

NÓDULOS TIREOIDEANOS NA DOENÇA DE GRAVES: PREVALÊNCIA, CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS E ANÁTOMO-PATOLÓGICAS



Lima PCM, Tambascia MA, Assumpção LVM, Zantut-Wittmann DE.

Palavras-chave: Doença de Graves; autoimunidade tireoideana; carcinoma de tireóide

**Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.**

INTRODUÇÃO

Os carcinomas de tireóide representam as mais freqüentes neoplasias malignas de origem endócrina. Existem quatro tipos de neoplasias tireoideanas: adenoma folicular e carcinomas papilífero, folicular e anaplásico. Os carcinomas papilífero e folicular ocorrem em cerca de 85% dos casos de neoplasias malignas de tireóide, sendo denominados carcinomas diferenciados de tireóide (1).

A literatura relata estreita relação entre carcinoma de tireóide e doença de Graves (DG). DG é um distúrbio auto-imune, órgão específico, em que os linfócitos infiltrados na tireóide induzem a produção de TSAb (anticorpos estimuladores da tireóide) que se ligam ao receptor de TSH e o ativam, estimulando o crescimento da tireóide e a secreção excessiva de hormônios tireoideanos (2). Alguns autores relatam prevalência de nódulos de tireóide palpáveis 3 vezes maior em DG do que na população geral, atingindo 16% (3, 4, 5) e quando avaliados por ultrassonografia, em 10-31% dos casos (3, 4, 6, 7, 8, 9). Cerca de metade dos pacientes com DG apresentam nódulos durante o seguimento, sugerindo associação ao desenvolvimento de nódulos tireoidianos (10). Em média, 17% desses nódulos é câncer, sendo em torno de 5% na população geral. Ainda, verificou-se que 1,7% a 2,5% dos pacientes com DG apresenta nódulos malignos em comparação a 0,25% da população geral (8, 11, 12). Pode-se considerar DG como fator prognóstico negativo ao associar-se ao carcinoma diferenciado de tireóide (9).

A ultrassonografia da tireóide é o método mais sensível para a detecção de nódulos tireoideanos, muito superior à palpação (13, 14). Por sua vez, a citologia obtida por punção de agulha fina guiada por ultrassonografia apresenta grande acurácia no diagnóstico diferencial entre nódulos benignos e malignos. A aplicação concomitante desses métodos pode revelar carcinomas não detectados pelo exame clínico de rotina ou cintilografia tireoideana (15-19).

OBJETIVOS

Tendo em vista a associação de DG a carcinoma de tireóide e a escassez de informações encontradas na literatura a respeito das características clínicas, laboratoriais, anatomo-patológicas e de evolução, objetivou-se o estudo de pacientes com DG verificando-se a prevalência de nódulos tireoideanos, características indicativas de benignidade ou malignidade desses nódulos, tipos histológicos e evolução do carcinoma de tireóide.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes e desenho de estudo

Foi realizado estudo retrospectivo de 198 pacientes, portadores de DG entre agosto de 2009 e abril de 2010. Todos os pacientes foram submetidos à investigação diagnóstica para nódulo de tireóide por meio de ultrassonografia cervical, análise dos perfis clínico e bioquímico tireoideano, além de citologia obtida por punção de agulha fina, cintilografia e captação tireoideana de perteconetato-99mTc, se necessário.

O diagnóstico de DG foi confirmado por concentrações elevadas de tiroxina livre (T4L) e reduzidas de TSH, além da presença dos anticorpos antitireoperoxidase (AcTPO) e/ou antitireoglobulina (AcTg).

Os pacientes com diagnóstico ultrassonográfico de nódulo (s) tireoideano (s), eram submetidos à punção com agulha fina e exame citológico. Os pacientes em que a citologia foi sugestiva de malignidade foram submetidos à tiroectomia e seguidos no ambulatório de Neoplasia de Tiróide se confirmado o diagnóstico.

