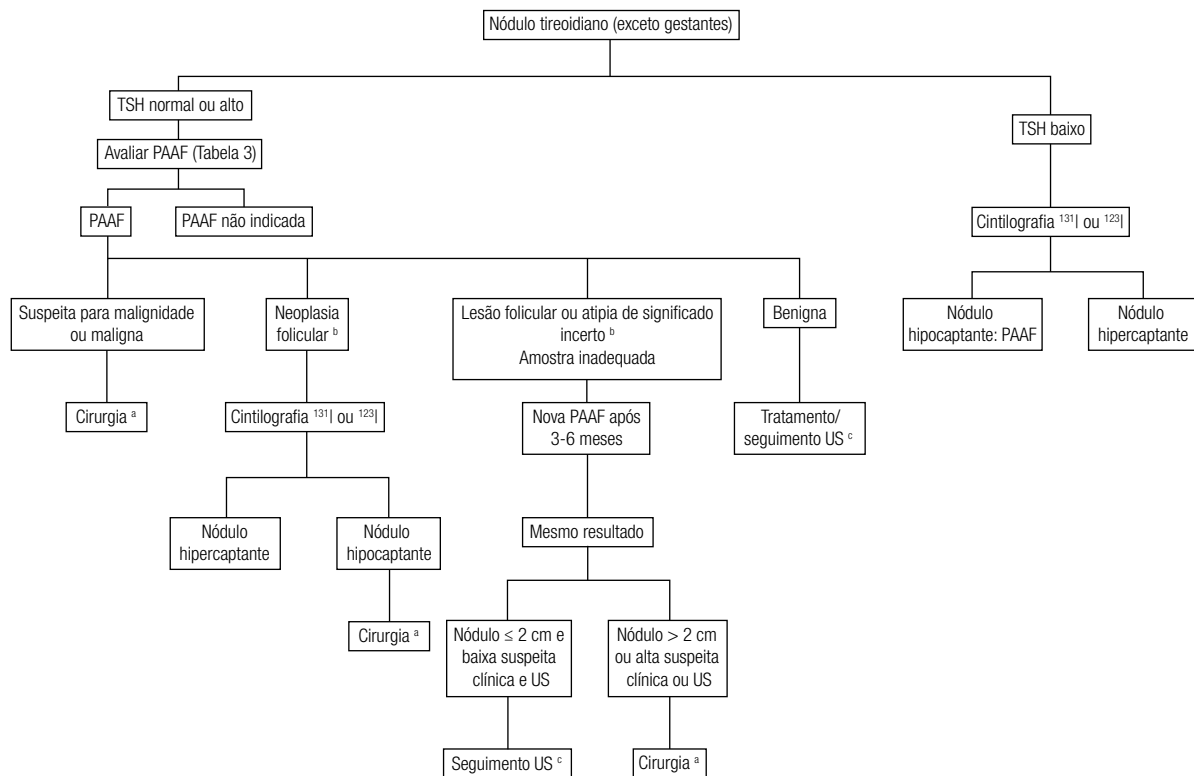
Se a citologia revela lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (categoria III de Bethesda), recomenda-se a repetição da PAAF com intervalo de 3-6 meses. Se esse resultado persiste, a cirurgia está indicada em pa-

cientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo > 2 cm. Pacientes com nódulo ≤ 2 cm e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica para câncer devem ser acompanhados (Recomendação C).

Recomendação 12

Se a amostra for inadequada para análise citológica (categoria I de Bethesda), recomenda-se a repetição da PAAF com intervalo de 3-6 meses, sempre guiada por US (Recomendação B). Se o resultado persiste, a cirurgia está indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo > 2 cm. Pacientes com nódulo ≤ 2 cm e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica para câncer devem ser acompanhados (Recomendação C).

Alguns estudos (43-45) têm mostrado que, quando a citologia é benigna mas o nódulo exibe uma combinação de achados ultrassonográficos suspeitos para malignidade, a repetição da PAAF, independentemente de crescimento do nódulo, pode ser útil, revelando uma taxa de malignidade nesses casos discordantes muito superior a 1%-3%, taxa tradicional de falso-negativo da PAAF (42).



^a Ver extensão da cirurgia nas R14, R15, R28, R30-32.

^b Marcadores moleculares, se disponíveis, são úteis.

^c Ver R24-26.

Figura 1. Abordagem sugerida no paciente com nódulo tireoidiano.

Copyright © ABEEM. Todos os direitos reservados.

O uso do ^{18}F FDG-PET auxilia na exclusão de malignidade em nódulo tireoidiano com citologia indeterminada (35), mas, por ser um método pouco acessível e de custo elevado, não é recomendado de rotina nessa situação.

Qual a utilidade dos marcadores moleculares?

Diversos marcadores moleculares têm sido avaliados, particularmente em nódulos tireoidianos com citologia indeterminada. Marcadores como HBME, galectina, CK19 e outros podem ser realizados em laboratórios que já fazem imuno-histoquímica de rotina e ajudam identificar lesões malignas, particularmente o carcinoma papilífero (46). Embora alcancem sensibilidade de 0,85 a 0,93, sua especificidade varia de 0,43 a não mais que 0,71 (47). A presença de mutações em genes específicos (como *BRAF V600E* e *RAS*) ou rearranjos gênicos (como *RET/PTC* e *PAX8-PPAR γ*) também pode ser útil na definição de malignidade (48). Infelizmente, o uso de um painel com esses quatro marcadores (*BRAF*, *RAS*, e os rearranjos *RET/PTC* e *PAX8/PPAR γ*) deixa de identificar 36% dos casos de malignidade (sensibilidade 64%) na prática clínica (49). Outros marcadores, como os microRNAs, também estão em estudo (50). Recentemente, um novo teste destinado a descartar malignidade alcançou um elevado valor preditivo negativo (95%) em nódulos com citologia indeterminada (51).

Recomendação 13

Marcadores moleculares auxiliam na definição da natureza do nódulo tireoidiano, particularmente com citologia indeterminada (categorias III e IV de Bethesda) (Recomendação A). Assim, as recomendações anteriores de cirurgia (sobretudo **R10** e **R11**) podem ser alteradas quando marcadores moleculares forem usados.

Qual a extensão da cirurgia quando a malignidade não está definida?

Recomendação 14

A tireoidectomia total é o procedimento recomendado quando (i) a doença nodular é bilateral; (ii) está associada à radiação; (iii) a citologia é suspeita para malignidade; (iv) ou indeterminada e o nódulo > 4 cm ou \leq 4 cm com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de câncer (Recomendação B).

Recomendação 15

Lobectomia é considerada suficiente na doença nodular unilateral e esporádica se (i) nódulo \leq 4 cm com citologia indeterminada e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica de malignidade; ou (ii) citologia insatisfatória (Recomendação B).

Como o risco de malignidade pré-teste é modificado se marcadores moleculares ou FDG-PET forem realizados, a extensão da cirurgia recomendada anteriormente pode ser modificada em função dos resultados desses exames.

Qual a abordagem em crianças e adolescentes e gestantes?

Recomendação 16

As mesmas recomendações anteriores se aplicam à abordagem do nódulo tireoidiano na infância e adolescência (Recomendação B).

Em gestantes, a cintilografia com radioisótopos está contraindicada. Além disso, a cirurgia no primeiro trimestre aumenta o risco de abortamento e, no terceiro trimestre, o de parto prematuro, sendo mais segura sua realização, quando necessária, no segundo trimestre (52). Mais ainda, um atraso na terapia do carcinoma diferenciado diagnosticado na gestação não parece estar associado à progressão da doença ou comprometimento da probabilidade de cura (53). Com base nessas premissas, as recomendações para mulheres com nódulo detectado na gestação são:

Recomendação 17

Gestantes com nódulo volumoso, com invasão aparente ou linfonodos suspeitos na US devem ser prontamente avaliadas com PAAF (Recomendação A). Nas demais mulheres, se o TSH estiver espontaneamente suprimido, recomenda-se apenas acompanhá-las com US (Recomendação B). Se o TSH for normal ou elevado, a PAAF está indicada conforme a tabela 3, mas acompanhamento com US (sem PAAF) também é uma conduta aceitável (Recomendação B).

Recomendação 18

Se a PAAF não foi realizada na avaliação inicial, deve ser solicitada no caso de haver crescimento significativo do nódulo durante a gestação (Recomendação B).

Recomendação 19

Em caso de citologia indeterminada, a cirurgia pode ser indicada no segundo trimestre, caso haja crescimento significativo do nódulo (Recomendação B). Também podemos realizar cirurgia no segundo trimestre se a citologia for suspeita ou maligna, caso haja crescimento significativo do tumor ou se a doença for avançada (Recomendação B). Pacientes com citologia positiva para malignidade devem ser mantidas com TSH diminuído ($< 0,5$ mUI/L) enquanto aguardam a cirurgia (Recomendação C).

Recomendação 20

Após o parto, a conduta deve ser reavaliada conforme as recomendações usuais (Recomendação A).

Quando indicado, quais as opções de tratamento não cirúrgico para doença nodular benigna?

Diferentes estudos sugerem que o uso da L-T4, com redução do TSH, tenha um efeito supressor sobre o crescimento do nódulo (54-56). Entretanto, os efeitos adversos no sistema cardiovascular e metabolismo ósseo (57,58) limitam a indicação da terapia hormonal supressiva.

Tratamento focal destrutivo, por meio da escleroterapia com etanol ou fotocoagulação com *laser*, podem ser considerados em pacientes com nódulo solitário benigno (59,60). Se o problema dominante for a hiperfunção tireoidiana devido a nódulos autônomos, além do radioiodo, o tratamento a longo prazo com droga antitireoidiana é uma opção interessante em pacientes idosos (60).

Em muitos pacientes com bócio multinodular, a captação de iodo não é homogênea e é relativamente baixa, devido aos nódulos inativos (cintilograficamente “hipocaptantes”) ou à supressão do tecido paranodular. Como essas áreas concentram fracamente o ^{131}I , a eficácia desse tratamento é comprometida. É sabido que o uso do TSH recombinante em doses baixas aumenta significativamente a captação de ^{131}I nesses pacientes, permitindo que mesmo atividades menores sejam eficazes em reduzir o volume do bócio em 30% a 50% no prazo de um ano (60-62).

Recomendação 21

O tratamento supressivo com L-T4 não é recomendado na doença nodular benigna da tireoide (Recomendação B).

