



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE PESQUISAS EM ONCOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E
CIÊNCIAS MÉDICAS

Flávia Marques Santos

INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL NO TRATAMENTO
DE NÓDULOS TIREOIDIANOS SÓLIDOS E MISTOS: UM
PROTOCOLO BASEADO EM NOVAS METAS

BELÉM-PA
2016

Flávia Marques Santos

**INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL NO TRATAMENTO
DE NÓDULOS TIREOIDIANOS SÓLIDOS E MISTOS: UM
PROTOCOLO BASEADO EM NOVAS METAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas, área de concentração: Medicina I, do Núcleo de Pesquisas em Oncologia da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Sumi Yamada.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB/UFPA)

Santos, Flávia Marques, 1976-

Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos e mistos: um protocolo baseado em novas metas. / Flávia Marques Santos; Orientador, Prof. Dr. João Soares Felício. — 2016.

61 f. : il. ; 30 cm.

Inclui bibliografias.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas, Belém, 2016.

1. Glândula tireoide. 2. Nódulo da glândula tireoide. 3. Neoplasias da glândula tireoide. 4. Doenças da glândula tireoide. I. Felício, João Soares, *orient.* II. Título.

CDD - 23. ed. 616.44

Flávia Marques Santos

Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos e mistos: um protocolo baseado em novas metas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas do Núcleo de Pesquisas em Oncologia da Universidade Federal do Pará, para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina I.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Soares Felício
Universidade Federal do Pará
Orientador

Prof^ª. Dr^ª. Elizabeth Sumi Yamada
Universidade Federal do Pará
Co-orientadora

Prof. Dra. Ândrea Kely C. Ribeiro dos Santos
Universidade Federal do Pará
Membro

Prof^ª. Dr^ª. Samia Demachki
Universidade Federal do Pará
Membro

Prof. Dr. Paulo Pimentel de Assumpção
Universidade Federal do Pará
Membro

Este trabalho é dedicado:
Aos meus pais, José Paulo e Rubenita, pelo incondicionável amor, dedicação e educação.
Ao meu irmão Paulo Henrique pelo apoio contínuo às minhas conquistas.
À minha sobrinha Manuela, a quem mesmo sem ainda saber, me deu a vontade de continuar
tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar guiando todos os meus passos de vida e iluminando meu caminho.

À minha família, meu pai José Paulo e minha mãe Rubenita que sempre me estimularam a estudar da melhor maneira possível, além do imenso companheirismo que nos segue; ao meu irmão Paulo Henrique que me incentiva sempre em cada etapa da minha vida; a minha cunhada Juliana Maria pela amizade e admiração mútua; à Manuela pela semente de recomeço que em mim plantou. Aos meus outros familiares, tias/tios, primas/primos e afilhadas que me dão energia positiva para tudo na minha vida.

Ao Dr. João Felício, meu orientador, chefe e amigo que me ajudou a crescer na minha profissão e confiou em mim, sempre dando-me oportunidades sublimes.

À Dr^a. Elizabeth Yamada, por participar do desenvolvimento deste trabalho.

À Dr^a Karem Felício que foi de fundamental importância desde a minha entrada no mestrado até a sua conclusão, seu incentivo, apoio e colaboração foram imensuráveis.

Ao Dr Antônio Maria da Conceição, um mestre na arte de ensinar, um preceptor e pessoa admirável para se seguir e que iniciou esse projeto maravilhoso com tanta dedicação como professor e finalizou como colaborador.

À minha querida amiga Ana Carolina Contente Braga de Souza que me apoia sempre e me ajudou na elaboração deste trabalho.

Ao Fabrício de Souza Resende, Carolina Carvalho e Thais Arbage por me auxiliarem e dividirem comigo este trabalho. Especialmente ao Fabrício que contribuiu imensamente para que a execução desta dissertação ocorresse da melhor forma possível.

A todos os pacientes que participaram deste protocolo, sem os quais este não seria concretizado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas pela oportunidade e incentivo ao conhecimento.

A todos que, com carinho e compreensão, incentivaram-me nessa trajetória.

*O conhecimento dirige a prática; no entanto,
a prática aumenta o conhecimento.*

Thomas Fuller

RESUMO

Injeção percutânea de etanol (IPE) guiada por ultrassom (US) tem sido sugerida para o tratamento dos nódulos tireoidianos (NT) benignos. Porém, não há um consenso quanto a quantidade padrão de injeção de etanol, número de aplicações e o tempo de reavaliação, de modo a alcançar a redução de volume máximo, com menores efeitos colaterais possíveis. O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia de um protocolo IPE para tratar NT sólidos e mistos baseado em uma nova meta. Foi realizado um estudo prospectivo para avaliar os resultados do IPE em 52 pacientes com NT benignos sólidos e mistos. Em cada sessão, a dose de etanol foi fixada em 30% do volume nodular. Os pacientes retornavam um mês depois de cada sessão para reavaliação do NT pelo US. O sucesso terapêutico foi estabelecido como a redução $\geq 30\%$ do volume associado ao desaparecimento de sintomas clínicos e uma completa satisfação estética relatada pelo sujeito. Foi realizada uma média de $2,8 \pm 1,9$ sessões IPE, com um volume médio total de etanol injetado de $9,1 \pm 10,3$ mL e um tempo de seguimento de $10,0 \pm 8,7$ meses. Houve redução de pelo menos 50% do volume inicial nodular em 33 pacientes (63,5%). Em 11 pacientes (21,2%) a redução não atingiu 50% (redução média de $31 \pm 11\%$), mas desses, seis relataram resultados clínicos e estéticos satisfatórios e o tratamento foi interrompido. Portanto, nossa taxa de sucesso terapêutico, considerando os pacientes com resolução clínica e estética foi de 75%, não ocorrendo complicações graves. Nosso estudo sugere que o protocolo é eficaz e seguro para o tratamento de NT benignos sólidos e mistos com base nos resultados alcançados.

Palavras-chave: nódulo de tireóide; injeção percutânea de etanol guiada por US; alcoolização; redução de volume de nódulo tireoidiano, protocolo de nódulo tireoidiano.

ABSTRACT

Percutaneous ethanol injection (PEI) guided by ultrasound (US) has been suggested for thyroid nodules (NT) benign treatment. However, there is no consensus on the standard amount of ethanol injection, number of applications and the re-evaluation time, in order to reach the maximum volume reduction with lower potential side effects. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of an IPE protocol to treat solid and mixed NT based on a new goal. A prospective study was conducted to evaluate the results of the IPE in 52 patients with solid and mixed benign NT. In each session the ethanol dose was fixed at 30% of nodular volume. The patients returned a month after each session for NT reassessment by the US. Therapeutic success was established as a reduction $\geq 30\%$ of the volume associated with the disappearance of clinical symptoms and a complete aesthetic satisfaction reported by the subject. It performed an average of 2.8 ± 1.9 PEI sessions with a total average volume of ethanol injected by 9.1 ± 10.3 mL and follow-up of 10.0 ± 8.7 months. A reduction of at least 50% of nodular initial volume in 33 patients (63.5%). In 11 patients (21.2%) reduction did not reach 50% (mean reduction of $31 \pm 11\%$), but these, six individuals reported satisfactory clinical and cosmetic results and treatment was stopped. So, our therapeutic success rate, whereas patients with clinical and aesthetic resolution was 75%. There were no severe complications. Our study suggests that the protocol is effective and safe for the treatment of solid and mixed benign NT based on our established outcome.

Keywords: thyroid nodules; percutaneous ethanol injection; alcoholization; US-guided; nodule volume reduction, thyroid nodule protocol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo para o tratamento de nódulos tireoidianos sólidos e mistos com IPE de acordo com o protocolo proposto.	33
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico).....	15
Tabela 2 - Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireóide.....	17
Tabela 3 - Avaliação pelo US dos nódulos tireoidianos antes e após tratamento (n=52).	31
Tabela 4 - Resultados de IPE guiada por US para tratamento de nódulos tireoidianos.	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹⁸ F-FDG.....	Fluordesoxiglicose marcada com flúor-18
AMPc.....	Adenosina monofosfato cíclico
anti-TPO	Anticorpo anti-tireoperoxidase
ATA.....	Do inglês, <i>American Thyroid Association</i> , Associação Americana de Tireóide
BMN.....	Bócio multinodular.
CEP.....	Comitê de Ética em Pesquisa
CK.....	Citoqueratina
DP	Desvio padrão
EGF.....	Do inglês, <i>epidermal growth factor</i> , fator de crescimento epidérmico
FDG	Fluordesoxiglicose
HBME-1	<i>Hector Battifora Mesothelial Cell-1</i>
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IGF-I.....	Do inglês, <i>insulin-like growth factor-I</i> , fator de crescimento insulina símile
IP ₃	Inositol trifosfato
IPE	Injeção percutânea de etanol
NCI.....	Do inglês, <i>National Cancer Institute</i> , Instituto Nacional do Câncer
NEM 2	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2
NT.....	Nódulo tireoidiano
PAAF.....	Punção aspirativa com agulha fina
PET.....	Do inglês, <i>Positron emission tomography</i> , tomografia por emissão de pósitrons
RM.....	Ressonância magnética
RNAm.....	Ácido Ribonucleico mensageiro
T4.....	Tiroxina
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGFβ.....	Fator de transformação do crescimento beta
TSH.....	Hormônio estimulante da tireóide
US.....	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Epidemiologia e fisiopatologia do nódulo tireoidiano.....	12
1.2 Avaliação de Nódulo Tireoidiano (NT).....	13
1.3 Tratamento de Nódulos Tireoidianos Benignos	18
1.3.1 INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL (IPE).....	19
1.4 Protocolos de Alcoolização de Nódulo Tireoidiano Atóxico para Nódulos Sólidos e Mistos	21
2. OBJETIVOS.....	26
2.1 Geral.....	26
2.2 Específicos	26
3. APLICABILIDADE CLÍNICA.....	27
4. METODOLOGIA.....	28
4.1 Desenho do estudo	28
4.2 População estudada.....	28
4.3 Critérios de inclusão	28
4.4 Critérios de exclusão.....	28
4.5 Coleta de dados	28
4.6 Análise estatística	30
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSSÃO.....	34
7. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	44
APÊNDICE B- PROTOCOLO DE PESQUISA – PAAF.....	47
APÊNDICE C- PROTOCOLO DE PESQUISA – IPE.....	49
ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP	53
ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO	56