Foram relacionadas as características histológicas do carcinoma de tireóide às características da DG como: idade, gênero, tempo de diagnóstico, idade ao diagnóstico, tempo de tratamento, características ultrassonográficas e citológicas do bório. O Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos da FCM-Unicamp aprovou o estudo.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio da apresentação de tabelas de freqüências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas. A associação entre variáveis foi verificada utilizando-se o teste Qui-quadrado ou exato de Fisher. A identificação de fatores que diferenciam entre a presença de nódulos tireoideanos benignos e câncer foi verificada por meio de análise de regressão logística univariada e múltipla. A comparação de medidas numéricas entre 2 grupos foi obtida por intermédio do teste de Mann-Whitney e entre 3 grupos através do teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%.

RESULTADOS/CONCLUSÕES

Pacientes

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes com Doença de Graves

Doença de Graves(n total= 198)	
Mulheres	180 (90,91%)
Homens	18 (9,09%)
Idade (anos)	45,5±4,9 (13-84)
Idade ao diagnóstico (anos)	36,5±2,1 (9-81)
Duração da doença (anos)	9,08±7,1 (0-27)
Tempo de tratamento (anos)	5,5±2,1 (0,08-20)
Oftalmopatia: Sim	92 (67,15%)
Não	45 (32,85%)
Tabagismo: Sim	67 (50,38%)
Não	66 (49,62%)
Evolução do hipertiroidismo:	
Atividade	176 (88,89%)
Remissão	22 (11,11%)
Captação tiroideana (%)	15,0±11,2 (1,5-40,0)
Radioiodoterapia	66 (33,3%)
Volume do bório (cm³)	55,7±63,9 (1,6-242)
Nódulo tireoideano (ultrassom)	
Sim	55 (27,78%)
Não	143 (72,22%)

Captação tiroideana de 99mTc-Perteconetato (valores de referência = 0,35-1,7 %)

A prevalência de nódulos tireoideanos foi de 27,78% (55/198) e a de carcinoma diferenciado de tireóide foi de 5,05% (10/198), sendo que 9 pacientes apresentavam nódulos e em 1 (0,5%) paciente o diagnóstico foi incidental (sem nódulos). Entre os 55 nódulos, 46 (83,63%) eram benignos e 9 (16,36%) eram malignos. Radioiodoterapia foi indicada para o tratamento do hipertiroidismo em 66 pacientes, sendo que 17 (25,75%) apresentaram nódulos e desses, nenhum (0%) era carcinoma.

Não houve associação entre presença de nódulos ao US na DG e gênero ($p=0,5810$), tabagismo ($p=0,8846$), presença de exoftamo ($p=0,0769$) e evolução do hipertiroidismo (remissão ou atividade, $p=0,5748$). A análise comparativa entre os pacientes com e sem nódulos

demonstrou valores significativamente diferentes em relação à idade do paciente (53 anos vs. 43 anos, $p<0,0001$), a idade ao diagnóstico (46 anos vs. 36 anos, $p=0,0001$) e volume da tireóide (17,9 cm³ vs. 9,8 cm³, $p=0,0072$), ao contrário do verificado para tempo de diagnóstico ($p=0,0743$), tempo de tratamento ($p=0,4328$), captação tiroideana ($p=0,1384$) e ecogenicidade dos nódulos ($p=0,3757$).

Tabela 2 - Fatores de risco para a presença de nódulo em pacientes com DG

Variáveis	p-valor*	OR	IC95%
Idade ao diagnóstico (anos)	<0,0001	1,047	1,024; 1,071
Tempo diagnóstico (anos)	0,0407	1,063	1,003; 1,128
Idade (anos)	<0,0001	1,054	1,031; 1,079
Volume total (cm ³)	0,0038	1,012	1,004; 1,021
Idade =60,58 vs =60,58 (anos)	<0,0001	9,642	3,919; 23,720
Volume do bório =71,45 vs =71,45 (cm ³)	0,0003	4,811	2,062; 11,224
Gênero (Fem. vs Masc)	0,5825	1,384	0,435; 4,402
Evolução (Atividade vs Remissão)	0,5760	1,349	0,472; 3,854
Tempo tratamento (anos)	0,2759	1,045	0,966; 1,130

*análise de regressão logística univariada

Realizadas curvas ROC para verificação de pontos de corte das variáveis idade (figura 1) e volume total da tireóide (figura 2) na identificação de nódulos na doença de Graves.