Recomendação 22

Escleroterapia com álcool pode ser considerada em nódulos císticos ou predominantemente císticos (Recomendação B).

Recomendação 23

O tratamento do bócio multinodular atóxico com ^{131}I pode ser otimizado com a administração prévia de doses baixas de TSH recombinante (Recomendação B).

Como deve ser o acompanhamento dos pacientes não submetidos à cirurgia?

Embora o risco de malignidade seja baixo em nódulo tireoidiano sem indicação de PAAF (63) ou de cirurgia [citologia benigna (5,42) e nódulo pequeno com citologia insatisfatória (64,65) ou lesão folicular/atipia de significado indeterminado e história clínica e US não suspeitas], um seguimento com US é recomendado para detecção de eventual crescimento, embora se reconheça a baixa especificidade desse critério para malignidade (44,66). O intervalo entre os exames é definido considerando o número de avaliações já realizadas e a mudança no volume do nódulo em relação ao(s) exame(s) anterior(es), variando entre 6-24 meses.

Recomendação 24

Se a PAAF não foi realizada na avaliação inicial, deve ser solicitada se, durante o seguimento, o nódulo passar a atender os critérios da tabela 3 (Recomendação B).

Recomendação 25

Em nódulo com citologia benigna, a PAAF deve ser repetida se houver um crescimento significativo ($> 50\%$ em relação ao volume inicial) (Recomendação C).

Recomendação 26

Cirurgia deve ser considerada em nódulos com progressão durante o acompanhamento, cuja citologia inicial foi indeterminada ou insatisfatória (Recomendação B).

MANEJO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

No Brasil, assim como no mundo todo, métodos de imagem sensíveis, como a US, têm se tornado cada vez mais acessíveis a uma população cada vez mais idosa, aumentando o número de indivíduos diagnosticados com nódulos pequenos que, mesmo sendo confirma-

dos como malignos, apresentam evolução incerta. A frequência com que carcinomas não detectados durante a vida são achados em autópsias (39) e os estudos prospectivos na população japonesa portadora de microcarcinomas não operados (40,41) sugerem que grande parte desses tumores nunca evolui clinicamente, o que parece explicar a manutenção de baixos índices de mortalidade do carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), apesar do significativo aumento de sua incidência (6,7).

A maioria dos pacientes com CDT evolui bem quando adequadamente tratada, mas um percentual não desprezível apresenta recidivas e alguns desses não respondem às terapias convencionais, podendo inclusive morrer da doença. O desafio é distinguir os pacientes merecedores de condutas mais agressivas e, ao mesmo tempo e não menos importante, poupar a maioria de tratamentos e procedimentos desnecessários. Assim, para o planejamento terapêutico e definição da melhor forma de acompanhamento do paciente com CDT, é fundamental avaliar o risco de recorrência e progressão da doença.

Quando realizar a cirurgia inicial?

Feito o diagnóstico de carcinoma de tireoide, a tireoidectomia está indicada. No entanto, pacientes com baixa expectativa de vida por uma doença grave associada podem ser poupados desse procedimento, reservando a esses indivíduos terapias paliativas em caso de doença avançada ou progressiva. Da mesma forma, quando a realização da cirurgia for de maior risco pela condição atual do paciente, mas houver perspectiva de reversibilidade desta, a tireoidectomia pode ser adiada por alguns meses se o tumor não estiver avançado ou apresentando crescimento (67). Isso também se aplica a mulheres com diagnóstico no início da gestação, que podem ser apenas acompanhadas com US, podendo a cirurgia ser indicada no segundo trimestre, caso haja crescimento tumoral (ver Recomendação 19); ou após o parto, se o tumor permanece estável (53). Não havendo contra-indicação, pacientes que não serão operados ou aguardarão a cirurgia por alguns meses deveriam ser mantidos com TSH diminuído ($< 0,5$ mUI/L).

Exceto em situações excepcionais, não se justifica atraso entre o diagnóstico do carcinoma de tireoide e a tireoidectomia.

Qual a avaliação pré-operatória recomendada?

US pré-operatória deve ser realizada com o objetivo de identificar multicentricidade tumoral, o que favorece a tireoidectomia total como terapia inicial, e detectar metástases linfonodais não palpáveis (26,68), pois, quando esse acometimento é revelado, uma dissecação cervical modificada é necessária. Embora não seja indicada com essa finalidade, a US pode ainda suspeitar de invasão traqueal e/ou de esôfago pelo tumor (26). Havendo linfonodos suspeitos na US, esses devem ser avaliados com PAAF.

Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), esofagoscopia ou laringotraqueoscopia não são recomendadas de rotina, sendo indicadas apenas quando existe suspeita clínica ou ultrassonográfica de invasão de estruturas adjacentes (69,70). O uso de contraste iodado deve ser evitado; no entanto, caso seja necessário para avaliar melhor a extensão da doença, a terapia com ^{131}I , quando indicada, deverá ser postergada por no mínimo um mês (71).

Considerando que a lesão permanente do nervo recorrente laríngeo é incomum em tireoidectomias realizadas por cirurgiões experientes e que raramente preexiste à cirurgia na forma assintomática, não recomendamos a realização rotineira da videolaringoscopia no pré-operatório. O mesmo se aplica à dosagem sérica de cálcio em relação ao hipoparatiroidismo.

Considerando que a lesão permanente do nervo recorrente laríngeo é incomum em tireoidectomias realizadas por cirurgiões experientes e que raramente preexiste à cirurgia na forma assintomática, não recomendamos a realização rotineira da videolaringoscopia no pré-operatório. O mesmo se aplica à dosagem sérica de cálcio em relação ao hipoparatiroidismo.

Recomendação 27

US cervical pré-operatória é recomendada mesmo em pacientes assintomáticos e sem linfonodomegalias palpáveis e deve avaliar multicentricidade do tumor, metástases linfonodais e invasão extratireoidiana (Recomendação B). Outras investigações não são recomendadas de rotina (Recomendação B).

Qual deve ser a extensão da tireoidectomia?

A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico mais recomendável em pacientes com CDT. Lobectomia pode ser indicada em pacientes com carcinoma papilífero clássico, unifocal, ≤ 1 cm, esporádico, sem acometimento linfonodal ou invasão extratireoidiana aparentes (67,72-75).

Em pacientes inicialmente submetidos à tireoidectomia parcial, a complementação da cirurgia pode ser dispensada no carcinoma papilífero com as características descritas anteriormente e no carcinoma folicular minimamente invasivo e variante folicular encapsulada do carcinoma papilífero (sem invasão vascular) com até 2 cm.

Recomendação 28

A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico de escolha nos pacientes com diagnóstico pré-operatório de carcinoma papilífero (Recomendação A).

Recomendação 29

A indicação da complementação cirúrgica em pacientes inicialmente submetidos à tireoidectomia parcial deve considerar sobretudo os dados anatomopatológicos e o risco individual de uma nova intervenção (Recomendação A).

Qual a conduta cirúrgica em relação aos linfonodos?

Metástases linfonodais, ao diagnóstico, são muito frequentes em pacientes com câncer papilífero (76). Como na maioria dos casos a palpação cervical não revela anormalidades (77), a US pré-operatória e a cuidadosa avaliação peroperatória pelo cirurgião são necessárias. Se na US ou durante a cirurgia o acometimento metastático for suspeitado, o paciente deverá ser submetido à tireoidectomia total e dissecação linfonodal terapêutica mesmo com tumor ≤ 1 cm, pois a ressecção tumoral completa melhora o prognóstico (78).

Mesmo quando a US pré- e a avaliação peroperatória são negativas, micrometástases linfonodais estão presentes no compartimento central em muitos pacientes com carcinoma papilífero (79). No entanto, não há dados consistentes mostrando que a dissecação eletiva desses linfonodos resulte em menor risco de recidiva. A terapia adjuvante com ^{131}I e a supressão do TSH talvez contribuam para controlar a progressão de eventuais micrometástases não ressecadas (80). Porém, o mais provável é que, na maioria dos casos, essa progressão naturalmente já não ocorreria (81).

Embora alguns estudos relatem baixa morbidade associada à dissecação linfonodal eletiva do compartimento central (79,82), outros autores observam maior risco de hipoparatiroidismo transitório e definitivo (83), mesmo quando realizado por cirurgiões experientes.

Linfonodos dos compartimentos laterais (II a IV) e triângulo posterior também podem ser sítios de metástases do câncer papilífero de tireoide (76). No entanto, a remoção desses linfonodos parece ter impacto significativo apenas nos pacientes com metástases detectadas clinicamente ou na US (68).

Recomendação 30

Na suspeita de acometimento de linfonodos do compartimento central, está indicado o esvaziamento terapêutico desse compartimento (Recomendação A). Se as metástases forem confirmadas no pré- ou peroperatório, a dissecação deve ser ampliada aos linfonodos dos compartimentos ipsilaterais (Recomendação B).

Recomendação 31

Na suspeita de acometimento de linfonodos dos compartimentos laterais, está indicado o esvaziamento terapêutico desses compartimentos (Recomendação A). Se as metástases forem confirmadas no pré- ou peroperatório, a dissecação deve incluir os linfonodos do compartimento central (Recomendação A).

Recomendação 32

Nos pacientes sem suspeita de metástases na US pré- e avaliação peroperatória pelo cirurgião, a dissecação eletiva de linfonodos do compartimento central pode ser considerada em pacientes com tumores > 4 cm ou invasão extratireoidiana aparente (Recomendação C).

Ainda que a mutação no gene BRAF esteja associada à maior agressividade inicial do carcinoma papilífero, incluindo maior frequência de metástases linfonodais, os dados até o momento são insuficientes para se dispensar ou indicar a dissecação eletiva de linfonodos do compartimento central com base na ausência ou presença dessa mutação, respectivamente (84,85).

Como deve ser o estadiamento dos pacientes após a cirurgia?

O estadiamento pós-operatório tem como objetivos: 1) estimar o risco de mortalidade; 2) determinar o risco de recorrência; 3) avaliar a qualidade da cirurgia realizada; 4) definir o tratamento inicial de forma individualizada; 5) uniformizar a linguagem e facilitar a comunicação da equipe multidisciplinar envolvida no tratamento e acompanhamento desses pacientes.

