

**GIANNA CARLA ALBERTI**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E CITOPATOLÓGICA DOS NÓDULOS DE  
TIREÓIDE TRATADOS COM INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL  
GUIADA POR ULTRA-SONOGRAFIA**

**Tese apresentada como requisito  
para obtenção do título de Mestre em  
Clínica Médica**

**Orientador: Gisah Amaral de  
Carvalho**

**Co-orientadora: Tereza Cristina Cavalcanti**

**CURITIBA**

**2005**

*“A ciência ensina ao homem o amor e o respeito pela verdade, a idéia do dever e a necessidade do trabalho, não como um castigo, mas como o mais elevado meio de empregar sua atividade.”*

*Marcel Berthelot*

**Dedico este trabalho**

*Aos meus pais, Walter e Gracita, pelo  
incentivo e vibração*

*Ao Danilo, pela compreensão, amor e  
companheirismo*

*À Gracielli e Gheisa, minhas irmãs,  
por terem sempre acreditado em mim*

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao Dr. Hans Graf, coordenador do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e todos os ensinamentos
- Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas de Curitiba pela realização dos exames laboratoriais
- Ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Curitiba pela realização das cintilografias
- A Dra. Tereza Cristina Cavalcanti pela minuciosa avaliação citopatológica dos pacientes estudados
- Ao professor . dr. José Gastão Rocha de Carvalho, coordenador do curso de Mestrado em Medicina Interna, pela oportunidade e cobrança oportunas, sem as quais o trabalho não teria o mesmo rendimento
- Aos Professores da Disciplina da Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica pela participação na minha formação profissional
- Aos médicos residentes da Disciplina de Endocrinologia pelo apoio nos momentos necessários
- A toda minha família pelo carinho, confiança e cooperação constante
- Aos pacientes, que tornaram este trabalho possível

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>02</b>
1.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DE DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE.....	02
1.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA TIREIODINANA.....	03
1.3 DIAGNÓSTICO.....	04
1.3.1 Aspectos Ultra-sonográficos dos Nódulos de Tireóide.....	04
1.3.2 Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de Tireóide.....	06
1.4 CONDUTA COM RELAÇÃO AOS NÓDULOS TIREIODIANOS BENIGNOS	08
1.4.1 Observação.....	08
1.4.2 Tratamento com Levotiroxina em Doses Supressivos.....	08
1.4.3 Tratamento com Iodo Radioativo.....	09
1.4.4 Tratamento Cirúrgico.....	10
1.4.5 Tratamento com Injeção Percutânea de Etanol (IPE) Guiada por Ultra- sonografia.....	10
1.4.5.1 Tratamento de Nódulos Autônomos de Tireóide com Injeção Percutânea de Etanol (IPE).....	12
1.4.5.2 Tratamento de Nódulos Tireididianos Atóxicos (Não autônomos) com IPE.....	15
1.4.5.3 Tratamento de Nódulos Tiredidianos Císticos ou Mistos com IPE.....	16
1.4.5.4 Aspectos Ultra-sonográficos após IPE.....	18
1.4.5.5 Aspectos Citológicos após IPE.....	18
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>21</b>
3.1 PACIENTES.....	21

3.2 MÉTODOS.....	21
3.2.1 Considerações Gerais.....	21
3.2.2 Avaliação Clínica.....	21
3.2.3 Avaliação Ultra-sonográfica.....	22
3.2.4 Exames Complementares.....	22
3.2.4.1 Exames laboratoriais de função tireoidiana.....	22
3.2.4.2 Cintilografia de tireóide.....	23
3.2.5 Punção Aspirativa de Tireóide (PAAF) Guiado por Ultra-sonografia.....	23
3.2.5.1 Material Utilizado.....	24
3.2.5.2 Procedimento.....	24
3.2.6 Avaliação Citopatológica.....	27
3.2.6.1 Coloração da Lâmina.....	27
3.2.6.2 Avaliação da Lâmina.....	27
3.2.6.3 Diagnóstico.....	28
3.3 ANALISE ESTATÍSTICA.....	29
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	30
4.1.1 Idade.....	30
4.1.2 Sexo.....	30
4.1.3 Tempo entre o Tratamento e a Análise Atual.....	30
4.2 ASPECTOS DE ANAMNESE E EXAME FÍSICO ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM IPE .....	30
4.2.1 História do Nódulo.....	30
4.2.2 Presença de sintomas subjetivos de compressão cervical.....	31
4.2.3 Presença de sintomas subjetivos de hiperfunção glandular e história de tratamentos anteriores ao tratamento com IPE.....	31
4.3 ASPECTOS FUNCIONAIS DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM IPE.....	31
4.4 ASPECTOS ULTRA-SONOGRÁFICOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO COM IPE.....	33
4.4.1 Presença de outros nódulos antes do tratamento com IPE.....	33
4.4.2 Características de textura dos nódulos antes e depois do tratamento.....	34

4.4.3 Consistência dos Nódulos.....	34
4.4.4 Volume dos Nódulos.....	34
4.5 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO REALIZADO COM IPE.....	35
4.5.1 Volume Aspirado dos Nódulos Císticos.....	35
4.5.2 Número de sessões de escleroterapia realizado com IPE.....	35
4.5.3 Volume de Etanol Injetado.....	36
4.6 ASPECTO CITOLÓGICO DOS NÓDULOS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	36
4.6.1 Diagnóstico Citológico da Lâmina.....	36
4.6.2 Concordância entre as características citopatológicas.....	37
4.6.2.1 Celularidade.....	37
4.6.2.2 Arranjo e Padrão Celular.....	37
4.6.2.3 Características da substância colóide, macrófagos, tecido fibroconjuntivo, linfócitos, necrose, presença ou ausência de anisocitose e aumento celular.....	38
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>53</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>IPE -</b>	<b>injeção percutânea de etanol</b>
<b>TSH -</b>	<b>hormônio estimulante da tireóide</b>
<b>T3 -</b>	<b>Triiodotironina</b>
<b>T4livre -</b>	<b>tiroxina livre</b>
<b>IGF1 -</b>	<b>“Insuline like growth factor 1”</b>
<b>IGF2 -</b>	<b>“Insulin like growth factor 2”</b>
<b>EGF -</b>	<b>“Epidermal growth factor”</b>
<b>PAAF -</b>	<b>punção Aspirativa por agulha fina</b>
<b>G1 -</b>	<b>gauge</b>
<b>G -</b>	<b>gauge</b>
<b>L -</b>	<b>diâmetro longitudinal</b>
<b>T -</b>	<b>diâmetro transversal</b>
<b>AP -</b>	<b>diâmetro antero-posterior</b>
<b>I<sup>131</sup> -</b>	<b>iodo radioativo</b>



## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b>	<b>- Introdução da Agulha com Auxílio do Monitor.....</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA 2</b>	<b>- Localização da Agulha no Nódulo.....</b>	<b>26</b>
<b>FIGURA 3</b>	<b>- Obtenção do Material.....</b>	<b>26</b>
<b>FIGURA 4</b>	<b>- Diagnóstico Citopatológico pré e pós Tratamento com IPE..</b>	<b>36</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1 - Exames Laboratoriais dos Pacientes com Nódulos Tóxicos.....</b>	<b>32</b>
<b>TABELA 2 – Cintilografia da Tireóide dos pacientes com Nódulos tóxicos..</b>	<b>33</b>
<b>TABELA 3 – Textura dos Nódulos.....</b>	<b>34</b>
<b>TABELA 4 – Variação do Volume dos Nódulos.....</b>	<b>35</b>
<b>TABELA 5 – Celuloridade de antes e após tratamento com IPE.....</b>	<b>38</b>
<b>TABELA 6 – Presença e quantidade de Macrófagos antes e após o tratamento com IPE.....</b>	<b>39</b>

## RESUMO

A injeção percutânea de etanol em nódulos tireoidianos benignos é uma modalidade de tratamento bastante aceita nos dias de hoje por ser realizada em ambiente ambulatorial, de maneira eficaz, segura e com baixo custo. O objetivo deste estudo foi reavaliar os nódulos que já foram tratados com etanol após um período de 6 meses ou mais, em relação aos aspectos clínico e citológico. Quarenta pacientes que já haviam sido tratados com etanol após um período médio de 18 meses (DP=11,75) foram reavaliados com ultra-sonografia, exames de função tireoidiana e, principalmente, nova punção aspirativa. A maioria dos pacientes, 56,41%, tinham nódulos sólidos; 38,46%, sólido-císticos e 5,13% tinham nódulos completamente císticos. Nódulo com função normal foi observado em 76,9% dos pacientes e 23,08% tinham nódulos tóxicos. Na avaliação atual, somente 7,69% dos nódulos permaneciam tóxicos. Houve uma redução significativa do tamanho dos nódulos se for considerado o período do início ao final do tratamento ( $p < 0,001$ ). O tempo médio de tratamento foi 2,35 meses (DP=3,39). Não houve uma alteração significativa do tamanho dos nódulos se levar-se em consideração o período do final do tratamento até esta avaliação, o que indica que não houve aumento ou redução do tamanho do nódulo no seguimento de 18 meses. Quanto ao diagnóstico pela citologia, antes do tratamento houve um predomínio de bócio colóide (92,5%), isto é, a presença de células foliculares benignas e colóide abundante ou escasso. Já após o tratamento esse diagnóstico não foi tão prevalente (54,05%), tendo sido encontrados também nódulos com citologia normal (21,62%), com folículos bem definidos e inconclusivos (18,92%) nos quais não foi identificado número suficiente de células. Conclui-se que a diminuição do tamanho do nódulo com o tratamento é indiscutível e ela persiste por um longo período. Os nódulos podem voltar a ter citologia normal após o tratamento, porém ainda há o predomínio de bócio colóide. Destaca-se a alta prevalência de diagnóstico inconclusivo, provavelmente devido à dificuldade de punção pela presença de material denso e homogêneo após o tratamento.

## ABSTRACT

The percutaneous ethanol injection in benign thyroid nodules is currently a quite accepted way of treatment because it is performed in ambulatory environment, with accurate, safe and low cost. The main purposes of this study were to re-evaluate the nodules that had already been treated with ethanol after a period of 6 months or more, in relation to the clinical and cytological aspect. Forty patients who had already been treated with ethanol after an average period of 18 months (DP=11,75) were re-evaluated with ultrasonography, thyroid exam and a new aspiratory puncture. The majority of the patients, 56.41 % had solid nodules, 38.46% solid-cystic nodules and 13% had fully cystic nodules. 76,9% of the patients had nodules with normal function and 23.08% had toxic nodules. In the current evaluation, only 7.69% of the nodules remained toxic. There was a significant reduction of the size of the nodules considering the beginning and the end of the treatment ( $p < 0.001$ ). The average period of treatment was 2,35 months (PD=3,39). No significant alteration of the size of the nodules was verified, as regards the period of the end of the treatment until this evaluation, indicating that there was no increase or reduction of the size of the nodule in the 18- month period. Concerning the diagnosis by cytology before the treatment, there was a predominance of colloidal goiter (92,5%), that is, the presence of benign follicular cells and abundant or scarce colloid. Yet, after the treatment this diagnosis was not so prevalent (54,05%), having been also found nodules with normal cytology (21,62%), with well definite follicles but not conclusive (18,92%) in which enough cells were not identified. It can be concluded that the reduction of the size of the nodule with the treatment is unquestionable and it continues for a long period. The nodules can start having normal cytology after the treatment, however there is still predominance of colloidal goiter. The high prevalence of non-conclusive diagnosis became evident, probably due to difficulties of puncture considering the presence of dense and homogeneous material after the treatment.

Key words: nodules, thyroid, ethanol, aspiratory puncture.



## 1 INTRODUÇÃO

A doença nodular tireoidiana é uma afecção relativamente comum, ou seja, 4 a 7% da população têm um nódulo tireoidiano palpável (MAZAFERRI, 1993). Desse percentual, apenas cerca de 5% dos nódulos são considerados malignos (SUGENOYA 1992; PELLIZO, 1990; GHARIB, 1993) necessitando tratamento cirúrgico, seguido pela complementação de acordo com a modalidade do câncer. Os outros 95% de nódulos benignos não têm um protocolo específico para o seu tratamento, que varia de observação até cirurgia, passando por tratamentos – como doses supressivas de levotiroxina – que além de efeitos adversos, não tem uma efetividade estabelecida.

A injeção percutânea de etanol (IPE) guiada por ultra-sonografia é uma opção de tratamento para nódulos tireoidianos benignos, sendo considerada eficaz, segura e de baixo custo. Vários estudos comprovaram a efetividade da IPE para o tratamento de nódulos tóxicos (GOLETTI, 1992; MAZZEO, 1993; PAPPINI, 1993; LIVRAGHI, 1994; MONZANI, 1997), nódulos atóxicos sólidos (GOLETTI, 1993; CARACCIO, 1997; ZINGRILLO, 1998), assim como para nódulos císticos (YASUDA, 1992; VERDE, 1994; MONZANI, 1993; ZINGRILLO, 1999; DEL PRETE, 2002).

Apesar de alguns autores descreverem algumas alterações citopatológicas em seus estudos (GOLETTI, 1992; PAPPINI, 1993; LIPPI, 1996; ZINGRILLO, 1999), nenhum estudo dedicou-se exclusivamente a descrever os achados citológicos presentes nos esfregaços de pacientes que foram tratados com IPE. MONZANI descreveu alterações histológicas em pacientes que não tiveram resultado favorável com o tratamento com IPE, como persistência do nódulo ou suspeita de malignidade, que posteriormente foram submetidos à cirurgia (MONZANI, 2000). O objetivo principal deste estudo foi a avaliação de alterações citológicas após IPE em longo prazo. Além disso, foi reavaliada a eficácia desse tipo de tratamento em nosso serviço.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1.– CARACTERÍSTICAS GERAIS DA DOENÇA NODULAR DE TIREÓIDE

A doença nodular tireoidiana é encontrada em 4 a 7% da população adulta através do exame de palpação da tireóide, sendo que essa prevalência pode chegar até 67% em estudos por ultra-sonografia de tireóide. Sabe-se que os nódulos tireoidiano são raros em crianças e adolescentes e aumentam quase que de forma linear com a idade. As mulheres são acometidas com frequência duas a quatro vezes maior que os homens (MAZAFERRI, 1993).

Os mecanismos de formação e crescimento de tais nódulos ainda não são bem conhecidos. Sabe-se que existem diferenças entre as células foliculares em relação a seus processos metabólicos como captação de iodo, produção de tireoglobulina, iodinação, endocitose e desiodação. A consequência disso é a variabilidade anatômica e funcional entre os folículos tireoidianos e inclusive entre as células de um mesmo folículo. Outro aspecto importante na gênese da doença nodular tireoidiana é a capacidade de células novas adquirirem capacidades não presentes nas células-mãe e estas serem passadas subseqüentemente às novas gerações. Exemplos disso são as mutações no proto-oncogene RAS, relacionadas a ganho em crescimento celular, que podem alterar a resposta celular ao TSH, e mutações ativadoras do receptor do TSH presente em adenomas tóxicos e áreas de autonomia de bócio multinodular associada a ganho de função (HENNEMAN, 2002 ).