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e fisiopatologia do nódulo tireoidiano

Os nódulos tireoidianos (NTs) são entidades comuns, muitas vezes detectados na prática clínica, com uma prevalência em grande parte variável, dependendo do método diagnóstico (PEREZ et al., 2014; POPOVENIUC; JONKLAAS, 2012). Estudos epidemiológicos em áreas com níveis de iodo normais mostram que cerca de 4 a 7% das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulo tireoidiano palpável (TUNBRIDGE et al., 1977; VANDER; GASTON; DAWBER, 1968). Estudos com ultrassonografia (US) revelam uma prevalência bem maior, chegando a 76% da população adulta, com uma incidência maior em mulheres, sendo quatro a cinco vezes maior do que em homens e em pessoas idosas (BOELAERT et al., 2006; COOPER et al., 2006; EZZAT et al., 1994; MAZZAFERRI, 1993; ROJESKI; GHARIB, 1985). A grande parte dos NTs é benigna e a importância clínica de sua investigação é excluir malignidade, sendo que dentre as neoplasias malignas, a maioria tem um bom prognóstico, dependendo da idade, sexo, história de exposição à radiação, história familiar e outros fatores (DAVIES; WELCH, 2006; HEGEDÜS, 2001; MANDEL; LANGER; KAPLAN, 2013).

Os fatores etiológicos envolvidos na formação de nódulos podem ser subdivididos em primários e secundários. Os fatores primários referem-se às características das células foliculares propriamente ditas, especialmente quando expostas aos fatores secundários. Dentre os fatores primários, tem-se a heterogeneidade genética das células foliculares normais, a aquisição de novas qualidades pela replicação celular e anormalidades funcionais e estruturais subsequentes ao crescimento do bócio. Como fatores secundários possivelmente envolvidos incluem diminuição da síntese do fator de transformação do crescimento beta (TGF β), que antagonizam o efeito do hormônio estimulante da tireoide TSH (em áreas com deficiência de iodo ou exposição à substâncias bocigênicas e defeitos na hormonogênese) e outros fatores de crescimento como IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) e EGF (*epidermal growth factor*), além do aumento da síntese de Ras e da proteína G α (GOLBERT; MEYER; MAIA, 2007).

Existe uma correlação direta entre o grau de deficiência de iodo e a prevalência e tamanho do nódulo tireoidiano, o qual é uma adaptação fisiológica à falta de iodo. Uma diminuição dos níveis séricos de iodo leva a uma redução dos níveis de tiroxina (T4), que por sua vez estimula a secreção de TSH que leva a hiperplasia e hipertrofia das células foliculares

da tireóide. Nos estágios iniciais, o parênquima tireodiano está difusamente e homogeneamente alargado, mas com o tempo nódulos muitas vezes se desenvolvem. Posteriormente, mais estímulos ao TSH e proliferação de células foliculares leva a formação nodular que pode tornar-se autônomo e secretar hormônios tireoidianos independentemente do TSH devido a mutações somáticas ativadoras do receptor de tiotropina. Um maior crescimento da tireóide está associado com o desenvolvimento de sintomas compressivos e degeneração do parênquima (hemorragia, áreas císticas e calcificação) (GRAF, 2013).

Por outro lado, o excesso de iodo, observada em muitos países como o Brasil, Chile, Argélia, Costa do Marfim, Zimbábue, Uganda e Congo também tem um efeito bociogênico devido a sua ação na diminuição da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos (ZIMMERMANN et al., 2005). Devido à heterogeneidade intrínseca própria das células foliculares, a resposta ao estímulo é amplamente variável, ocorrendo a formação de nódulos a partir de células epiteliais foliculares com elevado potencial para o crescimento. O aumento da glândula tireoidiana tem envolvimento do TSH, da expressão de receptores do EGF que é aumentada por estímulo ao TSH e há também sinalização dependente do IGF-I (DERWAHL; STUDER, 1998). O TSH é o mais importante fator envolvido na patogênese do bócio nodular. A ação do TSH na bociogênese tem sido demonstrada em estudos do receptor de TSH e dos mecanismos intracelulares da proteína G e das vias do AMPc/IP₃ (adenosina monofosfato cíclico/inositol trifosfato) e da ligação entre a cascata do AMPc e o sistema efetor intracelular da família do receptor IGF. O TSH estimula o sistema de sinalização pelo IGF-I por três mecanismos: aumentando a expressão do RNAm do IGF-I e do RNAm do receptor de insulina e diminuindo os níveis de proteínas ligadoras de IGF-I, aumentando então o IGF-I livre (DERWAHL; BROECKER; KRAIEM, 1999; PISAREV; THOMASZ; JUVENAL, 2009).

1.2 Avaliação de Nódulo Tireoidiano (NT)

A decisão para investigar os nódulos tireoidianos é difícil, levando-se em consideração a frequência elevada de NTs, já que, quando se opta pela avaliação, haverá solicitação de exames de imagem, punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e mesmo indicações de procedimentos cirúrgicos com fins diagnósticos, que, em sua maioria, mostrarão resultados benignos. No entanto, ao mesmo passo em que o excesso de investigação gera ansiedade no paciente, o risco de malignidade, mesmo que pequeno, não deve ser desprezado (BAHL et al., 2014).

Segundo Filetti, Durante e Torlontano (2006), o primeiro passo no manejo de um indivíduo com um nódulo tireoidiano é excluir o risco de malignidade, que se mostra mais prevalente em crianças, adultos com menos de 30 anos e acima dos 60 anos, paciente com história de irradiação em cabeça e pescoço e história familiar de câncer de tireóide. Diante de um paciente com NT, anamnese e exame físico detalhados, além de exames laboratoriais devem ser obtidos. No exame físico da região cervical, um NT pode ser definido como um nódulo palpável (geralmente maior que um centímetro) no pescoço, causado por um crescimento anormal e focal de células da tireóide, com um contorno ou consistência diferentes, envolvendo uma ou múltiplas áreas da glândula. A US pode fornecer informações importantes sobre as características morfológicas dos nódulos e o potencial envolvimento de tecidos e linfonodos cervicais. Na US, um nódulo é definido como uma região focal distinta do seu parênquima (MANDEL; LANGER; KAPLAN, 2013). Segundo Hagag, Strauss e Weiss (1998) e Ross (2002), os nódulos não palpáveis detectados através de US ou por outros métodos de imagem com menos de 10 a 15 mm de diâmetro são denominados nódulos descobertos incidentalmente ou "incidentalomas". Esses apresentam o mesmo risco de malignidade que os nódulos palpáveis.

De acordo com Rosário et al. (2013), os dados da história e exame físico que sugerem maior risco de malignidade do nódulo tireoidiano são: sexo masculino; idade menor que 20 anos ou maior que 70 anos; história de exposição à radiação ionizante ou radioterapia cervical na infância ou adolescência; diagnóstico prévio de câncer de tireóide tratado com tireoidectomia parcial, história familiar (parente de primeiro grau) de câncer de tireóide, especialmente se mais de 2 membros afetados, no caso de carcinoma diferenciado; síndromes hereditárias como Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2), síndrome de Cowden, síndrome de Pendren, síndrome de Werner, Complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar; nódulo com rápido crescimento ou volumoso com sintomas compressivos; nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel, associado a paralisia ipsilateral de corda vocal, ou linfonodomegalia cervical; nódulo incidentalmente detectado no ^{18}F -FDG-PET (fluordesoxiglicose marcada com flúor-18— tomografia por emissão de pósitrons), como captação focal, em pacientes oncológicos.

Segundo o consenso da *American Thyroid Association* (ATA) (HAUGEN et al., 2016), a PAAF é o melhor método disponível para distinguir lesões benignas e malignas, sendo amplamente realizada em associação com US, que possibilita uma melhor acurácia do diagnóstico. Segundo o mesmo consenso, geralmente apenas nódulos maiores que 1 cm devem ser avaliados, uma vez que têm um potencial para malignidade. Ocasionalmente, podem haver nódulos menores que 1 cm que exigem uma avaliação mais aprofundada por causa de sintomas

clínicos ou linfadenopatia associada. Em casos raros, alguns nódulos menores que 1 cm, na falta dos sinais de alerta ultrassonográficos e clínicos, ainda podem ser causa de morbidade e mortalidade no futuro. Em geral, a estratégia clínica de orientação reconhece que a maioria dos nódulos da tireóide são de baixo risco, e muitos cânceres de tireóide apresentam um risco mínimo para a saúde humana e podem ser eficazmente tratados. Entretanto, a indicação de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para os NTs pelo Consenso Brasileiro de Nódulos Tireoidianos (ROSÁRIO et al., 2013) difere do consenso da ATA. Segundo o consenso brasileiro, nódulos grandes ou suspeitos na US deverão ser submetidos à punção aspirativa com agulha fina (PAAF), independentemente da história clínica. Segundo o mesmo consenso, indicam a realização de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico) com TSH normal ou elevado são definidas pelo tamanho do nódulo e características deste, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico), de acordo com Consenso Brasileiro de Nódulos Tireoidianos.

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

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

^b Mesmo sem achados suspeitos na US.