A aplicação do sistema de estadiamento criado pela *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)* baseada no tamanho do tumor, invasão extratireoidiana, metástases linfonodais e a distância (TNM) e idade é recomendada para todos os tipos de tumores, inclusive os de tireoide, numa tentativa de uniformizar a descrição da extensão tumoral. Por não considerar outros fatores que sabidamente influenciam a evolução e prognóstico dos pacientes com CDT, o estadiamento TNM tem limitada capacidade de prever persistência e recorrência desses tumores, sendo mais útil para determinar a taxa de mortalidade relacionada à doença. De toda forma, tamanho do tumor, presença e extensão de invasão extratireoidiana, metástases linfonodais e a distância são parâmetros relevantes na decisão da terapia inicial.

Algumas variantes histológicas, como de células altas, colunares, folicular extensamente invasivo, e carcinoma pouco diferenciado evoluem de forma mais agressiva (72,78). Também indicam pior prognóstico o encontro de atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular, sugestivos de menor grau de diferenciação do tumor (86).

O impacto do acometimento linfonodal no prognóstico é bastante controverso. A opinião predominante é que metástases linfonodais aumentam o risco de recorrência e mortalidade em pacientes acima de 45 anos, em grande quantidade, quando macroscópicas, ou apresentando extensão extracapsular (87,88).

Sendo assim, podemos ter quatro categorias de risco de doença persistente ou recorrente, que estão definidas na tabela 5.

Excluimos dessa estratificação crianças e adolescentes, cuja classificação de risco provavelmente deve ser particularizada, pois, apesar da elevada frequência de doença não restrita à tireoide, apresentam excelente evolução em longo prazo (67,72).

Recomendação 33

O estadiamento inicial do paciente deve ser feito de acordo o sistema TNM. No entanto, a estratificação de risco deve também considerar outros dados anatomo-

Tabela 5. Estratificação de risco de recorrência

Dados anatomopatológicos e informações pós-operatórias						
Risco	Tamanho do tumor e invasão extratireoidiana	Metástases linfonodais	Metástases distantes	Histologia	Ressecção tumoral ^b	Captação na PCI
Alto (qualquer um dos achados)	Invasão extratireoidiana extensa (pT4)	> 10 LN acometidos ou > 3 LN com EEC ou algum LN metastático > 3 cm	M1 ^a		Incompleta	A distância (M1)
Intermediário (qualquer um dos achados)	> 4 cm	4-10 LN acometidos ou 1-3 LN com EEC		Subtipo agressivo ou invasão vascular		Cervical ectópica (LN)
Intermediário (ambos achados)	≤ 4 cm com invasão extratireoidiana mínima (pT3)	1-3 LN sem EEC				
	2-4 cm sem invasão extratireoidiana (pT2)	1-3 LN sem EEC				
	2-4 cm com invasão extratireoidiana mínima (pT3)	cN0 ^c				
Baixo (todos achados)	≤ 4 cm sem invasão extratireoidiana	cN0 ^c				
	≤ 2 cm sem invasão extratireoidiana (pT1)	1-3 LN sem EEC	M0 ^a	Clássica, sem invasão vascular	Completa	Leito tireoidiano ^d
	≤ 2 cm com invasão extratireoidiana mínima (pT3)	cN0 ^c				
Muito baixo (todos achados)	≤ 1 cm sem invasão extratireoidiana (pT1a)					
	1-2 cm sem invasão extratireoidiana (pT1b), único	cN0 ^c	M0 ^a	Clássica, sem invasão vascular	Completa	

LN: linfonodos; EEC: extensão do tumor além da cápsula do LN; PCI: pesquisa de corpo inteiro.

^a Detectadas clínica ou radiologicamente ou na PCI.

^b Baseado na descrição do cirurgião e avaliação pós-operatória.

^c cN0: sem metástases na US pré- e avaliação peroperatória, com (pN0) ou sem (pNx) dissecação eletiva.

^d Somente se a ablação com ¹³¹I for indicada.

mopatológicos (subtipo histológico, invasão vascular, margens livres ou comprometidas) e a avaliação pós-operatória, para melhor estimativa do risco de recorrência (Recomendação B).

Como quantificar o tecido remanescente pós-cirúrgico?

Mesmo quando a tireoidectomia for descrita como total, é recomendada a quantificação do remanescente tireoidiano, especialmente quando realizada por cirurgões de pouca ou desconhecida experiência. Para esse fim, a US cervical é superior aos métodos cintilográficos e ainda fornece informações relativas à persistência de metástases linfonodais (89,90). No entanto, um tempo de, no mínimo, três meses após a cirurgia é necessário para avaliação com US (90). A análise da vascularização, por meio do Doppler, pode auxiliar no diagnóstico diferencial das lesões em leito tireoidiano e na definição da natureza benigna ou metastática dos linfonodos.

Recomendação 34

A medida do remanescente tireoidiano e avaliação cervical pós-operatória deve ser feita preferencialmente com a US com Doppler (Recomendação B).

Recomendação 35

Reintervenção cirúrgica deve ser considerada se a US revelar grande remanescente tireoidiano ou metástases em linfonodos (Recomendação B).

Quando indicar a ablação/terapia com ¹³¹I após a tireoidectomia total?

Nos pacientes com ressecção tumoral incompleta ou metástases aparentes após a tireoidectomia e que não são candidatos à reintervenção cirúrgica, o tratamento com ¹³¹I está indicado. Também em pacientes com ressecção tumoral aparentemente completa, mas classificados como de risco alto ou intermediário para doença persistente (87,91), a terapia adjuvante com ¹³¹I tem impacto no prognóstico (92), sendo assim recomendada.

Opostamente, nos indivíduos considerados de muito baixo risco, a ablação com ¹³¹I não é indicada (67,72,73,75,93-95).

Nos demais pacientes, de baixo risco para doença persistente/recorrente, a ablação é controversa (67,96). Nestes, a administração do ¹³¹I possuiria benefícios adicionais, como melhora da especificidade da tireoglobulina sérica (Tg) e detecção precoce de metástases por

meio da pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-dose. No entanto, em pacientes com Tg estimulada ≤ 1 ng/ml e US sem anormalidades alguns meses após a tireoidectomia não há comprometimento da especificidade desse marcador pelo tecido remanescente; é sabido que a PCI pós-dose não surpreende metástases (97,98) e que o risco de recidiva é pequeno, mesmo sem administração do ¹³¹I (90,99,100). Por essas razões, esse critério tem sido proposto para dispensar a ablação no grupo de baixo risco (90,97-100).

Na indicação do ¹³¹I, também devem ser considerados o custo da terapia e seus potenciais efeitos adversos, a saber, alterações transitórias da função gonadal (101-103), sialoadenite aguda (103), adiantamento da menopausa (104), xerostomia e xeroftalmia persistentes (105), além do maior risco de um segundo câncer (106).

Recomendação 36

¹³¹I está indicado em pacientes submetidos à tireoidectomia total com conhecida persistência tumoral ou com alto ou intermediário risco de recidiva (Recomendação B). Nos indivíduos de baixo risco, a ablação deve ser dispensada naqueles que apresentarem Tg estimulada ≤ 1 ng/ml após a cirurgia (Recomendação B). Ablação não está indicada nos casos de muito baixo risco de recorrência (Recomendação B).

Como deve ser obtido o estímulo do TSH para a ablação/terapia com ¹³¹I?

TSH recombinante humano é o preparo indicado em pacientes com condições potencialmente agravadas pelo hipotireoidismo [como doença cardíaca, pulmonar, aterosclerótica, insuficiência renal, depressão grave, idade avançada, doença debilitante (107)], ou com incapacidade de elevação suficiente do TSH endógeno (como hipopituitarismo). Mesmo na ausência dessas condições, havendo disponibilidade, o TSH recombinante é preferível em pacientes com ressecção tumoral completa e sem metástases aparentes após a tireoidectomia, pois é sabidamente eficaz nesses casos (108-112) e com vantagens sobre a suspensão da L-T4, a saber, preserva a qualidade de vida, evita sintomas e eventuais risco do hipotireoidismo, está associado a menor tempo de afastamento profissional, menor radiação extratireoidiana e menos tempo de exposição ao TSH elevado (103,108,109,111,113). Nos demais pacientes (ressecção tumoral incompleta ou metástases persistentes), exceto se houver contraindicação clínica, a suspensão

da L-T4 por 3-4 semanas ainda é o mais indicado. Esta última recomendação, no momento, também se aplica a crianças e adolescentes, pois, embora o uso do TSH recombinante seja seguro e aparentemente eficaz nessa faixa etária (114), mais estudos são necessários.

Para ablação ou terapia com ^{131}I , administra-se 1 ampola do TSH recombinante (0,9 mg), por via intramuscular, por dois dias consecutivos, seguida da atividade de ^{131}I 24h após a segunda ampola.

Recomendação 37

Na presença de condições clínicas potencialmente agravadas pelo hipotireoidismo, TSH recombinante é o preparo recomendado (Recomendação A). Na ausência dessas, a suspensão da L-T4 é recomendada em pacientes com conhecida persistência tumoral e também em crianças e adolescentes (Recomendação C). Nos demais, havendo disponibilidade, o TSH recombinante é preferível (Recomendação A).

Qual atividade de ^{131}I deve ser administrada?

Em pacientes de baixo risco para doença persistente ou recorrente, desde que a tireoidectomia total tenha sido adequadamente realizada, 30 mCi de ^{131}I é eficaz para ablação de remanescentes (108,109,115-118), com baixa taxa de recidiva em médio e longo prazo (67,93,117,119). Nesse sentido, dois grandes estudos randomizados, com 438 (108) e 756 pacientes (109), respectivamente, merecem destaque. Ambos mostraram claramente que a eficácia da atividade de 30 mCi foi a mesma que 100 mCi para ablação, independentemente do preparo usado, se suspensão da L-T4 ou TSH recombinante (108,109). Havendo dúvida quanto ao tamanho do remanescente tireoidiano, a avaliação de seu volume pela US (≤ 2 g), captação em leito tireoidiano [$\leq 2\%$ (108,109,115)] ou Tg pós-operatória (97) podem ser usados como parâmetros para prescrição da atividade de 30 mCi.

Atividades de 200 mCi ou mais, quando não se dispõe da dosimetria, exigem cautela, especialmente em pacientes idosos ou com metástases pulmonares difusas, situações em que comumente se ultrapassa a atividade máxima tolerada (120).

Recomendação 38

Em pacientes de baixo risco, a atividade de 30 mCi é preferível, ficando 100 mCi reservada aos casos sabidamente com grandes remanescentes (Recomendação A).