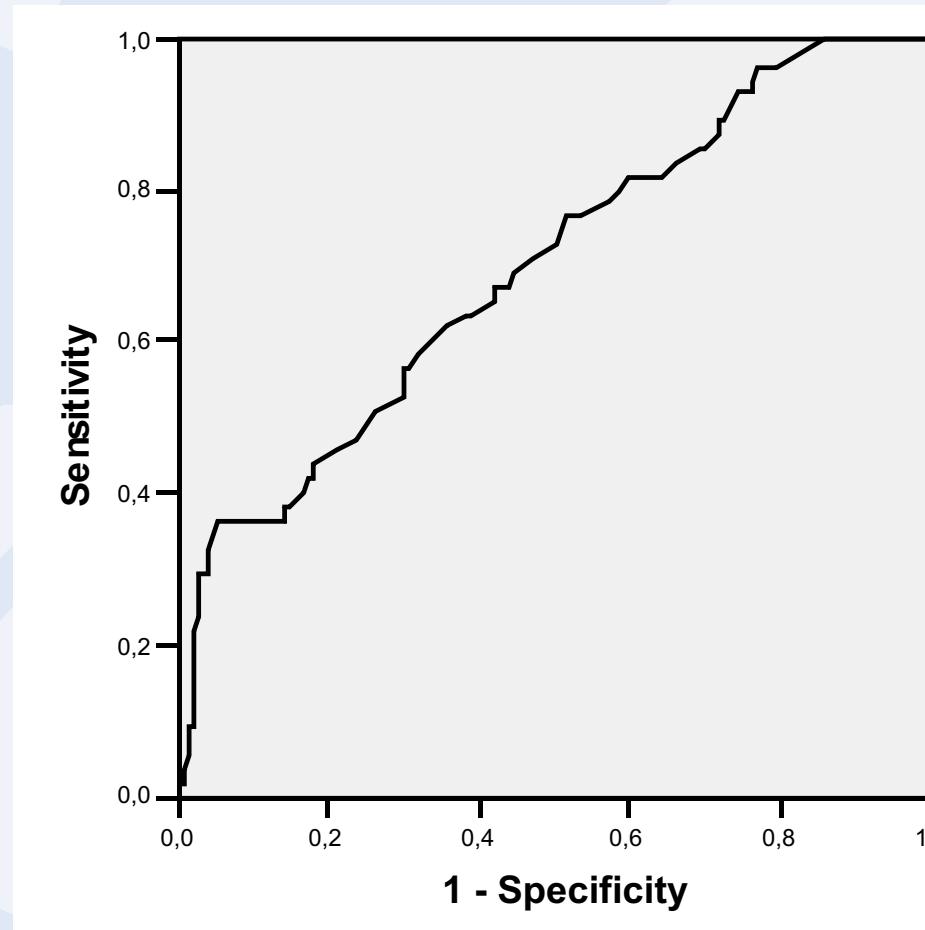


Figura 1 - Curva ROC para idade (anos), acurácia=69,6%. Ponto de corte 60,58 anos com sensibilidade=36,4% e especificidade=94,4%.