Fonte: ROSÁRIO et al. (2013)

Algumas características ultrassonográficas dos NT têm sido associadas com malignidade como conteúdo sólido, ausência de halo com contorno irregular, hipocogenicidade, microcalcificações (CHAMMAS et al., 2005; HEGEDÜS, 2001; PECCIN et al., 2002; TOMIMORI et al., 2004) e alguns padrões de vascularização ao Doppler como predominantemente ou exclusivamente central são sugestivos de malignidade (CHAMMAS et al., 2005; HEGEDÜS, 2001; PECCIN et al., 2002). O diâmetro anteroposterior maior que o transversal também é uma outra indicação de PAAF (CAPPELLI et al., 2005; CHAMMAS et al., 2005; HEGEDÜS, 2001), além de achados sugestivos de metástases em linfonodos cervicais (CHAMMAS et al., 2005; HEGEDÜS, 2001).

Função tireoidiana deve ser solicitada, com dosagem inicialmente de TSH. Se o TSH estiver suprimido deve ser realizada cintilografia da tireóide, se houver nódulo hipercaptante não há indicação de PAAF. Caso TSH mostrar-se elevado, pode ser solicitado anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) para o diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto. A PAAF está indicada se nódulo suspeito à US, tanto em pacientes com TSH normal quanto aumentado (HEGEDÜS, 2004; WONG; WHEELER, 2000).

Segundo Filetti, Durante e Torlontano (2006), a cintilografia é utilizada para definir a funcionalidade do nódulo quanto à captação do radioisótopo, se o nódulo em questão é considerado hipofuncionante (nódulo frio) ou hiperfuncionante (nódulo quente), sendo os últimos conhecidos como nódulos autônomos, que são capazes de secretar hormônios tireoidianos, mas não respondem aos mecanismos fisiológicos de controle hormonal. Portanto, a presença de nódulo hipercaptante torna quase improvável o risco de malignidade (HEGEDÜS, 2004; WONG; WHEELER, 2000). Uma outra indicação para cintilografia seria em nódulo no qual a citologia sugere neoplasia folicular e presença de TSH normal baixo ou diminuído, se não dosado anteriormente (HAUGEN et al., 2016; ROSÁRIO et al., 2013).

Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) estão indicadas na avaliação de bócio mergulhante e compressão de estruturas adjacentes. Porém, essas técnicas não aumentam a especificidade para identificar lesões malignas (JENNINGS, 2001). O ^{18}F -FDG-PET é útil na diferenciação de lesões benignas e malignas (VRIENS et al., 2011), e pode ser utilizado na investigação de nódulo com resultado de PAAF indeterminada, mas trata-se de método ainda pouco acessível e de alto custo.

A avaliação de marcadores moleculares tem sido sugerida para realizar diagnóstico diferencial entre lesões de padrão folicular à citologia. Em laboratórios que realizam imunohistoquímica, dentre os marcadores promissores que têm sido mais frequentemente usados na doença tireoidiana maligna, tem-se galectina-3, HBME-1 (Hector Battifora Mesothelial Cell) e citoqueratina (CK). Algumas alterações genéticas como as mutações BRAF V600E e RAS ou rearranjos RET/PTC e PAX8-PPAR γ , têm pior prognóstico, com risco maior de malignização. Marcadores, com base em micro-RNAs, também estão em estudo (NIKIFOROV et al., 2011).

Elastografia pode ser usada no manejo de nódulos com PAAF não diagnóstica ou indeterminada. O achado de baixa elasticidade fala a favor de lesões benignas. Porém, esse método ainda apresenta limitações (OLIVER et al., 2011).

A conferência do *National Cancer Institute* (NCI, EUA) desenvolveu uma uniformização da terminologia dos resultados de PAAF de tireóide, facilitando a comunicação efetiva entre citopatologistas, endocrinologistas, radiologista e cirurgiões, o sistema Bethesda

(CIBAS; ALI, 2009) (tabela 2). Na categoria II, benigno, pode ser realizado seguimento com US ou tratamento por meio de escleroterapia com etanol ou fotocoagulação com laser (ROSÁRIO et al., 2013).

Tabela 2 - Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireóide

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

Fonte: CIBAS; ALI (2009)

Segundo Haugen et al. (2016), ainda como conduta no nódulo tireoidiano benigno à citologia, pode-se optar apenas pelo acompanhamento do mesmo com US. Nódulos com alta suspeita ao US recomenda-se repetir US e PAAF guiada por US com 12 meses, e aqueles com suspeita intermediária ou baixa deve-se repetir US com 12 a 24 meses. Se US evidenciar aumento de 20% em pelo menos duas dimensões do nódulo com um aumento mínimo de 2 mm ou mais do que 50% do volume do nódulo, ou surgimento de novas características ultrassonográficas de malignidade, a PAAF deve ser repetida ou continuar observação. Nódulos com muito baixa suspeita ao US (incluindo nódulos espongiiformes) a utilidade de vigilância com US e avaliação do crescimento do nódulo como um indicador para repetir PAAF é limitada. Se US é repetido, esse deve ser feito com 24 meses.

Segundo Haugen et al. (2016), o nódulo considerado benigno à PAAF tem um risco de malignização $\leq 1\%$. Estudos retrospectivos mostram baixas taxas de citologia falsa negativa e não diagnóstica à citologia. A taxa de falso negativo de um resultado benigno é baixa, de 0-3% (CIBAS; ALI, 2009).

1.3 Tratamento de Nódulos Tireoidianos Benignos

Segundo Hegedus (2004) e Lin et al. (2005), 94 a 96% dos nódulos são benignos, pequenos e permanecem assintomáticos, sendo usualmente mantidos sob observação e acompanhamento. Segundo Haugen et al. (2016), quando os NTs são benignos à citologia não há necessidade de outros métodos diagnósticos e tratamento. Uma parte destes, no entanto, pode levar a sintomas compressivos locais ou queixas estéticas, devido ao aumento significativo, necessitando de intervenção específica (GHARIB et al., 2013; POPOVENIUC; JONKLAAS, 2012). O melhor tratamento para os nódulos benignos permanece incerto. O uso de técnicas como simples aspiração, supressão hormonal tireoidiana ou esclerose com agentes químicos, como tetraciclina, têm demonstrado resultados insatisfatórios (PEREZ et al., 2014).

A cirurgia é um método bem estabelecido e documentado para terapia de nódulos tireoidianos benignos que causam sintomas compressivos ou preocupação do paciente, mas nem todos os pacientes são elegíveis a esse tratamento. O tratamento cirúrgico é caro, apresenta alguns possíveis riscos de complicações e pode induzir queixas estéticas, além de em certos casos ser recusada por alguns pacientes. Os riscos e custos devem ser levados em consideração, bem como a redução na qualidade de vida após o procedimento invasivo, tendo em vista que será necessária reposição hormonal contínua e uma alteração súbita nas condições metabólicas basais (CHANDRASEKHAR et al., 2013; HUNDAHL et al., 2000). Segundo Haugen et al. (2016), cirurgia pode ser considerada em nódulos que estão crescendo e são benignos após repetição de PAAF e se estes forem maiores que 4 cm, causando sintomas de compressão ou com base na avaliação clínica. Os pacientes com nódulo em crescimento que são benignos à PAAF devem ser regularmente monitorizados. A maioria dos nódulos assintomáticos com crescimento moderado devem ser seguidos sem intervenção. Nos pacientes com nódulos tireoidianos císticos recorrentes com citologia benigna deve ser considerado remoção cirúrgica ou injeção percutânea de etanol (IPE) baseado em sintomas compressivos ou interesses estéticos. Os nódulos císticos assintomáticos podem ser seguidos conservadoramente. Não há dados que recomendem o uso da terapia hormonal tireoidiana em pacientes com nódulo em crescimento benigno à citologia.

Nas últimas décadas estudos vêm sendo realizados visando estabelecer o uso de métodos minimamente invasivos como tratamento padrão para nódulos tireoidianos benignos quando a cirurgia é contraindicada ou recusada pelo paciente. Tais estudos ganham suporte, uma vez que a grande maioria dos casos é benigna, não apresentam sintomas e o crescimento com o passar do tempo é raro, havendo até mesmo casos de regressão de volume (HEGEDÜS, 2009).

A terapia de supressão do TSH para nódulos benignos da tireóide em áreas com suficiência de iodo não é recomendada. Respostas modestas para a terapia pode ser detectada, mas o dano supera benefício para a maioria dos pacientes. Indivíduos com nódulos benignos, sólidos ou a maior parte sólido, devem ter ingestão adequada de iodo. Se ingestão inadequada é encontrada ou suspeita, é recomendado um suplemento diário (contendo iodo 150g) (GHARIB et al., 2010).

A ablação térmica por radiofrequência é uma técnica em que por meio de US localiza-se o tecido alvo a ser aquecido a uma temperatura de 100 a 105 °C, levando a destruição por necrose coagulativa e trombose de pequenos vasos, seguido de fibrose e retração tissular (HEGEDÜS, 2009). Porém, não tem sido muito usado na prática clínica por requerer mais estudos sobre sua eficácia no tratamento de nódulos benignos (GHARIB et al., 2010). A ablação térmica a laser também pode ser uma alternativa não cirúrgica para lesões benignas tireoidianas que causam sintomas compressivos ou com comprometimento estético, que também é um procedimento invasivo, em que há inserção de uma agulha direcionada a lesão tireoidiana com posterior irradiação do laser, sendo este procedimento guiado por US (PAPINI et al., 2004). O procedimento pode necessitar de trabalho intensivo para ser eficaz, o que requer que a inserção de até quatro fibras ópticas para o fornecimento de energia seja durante uma sessão única ou potencialmente múltiplas sessões (GRAF, 2013).