Recomendação 39

Em pacientes sem doença aparente, mas de intermediário ou alto risco, recomenda-se atividade de 100 mCi de ^{131}I (Recomendação B).

Recomendação 40

Nos casos com persistência tumoral locorregional, não candidatos à reintervenção cirúrgica, recomenda-se 100 ou 150 mCi de ^{131}I (Recomendação B).

Recomendação 41

Atividade de 200 mCi seria considerada apenas em adultos sabidamente com metástases distantes (Recomendação B).

Quais outras recomendações são importantes para ablação/terapia com ^{131}I ?

Uma dieta pobre em iodo (DPI), geralmente ≤ 50 μg /dia durante 7-14 dias que antecedem a administração do ^{131}I , parece incrementar a captação e a radiação nas lesões (121). Apesar disso, a influência da DPI na taxa de sucesso da ablação/terapia ainda não foi demonstrada de forma convincente (121). Os estudos são poucos e sem acompanhamento em longo prazo, avaliando recorrência e mortalidade (121). Além da dieta, é importante verificar outras fontes de iodo (como medicamentos, xaropes, suplementos, soluções tópicas, cosméticos). Contrastes iodados também determinam importante contaminação, sendo necessário pelo menos um mês para sua completa eliminação (71).

A administração de furosemida e/ou lítio antes do ^{131}I pode incrementar a captação e aumentar a taxa de sucesso da ablação com baixa atividade (116,118), mas ainda não há evidência suficiente para recomendá-los rotineiramente.

Recomendação 42

Apesar do benefício ainda controverso, a dieta restrita em iodo deve ser prescrita com base em seu potencial efeito positivo e baixo custo (Recomendação B).

Recomendação 43

Mulheres em idade fértil devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente (dosagem de β -HCG) para excluir gravidez antes da administração do ^{131}I . A gravidez e a amamentação são contraindicações absolutas ao radioiodo (Recomendação A). Recomenda-se também

evitar a concepção por 6-12 meses após o radioiodo em mulheres e por 3 meses em homens (Recomendação B).

Quais exames devem ser solicitados antes e imediatamente após a ablação/terapia com ¹³¹I?

A Tg dosada após a tireoidectomia total e imediatamente antes da ablação, com o TSH > 30 mUI/l, mostra uma correlação direta com a presença de metástases persistentes e o resultado da PCI pós-dose (67,97,122), é preditora do sucesso da ablação (97,123) e importante fator prognóstico em longo prazo (122,124,125). Além disso, em pacientes com Tg elevada após a terapia inicial, a comparação com a Tg obtida na ablação é preditora da evolução (124,125).

A PCI pré-dose apresenta menor sensibilidade para metástases que a PCI pós-dose (126), e sua realização pode implicar risco de atordoamento do tecido alvo, atraso no tratamento e aumento de custo. Ao contrário, a PCI pós-dose, realizada aproveitando a mesma atividade e preparo da ablação/terapia, tem maior sensibilidade e é capaz de identificar metástases não suspeitadas (67,87,91,97,98,109,111,122,126). Captação fisiológica ou falso-positivo da PCI pós-dose deve ser suspeitada se a Tg no momento da ablação for indetectável ou baixa [na ausência de anticorpos antiTg (TgAc)], não havendo correspondência radiológica à captação e quando esta for em sítios não usuais de metástases, sobretudo se isolada (127).

Recomendação 44

Dosagens séricas de Tg e TgAc devem ser solicitadas imediatamente antes da administração do ¹³¹I (Recomendação B).

Recomendação 45

Em pacientes com dados anatomopatológicos e cirúrgicos conhecidos, a PCI pré-dose não é recomendada (Recomendação B).

Recomendação 46

PCI deve ser obtida 5-7 dias após administração do ¹³¹I em todo paciente submetido a essa terapia (Recomendação B). Se a PCI pós-dose sugere metástase, recomenda-se complementar a avaliação com outro método de imagem da região correspondente à captação ectópica (Recomendação B).

Qual a conduta em pacientes já submetidos à tireoidectomia e com dados anatomopatológicos insuficientes para estratificação de risco?

Nesta situação, é importante avaliar o remanescente tireoidiano e a presença de metástases. A propedêutica inicial consiste, além do exame clínico, na dosagem sérica de Tg [T4], isto é, sem estímulo do TSH, TgAc, US cervical e radiografia simples de tórax. Reintervenção cirúrgica deve ser considerada na presença de grandes restos tireoidianos (128) ou metástases linfonodais. Se US e radiografia não revelarem anormalidades, mas a Tg [T4] estiver > 1 ng/ml, recomenda-se a administração de uma atividade de 30 a 100 mCi de ¹³¹I, dependendo do valor da Tg [T4]. Se a avaliação inicial for negativa para doença persistente, deve-se obter uma Tg estimulada (dosada após suspensão da L-T4 ou com uso do TSH recombinante), associada à PCI diagnóstica. Uma atividade de 100 mCi de ¹³¹I é recomendada se a Tg estimulada for > 10 ng/ml em hipotireoidismo ou > 5 ng/ml após TSH recombinante com PCI negativa e de 100 a 200 mCi se a PCI surpreender captação ectópica, dependendo da extensão das metástases.

Recomendação 47

Em pacientes submetidos à tireoidectomia e sem dados anatomopatológicos suficientes para adequada estratificação de risco, uma avaliação pós-operatória mais detalhada deve ser realizada e esta definirá a necessidade de reintervenção cirúrgica e da ablação ou terapia com ¹³¹I (Recomendação A).

Quando incluir a radioterapia externa no tratamento inicial?

Recomendação 48

Radioterapia externa deve ser considerada em pacientes com ressecção tumoral incompleta, não candidatos à reintervenção cirúrgica, quando o tecido tumoral remanescente exibe baixa captação de ¹³¹I (Recomendação B).

Quando deve ser iniciada a reposição de L-T4?

Em indivíduos de muito baixo risco, sem indicação de ¹³¹I, a reposição de L-T4 deve ser iniciada imediatamente no pós-operatório. Também nos casos em que se decide pelo preparo com TSH recombinante, não há justificativa para adiar a terapia com L-T4. Da mesma forma, nos pacientes de baixo risco em que a decisão da

ablação com ^{131}I depende da Tg pós-operatória, como esta é obtida após cerca de 12 semanas, a reposição hormonal deve ser iniciada precocemente. Finalmente, nos indivíduos em que os dados clínicos, histológicos e radiológicos forem suficientes para decidir pela ablação/terapia com ^{131}I , havendo a perspectiva de esta ser realizada no prazo de aproximadamente 4 semanas, o paciente pode ser mantido sem L-T4 após a tireoidectomia. No entanto, se a previsão superar esse intervalo, a reposição de L-T4 deve ser iniciada após a cirurgia e posteriormente suspensa, para evitar o hipotireoidismo prolongado.

Quando a ablação/terapia com radioiodo for precedida da suspensão da L-T4, a terapia hormonal deve ser retomada precocemente, 48 horas após a administração do ^{131}I , e, em dose plena, para promover um decréscimo mais rápido do TSH (113).

Recomendação 49

A terapia com L-T4 deve ser iniciada o mais precocemente possível (Recomendação B).

Qual o nível de TSH indicado após a terapia inicial?

Em pacientes com tumores bem diferenciados, a supressão do TSH é uma terapia adjuvante importante. Em indivíduos com metástases conhecidas, a supressão do TSH tem papel inibitório sobre o crescimento tumoral e a progressão da doença (67). Em pacientes sem doença aparente, mas com Tg elevada, a manutenção do TSH diminuído contribui para negatização em longo prazo desse marcador (129). Também nos casos aparentemente livres de doença, mas com alto risco para recorrência, a manutenção do TSH suprimido está associada a melhor desfecho (130,131). Mesmo em pacientes de baixo risco que alcançam remissão completa, um TSH persistentemente > 2 mIU/L está relacionado à pior evolução em longo prazo (132).

No entanto, a tireotoxicose subclínica está associada a comprometimento da massa óssea, notadamente em mulheres após a menopausa (57,58,133), e a alterações cardíacas morfológicas e funcionais (57,58), de maior repercussão clínica em idosos. Para minimizar os efeitos adversos da terapia supressiva com L-T4, algumas medidas são importantes. Primeiro, um aspecto para o qual o clínico deve estar bastante atento é que o alvo do TSH deve ser individualizado e sempre reavaliado (134), considerando a presença de metástases, níveis de Tg e risco de recidiva (Figura 2). Segundo, níveis ver-

dadeiramente indetectáveis de TSH são desnecessários e concentrações séricas elevadas de T4 livre e sobretudo T3 devem ser evitadas. Terceiro, além de assegurar adequada ingestão de cálcio e vitamina D (todos), em pacientes que forem mantidos com TSH suprimido por longo período, avaliação periódica cardiovascular (todos) e densitometria óssea (em mulheres após a menopausa) são recomendadas. Finalmente, em adição às indicações usuais de tratamento, se a supressão do TSH for prolongada, deve-se avaliar o uso de betabloqueadores em pacientes que apresentarem sintomas ou alterações morfológicas cardíacas, e de bisfosfonatos em mulheres após a menopausa com osteopenia (57,58).

Para evitar longos períodos fora do alvo, recomenda-se que o TSH seja dosado 6-8 semanas após o início da reposição hormonal ou após qualquer mudança na dose ou da formulação comercial da L-T4, e a cada 6 meses quando o paciente estiver com níveis desejados de TSH e a dose for mantida.

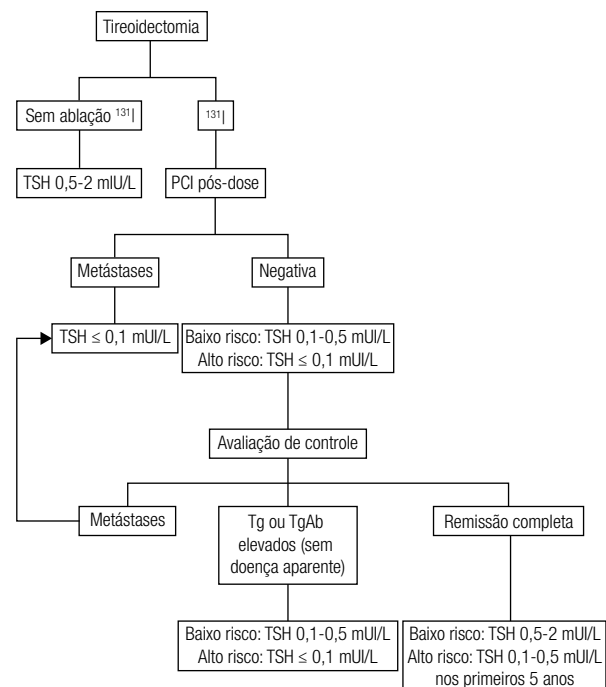


Figura 2. Níveis recomendados de TSH após a terapia inicial em pacientes com câncer diferenciado de tireoide.