Para a formação da doença nodular tireoidiana, além dessas características próprias do tecido tireoidiano, existem fatores externos que podem exacerbar as mencionadas diferenças entre as células. A deficiência de iodo leva inicialmente a um aumento na secreção de TSH e também modula a resposta da célula folicular a esse hormônio (HENNEMAN, 2002). Portanto, o TSH é o fator de crescimento tireoidiano mais conhecido e importante na gênese da doença nodular tireoidiana. Outros fatores descritos são o IGF1 (insulin-like grow factor-1), que exerce um papel bem demonstrado

em bócio associado à acromegalia; o TGF (transforming growth factor), que parece ter um papel inibitório no crescimento do bócio, já que uma diminuição de seus níveis pode estar associada ao desenvolvimento do mesmo; o IGF2 (insulin like growth factor-2), que pode ter uma ação sinérgica à do TSH, e o EGF (epidermal growth-factor), que promove crescimento de tirócitos em cultura e tem expressão aumentada em bócio multinodular em estudos com histoquímica. Existem outros fatores ainda pouco estudados que podem interferir no crescimento da tireóide, como citocinas, prostaglandinas, peptídeo vasoativo intestinal e outros (HERMUS, HUYSMANS, 2000 )

## 1.2 – HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA NODULAR TIREOIDIANA

A doença nodular tireoidiana pode ocorrer precocemente em áreas carentes de iodo. Sua fase inicial é caracterizada por aumento difuso da glândula que corresponde à hiperplasia glandular e certa diferença entre o tamanho dos folículos. Isso ocorre devido às diferenças entre a capacidade de síntese de tireoglobulina e endocitose da proteína entre os folículos. Folículos maiores têm grande capacidade de síntese de tireoglobulina e baixa capacidade de endocitose. A formação nodular está intimamente ligada à ação dos fatores de crescimento sobre um tecido heterogêneo com relação à função e crescimento. Por esse motivo, tais nódulos podem variar de tamanho, forma e arquitetura, assim como na captação de iodo. As áreas de hemorragia e degeneração cística geralmente ocorrem devido ao descompasso entre o crescimento de nódulos e a proliferação de vasos sanguíneos que, por serem frágeis, podem romper com facilidade formando áreas de hemorragias e posterior presença de calcificações (HERMUS, HUYSMANS, 2000). Existe uma tendência natural a crescimento de bócios com o passar dos anos, que pode chegar a um aumento de 20% em relação ao volume inicial em 18 meses de seguimento (BERGHOUT et al, 1990). Porém, pode haver diminuição do volume do nódulo mesmo sem tratamento (GHARIB, 1987; CHEUNG, 1989; REVERTER, 1992)

O nódulo de tireóide constitui um dilema em função dos aspectos clínicos, funcionais ou histológicos dos nódulos, que podem ser únicos ou múltiplos, hiper ou



hipofuncionantes, benignos ou malignos. Os nódulos malignos respondem por 5% dos nódulos tireoideanos (SUGENOYA et al, 1992) a 10,5% (PELIZZO et al, 1990). Esses nódulos são carcinomas bem diferenciados, carcinomas pouco diferenciados ou anaplásicos. O carcinoma medular, originado das células C parafoliculares produtoras de calcitonina, responde por aproximadamente também podem ser encontrados (BELFIORE, 2002).

### 1.3 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de um nódulo tireoidiano é dado pela palpação da glândula. O tamanho de um nódulo palpável usualmente é maior que 1,0 a 1,5cm. Alguns nódulos ainda maiores pela consistência ou localização, são de difícil palpação. Isso foi verificado por BRANDER et al, que, em estudo de 77 nódulos bem identificados à ultra-sonografia de alta resolução, constataram que 43 não foram percebidos ao exame físico prévio, sendo que 14 deles mediam mais que 2cm de diâmetro (BRANDER et al, 1992). Portanto, o exame ultra-sonográfico da região tireoidiana é fundamental tanto para o diagnóstico, como para a caracterização do nódulo. Dosagens de TSH e hormônio tireoidiano são importantes, já que nódulos hiperfuncionantes são comuns. A cintilografia da tireóide também presta-se a esse papel. Por fim, é importante salientar a importância da punção aspirativa por agulha fina de tireóide, descrita a seguir, que é o exame padrão para caracterizar citologicamente a benignidade ou malignidade do nódulo.

#### 1.3.1 – Aspectos Ultra-Sonográficos dos Nódulos de Tireóide

A ultra-sonografia é baseada na emissão de ondas de alta frequência e seus reflexos subseqüentes, quando elas passam pelos tecidos. As ondas sonoras que entram nos tecidos podem ser transmitidas por eles ou refletidas. Se transmitidas, sofrem um processo de perda de intensidade (atenuação), que é maior para ondas de alta frequência. A amplitude de reflexão das ondas sonoras varia de acordo com as diferenças de impedância acústica entre os vários tecidos (HEGEDÜS, 2001).

O exame ultra-sonográfico da região cervical é realizado com transdutores de frequência 7 a 13 milhões de ciclos por segundo (MHz), com o paciente em posição supina e o pescoço hiperextendido. O transdutor é acoplado à pele através de óleo ou gel, pois o ultra-som não passa pelo ar. A ultra-sonografia pode detectar nódulos com menos de 2 mm de diâmetro. Pode distinguir nódulos císticos de sólidos, permite uma estimativa acurada do tamanho da tireóide, dá uma estimativa da densidade do tecido (ecogenicidade), do fluxo vascular e da velocidade do fluxo (Color Doppler) e ainda permite uma adequada localização da agulha em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. A maior limitação da ultra-sonografia é seu alto grau de dependência do observador e sua inabilidade em identificar extensões retrotraqueais, retroclaviculares ou intratorácicas da tireóide pelo brilho acústico do ar e do osso sobrepostos (HEGEDUS, 2001).

O parênquima tireoidiano normal é caracterizado por sua alta intensidade, padrão ecogênico homogêneo, medindo em média de 5 a 30mm. Os nódulos de tireóide podem apresentar-se hipoecogênicos, hiperecogênicos ou isoecogênicos em relação ao tecido tireoidiano. Podem ser únicos ou múltiplos e sua multiplicidade não exclui malignidade. Microcalcificações, halo espesso, irregular ou até ausente, hipoecogenicidade, margem irregular, invasão aos vasos locais e linfadenopatia regional sugerem que possam ser malignos. Já nódulos com halo fino e bem definido, margem regular, calcificações grosseiras, artefatos em cauda de cometa e ausência de invasão aos linfonodos regionais, sugerem benignidade. Os nódulos císticos são definidos como áreas com ecogenicidade reduzida ou ausente. Cistos simples, que são observados com pouca frequência, raramente são malignos. Os cistos complexos, com uma parte sólida, podem ser tão malignos quanto os nódulos sólidos (HEGEDÜS, 2001).

FONSECA e colaboradores estudaram 436 nódulos submetidos à PAAF guiada por ultra-sonografia e os compararam com os achados ecográficos: 100% dos nódulos císticos eram benignos. Os nódulos mistos ou sólidos hiper ou isoecogênicos, de contornos bem definidos, com ou sem calcificações grosseiras ou periféricas tipo casca de ovo tiveram diagnóstico de benignos em 98,1%. Nódulos císticos com vegetação

sólida parietal ou nódulos de textura sólida hipoecóica foram malignos em 5% dos casos. Finalmente, os nódulos com textura sólida hipoecóica com microcalcificações ou contornos irregulares tiveram o diagnóstico de benignidade em 76,2% dos casos (FONSECA et al, 2002).

### 1.3.2 - Punção Aspirativa por Agulha fina (PAAF) de Tireóide

A técnica de PAAF foi descrita inicialmente em 1952 por SÖDERSTRÖM, que atribuiu a TEMPKA os primeiros relatos da avaliação citológica dos aspirados de tireóide. SODERSTRÖM testou o método em cem pacientes com bócio e em pacientes com outras patologias, como de fígado, mama e outros, utilizando agulhas de 0,4 a 0,8mm de diâmetro. A testagem demonstrou que o material obtido foi suficiente em 75% dos esfregaços. Anteriormente, STWART já havia estudado uma técnica de punção de tireóide com agulha grossa, porém, encontrou dificuldade em discernir as neoplasias diferenciadas dos processos hiperplásicos e as tireoidites dos carcinomas de pequenas células (linfomas) (STWART, 1933, SODERSTRÖM, 1952).

Atualmente a PAAF de tireóide é considerada como o método diagnóstico de primeira escolha para os nódulos tireoidianos (AKERMAN, 1985; ALTMANNBERGER, 1987; ASHCRAFT, 1981). É um teste de baixo custo se comparado aos testes de exclusão diagnóstica como o radioiodo e testes de supressão. Além disso, é considerado seguro, acurado, fácil, econômico, (SAFE), com morbidade mínima. Não foi demonstrado que o teste tenha provocado implante do tecido canceroso no trajeto da agulha. Sua eficácia é excelente, se considerarmos os casos de carcinoma papilífero, medular e anaplásicos. Contudo, é menos eficaz nos casos de carcinomas foliculares, visto que nestes, a informação é limitada com relação à extensão ou não através da cápsula pelas neoplasias foliculares. Outra consideração importante é a relação custo-benefício do exame, já que alguns estudos estimam uma economia de até 15 milhões de dólares se a PAAF for usada em todos os nódulos antes da cirurgia, pois ela reduz em até 70% o número de cirurgias de nódulos tireoidianos. (LIVOLSI, VA; 1990)

Apesar de seu alto grau de sensibilidade e especificidade, a PAAF de tireóide não é uma técnica perfeita. Resultados de estudos de pacientes submetidos a PAAF e que posteriormente foram submetidos à cirurgia demonstraram uma taxa de falso-negativo que variou de 1 a 11% e falso-positivo entre 0 e 12%. A obtenção de material inadequado ocorreu numa faixa de 2 a 20% dos aspirados (CARUSO e MAZAFERRI, 1991; GHARIB e GOELLNER, 1993). Conseqüentemente, é importante que tanto a punção como a análise das lâminas sejam realizadas por profissionais experientes.

Para se fazer o diagnóstico citológico através da PAAF, vários aspectos do aspirado devem ser levados em conta: características do fundo da lâmina, o arranjo celular e as características celulares. Os primeiros dois aspectos são importantes para se identificar a estrutura citológica da lesão nodular. Colóide abundante é indicativo de cisto colóide ou bócio colóide. A presença de quantidades moderadas de colóide é sugestiva de bócio nodular adenomatoso. Em lesões neoplásicas ou inflamatórias o colóide está presente em pequenas quantidades, porém exceções podem ocorrer. Colóide abundante pode coexistir com células neoplásicas quando um pequeno câncer está perto de uma área colóide. A presença de restos celulares está associada a lesões neoplásicas (e freqüentemente agressivas) e lesões inflamatórias (BELFIORE, LA ROSA, 2001).

Um dos grandes desafios da PAAF de tireóide ainda é a coleta de amostras sem material suficiente para fazer o diagnóstico citológico, isto é: menos de seis grupos contendo no mínimo 15 células, sem evidência de atipia celular. Apesar de a maioria das amostras apresentarem-se adequadas para o diagnóstico citológico, principalmente devido à melhora das técnicas de aspiração e à utilização da ultra-sonografia para guiar a punção, estima-se que 5% a 20% das amostras não apresentam material suficiente (GHARIB, 1993; GOELLNER, 1986; CARMECI, 1998; DANESI, 1998). ALEXANDER e colaboradores, 2002, estudaram 1458 pacientes que foram submetidos a PAAF de tireóide guiada por ultra-sonografia e evidenciaram a presença de 13% de amostras com material insuficiente. Em seu estudo, a presença de conteúdo cístico em maior quantidade, foi o único fator preditivo independente para as amostras sem diagnóstico

possível. Outros fatores a serem considerados seriam a presença de nódulos pequenos e a posição do nódulo (DANESE, 1998, LEENHARDT, 1999).

## 1.4 - CONDUTA COM RELAÇÃO AOS NÓDULOS TIREOIDIANOS BENIGNOS

### 1.4.1 – Observação

Como citado, a PAAF de tireóide tem alta eficácia em predizer que um nódulo tireoideano é benigno. Vários estudos foram realizados para demonstrar que tal benignidade se prolongaria ao longo dos anos, permitindo portanto, que esse nódulo permanecesse na tireóide, sem nenhum dano posterior. Através de re-punção aspirativa, LIEL e colaboradores re-avaliaram 578 nódulos diagnosticados como benignos pela PAAF, 6,9 anos após, e observaram que somente 1,4% dos desses nódulos mostraram-se malignos após a segunda punção. Outros estudos confirmaram essa baixa incidência de malignidade: nódulos foram reavaliados posteriormente e detectaram-se taxas muito baixas (<0,9%) de transformação de benignos para malignos (GRANT et al, 1989; MAZZAWI et al, 2000). No Brasil, BRITO e colaboradores reavaliaram 41 pacientes através da PAAF e notaram discordância em apenas 1 nódulo (2,4%), após uma média de 6 meses da primeira PAAF (BRITO et al, 2001).

### 1.4.2 - Tratamento com Levotiroxina em Doses Supressivas:

A eficácia do uso da levotiroxina para o tratamento dos nódulos benignos de tireóide não funcionantes é controversa. O objetivo do tratamento é reduzir o efeito promotor do crescimento produzido pelo TSH, através do uso de doses supressivas da levotiroxina (MILAZZO, 1992; MASINI-REPISO, 1994). WEMEAU e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico com 106 pacientes que usaram levotiroxina ou placebo por 18 meses e observaram uma redução significativa no tamanho dos nódulos (WEMEAU et al, 2002). PAPINI também provou a eficácia desse tipo de tratamento em um estudo multicêntrico com 101 pacientes, por 12 meses (PAPINI, 1993). Já GHARIB e ZELMANOVITZ não conseguiram os mesmos resultados em estudos multicêntricos

controlados por placebo com 53 e 45 pacientes, por 6 e 12 meses respectivamente (GHARIB, 1987 e ZELMANOVITZ, 1998). Alguns autores sugerem que o risco do uso da levotiroxina, com seus efeitos sobre a densidade mineral óssea e sobre o coração em uso em longo prazo, é superior a seu benefício (UZZAN, 1996; BIONDI, 1996).

BENNEDBAEK e colaboradores compararam o tratamento com levotiroxina versus injeção percutânea de etanol e notaram diminuição de 47% do tamanho do nódulo no tratamento com etanol, comparado com 9% no tratamento com levotiroxina (BENNEDBAEK et al, 1998).

#### 1.4.3 - Tratamento com Iodo Radioativo ( $I^{131}$ )

O  $I^{131}$  foi empregado como tratamento pela primeira vez em 1941 por Hertz e Roberts, em pacientes com hipertireoidismo. Desde então o  $I^{131}$  tem sido uma boa opção de escolha de tratamento por ser considerado de fácil administração, efeito rápido e baixo custo. O tratamento com  $I^{131}$  produz uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida por progressiva fibrose intersticial e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glândula tireóide (DEGROOT, 1997).