Alternativamente a tireoidectomia, o uso de procedimentos não-cirúrgicos minimamente invasivos guiados por imagem tem sido proposto, tal como a IPE guiada por US. Etanol tem sido utilizado como agente esclerosante primário e pode ser considerado uma opção terapêutica após exclusão de malignidade.

1.3.1 INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL (IPE)

A IPE guiada por ultrassom tem sido proposta como uma alternativa ao radioiodo e cirurgia para tratamento de nódulos tireoidianos benignos, incluindo hiperfuncionantes, císticos e nódulos sólidos. O etanol, através de suas propriedades esclerosantes, induz um dano no tecido tireoidiano incluindo desidratação celular, desnaturação de proteínas, necrose por coagulação, trombose vascular levando a infarto hemorrágico e fibrose reativa. As áreas tratadas são substituídas por tecido de granulação que causa cicatriz e retração progressiva do nódulo (FRASOLDATI; VALCAVI, 2008; SCHRUT et al., 2011).

Livraghi et al. em 1990, propuseram a IPE como alternativa à cirurgia e a administração de radioiodo no tratamento de nódulos tireoidianos autônomos hiperfuncionantes e obtiveram

regressão anatômica das lesões e cura da disfunção glandular. A IPE tem sido indicada por ser um procedimento ambulatorial eficaz, seguro, barato, sem necessidade de hospitalização, possibilitando ao paciente retornar a sua residência ou até mesmo ao seu trabalho, e com resultados satisfatórios para o tratamento de NTs benignos, levando à redução do volume nodular, com uma taxa baixa de complicações clínicas precoces e tardias. No entanto, é essencial que os operadores sejam bem treinados, a fim de evitar danos no nervo laríngeo recorrente. O tempo necessário para a realização do procedimento é de cerca de 15 minutos. Como a injeção é precedida da avaliação da US e palpação da tireóide, seguida de exame das estruturas cervicais, as sessões devem ser programadas em períodos de 30 minutos (BIANCHINI et al., 2003; FRASOLDATI; VALCAVI, 2008).

Uma das vantagens do IPE é a destruição seletiva da lesão e a preservação do parênquima da tireóide circundante, associada com a ausência de um acompanhamento prolongado, de aumento persistente nos níveis séricos de auto anticorpos e aparecimento de hipotireoidismo tardio depois do tratamento (PAPINI; PACELLA, 2000). As desvantagens, por mais que sejam raras também devem ser claramente esclarecidas aos pacientes: a necessidade de tratamentos repetidos, breve dor local durante injeção de etanol que pode irradiar para os ouvidos e mandíbula, sendo algumas vezes de muita intensidade, mas autolimitada, geralmente com duração de poucos segundos. Outro possível sintoma é sensibilidade cervical leve por 24 a 48 horas após o procedimento. Na maioria dos casos, a dor é devido a fugas de etanol no tecido subcutâneo durante extração da agulha, que pode ser evitada por lavagem da ponta de agulha com uma pequena quantidade de solução salina antes de extrair a agulha. Alternativamente, a anestesia tópica pode ser utilizada para minimizar o desconforto local, que pode ocorrer durante e/ou imediatamente após a IPE (FRASOLDATI; VALCAVI, 2008; PAPINI; PACELLA, 2000).

Atualmente, a IPE é a primeira linha de tratamento para nódulos císticos sintomáticos e recorrentes com citologia benigna (COOPER et al., 2009). Seu uso para nódulos sólidos está em debate e, em geral, a IPE é proposta apenas em caso de risco cirúrgico ou em pacientes que recusam o tratamento cirúrgico ou radioiodoterapia (PEREZ et al., 2014). Existem diferentes protocolos de tratamento da IPE, no que diz respeito ao número de injeções, volume de álcool injetado em cada aplicação, tempo de acompanhamento, tempo de seguimento clínico e ultrassonográfico e o percentual de redução do volume do nódulo considerado como satisfatório (PAPINI et al., 2014; PASCHKE et al., 2011). No entanto, um protocolo padrão IPE guiado por US ainda está a ser estabelecido, uma vez que não há nenhuma definição de consenso para a quantidade ótima de etanol a ser injetado, o número de aplicações, e os intervalos entre as

sessões, a fim de conseguir uma redução de volume máximo com um mínimo de efeitos adversos.

1.4 Protocolos de Alcoolização de Nódulo Tireoidiano Atóxico para Nódulos Sólidos e Mistos

Protocolos de IPE descritos na literatura e realizados por diversos estabelecimentos nacionais e internacionais como descrito adiante.

- **Departamento de Endocrinologia do Hospital de Clínicas em Curitiba:** Realizado dosagem de TSH e T4livre, além de US de tireóide antes da primeira sessão de PEI e realizado cintilografia naqueles pacientes com TSH suprimido. A medida do nódulo foi realizada pela seguinte fórmula: volume = diâmetro latero-lateral x anteroposterior x longitudinal x 0,52. O volume de etanol a 99% aplicado corresponde a 1/3 do tamanho do nódulo. Em nódulos com componente cístico anteriormente foi realizada a aspiração do líquido. A injeção de etanol foi interrompida quando o mesmo preencheu completamente o nódulo ou quando o paciente queixou-se de dor intensa. O tratamento foi considerado para nódulos não hiperfuncionantes como resposta completa quando houve redução de $\geq 90\%$ do volume inicial do nódulo, parcial quando redução entre 50-90% e sem resposta quando redução $< 50\%$ (PEREZ et al., 2014).
- **Ambulatório de Tireóide da Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP):** Critérios de inclusão: paciente em eutiroidismo, PAAF benigna, nódulo palpável com sintomas compressivos ou queixas estéticas, paciente com indicação cirúrgica com risco cirúrgico desfavorável ou que recusavam à cirurgia. Foi utilizado etanol absoluto 99,8%. Em nódulos sólidos, a quantidade de etanol injetada em cada sessão correspondeu a 20-30% do volume do nódulo calculado previamente. Nos nódulos mistos, aspirou-se a porção líquida guiada pelo US, recalculando-se o volume nodular e realizando-se o mesmo procedimento aplicado aos nódulos sólidos. Injeções eram realizadas com intervalos quinzenais nos nódulos sólidos e mistos. Número de sessões dependia do volume de etanol a ser injetado. Antes da escleroterapia foi realizado PAAF diagnóstica, US de tireóide e dosagem de TSH e T4livre. Como seguimento: US de tireóide após 1 semana e 1, 3, 6 e 12 meses após IPE, dosagem de TSH e T4livre 1, 3, 6 e 12 meses após escleroterapia. Foi considerado recidiva o crescimento do nódulo tratado após término do tratamento. O cálculo do volume do nódulo foi feito pelo: comprimento x largura x espessura x 0,52 (mL). E o

percentual de redução do volume nodular foi calculado pela fórmula: $[(\text{volume pré-tratamento (mL)} - \text{volume pós-tratamento (mL)}) \times 100\% / \text{volume pré-tratamento (mL)}]$ (BIANCHINI et al., 2003).

- **Disciplina de Endocrinologia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP:** No nódulo atóxico benigno a quantidade de etanol injetada é determinada visualmente. A injeção deve ser interrompida quando o etanol preencher totalmente o espaço nodular. A administração do etanol pode ser realizada semanalmente até obter redução significativa do volume nodular. É recomendável uma avaliação ultrassonográfica, hormonal e citológica 3 meses após o encerramento do tratamento. Se necessário, pode-se repetir mais um ciclo do tratamento (CAMARGO; TOMIMORI, 1998).

- **Departamento de radiologia e endocrinologia e metabologia/Leste da Índia:** Na IPE foram considerados respondedores e não -respondedores os que tiveram $\geq 50\%$ e $< 50\%$ de redução no volume do nódulo, respectivamente, ao USG durante o *follow-up*. Foi realizada função tireoidiana e US de tireóide. Nódulos com características de malignidade ao US foram submetidos à PAAF. O volume do nódulo cístico simples ou o componente cístico do nódulo complexo foi calculada usando a fórmula de $0,52 \times \text{comprimento} \times \text{largura} \times \text{altura}$. A porção cística foi aspirada, etanol estéril a 100% foi injetado sendo cerca de 50-100% do fluido aspirado. O álcool foi deixado no interior do cisto sem re-aspiração. Os pacientes foram examinados clinicamente e por US mensalmente durante os primeiros 3 meses e, posteriormente a cada 3 meses. Entre os não respondedores em 1 mês, aqueles com $< 20\%$ de redução no volume do cisto foram submetidos a uma segunda aspiração seguida por injeção de etanol utilizando o mesmo procedimento acima referido (BASU et al., 2014).

- **Em um estudo coreano do departamento de radiologia:** O método de instilação de etanol variou de acordo com as características do nódulo, se este era puramente sólido ou predominantemente sólido. No caso de um nódulo puramente sólido, a injeção de etanol absoluto a 99,9 % foi administrada diretamente. Em casos de nódulos predominantemente sólido contendo componente cístico, este foi puncionado e quase completamente aspirado, e uma quantidade apropriada de etanol foi injetada. A punção foi realizada sem anestesia local. Em todos os casos, a quantidade de etanol injetada não excedeu 10 mL. Uma alcoolização pelo etanol adicional foi realizada 1-2 meses após a inicial, quando o resultado não teve sucesso pelo acompanhamento ultrassonográfico. A quantidade de etanol infundido, o grau de eco-coloração

intranodular após a injeção de etanol e a presença de dor ou outras complicações durante ou após o procedimento foram registados para cada paciente. O volume do nódulo foi calculado no US antes da alcoolização e pelo o último US de seguimento após a alcoolização. A diferença no volume do nódulo foi utilizada como critério para determinação do sucesso ou fracasso da alcoolização por etanol para o tratamento dos nódulos da tireóide. O outro fator foi a ausência ou marcada redução da vascularização do nódulo. O resultado da alcoolização por etanol foi classificada da seguinte forma, de acordo com a diminuição do volume do nódulo e vascularização do nódulo: resposta pobre ($\leq 10\%$ de redução no volume, independentemente da vascularização do nódulo), resposta incompleta (redução de 10-50 % no volume, independentemente da vascularização), boa resposta (50-90 % de diminuição no volume e diminuição da vascularização) e excelente resposta ($\geq 90\%$ de redução no volume e vascularização escassa). A taxa de sucesso de alcoolização por etanol foi realizada pela comparação entre o tamanho do nódulo, a proporção do componente cístico, a quantidade de etanol infundido, o grau de eco-coloração intranodular pelo etanol injetado e o número de sessões de alcoolização. A eco-coloração intranodular foi estimada com base no US após a alcoolização por etanol e classificados da seguinte forma: sem coloração (*washout* quase completo do etanol injetado), má coloração ($\leq 10\%$ da área injetada), coloração leve (10 -50 % da área injetada) e coloração moderada ($\geq 50\%$ da zona injetada) (KIM et al., 2006).