Recomendação 50

O nível de supressão do TSH deve ser individualizado de acordo a situação atual da doença (Recomendação B). Medidas de acompanhamento e prevenção dos efeitos negativos da supressão do TSH devem ser tomadas

em pacientes que forem submetidos a essa terapia por longo período (Recomendação B).

Quais as recomendações quanto ao método de dosagem da tireoglobulina?

A dosagem de Tg não é um exame de laboratório trivial (135). Uma série de limitações foi minimizada com os métodos imunométricos de alta sensibilidade, mas outras ainda persistem (135):

1. Ausência de padrão internacional, o que determina variabilidade entre os métodos disponíveis.
2. Variação interensaio acima do desejável, em especial, se considerarmos o intervalo habitual entre as coletas no seguimento dos pacientes com carcinoma diferenciado (6-12 meses). Assim, os laboratórios deveriam guardar as amostras congeladas pelo prazo mínimo de 1 ano e, quando da coleta de nova amostra, processar a antiga em paralelo, diminuindo, dessa maneira, o erro interensaio.
3. Possibilidade de efeito “gancho”, especialmente, em ensaios imunométricos, causando valores inapropriadamente baixos em pacientes com concentrações muito elevadas de Tg. Os ensaios devem ser sempre realizados em duas etapas, com o intuito de evitar esse efeito.
4. Presença de TgAc no soro, que pode determinar resultados falsamente baixos nos ensaios imunométricos (136). Desse modo, é obrigatória a pesquisa de TgAc e, quando positivo, o laboratório deve alertar sobre a possibilidade de resultado falso-negativo da Tg. Uma perspectiva, nesses casos, é a pesquisa quantitativa do RNAm da Tg no soro (137), mas esse método ainda não está disponível na prática clínica.

Qual a avaliação inicial recomendada nos pacientes que não receberam ¹³¹I?

Recomendação 51

Nos pacientes de muito baixo risco, não tratados com ¹³¹I, recomenda-se a solicitação da Tg [T4], TgAc e US cervical 6 meses após a tireoidectomia. Pacientes que apresentam níveis séricos de Tg [T4] ≤ 1 ng/ml, TgAc e US negativos são considerados livres de doença, sendo dispensável a estimulação da Tg (Recomendação B). Se a Tg [T4] for > 1 ng/ml ou TgAc positivos, o comportamento desses marcadores em medidas subsequentes definirá a conduta: se extensão da propedêuti-

ca (caso haja incremento), ou apenas acompanhamento (se exibirem declínio) (Recomendação B).

Quais exames devem ser solicitados na avaliação inicial após a ablação?

Nos pacientes com PCI pós-dose sem captação ectópica, seis meses após a ablação com ¹³¹I, recomenda-se solicitar Tg [T4], TgAc e US cervical.

Nesse momento, a maioria dos pacientes apresenta Tg [T4] ≤ 1 ng/ml, TgAc e US negativos. Diante desses resultados, preconiza-se obter uma Tg estimulada 9-12 meses após a ablação (138-140). Ensaios ultrassensíveis de Tg (sensibilidade funcional ≤ 0,2 ng/ml) estão disponíveis em nosso meio e podem reduzir a necessidade da estimulação (141). De fato, se a Tg for dosada por esses ensaios, a estimulação é dispensável em pacientes de baixo risco, com valores indetectáveis de Tg [T4], na ausência de interferência de TgAc, e com US negativa (141-145). PCI diagnóstica, realizada concomitantemente à Tg estimulada, pode ser útil em pacientes de intermediário ou alto risco (140), mas mesmo nessa situação seu valor não é consensual (138).

Nos pacientes que apresentarem Tg [T4] indetectável e US negativa, mas com TgAc circulantes, a obtenção da Tg estimulada associada à PCI diagnóstica pode ser útil (146). Porém, se uma medida anterior dos TgAc for disponível, geralmente obtida no momento da ablação, e se verificada redução > 50% dos títulos (147), não há necessidade da estimulação da Tg ou PCI diagnóstica.

Para evitar o atordoamento, a PCI diagnóstica deve ser realizada com ¹²³I ou 2 mCi de ¹³¹I (148), ou com atividade traçadora de 5 mCi de ¹³¹I desde que a terapia com ¹³¹I (se necessária) seja disponibilizada em 3 a 5 dias (149).

Níveis de TSH > 30 mUI/l, necessários para adequada estimulação da Tg e realização da PCI, são obtidos com a suspensão completa (3-4 semanas) ou parcial (6-8 semanas) de L-T4 (150) ou administração do TSH recombinante. Nos casos com contraindicação ao hipotireoidismo ou com incapacidade de elevação suficiente do TSH endógeno, o TSH recombinante é a única opção. Mas também nos demais pacientes, havendo disponibilidade, esse preparo é preferível, pelas vantagens já mencionadas anteriormente.

Para estimulação da Tg, administra-se 1 ampola do TSH recombinante (0,9 mg), por via intramuscular, por dois dias consecutivos, com dosagem de Tg 72 horas após a segunda ampola.

Recomendação 52

Dosagens séricas de Tg [T4], TgAc e US cervical devem ser solicitados 6 meses após ablação. Estimulação da Tg (9-12 meses após a ablação) é recomendada se avaliação anterior for negativa, exceto em pacientes de baixo risco, com Tg [T4] indetectável por ensaio ultrassensível e na ausência de interferência de TgAc (Recomendação B). PCI diagnóstica (associada à Tg estimulada) pode ser útil em pacientes de intermediário ou alto risco (Recomendação C).

Recomendação 53

Nos pacientes com Tg [T4] indetectável e US negativa, mas com TgAc circulantes, a Tg estimulada associada à PCI diagnóstica pode ser útil (Recomendação C), mas esses exames são desnecessários nos casos em que se verifica uma redução > 50% dos títulos de TgAc (Recomendação B).

Qual a investigação recomendada em pacientes com Tg elevada e US negativa?

Em pacientes com Tg [T4] > 1 ng/ml e US cervical negativa, o primeiro passo é a realização da TC de tórax e mediastino. Quando esta não revela anormalidades, com base no nível da Tg [T4] e estratificação de risco do paciente, pode se observar o comportamento da Tg em medidas subsequentes ou ampliar a propedêutica. Neste último caso, uma PCI pós-dose (100 mCi ¹³¹I) seguida do ¹⁸FDG-PET é a seqüência tradicionalmente recomendada (139,151), mas a realização do ¹⁸FDG-PET como primeiro passo também pode ser interessante (138,152,153).

Nos casos em que a Tg [T4] negativa passa para valores > 1 ng/ml após estímulo do TSH e que a investigação inicial não revela metástases, recomenda-se uma conduta expectante se a Tg estiver em níveis inferiores a 10 ng/ml após suspensão de L-T4 ou 5 ng/ml após TSH recombinante (91,124,125,138). Para pacientes com níveis mais elevados de Tg, a extensão da investigação, como discutido anteriormente, é recomendada. Vale lembrar que muitos desses pacientes com Tg elevada sem doença aparente evoluem para remissão completa tardiamente (91,112,124,125,138,151,152,154).

Recomendação 54

Em pacientes com Tg [T4] > 1 ng/ml ou Tg estimulada > 5 ng/ml (após TSH recombinante) ou 10 ng/ml (em hipotireoidismo), recomenda-se TC de tórax e

mediastino, seguida da PCI pós-dose empírica de ¹³¹I (100 mCi) e/ou ¹⁸FDG-PET (Recomendação B).

Como abordar a linfonomegalia cervical?

US é o método mais sensível para detecção de metástases cervicais (122,140,142,144,155), mas essa sensibilidade depende da experiência e capacidade do examinador (156). Linfonodos > 5 mm necessitam de investigação se apresentarem microcalcificações ou degeneração cística ou, na ausência desses achados, se forem arredondados e sem hilo ecogênico, ou exibirem hipervascularização periférica no Doppler (98,140,157-160). A PAAF do linfonodo suspeito, sendo o material encaminhado para citologia e o líquido obtido do lavado da agulha enviado para dosagem de Tg, é fundamental para definição de sua natureza (158,160).

Recomendação 55

US é o melhor método para avaliação de linfonodos cervicais. Exame citológico do material obtido por PAAF e dosagem da Tg no aspirado são recomendados em linfonodos suspeitos (Recomendação B).

Qual o seguimento recomendado em pacientes que alcançam remissão completa após a terapia?

Recomendação 56

Pacientes que alcançam remissão completa (Tg, TgAc e métodos de imagem negativos) após a terapia exibem baixo risco de recidiva em longo prazo (87,90,91,112,138,143). Desse modo, eles podem ter seguimento anual com exame clínico, dosagens séricas da Tg [T4] e TgAc (Recomendação B). Nos primeiros 5 anos, US cervical seria realizada anualmente em pacientes de intermediário ou alto risco, sendo opcional ou realizada com intervalos maiores naqueles de baixo risco (Recomendação B). Os níveis de TSH recomendados em longo prazo encontram-se na figura 2. Se eventualmente os TgAc ou Tg [T4] tornarem-se persistentemente detectáveis, especialmente com aumento progressivo, e a US não revelar anormalidades, deve-se complementar a investigação com outros métodos de imagem como TC de tórax e mediastino, PCI pós-dose de ¹³¹I ou FDG-PET (Recomendação B). A necessidade de nova estimulação da Tg em pacientes que permanecem com Tg [T4], TgAc e US negativos é duvidosa; se obtida, não deve sê-lo precocemente [i.e. < 5 anos da primeira Tg estimulada negativa (161)].

Recomendação 57

Nos pacientes em que apenas os TgAc estão elevados, exame clínico, Tg [T4], TgAc e US são recomendados anualmente (Recomendação B). Além da US com anormalidades, um incremento persistente e progressivo dos títulos dos TgAc ou um aumento da Tg [T4] são indícios de recorrência tumoral, com necessidade de extensão da investigação com outros métodos de imagem (Recomendação B). Por outro lado, desaparecimento dos TgAc, mantendo-se a Tg [T4] indetectável e US negativa, indica remissão (Recomendação B).