LISTEWNIK, 2000 avaliou 188 pacientes com nódulos tóxicos (72 com autonomia multifocal e 116 com nódulos solitários) que fizeram tratamento com  $I^{131}$ . Dois anos após o tratamento, 62,5% dos pacientes com múltiplos nódulos tóxicos apresentaram função tireoideana normal; 6,9%, hipotireoidismo; e 30,6% permaneceram com hipertireoidismo. Com relação aos nódulos únicos tratados com  $I^{131}$ , 72,4% apresentaram função tireoideana normal; 13,8%, hipotireoidismo; e 13,8% hipertireoidismo. A dose eficaz para nódulos multifocais tóxicos foi menor que a dose para nódulos solitários. Nódulos maiores e altos níveis de T4 livre determinaram maior persistência de hipertireoidismo. Outro estudo, que avaliou nódulos autônomos solitários, detectou uma taxa de cura de 75% em três meses, com redução do tamanho do nódulo de 45% em 24 meses (NYGAARD et al, 1999).

Bócios multinodulares não tóxicos também podem ser tratados com  $I^{131}$ . Em um estudo retrospectivo com 50 pacientes seguidos por cerca de 41 meses após o

tratamento, observou-se uma média de redução do tamanho do bócio de 49%. Essa redução correlacionou-se diretamente com a dose de  $I^{131}$  administrada e indiretamente com o tamanho do nódulo. Hipotireoidismo ocorreu em 48% dos pacientes. Os fatores determinantes do hipotireoidismo foram bócios pequenos, presença de anticorpos antitireoperoxidase e história familiar de doença tireoideana (LE MOLI et al, 1999).

O tratamento com  $I^{131}$  e a Injeção Percutânea de Etanol guiada por ultrasonografia foram comparados em um estudo com 43 pacientes com nódulos tóxicos menores que 4cm. A redução do tamanho do nódulo foi semelhante nos dois tipos de tratamento, ( $66,8\% \pm 22$  nos pacientes tratados com  $I^{131}$  e  $78,4 \pm 18$  nos pacientes tratados com IPE), assim como a melhora da função tireoidiana (ZINGRILLO et al, 2000).

#### 1.4.4 – Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico do bócio, tanto multinodular com uninodular é uma modalidade aceita mundialmente. Apesar das várias complicações incapacitantes descritas, como lesão do nervo laríngeo recorrente, que pode ocorrer em até 5,2% dos casos (CLARK, 1982; GONZALES et al, 1991; PERZIK, 1976; FALK, 1990) e hipoparatiroidismo definitivo, descrito em até 8% das cirurgias realizadas (CLARK, 1982; GONZALES et al, 1991; PERZIK, 1976), que estão geralmente relacionadas com a experiência e técnica do cirurgião, a eficácia desse tipo de tratamento está bem descrita.

A principal discussão quanto ao tratamento diz respeito à extensão da cirurgia. A grande desvantagem com relação à preservação do tecido tireoidiano é a recidiva, que pode chegar a 32,5% em 5 anos (REEVE et al, 1988) e 45% em 30 anos (RÖJDMARK & JÄRHUL, 1995). Essa recidiva necessita, portanto, de nova cirurgia, que é passível de maiores complicações quando comparada com tireoidectomia total, de acordo com estudo realizado por FRIGUGLIETTI e colaboradores (FRIGUGLIETTI et al, 2003).

#### 1.4.5 – Tratamento com Injeção Percutânea de Etanol (IPE) Guiada por Ultrasonografia

O álcool absoluto é um agente trombolítico quando injetado diretamente por via intravascular. Álcool injetado percutaneamente é distribuído aos tecidos por difusão. Torna-se tóxico imediatamente e induz a desidratação e desnaturação das proteínas. A seguir ocorre coagulação, oclusão vascular e necrose. O efeito do etanol no tecido é provavelmente, dano endotelial e trombose de pequenos vasos, promovendo ablação tissular permanente e oclusão vascular. (LIVRAGHI,1990; SOLBIATI,1985).

Injeção de etanol absoluto no nervo e ao redor dele tem sido usada com segurança para tratamento neuralgia intratável, pois faz bloqueio neural (BREIDENBAUHGH et al, 1964). Tem sido usada também para tratamento de lesões neoplásicas do estômago (OTANI et al, 1975), câncer renal (ELLMAN et al, 1980), varizes esofageanas (YUNE et al, 1982), carcinomas hepatocelulares pequenos ou metástases hepáticas (LIVRAGHI et al, 1991; LIVRAGHI et al, 1992). Além disso, o uso da IPE está bem estabelecido no tratamento de adenomas de paratireóide ou hiperparatireoidismo primário.

A IPE guiada pela ecografia para o tratamento de nódulos tiroideanos benignos foi proposta por LIVRAGHI & COLABORADORES, em 1990, que estudaram inicialmente sua efetividade em nódulos tóxicos. Nesse estudo, a cura completa, definida como a normalização dos níveis de TSH e T4 livre, associada à reativação do tecido tireoidiano extra-nodular tireoideano, foi encontrada em 68% a 100% nos nódulos pré-tóxicos e 50 a 89% nos nódulos tóxicos. Em 1991 LAGALLA e colaboradores trataram 8 pacientes com nódulos autônomos hiperfuncionantes, que obtiveram cura após 12 meses de observação. No mesmo ano, MAZZEO e colaboradores estudaram 15 pacientes, 13 com nódulos pré-tóxicos e 2 com nódulos tóxicos, e observaram cura completa em 80% dos nódulos e parcial em 20%.

Para a realização de tal procedimento são necessários: um aparelho de ultrasonografia com 7,5MHz, etanol estéril a 95% de concentração, uma seringa estéril descartável com agulha de 75mm. Guiado pela ultra-sonografia, uma quantidade de 1 a 5ml de etanol é injetado no nódulo . No caso de nódulos císticos, o fluído é inicialmente removido por aspiração e depois são injetados 1 a 10ml de etanol, de acordo com a quantidade de líquido aspirado. Pode ser realizada por um ou dois operadores, em



pacientes ambulatoriais, não necessitando anestesia local ou geral, repouso no leito ou observação após o procedimento, que tem duração de no máximo 10 minutos. A maioria dos cistos necessitam de apenas uma aplicação para sua remissão. Já os nódulos tóxicos podem necessitar de até 8 aplicações, dependendo do tamanho do nódulo. Nunca foram descritas complicações que requeiram hospitalização (PAPINI,1995). Dor cervical anterior ou que se irradia para arcada dentária inferior e ouvidos, mas que se resolve em minutos a horas, é a principal queixa dos pacientes tratados. Disfonia transitória, com resolução em semanas a meses, é descrita em poucos casos. Febre com exacerbação dos sintomas de hipertireoidismo também foi observada. Apesar do grande aumento nos níveis séricos de tireoglobulina observados, provavelmente devido ao dano aos folículos tireoidianos, provocado pelo etanol, os casos de exacerbação do hipertireoidismo foram poucos. (PAPINI, 1993, LIVRAGHI, 1994).

Antes do tratamento com IPE, a exclusão de malignidade é fundamental em nódulos sólidos ou mistos, normofuncionantes ou tóxicos (PAPINI,1995).

#### 1.4.5.1 – Tratamento de Nódulos Autônomos de Tireóide com Injeção Percutânea de Etanol (IPE)

A evolução de um bócio multinodular ou de um nódulo para autonomia é um evento comum, podendo estar relacionado a mutações ativadoras do receptor do TSH (BONEMA , 2002)

Quando um nódulo produz excesso de hormônios tireoidianos, a secreção da tireotropina é suprimida, assim como a função do tecido tireoidiano normal (HAMBURGER,1987; WIENER,1987). Tais nódulos representam 5% de todos os nódulos (BURCH,1995; MILLER, 1965), sendo que a taxa de prevalência do sexo feminino/masculino é de 3:1 (BURCH,1995).

Dependendo do seu tamanho, os nódulos autônomos podem causar desde um hipertireoidismo subclínico (nódulos pré-tóxicos) - condição em que não há sintomas clínicos, os níveis de hormônios tireoidianos são normais, mas os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) estão indetectáveis - até um hipertireoidismo clínico, com

sintomas e alterações hormonais (BLUM,1975; HAMBURGER,1980). Em um estudo realizado por BURCH e colaboradores, 1998, a manifestação inicial dos nódulos autônomos foi a presença de uma massa na região da tireóide em 85% dos pacientes. Os outros 15% apresentaram-se com queixas referentes a tireotoxicose: taquicardia, emagrecimento, tremores de extremidades. Nesse estudo o achado de nódulos únicos palpáveis foi de 82,7%. A presença de hipertireoidismo bioquímico foi constatada em 73,5% dos pacientes, definido pela supressão do TSH.

A cintilografia com  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  ou  $^{99}\text{Tc}$  caracteriza bem os nódulos autônomos. A presença de uma área hiperfuncionante com supressão de todo o resto de tecido tireoidiano é característica dos nódulos autônomos solitários. Já os bócios multinodulares tipicamente aparecem com áreas alternadas de aumento e diminuição da função. A captação do iodo nessas condições geralmente é normal (MEIER, KAPLAN, 2001).

A eficácia do tratamento com IPE em nódulos autônomos tem sido observada por vários estudiosos. GOLETTI & COLABORADORES, 1992, estudaram 25 pacientes, 10 com nódulos tóxicos e 15 com nódulos pré-tóxicos, por três meses e verificaram diminuição do volume do nódulo e melhora clínica e bioquímica do hipertireoidismo. A reativação do tecido tireoideano extra-nodular ocorreu em 64% dos casos e o volume de etanol injetado por volume do nódulo foi 1 a 2,8ml em nódulos pequenos (<15ml) e 0,5 a 1ml em nódulos maiores ou iguais a 15ml. MAZZEO, 1993, ao estudar 32 pacientes, 25 com nódulos pré-tóxicos e 7 com nódulos tóxicos tratados com IPE, encontrou 81% de cura completa.

Outro estudo avaliou 20 pacientes com nódulos únicos após 3, 6 e 12 meses do tratamento com IPE. Houve diminuição do volume e normalização dos níveis hormonais já no terceiro mês, com melhora dos padrões cintilográficos, sem recorrência até os 12 meses em que se acompanhou o paciente (PAPINI, 1993).ÖZDEMIR e colaboradores, 1994, encontraram resultados semelhantes com 16 pacientes estudados.

Em um seguimento, por 4 anos de 101 pacientes com nódulos tóxicos tratados com IPE, LIVRAGHI e colaboradores, 1994 dividiram esses nódulos em tóxicos (72), pré-tóxicos (19) e estáveis (10), estes com níveis de TSH normais no início do

tratamento, mas com evidência de nódulo tóxico na cintilografia. Os resultados também foram divididos em três: cura completa ( melhora dos sinais clínicos com normalização dos níveis hormonais e padrão cintilográfico), 49 pacientes (48,5%), cura parcial (melhora dos sinais clínicos e normalização dos níveis hormonais, mas com persistência do nódulo à cintilografia), 34 pacientes ( 33,6%) e remissão hormonal (melhora dos sinais clínicos e níveis hormonais, mas com TSH ainda indetectável e sem alterações cintilográficas significativas), 8 pacientes (7,9%). A diminuição do volume dos nódulos também foi maior naqueles em que houve cura completa: 16,7% do volume inicial, em contraste com 24,5% do volume inicial quando foi observada cura parcial e 26,6% em remissão hormonal. Não houve recorrência dos nódulos durante o período de observação. Outro fato a ser salientado é que o volume do nódulo foi um fator importante de resposta ao tratamento, isto é, nódulos com até 10ml obtiveram cura completa, já nódulos com mais de 40ml raramente obtiveram esse resultado (LIVRAGHI et al,1994).

Outro estudo confirmou a teoria de que os nódulos maiores tem pior resposta à IPE, através da observação de 31 pacientes com nódulos autônomos: aqueles que tinham nódulos com volume menor que 13ml obtiveram melhora dos padrões laboratoriais, clínicos e cintilográficos, com um ciclo de tratamento ou com repetição do tratamento seis meses após. Já os pacientes com nódulos maiores não obtiveram melhora mesmo após dois ciclos de tratamento (DI LELIO et al, 1994).

Em 1997, MONZANI e colaboradores estudaram 117 pacientes, 77 com adenomas tóxicos e 44 com adenomas pré-tóxicos e observaram a cura completa em todos os adenomas pré-tóxicos e 77,9% dos tóxicos, sendo que cura parcial ocorreu em 7 casos (9,1%), e falha do tratamento em 10 pacientes (13%). A ocorrência de múltiplos nódulos teve a mesma eficácia de tratamento que os nódulos únicos e, novamente, o que determinou a melhora ou não dos nódulos foi o volume maior que 40ml. Os pacientes foram acompanhados por cinco anos e nesse período não houve recorrência (MONZANI et al, 1997).

Em um grande estudo multicêntrico com 429 pacientes, 242 (56,4%) com adenomas tóxicos e 187 (43,5%) com adenomas pré-tóxicos, o sucesso do tratamento

foi atingido em 66,5% dos adenomas tóxicos e 83,4% dos adenomas pré-tóxicos, após 12 meses de acompanhamento. Os nódulos que responderam menos favoravelmente foram aqueles com volume maior que 15ml e o total de etanol administrado foi de 1,5ml por ml de nódulo (LIPPI et al, 1996)

Após seguimento de oito anos de 132 pacientes, 85 com nódulos tóxicos e 47 com nódulos pré-tóxicos, tratados com IPE, MONZANI e colaboradores concluíram que esta é uma técnica efetiva de tratamento, pois todos os pacientes com nódulos pré-tóxicos obtiveram cura assim como 70,6% dos pacientes com nódulos tóxicos, sendo que cura parcial ocorreu em 12,9% dos casos e falência em 16,5% , sem recorrência significativa durante esse período (MONZANI et al, 1998).

DEL PRETE & COL, 2001, trataram com IPE 34 pacientes com nódulos autônomos com mais de 40ml de volume (intervalo de 41 a 180ml). Cada paciente necessitou de uma dose média de 20 a 125ml de etanol, em uma a 11 sessões. Houve uma redução de volume maior que 50% em todos os nódulos e apenas quatro dos 34 pacientes foram refratários ao tratamento. Não houve recorrência em um seguimento de 36 meses (DEL PRETE et al, 2001).

Alguns autores sugerem a utilização do POWER DOPPLER, uma técnica de ultra-som que detecta a presença de fluxo até mesmo em pequenos vasos, para melhorar a eficácia da IPE. O procedimento visa guiar a injeção aos vasos aferentes principais dos nódulos e monitorizar a difusão e os efeitos do etanol sobre a vascularização nodular. Em um estudo com 14 pacientes com nódulos pré-tóxicos e 8 pacientes com nódulos tóxicos, houve cura completa em todos os pacientes com nódulos pré-tóxicos e em 6 dos 8 pacientes com nódulos tóxicos. Houve uma redução progressiva do fluxo sanguíneo intra-nodular ao POWER DOPPLER, até extinção após três a 12 meses, com presença apenas de pequenas manchas vasculares peri-lesionais (CERBONE et al, 1999). Outro estudo com 32 pacientes demonstrou resultados semelhantes com melhora de todos os adenomas pré-tóxicos e de 13 dos 15 pacientes com adenomas tóxicos (SPIEZIA et al, 2000).