- Departamento de endocrinologia e radiologia do Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul- Korea:** O volume de cisto, exceto cístico complexo, foi determinado usando a seguinte fórmula: comprimento x largura x altura x $\pi / 6$. Para um nódulo cístico complexo, o volume foi calculado como o volume do componente cístico diferente de áreas sólidas. O fluido cístico foi aspirado o máximo possível, sem anestesia local e em seguida, o etanol foi lentamente injetado (aproximadamente 2-5 mL/min) no nódulo para um volume de 40-100 % do volume de fluido aspirado. A injeção de etanol foi interrompida se o etanol extravasou do nódulo ou o paciente queixou-se de dor. O seguimento pelo US foi realizado 1-10 meses (média de 3,5 meses) após a última sessão, e os efeitos colaterais da alcoolização foram avaliados pelos registros dos sintomas pelos pacientes. Além disso, foi determinado a correlação entre o volume de etanol injetado e o efeito de escleroterapia. O efeito da terapia foi apresentada como a taxa de redução de volume (taxa de redução do volume [%] = diminuir o volume [volume inicial - o volume final após o tratamento] / volume inicial $\times 100\%$), e cada caso foi classificados em uma das seguintes quatro grupos: cistos completamente extirpados,

cistos com uma redução de 50-99 % em volume de cistos, com uma redução de 0-49 % em volume e cistos com um aumento do volume (CHO et al., 2000).

- **Hospital Ito, Escola de Medicina de Tokio e Kawasaki, Departamento de Endocrinologia Cirúrgica:** Os pacientes realizaram US de tireóide. Os nódulos foram aspirados 3 ou mais vezes. Todos os pacientes estavam em eutiroidismo e foi dosado T3 livre, T4 livre e TSH. Citologia oncológica mostrou ausência de malignidade. O fluido cístico foi aspirado completamente, sem anestesia local. Etanol a 99,9% é injetado na quantidade de 1/10 do conteúdo cístico aspirado. Se o paciente referisse dor a injeção era descontinuada imediatamente. O acompanhamento dos efeitos desta terapia foi acompanhado pelo exame físico e pela US da tireóide num intervalo de 1 a 6 meses (YASUDA et al., 1992).

- **Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Medicina Interna, Colégio de Medicina, Universidade de Hallym, Coreia do Sul:** Nos pacientes com nódulos sólidos foi realizado US, cintilografia com Tc^{99m} e PAAF. Casos que tinham microcalcificações e cápsula incompleta eram excluídos dos estudos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o volume inicial, grupo 1 tinha mais de 10 mL de volume inicial e grupo 2 tinham menos de 10 mL. No grupo de nódulos císticos complexos, também foram divididos em 2 grupos com mais ou menos 10 mL de volume inicial de nódulo. Em ambos os grupos T3 total, T4 livre e TSH foram dosados antes da injeção percutânea de etanol. Cintilografia com Tc^{99m} de tireóide e função tireoidiana antes da primeira sessão de IPE e PAAF antes de todas as sessões de IPE foram realizadas. O cálculo do volume do nódulo foi dado pela fórmula: volume elíptico: eixo longitudinal x transversal x profundidade x 0,52, quando as 3 medidas não puderam ser avaliadas, usou-se a fórmula: volume esférico: (semi-diâmetro do eixo longitudinal cm)³ x 4,19. No caso de cisto complexo, o volume foi medido antes da aspiração do fluido cístico. No procedimento de IPE, foi injetado etanol estéril a 99,9% lentamente no nódulo, sem anestesia. No nódulo sólido, a quantidade máxima de etanol injetado nunca excedeu 20% do volume aspirado em cada sessão. Nos nódulos cístico complexos, o fluido cístico foi completamente aspirado e o etanol foi injetado no volume de 40-100% do volume aspirado. O etanol foi reaspirado depois de 2 minutos. Adifusão do etanol foi observada pela intensa ecogenicidade ao US durante o procedimento. A injeção era parada pela perfusão total do etanol ou se o paciente referisse dor. A IPE foi realizada num intervalo de 2 meses e foi completa quando o nódulo ou cisto se tornaram pequenas lesões hipocóicas com desaparecimento da coleção fluída. Complicações foram avaliadas em todos os pacientes tratados. A avaliação de

eficácia em nódulos sólidos e mistos foi feita pelo cálculo da redução de volume entre o inicial e final, resposta completa foi definida com redução de $\geq 90\%$ com melhoria dos sintomas compressivos, resposta parcial quando o volume reduziu-se entre 50-89% e sem resposta quando houve redução de menos de 50% (LEE; AHN, 2005).

Contudo, há necessidade de um protocolo para Injeção Percutânea de Etanol, já que não existe um consenso da quantidade de etanol a ser injetada, o número de aplicações e os intervalos entre as sessões com intuito de conseguir uma redução de volume máximo do nódulo, com efeitos adversos mínimos.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Desenvolver um protocolo de injeção percutânea de etanol como tratamento de nódulos sólidos e mistos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) baseado em novas metas de sucesso terapêutico.

2.2 Específicos

- 1- Comparar a eficácia do protocolo de injeção percutânea de etanol em nódulos sólidos e mistos do Hospital Universitário João de Barros Barreto com outros protocolos já publicados.
- 2- Originar banco de dados que permita o uso do referido protocolo por outros centros.

3. **APLICABILIDADE CLÍNICA**

Este foi um estudo piloto que apresenta os resultados de um novo protocolo baseado em novas metas de sucesso terapêutico, cuja aplicabilidade clínica consiste em uma nova alternativa metodológica de utilização da IPE para o tratamento de NTs sólidos e mistos com menor volume de etanol injetado, poucos efeitos colaterais e um curto período de execução quando comparado a literatura.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Prospectivo.

4.2 População estudada

Este estudo incluiu 52 pacientes portadores de nódulos tireoidianos sólidos e mistos que foram submetidos ao protocolo do Hospital Universitário João de Barros Barreto de injeção percutânea de etanol (IPE) guiada por US no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2016.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de nódulos tireoidianos sólidos e mistos com função tireoidiana normal e citologia oncótica guiada por US após punção aspirativa com agulha fina (PAAF) benigna. Em pacientes portadores de nódulos mistos foram incluídos apenas aqueles em que o componente sólido do nódulo era maior que 50% do volume nodular. Todos os pacientes apresentavam sintomas compressivos locais e/ou queixas estéticas.

Fornecer o consentimento através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.4 Critérios de exclusão

Critério de exclusão foi a presença de doença maligna ou suspeita de malignidade detectada pela PAAF. Adicionalmente, cistos e nódulos tireoidianos autônomos não foram incluídos.

4.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir do protocolo de alcoolização de nódulo tireoidiano do Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de janeiro de 2011 a janeiro de 2016 (APÊNDICE B e APÊNDICE C).

Antes de qualquer procedimento do estudo, os (as) pacientes forneceram duas vias

originais do TCLE. Todas as dúvidas dos (as) pacientes foram esclarecidas pelo pesquisador responsável, uma via do TCLE foi entregue ao (a) paciente e a outra via ficou arquivada com o pesquisador do estudo. Os critérios de elegibilidade foram avaliados, e se os indivíduos preenchessem a todos os critérios de inclusão e não tivessem nenhum critério de exclusão iniciava-se os procedimentos do estudo.

Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal com extensão suave do pescoço. Após a esterilização da pele, uma agulha de calibre 22 (Becton Dickinson 30 x 7) foi inserida através da epiderme para o espaço pericapsular da tireóide sob orientação ecográfica, atingindo o centro da lesão alvo. Em seguida, etanol à 99% foi lentamente injetado no nódulo, respeitando a tolerância do paciente. A difusão de etanol através da lesão foi monitorizada pela intensa ecogenicidade observada em tempo real ao US. O procedimento foi interrompido se o etanol extravasasse do nódulo ou se o paciente queixa-se de dor severa. Em nenhum dos 52 pacientes interrompeu-se o procedimento por extravasamento e nenhum caso de dor severa foi relatado. O procedimento foi realizado sem anestesia no local da punção.

A quantidade de etanol injetada foi equivalente a aproximadamente 30% do volume do nódulo, estimado pelo US, antes de cada aplicação. O volume nodular (mL) foi obtida multiplicando o produto dos eixos longitudinais e laterais e ântero-posterior (cm), a constante de 0,52.

Em nódulos mistos foi aspirada a parte líquida guiada pelo US e o volume nodular foi recalculado. Em casos de nódulos septados, a maior parte líquida possível foi removida. Se os pacientes tinham um bócio multinodular, o tratamento foi realizado apenas no nódulo dominante. Em todas as sessões de alcoolização, a quantidade de etanol injetado não excedeu 5 mL.