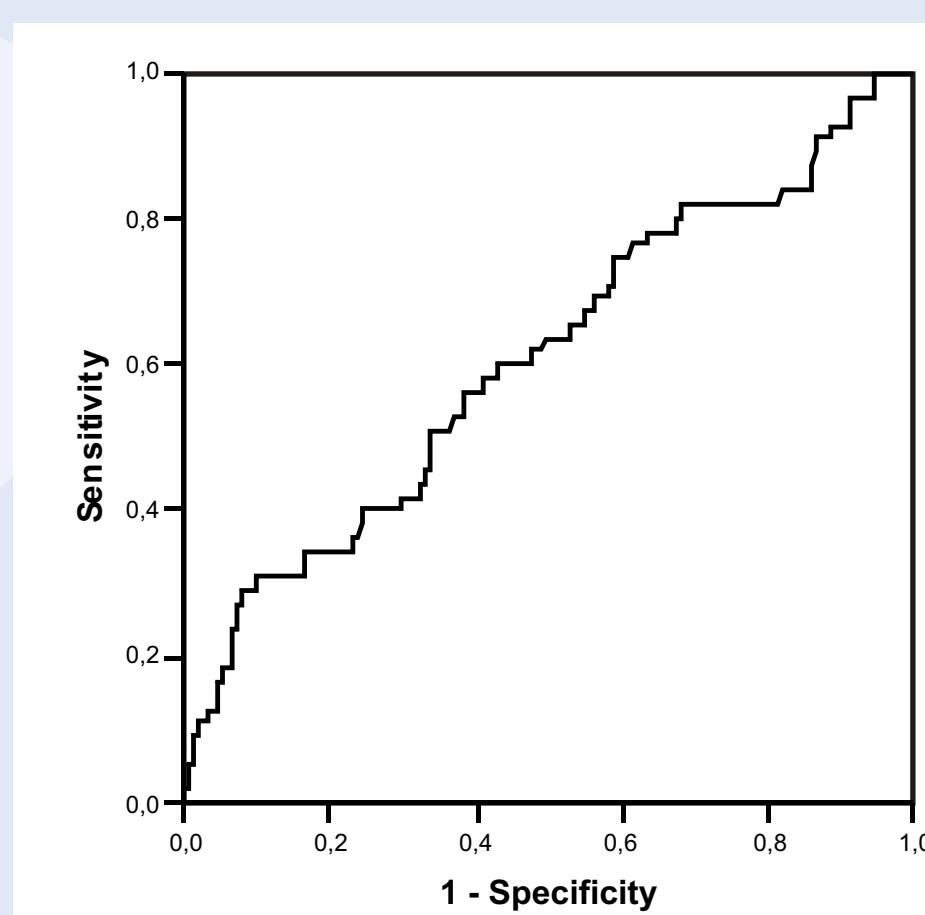


Figura 2 - Curva ROC para volume total da tireóide, acurácia=60,8%. Ponto de corte 71,45 cm³ com sensibilidade=29,1% e especificidade=92,1%.

Tabela 3 - Fatores preditores de risco para de nódulos em pacientes com DG

Variável	p-valor*	OR	IC95%
idade (anos)	<.0001	1,054	1,029;1,080
idade=60,58 x <60	<.0001	7,944	3,120; 20,228
Vol total (cm³)	0,0074	1,013	1,003;1,022
volume =71,45 x <71	0,0022	4,172	1,673; 10,403

*análise de regressão logística múltipla

Tabela 4 - Análise comparativa entre pacientes sem nódulos, com nódulos benignos e com câncer de tireóide, quanto aos fatores associados à DG e carcinoma de tireóide.

DGN	Variável	n	Média	DP	Minimo	Mediana	Máximo	p-valor*
Benigno	Idade ao DGN (anos)	46	49,5	15,8	20,0	48,0	81,0	<0,0001 (a)
	DGN (anos)	46	7,4	5,8	0,6	5,5	20,0	0,0541 (a)
	Idade (anos)	46	56,9	16,1	27,0	55,3	84,0	<0,0001 (a)
	Captiação	40	12,1%	15,1%	0,2%	8,1%	82,0%	0,3476
	Tratamento (anos)	45	5,4	4,3	0,3	4,0	17,0	0,4160
	Volume Total (cm³)	46	47,3	49,3	4,1	28,9	242,0	0,0219 (b)
	nº nódulos (US)	46	2,1	1,5	1,0	2,0	7,0	0,6407*
	Maior nódulo (cm)	46	1,9	1,1	0,7	1,6	5,7	0,1723*
Carcinoma	Seguimento (anos)	46	7,1	5,7	0,3	5,0	20,0	0,0396 (b)
	Idade ao DGN (anos)	10	32,4	8,7	17,0	30,0	49,0	
	DGN (anos)	10	9,3	4,6	3,0	9,0	18,0	
	Idade (anos)	10	41,7	9,6	28,0	39,0	58,0	
	Captiação	8	13,1%	11,3%	0,8%	11,9%	29,0%	
	Tratamento (anos)	10	3,3	1,8	1,0	3,5	6,0	
	Volume Total (cm³)	10	67,5	54,8	16,2	55,1	167,5	
	nº nódulos (US)	10	1,9	1,5	0,0	1,5	5,0	
Sem nódulo	Maior nódulo (cm)	8	2,7	1,9	0,5			