#### 1.4.5.2 – Tratamento de Nódulos Tireoidianos Atóxicos (Não Autônomos) com IPE

Nódulos tireoidianos sólidos e sem captação cintilográfica (frios) eram normalmente submetidos à cirurgia, no passado. Porém, apenas 5% desses nódulos eram malignos. Com o uso da PAAF para afastar malignidade, tais nódulos passaram a ser somente observados ou tratados com doses supressivas de levotiroxina, que em muitos estudos não se mostrou eficaz. A IPE aparece como uma ferramenta importante de tratamento principalmente para aqueles pacientes com sintomas de desconforto devido à pressão pelo nódulo, assim como aqueles com queixas estéticas ocasionadas pelo nódulo (BENNEDBAEK & HEGEDÜS, 1997).

GOLETTI e colaboradores trataram 31 pacientes com nódulos sólidos frios com IPE e observaram diminuição do volume do nódulo em 85,5% (GOLETTI et al, 1993). O mesmo grupo publicou em 1994 resultados de 20 pacientes com nódulos frios tratados com IPE e a média de diminuição do tamanho dos nódulos foi de 84,5% (GOLETTI et al, 1994).

Alguns autores compararam a eficácia da IPE associada à levotiroxina e apenas IPE para tratamento de nódulos sólidos normofuncionantes e benignos. Concluíram que houve diminuição significativa do tamanho dos nódulos em ambos os casos e que não houve diferença significativa entre os dois tipos de tratamento (CARACCIO, 1997).

Em um estudo de 41 pacientes com nódulos sólidos e frios associados a sintomas como desconforto cervical, disfagia, desvio de traquéia ou queixas estéticas, os pacientes foram tratados com IPE numa dose de etanol equivalente a 1ml de etanol/volume do nódulo, divididas em cinco sessões. Houve uma redução significativa do volume dos nódulos após um período de três a seis meses da última sessão (ZINGRILLO et al, 1998).

BENNEDBAEK e HEGEDÜS, 1999 estudaram 60 pacientes com nódulos sólidos frios e submetidos à IPE em uma sessão versus três sessões semanais e concluíram que não houve diferença significativa entre os dois tipos de tratamento. Citaram também que a dor foi o principal efeito colateral do tratamento, principalmente naqueles submetidos a três sessões de escleroterapia (BENNEDBAEK e HEGEDÜS, 1999).

#### 1.4.5.3 – Tratamento dos Nódulos Tireoidianos Císticos ou Mistos com IPE

Aproximadamente 15% a 25% dos nódulos tireoidianos são compostos por material cístico em determinada quantidade e são denominados nódulos mistos (MILLER, et al, 1981; ROJESKI & GHARIB, 1985), e apenas 1% dos nódulos é totalmente cístico (VERDE, 1994). Sua etiologia é controversa. Alguns autores sugerem que sua origem é proveniente de hemorragia e degeneração de um nódulo pré-existente, outros consideram como mecanismos etiológicos retenção cística ou até grandes folículos tireoidianos (YASUDA et al, 1992).

A PAAF nesses casos, além de diagnóstica, foi por muitos anos terapêutica, porém a recidiva era muito freqüente (MILLER et al 1974). A IPE, após a aspiração desses nódulos tem se mostrado eficaz a longo prazo, através da descrição de vários estudos.

YASUDA e colaboradores, 1992, trataram 60 pacientes com lesões mistas e um paciente com lesão cística pura através de aspiração e posterior IPE. Concluíram que em 72,1% dos pacientes a lesão cística praticamente desapareceu ou diminuiu de tamanho; todavia, alguns (8,2%) repetiram o tratamento uma vez ou mais. Em 27,9% dos casos não houve melhora (YATSUDA et al, 1992).

Em um estudo preliminar com 20 pacientes com nódulos císticos randomizados para apenas punção aspirativa e punção aspirativa mais IPE, observou-se que a diminuição do volume do nódulo para 50% do volume original foi significativamente maior nos pacientes tratados com aspiração e IPE. Nesse mesmo estudo, agora prospectivo, com 32 pacientes tratados com aspiração mais IPE, também notou-se uma redução significativa do volume do nódulo após 12 meses do tratamento (VERDE et al, 1994).

Vinte pacientes com cistos tireoidianos puros, refratários à aspiração, foram tratados com IPE. Após 30 dias, somente cinco pacientes tiveram recorrência do nódulo e foram submetidos à segunda IPE. Em seis meses essa diminuição do volume do nódulo persistiu e em 35% dos pacientes os nódulos não foram mais detectados (MONZANI et al, 1993).

ZINGRILLO & COLABORADORES, 1996, estudaram 20 pacientes com nódulos com conteúdo cístico maior que 90%, volume maior do que 10ml e sintomas como desvio de traquéia, refratários à aspiração ou que não conseguiram evacuação do líquido por este ser muito viscoso. Tais pacientes foram tratados com aspiração mais IPE e seis meses após o tratamento observou-se uma diminuição maior que 90% do volume inicial em 85% dos pacientes, entre 50 e 90% do volume inicial em 10% dos pacientes e em 5% dos pacientes não houve diminuição significativa do tamanho do nódulo, apesar da repetição do tratamento por até três injeções. Em 1999, O mesmo grupo observou 43 pacientes nas mesmas condições e constatou uma diminuição de 93% do volume dos nódulos após uma a três sessões de escleroterapia e esta diminuição persistiu por cinco anos (ZINGRILLO et al, 1996)

A IPE após aspiração foi realizada em 98 pacientes com nódulos com conteúdo cístico maior do que 90% associados a sintomas como desconforto cervical e disfagia e/ou desvio de traquéia. Noventa e dois obtiveram diminuição do volume maior que 50% em seis meses e destes, somente seis tiveram recorrência do nódulo após nove anos de observação (DEL PRETE et al, 2002).

Mais recentemente foi realizado um estudo randomizado em 66 pacientes com cistos tireoidianos comparando-se a aspiração seguida de IPE e aspiração seguida de injeção de solução salina. O procedimento poderia ser repetido até três vezes se houvesse recorrência em meses. Houve cura (diminuição do volume do cisto para 1ml) em 82% dos pacientes tratados com etanol e 48% dos pacientes tratados com solução salina, e essa diferença foi significativa (BENNEDBAEK & HEGEDÜS, 2003).

#### 1.4.5.4– ASPECTOS ULTRA-SONOGRÁFICOS APÓS A IPE

As alterações ultra-sonográficas descritas em um estudo com 32 pacientes com nódulos tóxicos submetidos a IPE foram: padrão hipocogênico com calcificações grosseiras e irregulares, e em alguns pacientes (41%) áreas císticas intranodulares, muitas vezes com grande volume ou pequenos cistos com a tendência de desaparecimento durante o tratamento (MAZZEO, 1993). LIPPI e colaboradores, 1996, também descreveram padrão hipocogênico ao ultra-som após a IPE.

#### 1.4.5.5 - Aspectos Citológicos Após IPE

Nenhum estudo dedicou-se a descrever e comparar exclusivamente as alterações citológicas, a curto ou longo prazo, decorrentes do tratamento com escleroterapia com etanol. Alguns estudos incluem em seu protocolo uma avaliação citológica pós-etanol, como GOLETTI e colaboradores, 1992, quando estudaram 25 pacientes com nódulos tóxicos submetidos a IPE. A PAAF foi repetida três meses após e notou-se a presença de tecido fibroso e, em alguns casos, calcificação.

Em um estudo com 20 pacientes com nódulos tóxicos submetidos à IPE, a citologia foi repetida três meses após e nenhum espécime foi considerado maligno ou suspeito. As lâminas apresentaram um material denso e homogêneo, com escassas células foliculares e ausência de linfócitos (PAPINI, 1993).

LIPPI e colaboradores, 1996, em seu estudo muticêntrico, realizaram novo estudo citológico após 12 meses da IPE com 179 pacientes, demonstrando um material denso e homogêneo, com raras células foliculares, o que indica necrose coagulativa (LIPPI et al, 1996).

Os autores de um estudo com 20 pacientes com nódulos mistos (90% císticos) realizaram nova PAAF do componente sólido de 10 pacientes com nódulo residual. Não houve casos de malignidade ou suspeita de malignidade. Foram encontrados histiócitos e células polinucleares associados a colóide na maioria das espécimes (ZINGRILLO, 1999).

ZINGRILLO et al, 1998, estudando a diminuição do volume de 41 pacientes com nódulos sólidos normofuncionantes tratados com IPE, relataram que na PAAF pós-tratamento, observaram-se em 77,5% células tireoidianas residuais benignas e, em 22,5%, células foliculares necróticas, restos celulares, folículos eosinofílicos e sangue.

Um estudo citou as características histológicas de 13 nódulos de tireóide em que foi realizada a IPE, mas que após foram submetidos à cirurgia por falência do tratamento, suspeita de malignidade ou sintomas compressivos. Os diagnósticos histológicos foram nódulos hiperplásicos ou adenomatosos em 12 casos e carcinoma



papilífero de tireóide em um caso. Houve dois casos de aumento nuclear adjacente a áreas necróticas, que foram considerados reacionais (MONZANI et al, 2000).

## 2 OBJETIVOS

A injeção percutânea de etanol já é estabelecida como um procedimento eficaz para o tratamento dos nódulos tireoidianos benignos, porém há poucos dados na literatura sobre as alterações citológicas que ocorrem nesses nódulos após tal procedimento. Portanto, nossos objetivos foram:

1. Avaliar a evolução clínica e ultra-sonográfica de pacientes que já foram submetidos à injeção percutânea de etanol guiada pela ecografia, no Hospital das Clínicas de Curitiba, pelo menos seis meses após o tratamento.
2. Avaliar e comparar a citologia dos nódulos tireoidianos pré e pós-tratamento com etanol através de punção aspirativa por agulha fina de tireóide (PAAF), guiada por ultra-sonografia.

### **3 PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 PACIENTES**

Foram selecionados 39 pacientes com nódulos tireoidianos sólidos, císticos ou sólido-císticos, sem disfunção tireoidiana ou hiperfuncionantes (autônomos), que já haviam realizado tratamento com injeção percutânea de etanol (IPE) guiada pela ultra-sonografia no ambulatório de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de 1999 a 2002. Dos pacientes selecionados, 22 tinham nódulos sólidos, 15, sólido-císticos e dois císticos. Com relação à função tireoidiana, 30 pacientes eram eutireoideos e nove tinham TSH supresso, ou seja, eram hipertireoideos.

#### **3.2 MÉTODOS**

##### **3.2.1 – Considerações Gerais**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e realizado de acordo com as normas para trabalhos e teses dessa entidade.

Os pacientes foram contatados por telefone e chamados ao ambulatório para uma reavaliação de seus nódulos após o tratamento. A partir daí foram submetidos a uma avaliação clínica, ultra-sonográfica, punção aspirativa do nódulo e exames laboratoriais. A cintilografia foi realizada apenas nos pacientes que tinham nódulos autônomos. Em 20 pacientes foi possível a comparação da citologia pré e pós-tratamento com IPE.

##### **3.2.2 – Avaliação Clínica**

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador, com relação a queixas referentes ao aparecimento do nódulo tireoidiano antes do tratamento e resolução ou não após o tratamento. Foram avaliados o tempo de evolução do nódulo,

a presença de sintomas compressivos ou de disfunção glandular e história de tratamentos anteriores. Após o tratamento com IPE o nódulo foi reavaliado com relação à evolução do nódulo observada pelo paciente, presença de sintomas e palpação da tireóide (anexo 1).

### 3.2.3 – Avaliação Ultra-Sonográfica

As ultra-sonografias foram realizadas pelo mesmo examinador com aparelho da marca Sonoline da Siemens, com transdutor linear de alta frequência de 7,5 MHz.

Os diâmetros longitudinal (L), transversal (T) e ântero-posterior (AP) do nódulo foram medidos, sendo que a variação da resolução do método foi de 0,3 para cada um dos diâmetros aferidos. Com tais valores, o volume do nódulo foi calculado através da fórmula elipsóide:  $V = L \times T \times AP \times 0,52$ , com o resultado expresso em ml.

O exame ultra-sonográfico foi realizado na fase inicial, ou seja, antes do tratamento com IPE, na fase logo após a IPE (3 a 6 meses após) – estes dados foram obtidos do prontuário do paciente. A fase atual, realizada por este examinador, avaliou o aspecto do nódulo alguns momentos antes da PAAF. O tempo entre este exame e a IPE variou em média 18,8 meses. Foram avaliados o tamanho do nódulo, a localização, a textura, ecogenicidade, presença de halo hipoecogênico ou calcificações, conteúdo líquido (Anexo 2).

### 3.2.4 – Exames Complementares

#### 3.2.4.1 – Exames laboratoriais de função tireoidiana

##### a) Dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH)

O TSH sérico foi determinado pelo método de quimioluminescência, com sensibilidade de 0,002 mU/l, cujos valores de referência para normalidade foram de 0,4 a 4,0 mU/l.

##### b) Dosagem de triiodotironina (T3)

O T3 sérico foi determinado pelo método de quimioluminescência, com sensibilidade de 35 ng/ml. Os valores de referência para a normalidade foram de 70 a 170 ng/ml.

c) Dosagem de tiroxina livre (T4livre)

Foi determinado pelo método de quimioluminescência, com sensibilidade de 0,15 ng/dl e valores de referência para a normalidade de 0,8 a 1,9 ng/dl.

#### 3.2.4.2 - Cintilografia de tireóide

Os nove exames cintilográficos dos pacientes com nódulos autônomos foram realizados pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da UFPR, utilizando um cintilador retilíneo PHO DOT com cristal de três polegadas, sendo que a dose para o exame foi de 100  $\mu$ Ci de I131 administrada via oral. O colimador utilizado para a captação foi de 61 furos. Os valores de referência foram 5 a 15% para captação realizada em duas horas e 15 a 30% para captação realizada em 24 horas. Se o nódulo captasse mais que o tecido tireoidiano ao redor ou fizesse supressão do mesmo, era diagnosticado como persistência da autonomia do nódulo.

Os resultados foram divididos em três classes: cura completa (melhora dos sinais clínicos, níveis hormonais e padrão cintilográfico); cura parcial (melhora dos sinais clínicos e hormonais, mas com persistência da detecção do nódulo à cintilografia) e remissão hormonal (melhora dos sinais clínicos e níveis hormonais, mas com TSH ainda indetectável e sem alterações cintilográficas significativas).

#### 3.2.5 – Punção Aspirativa de Tiróide (Paaf) Guiada por Ultra-Sonografia

Após avaliação e caracterização ecográficas foram realizadas as PAAF's guiadas por ultra-sonografia.

##### 3.2.5.1 – Material utilizado

1. Seringas plásticas descartáveis de 10ml.

2. Agulhas descartáveis para seringas de calibre 23 G1 (Gauge ou G determina o calibre da agulha e 23 corresponde ao diâmetro externo de 0,6mm. O número 1 é referente a uma polegada ou 2,5cm de comprimento da agulha).
3. Aparelho de ultra-sonografia com transdutor de 7,5MHz.
4. Lâminas de vidro para realização do esfregaço com o material aspirado do nódulo
5. Luvas látex para proteção do examinador e do paciente.
6. Algodão e álcool a 70% para anti-sepsia.
7. Coxim em pano para hiperextensão da região cervical do paciente.