A redução de volume nodular foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $[\text{volume (mL) pré-tratamento} - \text{volume de pós-tratamento (mL)}] \times 100\% / \text{volume pré-tratamento (mL)}$. As sessões IPE foram seguidas por avaliações mensais do volume do nódulo por US, e avaliação clínica.

O sucesso terapêutico foi definido como a redução de volume de pelo menos 30% do nódulo associado ao desaparecimento de sintomas clínicos e uma completa satisfação estética relatada pelo paciente. O procedimento foi considerado ineficaz quando o nódulo não apresentara redução de volume significativo (30%) e o paciente não referira melhora estética depois de pelo menos três sessões de IPE e período de seguimento de pelo menos seis meses.

Nosso protocolo foi baseado no protocolo de Bianchini et al, 2003, do ambulatório de tireóide da disciplina de endocrinologia UNIFESP com algumas modificações a serem listadas:

nosso intervalo de seguimento com realização de novas injeções de etanol foi definido por uma avaliação mensal, enquanto que o de Bianchini realizava injeções quinzenais, sendo que esse número dependia do volume de etanol injetado; e avaliações com US de tireóide após 1 semana, 1, 3, 6 e 12 meses e dosagem de TSH e T4 livre com 1, 3, 6 e 12 meses após IPE. Quanto à quantidade de etanol a ser injetada, definimos em nosso protocolo o valor de 30% do volume nodular, não excedendo 5 mL, já o protocolo da UNIFESP usou uma variação entre 20-30% de etanol a ser injetado. Houve também diferença entre o conceito de sucesso terapêutico o qual o protocolo de Bianchini considerou redução de pelo menos 50% do volume do nódulo, enquanto nosso protocolo definiu como sucesso terapêutico diminuição de pelo menos 30% do volume nodular associada ao desaparecimento de sintomas clínicos e satisfação estética pelo paciente.

Portanto, as novas informações do protocolo são as doses de etanol fixo, em períodos mais curtos de reavaliação por US e consequentemente aplicações mais frequentes baseadas não apenas no volume do nódulo, como também levado em consideração o desaparecimento dos sintomas clínicos e uma satisfação estética completa para interrupção das aplicações da IPE.

4.6 **Análise estatística**

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência (porcentagem). Todos os valores foram distribuídos normalmente apresentados como média \pm desvio padrão (DP). O teste de Wilcoxon foi aplicado para comparar os volumes inicial e final dos nódulos tireoidianos. Um nível de significância bilateral $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados, utilizando *Sigma Stat* versão 3.5 (*Jandel Scientific Corporation*, Chicago, IL, EUA) e *Statistical Package for the Social Sciences* versão 21.0 (IBM, Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

O nosso grupo de estudo consistiu de 51 mulheres (98%) e um homem, com uma idade média de $45,2 \pm 16,6$ anos. Entre os nódulos tireoidianos, 19 (36,5%) eram mistos e 33 (63,5%) eram sólidos.

Foram realizadas uma média de $2,8 \pm 1,9$ sessões de injeção percutânea de etanol, com um volume médio total de etanol injetado de $9,1 \pm 10,3$ mL e um tempo de seguimento de $10,0 \pm 8,7$ meses. Os dados relativos à avaliação pelo US dos nódulos tireoidianos antes e depois do procedimento são descritos na tabela 3. Houve uma redução de pelo menos 50% do volume inicial nodular em 33 pacientes (63,5%). Em 11 pacientes (21,2%), a redução não atingiu 50% (redução de $31 \pm 11\%$ média). Em 8 pacientes (15,3%), o volume nodular aumentou ou permaneceu inalterado.

Tabela 3 - Avaliação pelo US dos nódulos tireoidianos antes e após tratamento (n=52).

Variáveis	Media \pm DP
Volume inicial (cm ³)*	13.2 \pm 12.5
Volume final (cm ³)	7.1 \pm 9.9
Redução de volume (cm ³)	6.2 \pm 8.2
Redução de volume (%)	44.5 \pm 47.4
Número de avaliações com US	5.0 \pm 2.7

*p<0.01 vs volume final.

Além disso, seis dos 11 pacientes que não atingiram 50% de redução de volume nodular relataram resultado esteticamente satisfatório com uma redução de 30-50%, continuando no protocolo apenas com acompanhamento clínico. Considerando todos os pacientes com redução do volume nodular maior do que ou igual a 50% (n = 33) e aqueles que relataram uma melhoria estética com redução de 30-50% (n = 6), a taxa de sucesso terapêutico do nosso protocolo de IPE aumentou para 75% (39/52). Comparamos nossos resultados com outras séries que usaram IPE para o tratamento de nódulos tireoidianos (tabela 4).

Tabela 4 - Resultados de IPE guiada por US para tratamento de nódulos tireoidianos.

Autores (ano de publicação)	País	Número de Nódulos	Tipo de Nódulos	Volume de etanol injetado (média ± DP)	Número de sessões (média ± DP)	Sucesso Terapêu- tico	Seguimento (meses)
Felício et al (2016)	Brasil	52	Misto e sólido	9.1 ± 10.3 mL (total)	2.8 ± 1.9	75%	10 meses
Perez et al (2014)	Brasil	120	Cístico, misto, sólido e autônomos	6.2 mL (total)	2.8	70%	6 meses-11 anos
Basu et al (2014)	Índia	60	Cístico e misto	NA	NA	78%	12.3 meses
Kim et al 2012	Córea do Sul	30	Sólido	2.3 mL (<i>first session</i>)	1.2	60%	15 meses
Tarantino et al (2008)	Itália	124	Cístico, misto e sólido	14 mL (total)	4	66%	60 meses
Cho et al (2000)	Córea do Sul	22	Cístico e misto	NA	1.2	68%	3.5 meses
Yasuda et al (1992)	Japão	61	Cístico e misto	NA	1.26	72.1%	1-6 meses
Bianchini et al (2003)	Brasil	26	Sólido	10mL	5	74%	12 meses
Lee et al (2005)	Córea do Sul	198	Sólido	NA	2.2 ± 1.4	89%	36.2 meses

NA: não avaliado

Complicações associadas à IPE foram relatadas em dois pacientes, e representadas por hematoma com recuperação completa durante o período de acompanhamento. Alguns pacientes se queixaram de dor no local da injeção. No entanto, a dor foi leve e transitória, e não houve complicações graves, como hemorragia maciça, paralisia das cordas vocais ou tireotoxicose transitória.

Nosso resultado permitiu a elaboração de um algoritmo o qual é apresentado na figura 1.

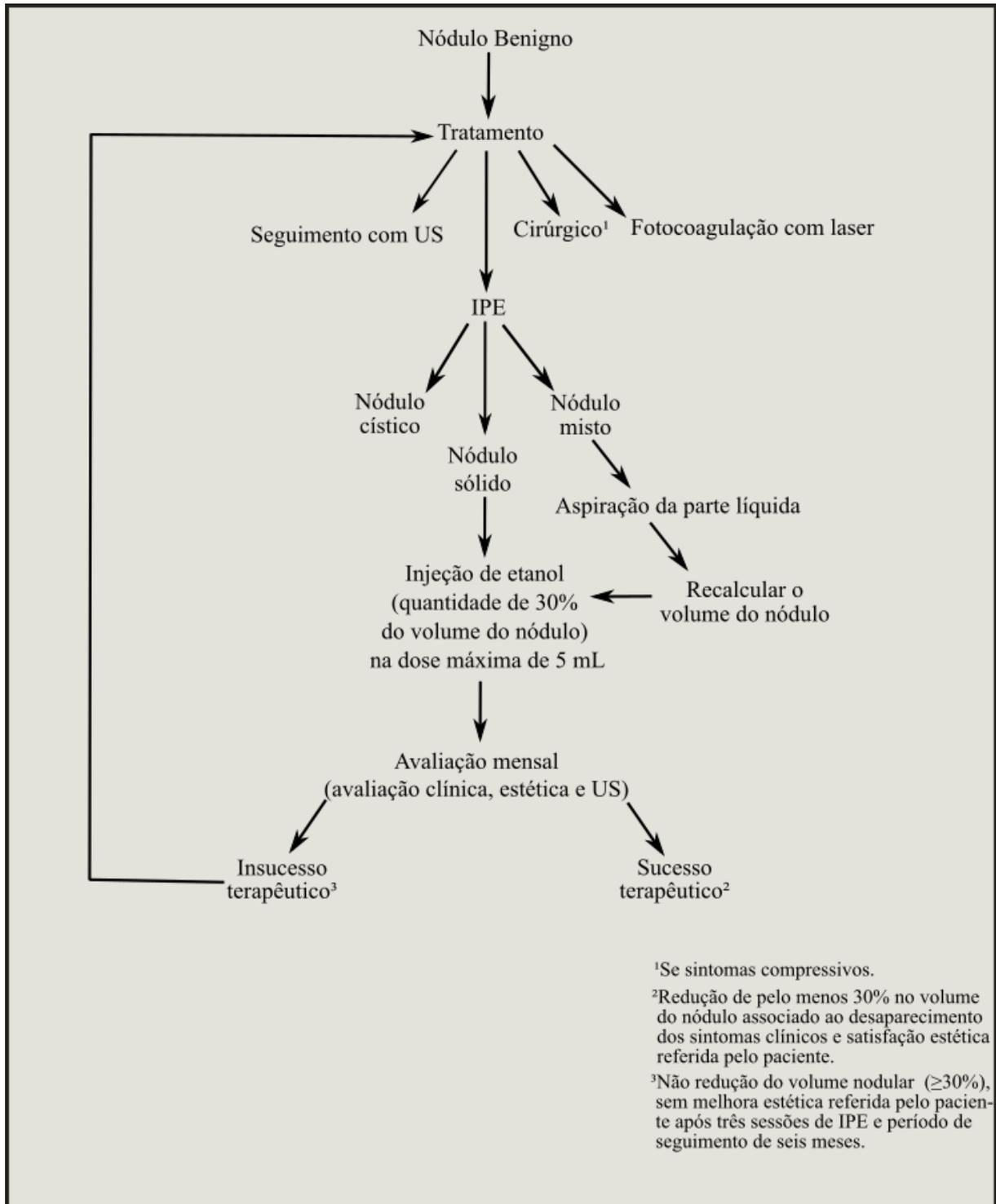


Figura 1 - Algoritmo para o tratamento de nódulos tireoidianos sólidos e mistos com IPE de acordo com o protocolo proposto.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi realizado um protocolo de injeção percutânea de etanol guiada por US para o tratamento de nódulos tireoidianos benignos mistos e sólidos, com uma taxa de sucesso de 75% em um curto período de seguimento. O procedimento foi seguro em comparação a outras metodologias anteriormente descritas.