Como deve ser o acompanhamento de pacientes com tireoglobulina elevada sem doença aparente inicialmente?**Recomendação 58**

Quando a propedêutica inicial não revela doença, um seguimento com dosagem sérica de Tg [T4], TgAc e US cervical, mantendo o TSH suprimido (Figura 2), é recomendado. Nos pacientes em que somente a Tg estimulada estava elevada, uma nova estimulação é recomendada após 18-24 meses. Se ocorrer um incremento da Tg, a investigação deve ser ampliada (TC de tórax e mediastino, PCI pós-dose empírica de ¹³¹I, FDG-PET). Enquanto a Tg permanecer estável ou em queda, não há necessidade de métodos adicionais, e uma boa evolução é o mais provável (91,112,124,138,151,154). Finalmente, os pacientes que apresentarem Tg estimulada indetectável passam a ser seguidos como estando em remissão completa (Recomendação B).

Doença metastática

Quando o tratamento cirúrgico e a terapia com ¹³¹I, associados à supressão do TSH ($\leq 0,1$ mUI/L) (162), não são suficientes para o controle da doença metastática, dependendo do sítio, deve se considerar a radioterapia externa. A quimioterapia convencional tem se mostrado de benefício limitado e de considerável morbidade nos pacientes com doença progressiva, apesar das condutas citadas (163). Para esses casos, novas abordagens terapêuticas, baseadas em terapias com alvos moleculares, estão surgindo como alternativas promissoras (164,165). No entanto, a recomendação dessas novas drogas exige cautela na prática clínica. Boa parte ainda está em fase de estudo, e essas drogas são de disponibilidade limitada. O alto custo e os significativos efeitos colaterais (cardíacos, gastrointestinais e cutâneos) também devem ser considerados. A possibi-

lidade de a combinação sinérgica de drogas ter melhor custo-benefício e menor morbidade também exige confirmação (166).

Qual a conduta na doença locorregional?

Cinco a 20% dos pacientes com CDT apresentam recorrências locais ou regionais, o que corresponde a cerca de duas vezes a frequência de metástases a distância (67,72,167).

O tratamento mais indicado para doença locorregional é a excisão cirúrgica, especialmente na ausência de metástases a distância. A maioria dos cirurgiões recomenda uma exploração além dos compartimentos aparentemente acometidos, em função de as metástases serem comumente mais extensas que o sugerido pelas imagens, mas preservando estruturas vitais (168). Aproximadamente 30%-50% dos pacientes alcançam remissão completa em curto prazo após a reoperação (169).

Nos últimos anos, a alcoolização de linfonodos metastáticos, guiada por US, tem se firmado como uma possibilidade em pacientes com carcinoma papilífero e número limitado dessas metástases (170,171).

Para tumores que invadem o trato aéreo e/ou digestivo superior, recomenda-se cirurgia agressiva, com retirada mais completa possível da lesão, mas procurando preservar a função. A cirurgia pode incluir ressecção traqueal com anastomose ou esofagofaringectomia (172).

Recomendação 59

Na presença de metástases no compartimento central, está indicado seu esvaziamento terapêutico, e cuidadosa avaliação pré- e peroperatória é necessária para definir a extensão do procedimento nos compartimentos laterais (Recomendação B). Se metástases forem detectadas nos compartimentos laterais, está indicado esvaziamento terapêutico (Recomendação B) e, se não realizada na cirurgia inicial, também a dissecação dos linfonodos do compartimento central (Recomendação B).

Recomendação 60

Quando a ressecção cirúrgica não for completa ou possível e a lesão for ¹³¹I-captante, o paciente deve ser submetido à terapia com ¹³¹I (Recomendação B).

Em pacientes tratados com ¹³¹I, o desaparecimento da captação ectópica na PCI pós-dose, associada à Tg estimulada negativa, prediz baixo risco de nova recidiva (173).

Recomendação 61

Sempre que possível do ponto de vista técnico, está indicada cirurgia mais extensa para lesões que invadem trato aéreo e/ou digestivo superior, por cirurgias experientes nesses procedimentos e reintervenções, e em combinação com radioiodoterapia quando a lesão for ^{131}I -captante (Recomendação B).

Recomendação 62

Radioterapia externa está indicada em pacientes com doença locorregional clinicamente significativa, não ressecável, nem ^{131}I -captante (Recomendação B).

Metástases a distância: considerações gerais

Pacientes com CDT com metástases a distância apresentam mortalidade e morbidades aumentadas (67,72). Entretanto, o impacto negativo depende do número, da localização e do tamanho das metástases, bem como da idade do paciente e captação de ^{131}I pelo tumor (174,175). Sempre que a metástase for ressecável, a cirurgia é o tratamento de escolha se a morbidade associada ao procedimento for aceitável. Nesse caso, é aconselhável que o cirurgião tenha experiência em grandes cirurgias e reintervenções. O procedimento deve ser agressivo, mas tentando preservar as funções orgânicas. Nesse sentido, uma intervenção cirúrgica muito agressiva, que compromete o estado geral do paciente, sem perspectiva de curá-lo ou na presença de múltiplas metástases adicionais, deve ser questionada.

Qual a conduta em pacientes com metástases pulmonares?

No caso de metástases pulmonares, é importante definir se são lesões micro- ou macronodulares, ^{131}I -captantes, e como respondem a essa terapia. Em lesões ^{131}I -captantes, usualmente micronodulares, o tratamento consiste na administração de atividades de 100 a 150 mCi de ^{131}I por vez (72,174,176). A terapia deve ser repetida a cada 6 a 12 meses nos primeiros dois anos e depois anualmente, desde que as lesões continuem ^{131}I -captantes (72,174,176). A análise das PCIs pós-dose, radiografias ou tomografias, e dos níveis séricos de Tg fornece informações sobre a resposta ao tratamento. Remissão costuma ocorrer com atividade acumulada ≤ 600 mCi (72,174,176,177). A persistência de doença após alcançar essa atividade, redução da capacidade de captação de ^{131}I e progressão radiológica são fatores que desfavorecem a continuação da radioiodoterapia (174). Em ge-

ral, micrometástases pulmonares progridem lentamente e os pacientes podem ser seguidos com dosagem sérica da Tg e tomografia e mantidos sob supressão do TSH. Pneumonite actínica e fibrose pulmonar são complicações muito raras do tratamento com ^{131}I (72,174).

Macrometástases pulmonares ^{131}I -captantes devem ser tratadas de forma semelhante às micrometástases. No entanto, como essas lesões frequentemente não captam ^{131}I de forma adequada, alternativas terapêuticas devem ser consideradas, como exérese da(s) metástase(s) quando possível; radioterapia externa paliativa para lesões intratorácicas sintomáticas; drenagem pleural ou pericárdica em derrames sintomáticos; tentativa de rediferenciação do tumor (178); ou considerar a indicação de novos fármacos com alvo molecular, que parecem apresentar melhor resposta exatamente em metástases pulmonares (179,180).

Quimioterapia tradicional não tem se mostrado útil nos pacientes com lesões não ressecáveis e não ^{131}I -captantes (163).

Recomendação 63

Pacientes com micro- ou macrometástases pulmonares ^{131}I -captantes devem receber atividades de 100 a 200 mCi de ^{131}I , a cada seis meses nos primeiros dois anos e depois anualmente. A maioria das remissões ocorre com atividade acumulada ≤ 600 mCi. Acima dessa, o benefício de continuar a radioiodoterapia deve ser confrontado com os potenciais riscos (Recomendação B).

Recomendação 64

Um grande número de pacientes com micrometástases pulmonares mantidos com TSH suprimido ($\leq 0,1$ mUI/L) apresenta boa evolução e pode ser acompanhado de forma conservadora (Recomendação B). Opostamente, alguns casos de macrometástases pulmonares evoluem mais agressivamente e tratamentos paliativos para lesões sintomáticas devem ser considerados, como ressecção cirúrgica, radioterapia externa e ablação endobrônquica com *laser* (Recomendação B).

Recomendação 65

Pacientes com doença metastática pulmonar progressiva ou sintomática, não responsiva à terapia convencional, devem ser estimulados a participar de ensaios clínicos com novas drogas, se estes estiverem disponíveis. Para quem não for incluído em ensaios clínicos, pode-se considerar o uso *off label* de drogas já comercialmente

disponíveis para outras neoplasias malignas e que tenham sido estudadas em CDT (Recomendação C).

Qual a conduta em pacientes com metástases ósseas?

Nos pacientes com CDT e metástases distantes, até 40% apresentam acometimento ósseo e este está associado a um pior prognóstico (176). A sobrevida do paciente com metástase(s) óssea(s) é geralmente reduzida devido às dificuldades terapêuticas enfrentadas em função da localização e extensão da doença que, frequentemente, não capta ^{131}I . Além da menor sobrevida, o desenvolvimento de metástases ósseas pode resultar em significativa morbidade por fraturas patológicas, dor intensa, imobilidade e deterioração da qualidade de vida (181). Em estudos clínicos tem-se utilizado o termo ERE (eventos relacionados ao esqueleto) para quantificar a morbidade associada às metástases ósseas (181). Os determinantes clínicos que constituem o ERE incluem compressão de medula espinhal, fratura patológica, necessidade de radioterapia externa ou cirurgia para controle da dor e hipercalcemia da malignidade (181). Não é incomum o paciente desenvolver fraturas patológicas que, particularmente em vértebras, podem levar a quadros neurológicos graves, com dor incapacitante ou quadros de paraplegia (182).

Além dos dados clínicos, a imagem é essencial para detectar, localizar e estabelecer a extensão das lesões ósseas, sendo a TC ou RM do esqueleto e o FDG-PET/TC os melhores métodos atualmente disponíveis (176).

Quando as metástases ósseas são em número limitado, a ressecção cirúrgica melhora significativamente o prognóstico e sobrevida, podendo até mesmo ser curativa (176,183,184). Também lesões ósseas ^{131}I -captantes estão associadas a maior sobrevida (176,184). A atividade de ^{131}I recomendada varia entre 150 ou 200 mCi por ciclo. Em lesões localizadas em regiões críticas, próximas a estruturas nervosas, o edema ^{131}I -induzido pode produzir compressão nervosa com dor e incapacidade funcional importante (182). Nesses casos, a radioterapia externa associada ao uso de corticosteroides deve ser considerada (176,182). Também em metástases não ^{131}I -captantes e não ressecáveis, a radioterapia está indicada. Outros procedimentos, como embolização intra-arterial, infusões periódicas de pamidronato ou zoledronato ou injeções de cimento, são úteis (185,186).