#### 3.2.5.2 – Procedimento

As punções foram realizadas ambulatorialmente. O paciente era inicialmente colocado em decúbito dorsal, o mais confortável possível. Provocava-se uma hiperextensão do pescoço, obtida com a colocação de coxim debaixo dos ombros do paciente. Nessa posição solicitava-se ao paciente que permanecesse em repouso durante o procedimento, a fim de evitar movimentos do pescoço e dificuldades para o procedimento proposto. Realizava-se anti-sepsia com algodão embebido em álcool 70%. Adaptava-se a agulha de 23 G1 à seringa. O médico que puncionava localizava-se ao lado do nódulo e o auxiliar com o transdutor posicionava-se oposto ao nódulo. Após a localização do nódulo, introduzia-se a agulha em direção ao nódulo (figura 1), que era claramente identificada como um risco brilhante no monitor (figura 2). Quando a agulha atingia o nódulo era aplicada pressão negativa de 1 a 2ml na seringa com a mão direita, enquanto que a mão esquerda girava a seringa duas a três vezes (figura 3). Essa técnica permite o corte do tecido tireoidiano pela agulha, obtendo-se assim grande quantidade de material celular. Após a observação de material aspirado suficiente na base da agulha retirava-se a seringa. Realizava-se aplicação de algodão embebido em álcool no local da punção. A agulha era desconectada da seringa e aspirava-se ar no interior da mesma; adaptava-se novamente a agulha na seringa e posicionava-se a agulha com biseo para baixo, quase encostada na lâmina de vidro. Pressionava-se

então o êmbolo da seringa, fazendo-se pressão positiva no interior da mesma e forçando a saída de material da agulha sobre a lâmina, o suficiente para a realização do esfregaço (Camargo,2004). Com mais material na agulha, repetia-se o procedimento para a confecção de outras lâminas. Com o material sobre a lâmina, encostava-se outra lâmina sobre a que continha o material e deslizava-se uma sobre a outra, resultando no esfregaço. Essa punção era repetida e o material obtido era encaminhado para o Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas, para coloração e posterior avaliação microscópica.

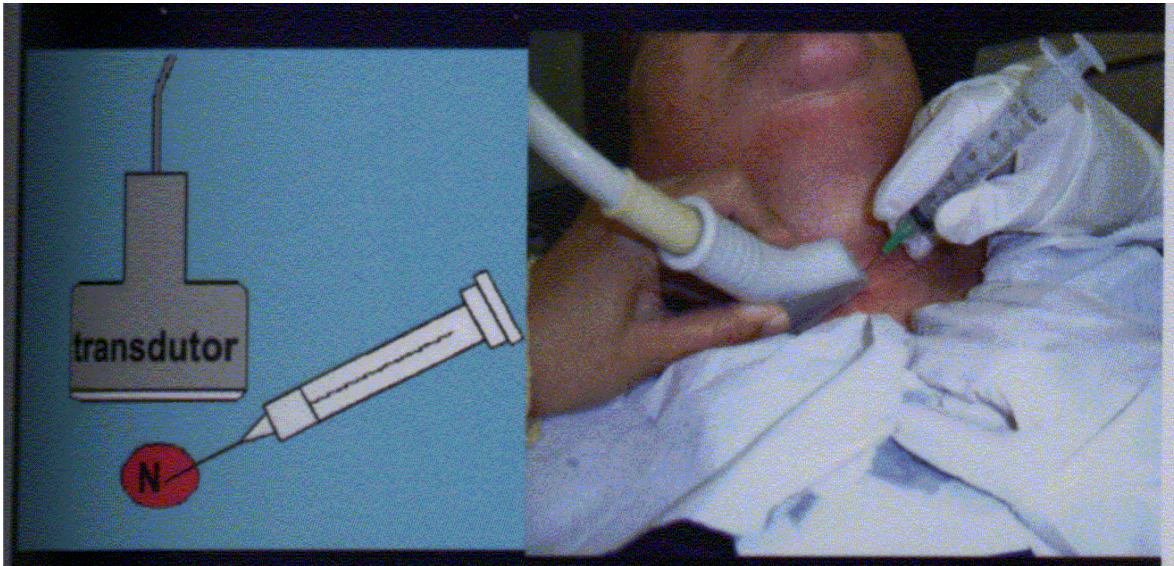


FIGURA 1: Introdução da agulha com auxílio do monitor.(Camargo, RYA, 2004)



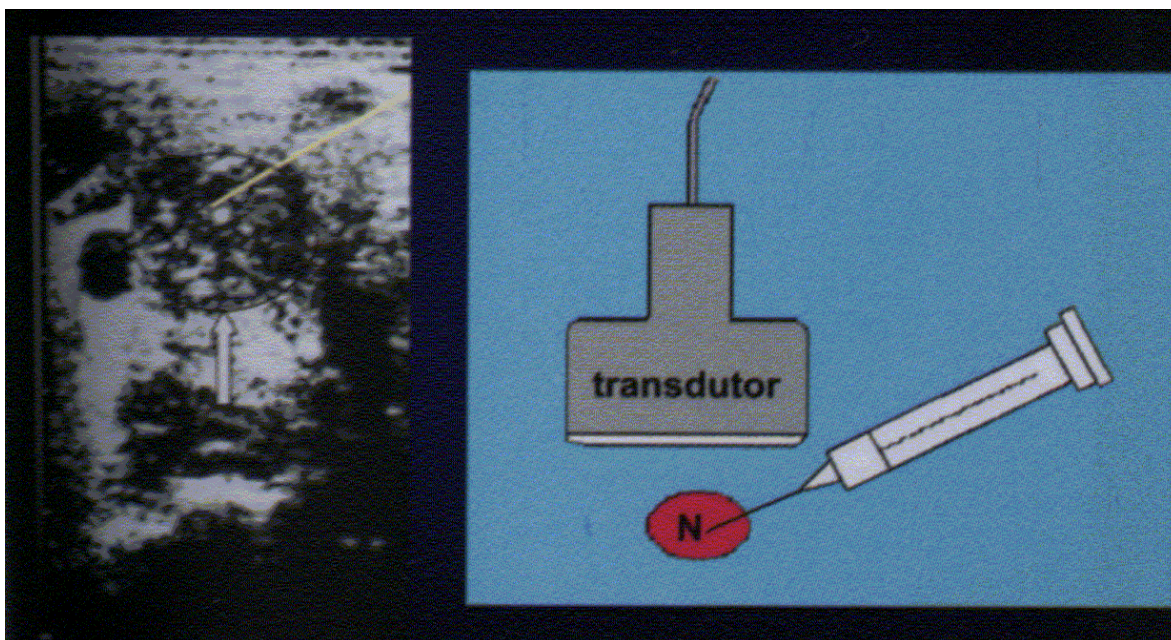


FIGURA 2: Localização da agulha no nódulo. (Camargo, RYA, 2004)

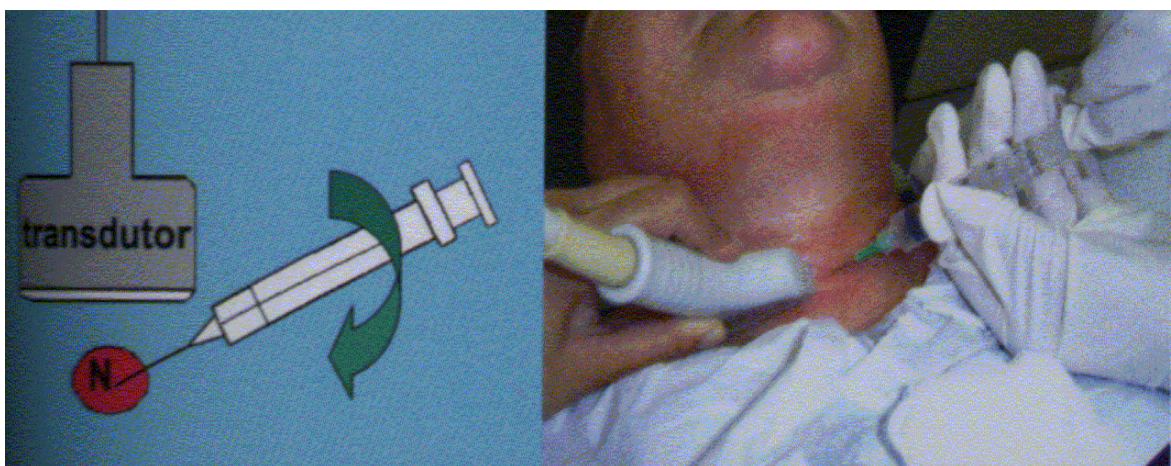


FIGURA 3: Obtenção do material. (Camargo, RYA, 2004)



### 3.2.6 - Avaliação Citopatológica

#### 3.2.6.1 – Coloração da lâmina

As lâminas a seco foram coradas pela técnica de May- Grünwald-Giemsa. Essa coloração fornece melhores detalhes do citoplasma e do colóide, enquanto que a coloração pelo Papanicolau fornece com maior clareza os detalhes do núcleo. Optou-se pela técnica de May-Grünwald-Giemsa, em função de experiência do citopatologista com a mesma.

#### 3.2.6.2 – Avaliação da lâmina

As lâminas foram avaliadas detalhadamente, de acordo com os padrões descritos a seguir. Após, essa avaliação foram comparadas, com as lâminas procedentes do diagnóstico prévio ao tratamento com IPE. Em 19 pacientes não foi possível fazer esse tipo de comparação, por motivo técnico. Os padrões levados em consideração foram os seguintes:

- A) Celularidade: a quantidade de células presente nos espécimes era caracterizada como acelular, hipercelular, padrões normais e hipocelular.
- B) Arranjo celular: o tipo de arranjo em que as células estavam dispostas foi classificado como isolado, ninhos, lençóis e microfolículos. Células em arranjo de lençóis de monocamada são sugestivas de lesão contendo macrofolículos (lesões benignas hiperplásicas) ou papilas (câncer papilífero); células com arranjo em pequenos anéis (pseudofolículos) são sugestivas de lesões hiperplásicas ou neoplásicas com estrutura microfolicular. Fragmentos papilíferos, típicos de câncer folicular têm um eixo conectivo, enquanto que fragmentos pseudopapilíferos, sem um eixo conectivo, sugerem lesão hiperplásica benigna (BELFIORE, LA ROSA, 2001).
- C) Padrão celular: o padrão de disposição das células na lâmina foi classificado como folicular típico, folicular atípico, oxifílico típico, oxifílico atípico:
- D) Anisocitose, substância colóide, macrófagos, tecido fibroconjuntivo, linfócitos, necrose e aumento celular: a caracterização de tais dados foi baseada na

presença e quantidade destas alterações na lâmina: ausente, discreta, moderada e acentuada.

As características celulares relevantes para o diagnóstico incluem o tamanho da célula, a forma e os detalhes citoplasmáticos e nucleares. A célula folicular normal tem um núcleo redondo e uniforme. Núcleo aumentado com alterações na sua forma sugere lesão neoplásica. Núcleos bipolares sugerem câncer medular, enquanto que núcleos em forma de eixo são compatíveis tanto com câncer medular como anaplásico. Pleomorfismo nuclear também é sugestivo de lesão neoplásica, enquanto que lesões hiperplásicas nodulares, especialmente de bócio dishormonogênicos, também podem ser altamente pleomórficas. Células de Hürtle são caracterizadas por núcleos vesiculares com nucléolos proeminentes e um citoplasma grande com grânulos metacromáticos (BELFIORE, LA ROSA, 2001).

#### 3.2.6.3 – Diagnóstico

Após a análise da lâmina, os espécimes foram classificados e comparados de acordo com o diagnóstico de normal, bócio colóide, cisto, padrão folicular, inconclusivo.

O aspirado celular normal contém folículos que podem ser vistos em corte transversal como colóide central circundado por células. O bócio nodular ou bócio colóide é caracterizado por colóide e células foliculares benignas. Dependendo do estágio do bócio, o colóide pode ser escasso ou abundante. Alterações degenerativas como hemorragia, fibrose ou calcificação, podem ser notadas. O diagnóstico torna-se mais difícil quando se observa no nódulo colóide uma estrutura microfolicular em proporção variada (bócio adenomatoso), que é comum em adenomas foliculares. Pode haver alterações das células foliculares como nucléolos proeminentes, citoplasma vacuolado ou hemossiderina fagocitada. Histiócitos, linfócitos e células gigantes podem ser encontrados, assim como fragmentos de cálcio e células estromais, dependendo do estágio do bócio e do grau das alterações secundárias (BELFIORE, LA ROSA, 2001).

Na neoplasia folicular, o colóide apresenta-se caracteristicamente escasso ou ausente e componente celular abundante, arranjados em microfóliculos. Os núcleos

são uniformes com nucléolo proeminente, mas podem ter estrutura sólida ou trabecular. Alterações císticas degenerativas são freqüentes. A presença de anisonucleose com nucléolos proeminentes, sobreposição nuclear e mitoses ocasionais tornam o diagnóstico de câncer folicular altamente suspeito, porém adenomas atípicos podem ter características semelhantes. O diagnóstico definitivo de carcinoma folicular só pode ser feito com exame histológico, visto que é necessária a presença de invasão vascular e/ou capsular (BELFIORE, LA ROSA, 2001).

Os dois pacientes em que o diagnóstico citológico após o tratamento com IPE foi caracterizado como padrão folicular foram encaminhados para tratamento cirúrgico e o diagnóstico anátomo-patológico após a cirurgia em ambos foi de bócio adenomatoso.

O carcinoma papilífero é caracterizado pela presença de colóide escasso ou ausente, corpos de psamoma e presença de células gigantes. O material celular é rico e arranjado em lençóis de monocamada ou fragmentos papilíferos. As características nucleares típicas são núcleos em caco de vidro, inclusões nucleares e chanfraduras (BELFIORE, LA ROSA, 2001).

### 3.3 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a confrontação do volume nodular antes e após o tratamento foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparação entre momentos associados. As características da lâmina como celularidade, arranjo celular, padrão celular, e presença de anisocitose, substância colóide, macrófagos, tecido fibroconjuntivo linfócitos, necrose e aumento celular, também foram comparadas através do teste não paramétrico de Wilcoxon.

O diagnóstico anátomo-patológico prévio e atual foi avaliado pelo teste do Qui-quadrado. Quando houve a necessidade de restringir categorias a apenas duas, foi usado o teste de Mac Nemar. Finalmente, para descrição de outras variáveis de interesse foram calculadas medidas estatísticas, resumo como média, mínimo, máximo e desvio padrão, além de freqüências e percentuais.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 – DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Foram estudados 39 pacientes que já haviam realizado tratamento com IPE, anteriormente (período de tempo descrito a seguir).

#### 4.1.1 – Idade

Dos 39 pacientes estudados, a média de idade foi  $44,02 \pm 14,7$  anos, com uma mediana de 42 anos. A idade mínima foi de 18 anos e a máxima foi de 76 anos.

#### 4.1.2 – Sexo

Dos 39 pacientes estudados, 37 (94,9%) eram mulheres e somente dois (5,1%) eram homens, evidenciando uma clara prevalência do sexo feminino sobre o masculino, como demonstra a literatura (MAZAFERRI, 1993).

#### 4.1.3 – Tempo entre o tratamento e a análise atual

A média de tempo entre a última IPE e o momento da avaliação atual variou em média  $18,8$  meses  $\pm 11,7$  meses e mediana de 17 meses. Portanto, o menor intervalo de tempo entre a última IPE e avaliação do nódulo foi de seis meses.