O etanol atua como um agente esclerosante primário (CAMARGO; TOMIMORI, 1998), promovendo a desidratação celular, necrose por coagulação e trombose de pequenos vasos, que é seguida por fibrose progressiva e redução de volume nodular (CRESCENZI et al., 1996; LIVRAGHI et al., 1986).

Este procedimento está bem estabelecido como a opção de primeira linha para o tratamento de cistos benignos da tireóide que são recorrentes após aspiração (COOPER et al., 2009), e também tem sido utilizado em nódulos sólidos, particularmente em pacientes que não são candidatos para cirurgia ou terapia com radioiodo (CAMARGO; TOMIMORI, 1998; KIM et al., 2012; LEE; AHN, 2005; PEREZ et al., 2014; TARANTINO et al., 2008).

Perez et al (2014), usando IPE, encontraram uma maior redução de volume médio na lesão tireoidiana cística (66,7%) em comparação com nódulos tireoidianos mistos (63%) e nódulos sólidos (52,9%). Os nódulos sólidos (n = 37) foram menos propensos a responder completamente em comparação com os outros nódulos. Foi encontrada uma resposta satisfatória global em 70% dos casos. No entanto, não foi relatada taxa de sucesso especificamente em nódulos tireoidianos sólidos. Além disso, Lee et al. (2005), em um grande estudo com 198 pacientes, demonstraram uma redução relevante em nódulos tireoidianos sólidos em 89% dos casos. Mesmo tendo um período de acompanhamento longo, de três anos, e alguns pacientes tendo que ser submetidos a seis aplicações, foi sugerido que a ablação de etanol ainda pode ser uma boa opção para o tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, uma vez que foi realizado um protocolo padrão. Finalmente, Bianchini et al., em 2003, trataram 26 nódulos tireoidianos sólidos, com quantidade de etanol injetado de acordo com o volume do nódulo tireoidiano. Em nosso protocolo também foram utilizadas doses fixas de etanol, mas com períodos mais curtos de reavaliação e conseqüentemente com aplicações mais frequentes. Estas diferenças contribuíram para taxas de sucesso satisfatórias, com um número maior de pacientes em um período de seguimento mais curto.

Quando comparado com outros métodos de tratamento, a IPE tem mostrado resultados mais eficazes e com menos complicações. Quatro estudos controlados demonstraram uma taxa

de sucesso de 75 a 85% após uma média de duas sessões de IPE, em comparação com uma taxa média de 7 a 38% de taxa de sucesso em controles tratados por simples aspiração do cisto ou injeção de solução salina (ANTONELLI et al., 1994; BENNEDBAEK; HEGEDÜS, 1999; VALCAVI; FRASOLDATI, 2004; VERDE et al., 1994). Além disso, um estudo aleatório de 12 meses demonstrou que a utilização de levotiroxina para supressão do TSH não teve nenhum efeito significativo sobre a redução do nódulo, enquanto que uma única sessão de IPE, ocasionalmente, induz uma redução de volume de cerca de 50% (BENNEDBAEK; NIELSEN; HEGEDÜS, 1998). Além disso, alguns estudos demonstraram uma porcentagem de redução do volume do nódulo maior em pacientes tratados com IPE em comparação com a terapia com iodo radioativo, que, além disso, é acompanhado por um risco de 10 a 40% de hipotireoidismo (DAVID et al., 1995; GIUFFRIDA; GHARIB, 1995; ZINGRILLO et al., 2000). Outras terapias têm sido relatadas como uma boa alternativa para o tratamento de nódulos tireoidianos sólidos. Particularmente, ablação a laser e radiofrequência percutânea têm mostrado bons resultados (BAEK et al., 2011; DØSSING et al., 2002; PAPINI et al., 2004). Embora vários estudos tenham demonstrado redução de volume significativo de nódulos de tireóide tratados com IPE, os protocolos propostos são muito heterogêneos no que concerne ao tamanho e tipo de nódulo, doses de etanol utilizadas, número de aplicações, intervalos entre as sessões e tempo de seguimento (BENNEDBAEK; HEGEDÜS, 1999; BENNEDBAEK; KARSTRUP; HEGEDÜS, 1997; BENNEDBAEK; NIELSEN; HEGEDÜS, 1998; DØSSING et al., 2002).

A alta taxa de sucesso variável relatada em diferentes séries pode estar relacionada com a natureza heterogênea dos nódulos da tireóide avaliados, variando de puramente císticos a puramente sólidos (BASU et al., 2014). Os melhores resultados foram obtidos no tratamento de nódulos císticos grandes ou sintomáticos (ZINGRILLO et al., 1999; DEL PRETE et al., 2002). Resultados têm demonstrado ser bem piores em nódulos sólidos de tireóide, o que parece ser devido à má difusão de etanol no tecido sólido associado a lavagem precoce de etanol em função do aumento da vascularização de um nódulo sólido, em comparação com um cisto da tireóide (KIM et al., 2003). Nossa série incluiu pacientes com nódulos tireoidianos sólidos e mistos, o que pode explicar a menor taxa de sucesso do tratamento com a IPE, quando comparado a outros autores que avaliaram apenas cistos simples ou complexos.

Além disso, a quantidade de etanol a ser injetada não tem sido bem estabelecida, com grande variabilidade entre cada protocolo (30 a 100 % do volume inicial nodular), a qual também pode estar relacionada com os diferentes resultados observados com o tratamento de IPE (BENNEDBAEK; HEGEDÜS, 2003; CHO et al., 2000; JAYESH et al., 2009; KIM et al., 2012; PEREZ et al., 2014; SUNG et al., 2008; VALCAVI; FRASOLDATI, 2004). No presente

estudo, a dose calculada de etanol foi de 30 % do volume nodular medido antes do início de cada sessão. Alguns autores demonstraram uma correlação positiva entre o volume de etanol injetado e a taxa de redução de volume dos cistos, sem aumento dos efeitos colaterais com mais etanol injetado (CHO et al., 2000; KIM et al., 2003). No entanto, a maioria dos autores não recomendam a administração de uma dose única de mais de 10 mL de etanol (HALENKA; KARASEK; FRYSAK, 2015). Em nosso estudo, basicamente adotamos um curto espaço de tempo entre as avaliações. Portanto, os pacientes foram submetidos a uma maior frequência de aplicações de acordo com os resultados da avaliação. Isso pode ter contribuído para a nossa taxa de sucesso em um curto período de seguimento em comparação com outros estudos.

Injeção percutânea de etanol é um procedimento seguro, sem complicações sérias (PEREZ et al., 2014). Os efeitos adversos relatados mais comuns são causados por extravasamento de etanol no tecido circundante (HALENKA; KARASEK; FRYSAK, 2015), e são dor local, disfonia, rubor facial e tontura (BENNEDBAEK; HEGEDÜS, 2003; VALCAVI; FRASOLDATI, 2004; VERDE et al., 1994). Embora raras, outras complicações foram relatadas, tais como paralisia do nervo recorrente, doença de Graves, oftalmopatia de Graves, síndrome de Horner, disestesia facial com o aumento do fluxo lacrimal, necrose da laringe e pele, e dificuldade de cirurgia pós IPE devido à fibrose local (BENNEDBAEK; KARSTRUP; HEGEDÜS, 1997; PAPINI et al., 2014). Consequentemente, em nosso estudo não houve complicações graves ou de longa data.

Nosso estudo mostrou resultados satisfatórios com um novo protocolo baseado em novas metas de sucesso terapêutico, na utilização da IPE para o tratamento de NTs sólidos e mistos com a utilização de um menor volume de etanol, raros efeitos colaterais e um menor período de realização. Porém, torna-se necessário incluir um número maior de pacientes, bem como obter um período maior de seguimento para que os resultados sejam confirmados.

7. CONCLUSÃO

Nosso estudo sugere que este protocolo de injeção percutânea de etanol guiada por US baseado em novas metas de sucesso terapêutico foi seguro e eficaz para os nódulos tireoidianos mistos e sólidos.

Quando comparado a outros protocolos descritos, obteve-se um resultado satisfatório, baseado em nosso conceito de sucesso terapêutico, em 75 % dos casos, em um curto período de acompanhamento, com doses fixas de etanol, com reavaliação em períodos mais curtos, e sem grandes complicações, com novas metas como redução >30% associado ao desaparecimento de sintomas clínicos e melhora estética relatada pelo paciente.

Nosso protocolo gerou um banco de dados que pode ser reproduzido por outros centros. Porém, é preciso aumentar o número de pacientes para confirmar a eficácia desta abordagem.

REFERÊNCIAS

ANTONELLI, A. et al. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. **The Clinical investigator**, v. 72, n. 12, p. 971–4, dez. 1994.

BAEK, J. H. et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. **Korean journal of radiology**, v. 12, n. 5, p. 525–40, 2011.

BAHL, M. et al. Thyroid cancers incidentally detected at imaging in a 10-year period: how many cancers would be missed with use of the recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound? **Radiology**, v. 271, n. 3, p. 888–94, jun. 2014.