Uma perspectiva recente para metástases ósseas, que parecem ser mais resistentes aos inibidores de tirosina quinases, seria o selumetinib, inibidor da MEK 1

e MEK2, capaz de aumentar significativamente a captação de ^{131}I , revertendo a refratariedade a este (165).

Recomendação 66

Metástases ósseas devem ser tratadas cirurgicamente, sempre que possível. O tratamento das lesões ósseas não passíveis de ressecção e ^{131}I -captantes consiste na administração de atividades de 150 ou 200 mCi de ^{131}I por vez. Essas terapias melhoram a qualidade de vida e sobrevida do paciente (Recomendação B).

Recomendação 67

Em sítios em que a expansão das metástases ósseas, induzida pelo ^{131}I ou pelos níveis elevados de TSH, potencialmente pode provocar complicações neurológicas ou dor, o uso de corticosteroides é recomendado (Recomendação B).

Recomendação 68

A radioterapia externa é recomendada em metástases ósseas não ressecáveis; se estas forem dolorosas ou sintomáticas, localizadas em sítios onde a expansão tumoral induzida pelo ^{131}I é problemática, ou forem não ^{131}I -captantes (Recomendação B).

Recomendação 69

Pacientes com doença metastática óssea progressiva ou sintomática, não responsiva à terapia convencional, devem ser estimulados a participar de ensaios clínicos com novas drogas, se estes estiverem disponíveis (Recomendação C).

Qual a conduta em metástases cerebrais?

Metástases cerebrais são complicações raras no CDT, sendo mais frequentes em pacientes idosos com doença avançada. Elas podem, no entanto, ser a primeira manifestação ou a primeira metástase no curso do câncer da tireoide (187). Exames de imagem como TC e, preferencialmente, RM com gadolínio, costumam revelar a localização e extensão da lesão. Frequentemente uma biópsia é necessária para confirmar ser uma metástase do câncer da tireoide (188). O tratamento inicial deve ser cirúrgico, visando à ressecção completa da metástase, o que se acompanha de uma maior sobrevida (187,188). As lesões usualmente não captam ^{131}I e o tratamento deve incluir a radioterapia externa ou terapia alvo-dirigida (189).

Recomendação 70

A primeira opção terapêutica em metástase cerebral é a ressecção cirúrgica completa da lesão (Recomendação B). Como frequentemente a lesão não é ¹³¹I-captante, na impossibilidade cirúrgica, deve-se indicar a radioterapia externa (Recomendação B) ou avaliar o uso de novas drogas, como orientado na R65 (Recomendação C).

Quando usar o TSH recombinante na doença metastática?

A possibilidade de utilizar o preparo com TSH recombinante no tratamento de metástases ¹³¹I-captantes tem sido avaliada, com resposta aparentemente semelhante à suspensão da L-T4 (182,190,191). Um estudo retrospectivo mostrou que a sobrevida em 5 anos foi similar em pacientes com metástases pulmonares ou ósseas preparados com a suspensão da L-T4 ou com TSH recombinante antes de receberem ¹³¹I (190).

Recomendação 71

No tratamento de metástases com ¹³¹I, o preparo com TSH recombinante está indicado em pacientes com condições clínicas que contraindicam a suspensão da L-T4 (e o hipotireoidismo), incapazes de elevar suficientemente o TSH endógeno, muito debilitados, ou com idade avançada (Recomendação B). Pelo risco de expansão da lesão por edema e hemorragia, o preparo com corticosteroides é recomendado em metástases em sítios onde essa expansão pode ser problemática (Recomendação B).

Agradecimentos: gostaríamos de agradecer à Dra. Carmen Cabanelas Pazos de Moura, Presidente do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia, pelo apoio à realização deste projeto.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69:537-40.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-93.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126:226-31.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:699-706.
- Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764-71.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295:2164-7.
- Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in São Paulo, Brazil and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid* 2013 (in press).
- Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Síntese de resultados e comentários: câncer da glândula tireoide. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>. Acesso em: 31 Maio, 2013.
- Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf. Acesso em: 31 Maio, 2013.
- Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:897-903.
- Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:21-6.
- Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:763-70.
- Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Lacerda RX, Calsolari MR. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. *Thyroid.* 2012;22:805-8.
- Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: a systematic review. *Thyroid.* 2012;22:918-25.
- Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg.* 2000;24:934-41.
- Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid.* 2010;20:601-6.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4295-301.
- Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:809-14.
- Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:338-41.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:163-8.
- Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: a multicenter study. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:427-37.
- Rosario PW, Penna GC, Brandão K, Souza BE. Usefulness of preoperative serum calcitonin in patients with nodular thyroid disease

- without suspicious history or cytology for medullary thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 (in press).
23. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest.* 1980;3:283-92.
 24. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:339-60.
 25. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:696-700.
 26. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998;29:4-10.
 27. Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest.* 2002;25:39-43.
 28. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison with cytologic and histologic diagnosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:105-13.
 29. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:689-93.
 30. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:874-82.
 31. Rosario PW, Salles DS, Purisch S. Fine-needle biopsy should be performed in solid hypoechoic thyroid nodules greater than one centimeter even in the absence of suspicious ultrasonographic characteristics. *Thyroid.* 2010;20:939-40.
 32. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:649-55.
 33. Oliver C, Vaillant-Lombard J, Albarel F, Berbis J, Veyrières JB, Sebag F, et al. What is the contribution of elastography to thyroid nodules evaluation? *Ann Endocrinol (Paris).* 2011;72:120-4.
 34. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:401-14.
 35. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer.* 2011;117:4582-94.
 36. Shambaugh GE 3rd, Quinn JL, Oyasu R, Freinkel N. Disparate thyroid imaging. Combined studies with sodium pertechnetate Tc 99m and radioactive iodine. *JAMA.* 1974;228:866-9.
 37. Rosário PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Contribution of scintigraphy and ultrasonography to the prediction of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:56-9.
 38. Rosario PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Low false-negative rate of cytology in thyroid nodules > 4 cm. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:1143-5.
 39. Matos PS, Ferreira APC, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol.* 2006;17:165-74.
 40. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010;34:28-35.
 41. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34:1222-31.
 42. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009;19:1159-65.
 43. Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2009;19:1923-31.
 44. Rosario PW, Purisch S. Ultrasonographic characteristics as a criterion for repeat cytology in benign thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:52-5.
 45. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in thyroid nodule with a first benign cytologic result: impact of ultrasound to predict malignancy. *Endocrine.* 2011;40:290-6.
 46. Matos PS, Ferreira AP, Facuri FO, Assumpção LVM, Metzke K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology.* 2005;47:391-401.
 47. Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohaili O, Husain M, Giorgadze T. Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal.* 2009;6:18.
 48. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3390-7.
 49. Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2016-26.
 50. Shen R, Liyanarachchi S, Li W, Wakely PE Jr, Saji M, Huang J, et al. MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to "atypia of undetermined significance" cases. *Thyroid.* 2012;22:9-16.
 51. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367:705-15.
 52. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24:41-71.
 53. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2862-6.
 54. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4154-9.
 55. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:391-6.
 56. Yousef A, Clark J, Doi SA. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med Res.* 2010;8:150-8.
 57. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
 58. Souza Rosário PW, Borges MAR, Vasconcelos FP, Gatti MF, Purisch S, Padrão EL, et al. Safety of suppressive therapy with levothyroxine: effects on bone metabolism and cardiac function and morphology and potential benefits of the use of alendronate and [beta]-blockers. *Endocrinologist.* 2007;17:148-51.
 59. Schrut GC, Miasaki FY, Paz-Filho G, Cavalcanti TC, Graf H, de Carvalho GA. Changes associated with percutaneous ethanol injection in the treatment of thyroid nodules. *Endocr Pathol.* 2011;22:79-85.

60. Bonnema SJ, Fast S, Hegedüs L. Non-surgical approach to the benign nodular goiter: new opportunities by recombinant human TSH-stimulated 131I-therapy. *Endocrine*. 2011;40:344-53.
61. Graf H, Fast S, Pacini F, Pinchera A, Leung A, Vaisman M, et al. Modified-release recombinant human TSH (MRrhTSH) augments the effect of (131)I therapy in benign multinodular goiter: results from a multicenter international, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1368-76.
62. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2775-80.
63. Rosario PW, Salles DS, Bessa B, Purisch S. Nodular thyroid disease: natural history of nodules without an initial indication for cytology. *Endocrinologist*. 2010;20:243-4.
64. Chung J, Youk JH, Kim JA, Kwak JY, Kim EK, Ryu YH, et al. Initially non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules: value and management. *Acta Radiol*. 2012;53:168-73.
65. Moon HJ, Kwak JY, Choi YS, Kim EK. How to manage thyroid nodules with two consecutive non-diagnostic results on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *World J Surg*. 2012;36:586-92.
66. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2003;138:315-8.
67. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447-63.
68. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004;28:498-501.
69. King AD, Ahuja AT, To EW, Tse GM, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs. ultrasound of the neck. *Clin Radiol*. 2000;55:222-6.
70. Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Ohshima A, Watanabe S, Uchino S, et al. Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion. *Arch Surg*. 2001;136:1185-9.
71. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22:926-30.
72. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:297-306.
73. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer*. 1998;83:553-9.
74. Rosario PW, Fagundes TA, Purisch S. Treatment of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:855-60.
75. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144:980-7.
76. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996;5:43-63.
77. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134:946-54; discussion 54-5.
78. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106:524-31.
79. Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, Chikota H, Tufano R. The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively and intraoperatively as N0. *Surgery*. 2011;150:1161-7.
80. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98:31-40.
81. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*. 2003;237:399-407.
82. Rosário PW, Fagundes TA, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL. Total thyroidectomy and lymph node dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 2004;139:1385.
83. Filho JG, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2004;25:225-30.
84. Dutenhefner SE, Marui S, Santos AB, Lima EU, Inoue M, Neto JD, et al. BRAF, a tool in the decision to perform elective neck dissection? *Thyroid*. 2013 (in press).
85. Joo JY, Park JY, Yoon YH, Choi B, Kim JM, Jo YS, et al. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis using fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3996-4003.
86. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1902-8.
87. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5723-9.
88. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22:1144-52.
89. Arslan N, Ilgan S, Serdengecti M, Ozguven MA, Bayhan H, Okuyucu K, et al. Post-surgical ablation of the thyroid remnants with high-dose (131)I in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2001;22:1021-7.
90. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012;22:1140-3.
91. Rosário PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, et al. Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:909-13.
92. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med*. 1998;129:622-7.
93. Rosário PW, Borges MA, Valadão MM, Vasconcelos FF, Rezende LL, Padrão EL, et al. Is adjuvant therapy useful in patients with papillary carcinoma smaller than 2cm? *Thyroid*. 2007;17:1225-8.
94. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:112-9.
95. Momesso DP, Vaisman F, Cordeiro de Noronha Pessoa CH, Corbo R, Vaisman M. Small differentiated thyroid cancer: Time to reconsider clinical management and treatment. *Surg Oncol*. 2012;21:257-62.

96. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2007;13:521-33.
97. Rosário PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ¹³¹I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid.* 2011;21:49-53.
98. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R29-40.
99. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2010;32:689-98.
100. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Witcher MM, Tuttle RM, Shaha A, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer- is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery.* 2012;152:1096-105.
101. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Borges MA, Guimaraes VC, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:667-70.
102. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, Barroso AL, Lamego Rezende L, Lanza Padrão E, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113:331-3.
103. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ¹³¹I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med.* 2008;49:1776-82.
104. Rosário PW, Fagundes TA, Fagundes AV, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, et al. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:225-6.
105. Rosário PW, Calsolari MR. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human TSH. *Thyroid* 2013;23:617-9.
106. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89:1638-44.
107. Rosário PW, Fagundes TA, Rezende LL, Padrão EL, Borges MA, Barroso AL. Assessing hypothyroidism in the preparation of patients with thyroid cancer: cardiovascular risk, renal function, drug metabolism, persistence of elevated thyroid-stimulating hormone, and absence from work. *Endocrinologist.* 2006;16:25-9.
108. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674-85.
109. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663-73.
110. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson SM, Tuttle RM. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid.* 2012;22:1007-15.
111. Rosário PW, Xavier AC, Calsolari MR. Recombinant human thyrotropin in thyroid remnant ablation with ¹³¹I-iodine in high-risk patients. *Thyroid.* 2010;20:1247-52.
112. Rosário PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Long-term follow-up of at least five years after recombinant human thyrotropin compared to levothyroxine withdrawal for thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *Thyroid.* 2012;22:332-3.
113. Rosário PW, Salles DS, Purisch S. Area under the curve of TSH after levothyroxine withdrawal versus administration of recombinant human TSH (rhTSH): possible implications for tumor growth. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:767-70.
114. Rosário PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Recombinant human TSH for thyroid remnant ablation with (¹³¹I) in children and adolescents with papillary carcinoma. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:59-62.
115. Rosário PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun.* 2004;25:1077-81.
116. Barbaro D, Grosso M, Boni G, Lapi P, Pasquini C, Orsini P, et al. Recombinant human TSH and ablation of post-surgical thyroid remnants in differentiated thyroid cancer: the effect of pre-treatment with furosemide and furosemide plus lithium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:242-9.
117. Rosário PW, Xavier AC. Recombinant human thyroid stimulating hormone in thyroid remnant ablation with 1.1 GBq ¹³¹I-iodine in low-risk patients. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:101-4.
118. Yamazaki CA, Padovani R, Biscolla RP, Ikejiri ES, Matsumura LK, Maciel RM, et al. Lithium as an adjuvant in the postoperative ablation of remnant tissue in low risk thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012;22:1002-6.
119. Rosário PW, Purisch S, Vasconcelos FP, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL. Long-term recurrence of thyroid cancer after thyroid remnant ablation with 1.1 and 3.7 GBq radioiodine. *Nucl Med Commun.* 2007;28:507-8.
120. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2006;47:1587-91.
121. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, Tsang RW, Brierley JD, Ezzat S, Goldstein DP. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid.* 2010;20:1129-38.
122. Rosário PW, Guimarães VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrão EL, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope.* 2005;115:264-7.
123. Kendler DB, Vaisman F, Corbo R, Martins R, Vaisman M. Preablation stimulated thyroglobulin is a good predictor of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2012;37:545-9.
124. Valadão MM, Rosário PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrão EL, et al. Positive predictive value of detectable stimulated Tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months. *Thyroid.* 2006;16:1145-9.
125. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (¹³¹I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:988-94.
126. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Fagundes TA, Penna GC, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med.* 2004;29:795-8.
127. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Reis JS, Purisch S, et al. Frequency of nonmetastatic (physiological) uptake on posttreatment scans in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinologist.* 2007;17:78-82.
128. Rosário PW, Cardoso LD, Barroso A, Padrão EL, Rezende L, Purisch S. Consequences of the persistence of large thyroid remnants after bilateral thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:379-83.

129. Rosário P, Borges M, Reis J, Alves MF. Effect of suppressive therapy with levothyroxine on the reduction of serum thyroglobulin after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2006;16:199-200.
130. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8:737-44.
131. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16:1229-42.
132. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Association of serum thyrotropin concentration with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2610-5.
133. Rosário PW. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1448-51.
134. Martins de Almeida JF, Gonçalves Tsumura W, Vaisman M, Montalli Assumpção LV, Ward LS. Current recommendations for levothyroxine treatment of differentiated thyroid cancer patients are not properly implemented in a clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:901-4.
135. Maciel RM. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças auto-imunes e neoplásicas de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46:65-71.
136. Rosário PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:487-92.
137. Boldarine VT, Maciel RM, Guimarães GS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, et al. Development of a sensitive and specific quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1726-33.
138. Rosário PW, Furtado MD, Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. *Thyroid*. 2012;22:1165-9.
139. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-41.
140. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3668-73.
141. Maciel RM. Will the thyroglobulin assay with lower functional sensitivity whilst the patients are on L-T4 treatment replace the TSH-stimulated thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:862-6.
142. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but not abolishes the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:e219-23.
143. Rosário PW, Purisch S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays? *Clin Endocrinol*. 2008;68:338-42.
144. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2007;67:434-41.
145. Rosário PW, Mineiro Filho AF. Does undetectable basal Tg measured with a highly sensitive assay in the absence of antibodies and combined with normal ultrasonography ensure the absence of disease in patients treated for thyroid carcinoma? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56:149-51.
146. Rosário PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, dos Santos DA, Calsolari MR. The value of diagnostic whole-body scanning and serum thyroglobulin in the presence of elevated serum thyrotropin during follow-up of anti-thyroglobulin antibody-positive patients with differentiated thyroid carcinoma who appeared to be free of disease after total thyroidectomy and radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012;22:113-6.
147. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4683-9.
148. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. *Thyroid*. 2003;13:333-40.
149. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Maia FF, Fagundes TA, et al. 5 mCi pretreatment scanning does not cause stunning when the ablative dose is administered within 72 hours. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:420-4.
150. Rosário PW, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Lauria MW, Rezende LL, Padrão EL, et al. Managing thyroid cancer without thyroxine withdrawal. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:91-6.
151. Rosário PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrão EL, Barroso AL, et al. Management of low-risk patients with thyroid carcinoma and detectable thyroglobulin on T4 after thyroidectomy and ablation with 131 iodine. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:99-103.
152. Kim WG, Ryu JS, Kim EY, Lee JH, Baek JH, Yoon JH, et al. Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1169-73.
153. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Déandris D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid*. 2012;22:832-8.
154. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:132-8.
155. Rosário PW, Fagundes TA, Maia FF, Franco AC, Figueiredo MB, Purisch S. Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2004;23:915-20;
156. Rosário PW. Ultrasonography for the follow-up of patients with papillary thyroid carcinoma: how important is the operator? *Thyroid*. 2010;20:833-4.
157. Rosário PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1385-9.
158. Biscolla RP, Ikejiri ES, Mamone MC, Nakabashi CCD, Andrade VP, Kasamatsu TS, et al. Diagnóstico de metástases de carcinoma diferenciado de tireoide através da dosagem de tiroglobulina no líquido obtido da lavagem da agulha utilizada na punção aspirativa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:419-25.

159. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3590-4.
160. Zanella AB, Meyer EL, Balzan L, Silva AC, Camargo J, Migliavacca A, et al. Thyroglobulin measurements in washout of fine needle aspirates in cervical lymph nodes for detection of papillary thyroid cancer metastases. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:550-4.
161. Rosário PW, Furtado MS, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Value of repeat stimulated thyroglobulin testing in patients with differentiated thyroid carcinoma considered to be free of disease in the first year after ablation. *Thyroid.* 2012;22:482-6.
162. Filetti S, Tuttle RM, Sherman SI. Medical management of differentiated epithelial cell thyroid cancer. In: Braverman LE, Cooper DS. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
163. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:464-8.
164. Nixon IJ, Shaha AR, Tuttle MR. Targeted therapy in thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:130-4.
165. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:623-32.
166. Hong DS, Cabanillas ME, Wheeler J, Naing A, Tsimberidou AM, Ye L, et al. Inhibition of the Ras/Raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:997-1005.
167. Schlumberger M, Pacini F. Local and regional recurrences. In: Schlumberger & Pacini. *Thyroid Tumors.* 3rd edition. Éditions Nucléon, Paris; 2006.
168. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique. *World J Surg.* 2004;28:1199-203.
169. Schuff KG. Management of recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: efficacy of the surgical option. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2038-9.
170. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Håskjold OI, Groholt KK, Berner A, et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2750-5.
171. Hay ID, Charboneau JW. The coming of age of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected neck nodal metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2717-20.
172. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope.* 2006;116:1-11.
173. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:376-9.
174. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2892-9.
175. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197:191-7.
176. Schlumberger M, Pacini F. Distant Metastases. In: Schlumberger & Pacini. *Thyroid Tumors.* 3rd edition. Paris: Éditions Nucléon, 2006.
177. Martins-Filho R, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, Lima MCL, Ramos CD, et al. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:807-12.
178. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:334-9.
179. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:643-50.
180. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernandez M, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2588-95.
181. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2433-9.
182. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:49-64.
183. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma - surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:377-82.
184. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Mene-gaux F, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1568-73.
185. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3184-9.
186. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer.* 2001;84:1586-90.
187. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3637-42.
188. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98:356-62.
189. Shen Y, Ruan M, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R, et al. Brain metastasis from follicular thyroid carcinoma: treatment with sorafenib. *Thyroid.* 2012;22:856-6
190. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2105-11.
191. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2012;22:310-7.