### 4.2 - ASPECTOS DE ANAMNESE E EXAME FÍSICO ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO CO IPE

#### 4.2.1– História do nódulo

A média de tempo de diagnóstico do nódulo antes que se iniciasse o tratamento foi de 6,5 anos,  $\pm 10,0$  anos e mediana de 2,0 anos. Dois pacientes não haviam notado o nódulo, isto é, foi um achado ocasional de ultra-sonografia e um paciente, com 76 anos de idade, afirmou que notou o nódulo 50 anos antes do tratamento.

A grande maioria, ou seja, 36 pacientes (92,3%) notaram diminuição do tamanho do nódulo após o tratamento com IPE. Uma paciente referiu aumento do tamanho do nódulo e outras duas não notaram alteração subjetiva quanto ao volume do nódulo antes e depois do tratamento com IPE.

#### 4.2.2 - Presença de sintomas subjetivos de compressão cervical

Com relação à presença de sintomas ditos compressivos ou locais, como desconforto cervical, dispnéia, disfonia ou tosse, 15 pacientes (38,4%) afirmaram a presença de um ou mais sintomas antes do tratamento, enquanto 24 pacientes (61,5%) negaram a existência de qualquer sintoma.

Das pacientes que referiram a presença de sintomas antes do tratamento, apenas uma afirmou que eles persistiram mesmo após o tratamento.

#### 4.2.3 - Presença de sintomas subjetivos de hiperfunção glandular e história de tratamentos anteriores ao tratamento com IPE

Apenas seis pacientes (15,3%) relataram sintomas de hiperfunção glandular, como emagrecimento, cansaço, taquicardia, tremores ou sudorese. Onze pacientes com nódulos normofuncionantes já haviam realizado ou estavam em tratamento com doses supressivas de levotiroxina antes do tratamento com IPE. Quatro pacientes com nódulos tóxicos estavam em tratamento com drogas anti-tireoideanas (metimazol ou propiltiouracil) no momento do início do tratamento com IPE ou já haviam realizado esse tipo de tratamento.

#### 4.3 – Aspectos funcionais dos nódulos tireoidianos antes e depois do tratamento com IPE

Apresentaram-se com nódulos normofuncionantes antes do tratamento 76,9% dos pacientes e 23,0% apresentaram-se com nódulos tóxicos.

Os pacientes com nódulos normofuncionantes antes do tratamento mantiveram a função normal até o final do tratamento. Já os pacientes com nódulos tóxicos estão

descritos nas tabelas 1 e 2, com relação aos exames laboratoriais (TSH, T3 e T4 livre) e cintilografia antes e após o tratamento com IPE.

**TABELA 1: EXAMES LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM NÓDULOS TÓXICOS**

Paciente	TSH (mU/l)		T <sub>3</sub> (ng/dl)		T <sub>4</sub> livre (mg/dl)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1(2)*	0,004	0,16	60,94	78,71	1,04	1,17
2 (3)	0.01	<0,01	362	112,4	2,11	1,76
3 (7)	0,001	2,88	NA	80,85	2,22	0,89
4(17)*	0,5	0,5	NA	84,7	1,22	1,2
5 (18)*	0,59	0,32	NA	116,65	1,19	1,17
6 (25)*	1,96	0,01	NA	122	0,81	1,21
7 (30)	<0,01	0,58	139,32	128,43	0,85	0,92
8 (31)	0,01	0,359	250,68	125,93	2,15	0,98
9 (36)*	0,42	0,79	40	NA	0,54	1,4

\*Pacientes em uso de drogas anti-tireoidianas no momento do exame inicial (pré-tratamento) e sem drogas anti-tireoidianas pós-tratamento.

NA = não avaliado

\*Valores normais: TSH: 0,4 a 4,0 mU/l.

T3: 70 a 170 ng/ml.

T4 livre: 0,8 a 1,9 ng/dl

**TABELA 2: CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE DOS PACIENTES COM NÓDULOS TÓXICOS**

<b>Paciente</b>	<b>Cintilografia antes</b>	<b>Cintilografia após</b>
1	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo
2	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo
3	Supressão de lobo esquerdo Captação região do nódulo	Supressão de lobo esquerdo Captação região do nódulo
4	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo	Normal
5	Captação maior região do nódulo	Captação maior região do nódulo
6	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo
7	Supressão de lobo esquerdo Captação região do nódulo	Normal
8	Supressão de lobo direito Captação região do nódulo	Normal
9	Supressão de lobo esquerdo Captação região do nódulo	Supressão de lobo esquerdo, captação região do nódulo

\*Não houve uso de drogas anti-tireoideanas no momento da cintilografia.

Todos os pacientes normalizaram seus níveis séricos de T3 e T4 livre (Tabela 3 e 4), porém 3 dos 9 pacientes (33,3%) mantiveram-se com o TSH suprimido e com o padrão cintilográfico alterado (pacientes 1, 2 e 6). Três pacientes (33,3%) obtiveram cura completa, com normalização do padrão cintilográfico e da função tireoidiana (pacientes 4, 7 e 8). A cura parcial (restabelecimento da função tireoidiana, sem melhora do padrão cintilográfico) foi observada em 33,3% dos pacientes (pacientes 3, 5 e 9).

#### 4.4 – Aspectos ultra-sonográficos antes e depois do tratamento com IPE

##### 4.4.1 – Presença de outros nódulos antes do tratamento com IPE

Foram 13 nódulos (33,4%) tratados com IPE qualificados como dominantes (maiores) em bócios multinodulares e em 26 pacientes os nódulos eram únicos (66,6%).

#### 4.4.2 – Características de textura dos nódulos antes e depois do tratamento

Antes do tratamento com IPE, 64% dos nódulos (25 nódulos) apresentaram-se com textura (aspecto) homogênea à ultra-sonografia, isto é, ecogenicidade bem definida como hiperecogênica, hipoecogênica ou isoecogênica. Somente 35,8% (14 nódulos) apresentaram-se heterogêneos à ultra-sonografia, isto é, ecogenicidade variável, com presença de dois ou mais aspectos ecogênicos mesclados em um mesmo nódulo.

Após o tratamento notou-se aspecto homogêneo em 15 pacientes (38,4%) e heterogêneo em 24 pacientes (61,5%) (Tabela 3). Comparando os padrões homogêneos e heterogêneos (antes e depois), pode-se constatar uma diferença significativa, através da aplicação do teste Qui-quadrado ( $p$ -valor = 0,0235). Isto quer dizer que houve um aumento da heterogeneidade do nódulo após o tratamento (61,5% x 35,9%).

**TABELA 3: TEXTURA DOS NÓDULOS**

	Antes Homogênea / Heterogênea		Após Homogênea / Heterogênea		TOTAL
Nº pacientes	25	14	15	24	39
%	64,1	35,8	38,4	61,5	100

$p = 0,0235$

#### 4.4.3 – Consistência dos nódulos

Com relação à consistência, os nódulos foram classificados em sólidos (normo ou hiperecogênicos), sólido-císticos (heterogêneos) e puramente císticos (hipoecogênicos) conforme características ecográficas pertinentes (HEGEDÜS, 2001). A maioria dos nódulos ( $n = 22$ ) (56,4%) era sólido, ( $n=15$ ) 38,5% dos nódulos eram mistos (sólido-císticos) e apenas ( $n=2$ ) 5% eram cistos puros.

#### 4.4.4 - Volume dos nódulos

Houve uma alteração significativa do volume do nódulo pré-tratamento quando comparado com o volume 3 a 6 meses após IPE ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 7). Não houve



diferença significativa no volume do nódulo 3 a 6 meses após, quando comparado ao volume no momento do estudo ( $p = 0,094$ ), o que demonstra que houve manutenção da redução do tamanho do nódulo durante este período (Tabela 4).

**TABELA 4: VARIAÇÃO DO VOLUME DOS NÓDULOS**

TAMANHO	N	Média	Mínimo	Máximo	D.P.
Pré-tratamento	39	13,36	0,72	63,8	12,16
Logo após	39	4,11	0,31	13,5	2,99
Atual	39	5,32	0	26,16	5,06

#### 4.5 – Características do tratamento realizado com IPE

##### 4.5.1 – Volume aspirado dos nódulos císticos

Dos 17 pacientes com nódulos inicialmente císticos ou sólido-císticos, 14 tinham quantidade de líquido suficiente para que fosse aspirado em uma ou mais sessões. O volume médio total aspirado foi de 14,57 ml, com desvio padrão de 31,18 ml (4,8 ml por sessão). O volume máximo aspirado foi 122 ml (volume total aspirado do nódulo), de um nódulo com volume inicial de 63,8 ml, que teve uma redução significativa após quatro sessões de escleroterapia em que foram injetados 35ml de etanol.

##### 4.5.2 – Número de sessões de escleroterapia realizadas com IPE

O número de sessões realizadas variou em uma média 3,02, com desvio padrão de 2,29 e mediana de 3. Era injetado até 1/3 do volume do nódulo, dependendo da tolerância do paciente, até ter sido injetado quantidade de etanol equivalente ao volume total do nódulo ou até conseguir uma redução de 50% ou mais do volume do nódulo

##### 4.5.3 Volume de etanol injetado

O volume de etanol injetado variou em média 6,38 ml, com desvio padrão de 7,04 ml e mediana de 4ml.

#### 4.6– Aspecto citológico dos nódulos antes e depois do tratamento

##### 4.6.1 – Diagnóstico citológico da lâmina

O diagnóstico citológico da lâmina antes e após o tratamento está demonstrado na figura 1. Não foi observada alteração significativa entre o diagnóstico citológico prévio e o diagnóstico atual ( $p=0,92$ ).

Por outro lado, se restringirmos as categorias apenas aos diagnósticos de bócio ou normalidade, encontraremos uma diferença significativa entre as PAAFs antes e depois do tratamento ( $p=0,0013$ ), o que indica que houve redução da frequência de pacientes com diagnóstico de bócio e aumento da frequência de pacientes com resultado normal.

Se essa mesma restrição for aplicada aos casos de bócio e inconclusivos antes e depois e se for usado o mesmo teste, observa-se um p-valor de 0,045, que é significativo, apesar de não ser tão alto como no caso anterior.

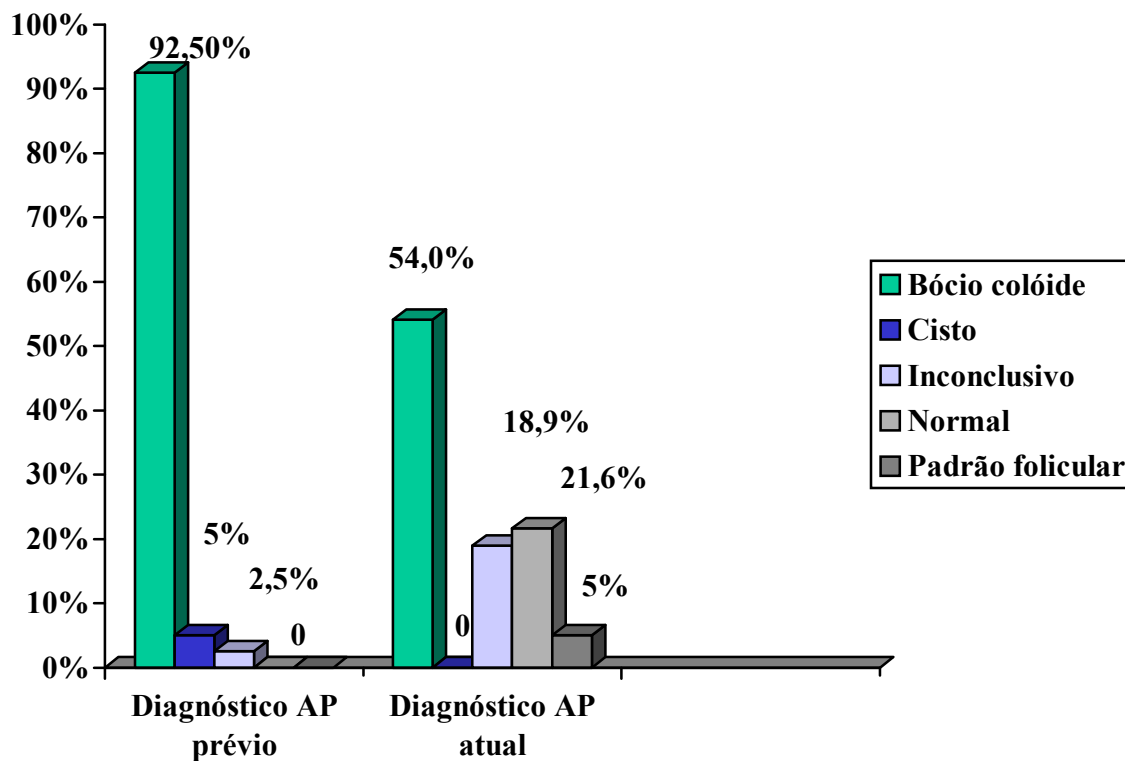


FIGURA 1: Diagnóstico citológico pré e pós tratamento com IPE

#### 4.6.2 – Concordância entre as características citopatológicas

Em apenas 20 pacientes foi possível revisar atentamente as lâminas de citopatologia antes do tratamento e classificá-la de acordo com a tabela inicialmente proposta.

##### 4.6.2.1 – Celularidade

Em relação à celularidade, os espécimes foram classificados em acelular, hipocelular, padrões e hipercelular. Não houve alteração significativa antes e após o tratamento pelo teste de Wilcoxon. Os dados estão demonstrados na tabela 5.

**TABELA 5: CELULARIDADE ANTES E APÓS TRATAMENTO COM IPE**

ANTES	APÓS			TOTAL
	ACELULAR	HIPOCELULAR	PADRÃO	
ACELULAR %	0 0,00%	3 21,43%	0 0,00%	3
HIPOCELULAR %	1 50,00%	6 42,86%	1 25,00%	8
PADRÃO %	1 50,00%	5 35,71%	2 50,00%	8
HIPERCELULAR %	0 0,00%	0 0,00%	1 25,00%	1
TOTAL	2	14	4	20

#### 4.6.2.2 – Arranjo e padrão celular

O arranjo celular foi classificado como isolado, ninhos, lençóis e microfolículos. O padrão celular foi classificado como folicular típico e atípico e oxifílico típico e atípico. Devido à presença de múltiplas variáveis, não foi possível estabelecer uma análise de comparação adequada para as mencionadas características (dados citados nos anexos).

#### 4.6.2.3 – Características da substância colóide, macrófagos, tecido fibroconjuntivo, linfócitos, necrose, presença ou ausência de anisocitose e aumento celular

Todas essas características foram classificadas de acordo com a quantidade de material presente na lâmina, portanto: ausente, discreto, moderado e acentuado. A maioria dessas variáveis não obteve alteração significativa com relação a análise antes e após o tratamento (dados citados nos anexos). A única variável que obteve essa diferença foi em relação à presença e quantidade de macrófagos ( $p = 0.01$ ), conforme demonstrado na tabela 6.

**TABELA 6: PRESENÇA E QUANTIDADE DE MACRÓFAGOS ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

<b>ANTES</b>	<b>APÓS</b>				<b>TOTAL</b>
	<b>AUSENTE</b>	<b>DISCRETO</b>	<b>MODERADO</b>	<b>ACENTUADO</b>	
AUSENTE	3	1	0	0	4
%	23,08%	25,00%	0,00%	0,00%	
DISCRETO	2	0	1	1	4
%	15,38%	0,00%	50,00%	50,00%	
MODERADO	3	2	1	1	7
%	23,08%	50,00%	50,00%	50,00%	
ACENTUADO	5	1	0	0	6
%	38,46%	25,00%	0,00%	0,00%	
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>21</b>

## 5 DISCUSSÃO

O tratamento dos nódulos benignos da tireóide sempre foi um dilema na prática médica, desde o tratamento cirúrgico, até a simples observação do nódulo, sem levar em consideração à questão estética. A preocupação maior era com a possibilidade de esse nódulo tornar-se maligno. O tratamento com injeção percutânea de etanol aparece como uma ótima alternativa, visando tanto à diminuição do volume dos nódulos não autônomos e hiperfuncionantes, assim como a cura ou melhora dos nódulos hiperfuncionantes, além de ser uma técnica com custo relativamente reduzido.

O tratamento com injeção percutânea de etanol em nódulos de tireóide foi proposto inicialmente por LIVRAGHI e colaboradores, em 1990, para o tratamento de nódulos tóxicos. GOLLETI, em 1993, notou diminuição do volume dos nódulos sólidos quando tratados com IPE. Desde então, vários estudos têm sido realizados para provar a eficácia desse tipo de tratamento, porém nenhum dedicou-se exclusivamente a descrever as alterações citológicas que ocorrem após o tratamento com etanol.

Dada a simplicidade do método e os bons resultados já observados tanto na literatura como em nosso serviço e a ausência de dados de literatura sobre os padrões citológicos pós-IPE, realizou-se este estudo, no qual, além de se avaliar a eficácia do tratamento em longo prazo, também foram avaliadas as alterações citológicas nos esfregaços na punção pós-tratamento com IPE, comparando-as com as alterações citológicas pré-IPE.

Com relação à função tireoidiana, nove pacientes foram classificados como portadores de nódulos tóxicos. Houve cura completa em três pacientes (33,3%), cura parcial em três pacientes (33,3%) e não houve cura em três pacientes (33,3%). Dois dos três pacientes que não obtiveram cura tinham nódulos maiores que 20ml. LIVRAGHI E COLABORADORES, quando estudaram 101 pacientes com nódulos tóxicos e pré-tóxicos, notaram cura completa em 58,4%, cura parcial em 33,6% e persistência do nódulo em 7,92%. Já em um estudo realizado por MONZANI e colaboradores, em 1997, com 117 pacientes, houve cura completa em todos os nódulos

pré-tóxicos (44) e em 77,9% dos nódulos tóxicos. Destes, 13% apresentaram falha no tratamento e 9,1% cura parcial. Em ambos os estudos, o volume inicial do nódulo determinou a falta de resposta ao tratamento.

A principal questão no tratamento dos nódulos benignos não autônomos é sua eficácia em diminuir o tamanho do nódulo, tanto por questões estéticas como por outras questões, como compressão cervical. O tratamento com levotiroxina em doses supressivas é uma das poucas opções disponíveis para este tipo de tratamento. Sua eficácia foi demonstrada por PAPINI, em 1993, e WEMEAU, em 2002, porém outros autores não obtiveram os mesmos resultados (GHARIB,1982; ZELMANOVITZ,1998). Além disso, sua toxicidade à densidade mineral óssea e ao coração é outro obstáculo a esse tipo de tratamento (UZZAN, 1996; BIONDI, 1996).

A IPE tem se mostrado uma ótima opção para a diminuição do volume dos nódulos benignos sólidos ou císticos, devido à sua eficácia comprovada por vários estudos e pela escassez de efeitos colaterais.

O presente estudo demonstrou uma diminuição significativa do volume do nódulo com a IPE. Essa diminuição foi mantida durante a avaliação atual, não havendo aumento do tamanho dos nódulos desde a última aplicação de etanol até uma média de 18,8 meses após o tratamento. É importante salientar que tal resultado foi obtido após um número médio de três sessões, nas quais foi injetado um volume médio de 2,1ml de etanol por sessão.

YASUDA,1992; VERDE,1994; ZINGRILLO, 1996, ao estudarem nódulos císticos ou mistos, também obtiveram reduções significativas do tamanho dos nódulos. DEL PRETE e colaboradores, 1998, avaliaram os nódulos císticos nove anos após o tratamento com etanol. Foi observada a diminuição no tamanho dos nódulos com o tratamento, e não houve aumento do volume destes após o período do estudo. A diminuição do volume de nódulos sólidos tratados com IPE, que foi bem documentada em estudos realizados por GOLLETI, em 1993 e ZYNGRILLO, em 1998, também deve ser enfatizada.

MONZANI, em 1993, ao analisar nódulos císticos tratados com IPE, notou redução significativa do volume dos nódulos e em 35% dos 20 pacientes estudados,

houve desaparecimento do nódulo a ultra-sonografia seis meses após o tratamento. No nosso estudo foi observado desaparecimento do nódulo em um paciente.

As ultra-sonografias e punções deste estudo foram feitas por um observador distinto do responsável pelo primeiro atendimento, pré-IPE. O mesmo patologista revisou a maioria das lâminas com o aspirado de antes do tratamento e todas as lâminas após o tratamento.

Os resultados do diagnóstico citológico da PAAF antes e após a IPE foram: 92,5% e 54% de bócio, 5% e 0% de cisto, 2,5% e 18,9% de inconclusivo, 0% e 21,6% de normal e 0% e 5% de padrão folicular. Se com esses dados for usado um teste não paramétrico que avalie todas as variáveis, não houve alteração estatística entre as PAAFs antes e após o tratamento (teste não paramétrico de Mac Nemar). Todavia, se restringirmos a nossa amostra a apenas aos casos de nódulos normais e bócio colóide e usarmos um teste que avalie duas amostras vinculadas, pode-se observar que houve um aumento do diagnóstico de normal e diminuição dos bócio colóides. O mesmo se pode dizer com relação a bócio colóide e inconclusivo. Este dado sugere que o tratamento com IPE possa ser definitivo para nódulos benignos. Por outro lado, a alta prevalência de diagnóstico inconclusivo após o tratamento pode ser justamente devido a uma maior dificuldade de se obter o material, que era mais denso, assim como pela dificuldade de localização e delimitação do nódulo após tratamento.

PAPINI e colaboradores e LIPPI e colaboradores, em seus estudos, incluíram uma nova PAAF na reavaliação de seus pacientes. Descreveram a presença de material denso e homogêneo durante o procedimento, porém não citaram o diagnóstico citológico, assim como não entraram em detalhes sobre a PAAF em si. Outro estudo dedicou-se a descrever as características histológicas de 13 pacientes que realizaram IPE, mas estes foram submetidos à cirurgia por falência de tratamento, presença de sintomas compressivos ou suspeita de malignidade. O diagnóstico histológico foi de nódulo hiperplásico ou adenomatoso em 12 pacientes e carcinoma papilífero em um paciente (MONZANI, 2000).



Neste estudo houve duas pacientes que tiveram o diagnóstico citológico de lesão folicular. Essas pacientes foram encaminhadas à cirurgia e a conclusão histológica do espécime cirúrgico foi de bócio adenomatoso em ambas.

Quanto às características citológicas estudadas, como características da substância colóide, presença de macrófagos, tecido fibroconjuntivo, necrose, linfócitos, anisocitose e aumento celular, a única variável que demonstrou alteração significativa antes e após o tratamento foi a quantidade de macrófagos, com diminuição destas células após o tratamento com IPE.

Os estudos de PAPINI e colaboradores e LIPPI e colaboradores referiram presença de escassas células foliculares nos espécimes citológicos dos pacientes que haviam realizado tratamento com IPE. Já ZINGRILLO, estudando nódulos mistos tratados com IPE, destacou a presença de histiócitos, células polinucleares e colóide (ZINGRILLO, 1999). O mesmo autor realizou nova PAAF em nódulos sólidos tratados com IPE e descreveu a presença células tireoidianas residuais benignas (77,5%) e algumas células foliculares necróticas, com restos celulares, folículos eosinofílicos e sangue (22,5%) (ZINGRILLO, 1998).

No presente estudo, a IPE foi eficaz em reduzir o volume dos nódulos tireoidianos e essa redução manteve-se no período observado, ou seja, 18 meses. Houve uma melhora ou cura em até 67% dos nódulos tóxicos. Com relação à citologia, houve mínimas alterações com características benignas. Portanto, a IPE é um tratamento seguro e eficaz. A repunção nos nódulos tratados com IPE deve ser considerada apenas se houver crescimento do nódulo ou alteração no padrão ecográfico que sugira malignidade.

## 5 CONCLUSÕES

1. A IPE é uma modalidade de tratamento eficaz e duradoura para nódulos tireoidianos benignos.
2. A IPE melhora a função dos nódulos autônomos.
3. A IPE diminui o volume dos nódulos autônomos e não autônomos .
4. A IPE pode ser considerada segura, já que mesmo em longo prazo não altera o aspirado celular com características de malignidade.
5. Com relação ao diagnóstico citológico, houve diminuição dos casos de bócio colóide e aumento de normalidade. Também houve uma diminuição na quantidade de macrófagos nas lâminas pós-IPE.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKERMAN, M. et al. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. **Acta Cytol**, v. 29, p. 850-55, 1985.

ALEXANDER E.K. et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. **Journal of Clin Endocrinol Met**, v. 87, p 4927-27, 2002.

ALTMANNSBERGER,M. et al. Intermediate filaments in cytological specimens of thyroid tumors. **Diag. Cytopathol**, v. 3, p. 210-214, 1987.

ASCRAFT, M; VAN HERLE, A.J. Management of thyroid nodule: scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. **Head Neck Surg**, v. 3, p. 297-322, 1981.

BELFIORE, A. Use of fine needle aspiration biopsy on thyroid diseases, **Thyroid International**, v. 5, p. 1-20, 2002.

BELFIORE,A.; LA ROSA,G.L. Fine-needle aspiration of the thyroid. **Endocrinol Metab Clin North America**, v. 30, p. 361-400, 2001.

BENNEDBAEK,F.N.; KASTRUP,S; HEGEDÜS,L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. **Eur Journal Endocrinol**, v. 136, p. 240-250, 1997.

BENNEDBAEK,F.N.; HEGEDÜS,L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. **Thyroid**, v.9, p.225-233, 1999.

BENNEDBAEK,F.N.; HEGEDÜS,L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. **Journal Clin Endocrinol Metabol**, v. 88, p. 5773-77.

BENNEDBAEK,F.N.; NIELSEN,L.K.; LASZLO,H. Effect of Percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of l-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. **J Clin Endocrinol Metabol**, v. 83, p830-36, 1998.

BERGHOHT, A. et al. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet**, v. 336, p.193-97, 1990.

BIONDI, B, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.81, p.4224-28, 1996.

BLUM,M.; SHENKMAN,L.; HOLLANDER,C.S. The autonomous nodule of the thyroid: correlation of patient, age, nodule size and functional status. **Am Journal Sci**, v.269, p. 43-50, 1975.

BONNEMA, S.J. Does radioiodine therapy have an equal effect on substernal and cervical goiter volumes? Evaluation by magnetic resonance imaging. **Thyroid**, v.12, p. 313-317, 2002.

BRANDER, A. et al. Clinical versus ultrasound examination of thyroid gland in common clinical practice. **J. Clin. Ultrasound**, v.20, n1, p.37-42, 1992.

BREIDENBAUGH,L.D.; MOORE, D.C.; CAMPBELL,D.D. Management of upper abdominal cancer pain: treatment of celiac plexus block with alcohol. **JAMA**, v.190, p. 877-880, 1964.

BRITO,D.H.; GRAF,H; COLLAÇO,L.M. Valor da punção aspirativa na doença nodular benigna de tireóide, **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.45, p.246-251, 2001.

BURCH,H.B. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.24, p.663-710, 1995.

BURCH,H.B.; et al. Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodule: the Walter Reed Army Medical Center experience, 1976-1996. **Thyroid**, v.8, p. 871-880, 1998.

CAMARGO,RYA. Punção aspirativa por agulha fina de tireóide guiada por ultra-som. In **Curso teórico-prático de ultra-som da tireóide**. Edit. por Tomimori,E.K., p.116-121, 2004.

CARACCIO,N. et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five-year's experience. **Thyroid**, v.7, p.699-704, 1997.

CARMECI, C., et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. **Thyroid**, v.8, p.283-289, 1998.

CARUSO, D; MAZAFERRI, E.L. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. **The Endocrinologist**, v.1, p.194-202, 1991.

CARVALHO, G.A. Punção de tireóide: análise comparativa entre técnica aspirativa e não-aspirativa. Dissertação requisito de grau de mestre. Universidade Federal do Paraná, 1994.

CERBONE,G. et al. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. **Journal Endocrinol Invest**, v.22, p.752-759, 1999.

CHEUNG, P.S.Y.; LEE, J.M.H.; BOEY,J.H. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. **World J Surg** v.13, p.818-22, 1989.

CLARK,O.H. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. **Ann Surg**, v.196, p.361-370, 1982.

DANASE, D., et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. **Thyroid**, v.8, p.15-21, 1998.

DEGROOT,L.J. Radioiodine and immune system. **Thyroid**, v.7, p.259-63, 1997.

DELPRETE,S. et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. **Thyroid**, v.12, p.815-821, 2002.

DELPRETE,S. et al. Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with a volume larger than 40ml: three years follow-up. **Clinical Rad**, v.56, p.895-901, 2001.

DILELIO,A., et al. Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection, **Am Journal Roentgenol**, v.164, p. 207-213, 1994.

ELLMAN,B.A. et al. Renal infarction with absolute alcohol, **Invest. Radiol**,v.15, p.3180-322, 1980.

FALK, S. Complication of thyroid surgery. In Falk S, editor, **Thyroid disease**. New York: Raven press, chapters 36-38, 1990.

FONSECA, B.L.C. et al. Ultra-som na avaliação da doença nodular de tireóide. Experiência de um grupo multidisciplinar. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p.55-60, 2002.

FRIGUGLIETTI,C.; LIN,C.; KULCSCAR,M.A.V. Tireoidectomia total para bócio multinodular. **Arq Bras Endocrinol**, v.47, p.558-565, 2003.

GHARIB, H. et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary nodules: a double blind controlled clinical study. **N. Engl. J. Medicine**, v.317, p.70-75, 1987.

GHARIB, H; GOELLNER, J.R. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal, **Ann Intern Med**, v.13, p.699-709, 1993.

GOELLNER, J.R. et al. Fine needle aspiration of the thyroid, 1980 to 1986. **Acta Cytol**, v. 31, p.587-590, 1987.

GOLLETI, O. et al. Percutaneous ethanol inkection treatment of autonomusly functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. **World Journal Surg**, v.16, p.784-790, 1992.

GOLLETI,O. et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. **Journal Clin Ultrasound**, v.22, p.175-178, 1994.

GOLLETI,O. et al. Echo-guided percutaneous alcohol injections of cold non-neoplastic thyroid nodules. Preliminary experience. **La rad med**, v.85, p.827-30, 1993.

GONZALES,J.H. et al. Complication following thyroid surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.117, p.516-518, 1991.

GRANT,C.S., et al. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic dianoses. **Surgery**, v.106, p.980-985, 1989.

HAMBURGER,J.L. Evolution of toxicity in solitary non-toxic autonomously functioning thyroid nodules. **Journal Clin Endocrinol Metabol**, v .50, p.1089-93, 1980.

HAMBURGER,J.L. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsh's disease. **Endocr Rev**, v.8, p.439-447, 1987.

HEGEDÜS, L. Thyroid ultrassound. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.38,p.339-59, 2001.

HENNEMAN,G. Multinodular goiter. In DEGROOT, L.J.; LARSEN,P.R.; HENNEMAN,G. (Ed.). **The thyroid and its diseases**. Disponível em: <http://thyroidmanager.org/>. Acesso em: outubro de 2002, cap.17.

HERMUS,A.R.; HUYSMANS,D.A. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: BRAVERMAN,L.E.; UTIGER,R.D. (Ed.). **The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text**. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins, p. 861-65, 2000.

LAGALLA,L. et al. Ultrasound-guided percutaneoun injection of ethanol in Plummer's adenoma. Our experience with 8 patients. **Radiol med**, v.82, p.70-72, 1991.

LE MOLI, R. et al. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. **Clin Endocrinol(Oxf)**, v.50, p.783-789, 1999.

LEENHARDT L., et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. **Journal Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.24-28, 1999.

LIEL, Y.; ARIAD, S.; BARCHANA, M. Long-term follow-up of patients with initially benign thyroid fine-needle aspirations. **Thyroid**, v.11, p.775-778, 2001.

LIPPI, F. et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. **Journal Clin Endocrinol Metabol**, v.81, p. 3261-64, 1996.

LISTEWNIK, M.H. Analysis of factors affecting treatment results for toxic goiter with radioactive<sup>131</sup>I. **Ann Acad Med Stetin**, v.46, p.109-121, 2000.

LIVOLSI, V.A.: Cytology and needle biopsy in **Surgical Pathology of the Thyroid**, W.B. Saunders Company – Philadelphia, p.367 – 380; 1990.

LIVRAGHI, T.; BOLONDI, L.; LAZZARONI, S. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. **Cancer**, v. 69, p. 925-929, 1992.

LIVRAGHI, T. et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. **Radiology**, v.175, p.827-829, 1990.

LIVRAGHI, T.; VETTORI, C.; LAZZARONI, S. Liver metastasis: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. **Radiology**, v.179, p.709-712, 1991.

LIVRAGHI, T.; et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. **Head Neck Rad**, v.190, p.529-533, 1994.

MASINI-REPISO, A.M., et al. Dissociation of thyrotropin-dependent enzyme activities, reduced iodide transport and preserved iodide organification in non-functioning thyroid adenoma and multinodular goiter. **Journal Clin Metabol**, v.79, p.39-44, 1994.

MAZAFERRI, E.L. Management of a solitary thyroid nodule. **N. Engl J. Med.**, v.328, p.553-59, 1993.

MAZZAWI, S.J., et al. Management of benign thyroid nodules based on findings of fine-needle aspiration. **Journal Otolaryngol**, v.29, p.95-97, 2000.

MAZZEO, S. et al. Percutaneous injection of ethanol to treat autonomous thyroid nodules. **Am Journal Rad**, v.161, p.871-876, 1993.

MAZZEO, S. et al. The echo-guided percutaneous injection of ethanol: a therapeutic alternative in the "autonomous thyroid nodule". Our experience. **Radiol Med**, v.82, p.776-81, 1991.

MEIER, D.A.; KAPLAN, M.M. Radioiodine uptake on thyroid scintiscanning, **Endocrinol Metabol Clin North Am**, v.30, p. 291 – 313, 2001.

MILAZZO,G., et al. Effect of TSH in human thyroid cells: evidence for both mitogenic and anti-mitogenic effects. **J Cell Biochem**, v.49, p.231-238, 1992.

MILLER,J,M; ZAFAR,S.; KARO,J.J. The cystic thyroid nodule. **Radiology**, v.110, p.257-61, 1974.

MILLER,J.M; HAMBURGER,J.L. The thyroid scintigram.1. The hot nodule. **Radiology**, v. 84 p.66-73, 1965.

MILLER,J.M; HAMBURGER,J.L.; TAYLOR,C. Is needle aspiration of the cystic thyroid nodule an effective and safe treatment? In **Controversies in Clinical Thyroidology**, J.Hamburger, J.M. Miller editor, New York, p.209-236, 1981.

MONZANI,F. et al. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules, **Clinical Endocrinol**, v.46, p. 9-15, 1997.

MONZANI,F. et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. **Journal Clin Endocrinol and Metabol**, v.78, p.800-802, 1994.

MONZANI,F. et al. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules. **Thyroid**, v.10, p.1087-92, 2000.

MONZANI,F. et al. Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: eight years experience. **Exp. Clin Endocrinol Diab**, v.106, p.54-58, 1998.

NYGAARD,B. et al. Long term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic nodules. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.50, p.197-202, 1999.

OTANI,T; TATSUDA,K; OKUDA,S. Intramural injection of ethanol under direct vision for the treatment of protuberant lesions of the stomach. **Gastroenterology**, v.69, p.123-129, 1975.

ÖZDEMİR,H. et al. Treatment of autonomous thyroid nodules: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol. **Am Journal Roentgenol**, v.163, p.929-933.

PAPINI, E., et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. **Clin Endocrinol**, v.38, p.507-513, 1993.

PAPINI, E; PACELLAC.M.; VERDE,G. Percutaneous ethanol injection: what is the role in the treatment of benign thyroid nodules? **Thyroid**, v.5, p.147-150, 1995.



PAPINI,E., et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? **J Clin Endocrinol Metabol**, v.76, p.411-416, 1993.

PELIZZO, M. R. et al. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. **Tumori**, v.76, p. 255, 1990.

PERZIK, S. The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. **Am Journal Surg**, v.132, p. 480-483, 1976.

REEVE,T.S. et al. Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. **World Journal Surg**, v.12, p.449-453, 1988.

REVERTER, J.L. et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. **Clin. Endocrinology**, v.36, p.25-28, 1992.

RÖJDMARK,J; JÄRHULT,J. High long-term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. **Eur. Journal Surg**, v.161, p.725-727, 1995.

ROJESKI,M.T.; GHARIB,H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. **New Engl Journal Med**, v.313, p.428-436, 1985.

SÖDERSTRÖM, N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. A preliminary report. **Acta Med Scan**, v.144, p.235-244, 1952.

SPIEZIA,S. et al. Power doppler ultrasonografic assistance in percutaneous ethanol injection of autonomous hiperfunctionin thyroid nodules. **Journal Ultrasound in Med**, v.19, p.39-46, 2000.

SUGENOYA, A. et al. Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome and study of epidermal growth factor receptor, **Brit J Surg**, v.79, p.404, 1992.

UZZAN,B., et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta analysis. **J Clin Endocrinol Mebabol**, v.81, p.4278-89, 1996.

VERDE,G. et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. **Clin Endocrinol**, v.41, p.719-724, 1994.

WÉMEAU,J.L., et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French thyroid research group. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.87, p.4928-4934, 2002.

WIENER,J.D. Plummer's disease: localized thyroid autonomy. **J Endocrinol Invest**, v.10, p.207-224, 1987.

YATSUDA,K. et al. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. **World Journal Sur**, v.16, p.958-961, 1992.

YUNE,H.Y., et al. Absolute ethanol in trombotherapy of bleeding esophageal varices. **Am Journal Rad**, v.138, p.137-1141, 1982.

ZELMANOVITZ, F.; GENRO, S.; GROSS,J.L. Supressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodule: a double-blinded contolled clinical study and cumulative meta-analyses. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.83, p.3881-85, 1998.

ZINGRILLO,M et al. Percutaneous ethanol injection may be definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. **Thyroid**, v.8, p.763-767, 1999.

ZINGRILLO,M et al. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. **Journal Clin Metabol Endocrinol**, v.83, p.3905-07, 1998.

ZINGRILLO,M. et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five year follow-up study. **Thyroid**, v.9, p.763-767, 1999.

ZINGRILLO,M. et al. Radioiodine na percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long term study. **Thyroid**, v.10, p.985-989, 2000.

## ANEXOS

### ANEXO 1 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

#### 1) Aspectos antes do tratamento

- 1 – Nome: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_
- 2 - RG: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_
- 3 - Sexo: M \_\_\_\_\_  
F \_\_\_\_\_
- 4 – Data nascimento: \_\_\_\_\_ Idade (anos): \_\_\_\_\_
- 5 – História do nódulo:
- Aparecimento: \_\_\_\_\_ anos antes do tratamento
  - Sintomas compressivos ou locais: sim/não  
Se sim: disfagia/dor/disfonia/dispnéia/tosse
- 6 – Sintomas de disfunção glandular:
- Sintomas gerais constitucionais: emagrecimento/fraqueza/cansaço
  - Sintomas de hiperfunção glandular: sim/não
- 7 – Tratamento supressivo com hormônio tireoidiano: sim/não
- 8 - Tratamento com droga anti-tireoidiana: sim/não

#### B) Aspectos atuais

- 1 - História do nódulo;
- Aumentou após tratamento
  - Diminuiu após tratamento
  - Não houve alteração após tratamento
- 2 - Sintomas locais:
- Diminuíram
  - Aumentaram
  - Não alteraram
  -
- 3 - Exame Físico da tireóide:
- Volume: \_\_\_\_\_ ml
- Presença de nódulo palpável: sim/não
- Tamanho do nódulo: \_\_\_\_\_
- Sintomas concomitantes: sim/não

## ANEXO 2 - PROTOCOLO 2 – AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA

### A) Análise inicial (dados do prontuário)

1 – Glândula:

Presença de nódulos: sim/não – quantos:

Tamanho:        x        x        mm/        x    x        mm/        x        x        mm

2- Nódulo único ou dominante (maior):

a) Tamanho:        x        x        mm

b) Volume:        ml

c) Localização: Lobo D: superior/médio/inferior

Lobo E: superior/médio inferior

Istmo

d) Textura: homogênea/heterogênea

e) Ecogenicidade: hiperecótica/isoecótica/hipoecótica/anecótica

f) Reforço acústico: sim/não

g) Alo hipoecogênico: sim/não

h) Calcificação: sim/não

i) Conteúdo cístico: sim/não

*B) Pós-tratamento imediato (3 a 6 meses após a última aplicação):*

a) Volume administrado:        ml

b) Volume:        ml

c) Número de sessões:

d) Data da 1ª sessão:

e) Data da última sessão:

f) Cisto: sim/não: aspirado        ml

C) Avaliação atual:

a) Volume:        ml

b) Textura: homogênea/heterogênea

c) Ecogenicidade: hiperecótica/isoecótica/hipoecótica/anecótica

d) Reforço acústico: sim/não

e) Alo hipoecogênico: sim/não

f) Calcificação: sim/não

g) Cisto: sim/não

**ANEXO 3 - COMPARAÇÃO ENTRE O ARRANJO CELULAR ANTES A APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

ANTES	APÓS			TOTAL
	ISOLADO	LENÇÓIS	MICRO	
ISOLADO	9	7	0	11
%	56,25%	63,64%	0,00%	
NINHOS	0	1	0	1
%	0,00%	9,09%	0,00%	
LENÇÓIS	11	7	1	13
%	68,75%	63,64%	100,00%	
MICRO	1	2	0	2
%	6,25%	18,18%	0,00%	
TOTAL	*16	*11	1	*19

**ANEXO 4 - COMPARAÇÃO ENTRE O PADRÃO CELULAR ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

PRÉ-ETANOL	ANTES			TOTAL
	FOLICULAR. TÍPICO	FOLICULAR. ATÍPICO	OXIFÍLICO TIPÍCO	
FOLICULAR. TÍPICO	11	2	3	14
%	84,62%	100,00%	100,00%	
FOLICULAR ATÍPICO	0	0	0	0
%	0,00%	0,00%	0,00%	
OXIFÍLICO TÍPICO	4	0	2	4
%	30,77%	0,00%	66,67%	
TOTAL	*13	2	*3	*16

**ANEXO 5 - COMPARAÇÃO ENTRE A QUANTIDADE DE SUBSTÂNCIA COLÓIDE ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

ANTES	APÓS				TOTAL
	AUSENTE	DISCRETO	MODERADO	ACENTUADO	
AUSENTE	0	1	0	2	3
%	0,00%	25,00%	0,00%	20,00%	
DISCRETO	0	0	2	0	2
%	0,00%	0,00%	40,00%	0,00%	
MODERADO	0	0	0	2	2
%	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%	
ACENTUADO	1	3	3	6	13
%	100,00%	75,00%	60,00%	60,00%	
TOTAL	1	4	5	10	20
	N	T	p-level		
Teste de Wilcoxon	20	48,5	0,802		

**ANEXO 6 - COMPARAÇÃO ENTRE A QUANTIDADE DE TECIDO FIBROCONJUNTIVO ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

ANTES	APÓS			TOTAL
	AUSENTE	DISCRETO	MODERADO	
AUSENTE	8	4	0	12
%	61,54%	57,14%	0,00%	
DISCRETO	4	3	0	7
%	30,77%	42,86%	0,00%	
MODERADO	1	0	1	2
%	7,69%	0,00%	100,00%	
TOTAL	13	7	1	21
	N	T	p-level	
Teste de Wilcoxon	21	18	0,594	

**ANEXO 7 - COMPARAÇÃO ENTRE A QUANTIDADE DE LINFÓCITOS ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

<b>ANTES</b>	<b>APÓS</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>AUSENTE</b>	<b>DISCRETO</b>	
AUSENTE	16	2	18
%	88,89%	66,67%	
DISCRETO	2	1	3
%	11,11%	33,33%	
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>21</b>

	<b>N</b>	<b>T</b>	<b>p-level</b>
Teste de Wilcoxon	21	5	1

**ANEXO 8 - COMPARAÇÃO ENTRE A QUANTIDADE DE NECROSE ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

<b>ANTES</b>	<b>APÓS</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>AUSENTE</b>	<b>DISCRETO</b>	
AUSENTE	21	0	21
%	100%	0%	
DISCRETO	0	0	0
%	0%	0%	
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>0</b>	<b>21</b>

**ANEXO 9 - COMPARAÇÃO QUANTIDADE DE ANISOCITOSE ANTES E APÓS TRATAMENTO COM IPE**

<b>APÓS</b>	<b>ANTES</b>			<b>TOTAL</b>
	<b>AUSENTE</b>	<b>DISCRETO</b>	<b>MODERADO</b>	
AUSENTE	15	1	0	16
%	83,33%	50,00%	0,00%	
DISCRETO	3	0	1	4
%	16,67%	0,00%	100,00%	
ACENTUADO	0	1	0	1
%	0,00%	50,00%	0,00%	
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>21</b>

	<b>N</b>	<b>T</b>	<b>p-level</b>
Teste de Wilcoxon	21	6	0,345

**ANEXO 10 - COMPARAÇÃO ENTRE QUANTIDADE DE AUMENTO CELULAR  
ANTES E APÓS O TRATAMENTO COM IPE**

	<b>APOS</b>		
<b>ANTES</b>	AUSENTE	DISCRETO	TOTAL
AUSENTE %	19 100%	2 100%	21
DISCRETO %	0 0%	0 0%	0
TOTAL	21	0	21