BASU, N. et al. Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: An eastern India perspective. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 18, n. 5, p. 662–8, set. 2014.

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 : official journal of the American Thyroid Association**, v. 9, n. 3, p. 225–33, mar. 1999.

BENNEDBAEK, F. N.; HEGEDÜS, L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 88, n. 12, p. 5773–7, dez. 2003.

BENNEDBAEK, F. N.; KARSTRUP, S.; HEGEDÜS, L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 136, n. 3, p. 240–50, mar. 1997.

BENNEDBAEK, F. N.; NIELSEN, L. K.; HEGEDÜS, L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 83, n. 3, p. 830–5, mar. 1998.

BIANCHINI, E. X. et al. Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, císticos e autônomos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 5, p. 543–551, out. 2003.

BOELAERT, K. et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4295–301, nov. 2006.

CAMARGO, R. Y. A. DE; TOMIMORI, E. K. Injeção Percutânea de Etanol Dirigida pelo Ultra-Som no Tratamento dos Nódulos Tireóideos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 42, n. 4, p. 292–295, ago. 1998.

CAPPELLI, C. et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? **Clinical endocrinology**, v. 63, n. 6, p. 689–93, dez. 2005.

CHAMMAS, M. C. et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. **Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 132, n. 6, p. 874–82, jun. 2005.

CHANDRASEKHAR, S. S. et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. **Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 148, n. 6, p. S1-37, jun. 2013.

CHO, Y. S. et al. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 174, n. 1, p. 213–6, jan. 2000.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Am J Clin Pathol**, v. 132, p. 658–665, 2009.

COOPER, D. S. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 16, n. 2, p. 109–42, fev. 2006.

COOPER, D. S. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 19, n. 11, p. 1167–214, nov. 2009.

CRESCENZI, A. et al. Morphological changes in a hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: histological, enzymatic and sub-microscopical alterations. **Journal of endocrinological investigation**, v. 19, n. 6, p. 371–6, jun. 1996.

DAVID, E. et al. Management of the hot thyroid nodule. **American journal of surgery**, v. 170, n. 5, p. 481–3, nov. 1995.

DAVIES, L.; WELCH, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. **JAMA**, v. 295, n. 18, p. 2164–7, maio 2006.

DEL PRETE 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**, vol.12, n. 9, p. 815–21, sep. 2002.

DERWAHL, M.; BROECKER, M.; KRAIEM, Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 84, n. 3, p. 829–34, mar. 1999.

DERWAHL, M.; STUDER, H. Pathogenesis and Treatment of Multinodular Goiter. In: FAGIN, J. A. (Ed.). **Thyroid Cancer**. Boston, MA: Springer US, 1998. p. 155–186.

DØSSING, H. et al. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation--initial experience. **Radiology**, v. 225, n. 1, p. 53–7, out. 2002.

EZZAT, S. et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. **Archives of internal medicine**, v. 154, n. 16, p. 1838–40, 22 ago. 1994.

FILETTI, S.; DURANTE, C.; TORLONTANO, M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. **Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism**, v. 2, n. 7, p. 384–94, jul. 2006.

FRASOLDATI, A.; VALCAVI, R. Percutaneous Ethanol Injection (PEI): Thyroid Cysts and Other Neck Lesions. In: BASKIN, H. J.; DUICK, D. S.; LEVINE, R. A. (Eds.). **Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA**. 2ª ed. Boston, MA: Springer US, 2008. p. 173–189.

GHARIB, H. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. **J Endocrinol Invest**, v. 33, n. 5, p. 1–50, 2010.

GHARIB, H. et al. Nonsurgical, Image-Guided, Minimally Invasive Therapy for Thyroid Nodules. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 10, p. 3949–3957, out. 2013.

GIUFFRIDA, D.; GHARIB, H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. **The American journal of medicine**, v. 99, n. 6, p. 642–50, dez. 1995.

GOLBERT, L.; MEYER, E. L. DE S.; MAIA, A. L. Fisiopatologia, Diagnóstico e Princípios do tratamento dos Bócios Multinodulares. In: CARVALHO, M. B. (Ed.). **Tratado de Tireóide e Paratireóides**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rúbio, 2007. 752p.

GRAF, H. Multinodular Goiter: Pathogenesis and Management. In: BRAVERMAN, L. E.; COOPER, D. S. (Eds.). **Werner's & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text**. 10ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 635–649.

HAGAG, P.; STRAUSS, S.; WEISS, M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 8, n. 11, p. 989–95, nov. 1998.

HALENKA, M.; KARASEK, D.; FRYSAK, Z. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection of small and medium-sized thyroid cysts with relatively small amounts of ethanol. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 159, n. 3, p. 417–21, set. 2015.

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 26, n. 1, p. 1–133, jan. 2016.

HEGEDÜS, L. Thyroid ultrasound. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 339–60, viii–ix, jun. 2001.

HEGEDÜS, L. The Thyroid Nodule. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 17, p. 1764–1771, 21 out. 2004.

HEGEDÜS, L. Therapy: a new nonsurgical therapy option for benign thyroid nodules? **Nature reviews. Endocrinology**, v. 5, n. 9, p. 476–8, set. 2009.

HUNDAHL, S. A. et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. **Cancer**, v. 89, n. 1, p. 202–17, 1 jul. 2000.

JAYESH, S. R. et al. Efficacy and safety of USG-guided ethanol sclerotherapy in cystic thyroid nodules. **The Indian journal of radiology & imaging**, v. 19, n. 3, p. 199–202, 2009.

JENNINGS, A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 401–414, 2001.

KIM, J. H. et al. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 180, n. 6, p. 1723–6, jun. 2003.

KIM, Y. J. et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. **European radiology**, v. 22, n. 7, p. 1573–8, jul. 2012.

KIM, Y. S. et al. Radiofrequency Ablation of Benign Cold Thyroid Nodules: Initial Clinical Experience. **Thyroid**, v. 16, n. 4, p. 361–367, abr. 2006.

LEE, S. J.; AHN, I.-M. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. **Endocrine journal**, v. 52, n. 4, p. 455–62, ago. 2005.

LIN, J. D. et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 15, n. 7, p. 708–17, jul. 2005.

LIVRAGHI, T. et al. Percutaneous interstitial chemotherapy of a small hepatocellular carcinoma under ultrasound guidance. **Tumori**, v. 72, n. 5, p. 525–7, 31 out. 1986.

LIVRAGHI, T. et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. **Radiology**, v. 175, n. 3, p. 827–9, jun. 1990.

MANDEL, S. J.; LANGER, J. E.; KAPLAN, M. M. Clinical Evaluation and Management of Thyroid Nodules. In: BRAVERMAN, L. E.; COOPER, D. S. (Eds.). **Werner & Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text**. 10^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 649–664.

MAZZAFERRI, E. L. Management of a solitary thyroid nodule. **The New England journal of medicine**, v. 328, n. 8, p. 553–9, 25 fev. 1993.

NIKIFOROV, Y. E. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3390–7, nov. 2011.

OLIVER, C. et al. What is the contribution of elastography to thyroid nodules evaluation? **Annales d'Endocrinologie**, v. 72, n. 2, p. 120–124, 2011.

PAPINI, E. et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. **Endocr Pract**, v. 10, n. 3, p. 276–283, 2004.

PAPINI, E. et al. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 28, n. 4, p. 601–18, ago. 2014.

PAPINI, E.; PACELLA, C. M. Percutaneous Ethanol Injection of Benign Thyroid Nodules and Cysts using Ultrasound. In: BASKIN, H. J. (Ed.). **Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy**. Boston, MA: Springer US, 2000. p. 169–213.

PASCHKE, R. et al. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 354–61, jun. 2011.

PECCIN, S. et al. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? **Journal of endocrinological investigation**, v. 25, n. 1, p. 39–43, jan. 2002.

PEREZ, C. L. S. et al. Evaluation of percutaneous ethanol injections in benign thyroid nodules | Avaliação do tratamento com injeção percutânea com etanol em nódulos benignos de tireoide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 58, n. 9, p. 912–917, dez. 2014.

PISAREV, M. A.; THOMASZ, L.; JUVENAL, G. J. Role of Transforming Growth Factor Beta in the Regulation of Thyroid Function and Growth. **Thyroid**, v. 19, n. 8, p. 881–892, ago. 2009.

POPOVENIUC, G.; JONKLAAS, J. **Thyroid Nodules Medical Clinics of North America**. v. 96, n.2, p.329-49, mar. 2012.

ROJESKI, M. T.; GHARIB, H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. **The New England journal of medicine**, v. 313, n. 7, p. 428–36, 15 ago. 1985.

ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 4, n. 57, p. 240–264, 2013.

ROSS, D. S. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 87, n. 5, p. 1938–40, maio 2002.

SCHRUT, G. C. A. et al. Changes associated with percutaneous ethanol injection in the treatment of thyroid nodules. **Endocrine pathology**, v. 22, n. 2, p. 79–85, jun. 2011.

SUNG, J. Y. et al. One-step ethanol ablation of viscous cystic thyroid nodules. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 191, n. 6, p. 1730–3, dez. 2008.

TARANTINO, L. et al. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 190, n. 3, p. 800–8, mar. 2008.

TOMIMORI, E. K. et al. Avaliação ultra-sonográfica dos nódulos tireóideos: comparação com exame citológico e histopatológico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 105–113, fev. 2004.

TUNBRIDGE, W. M. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. **Clinical endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 481–93, dez. 1977.

VALCAVI, R.; FRASOLDATI, A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. **Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 10, n. 3, p. 269–75, 2004.

VANDER, J. B.; GASTON, E. A.; DAWBER, T. R. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. **Annals of internal medicine**, v. 69, n. 3, p. 537–40, set. 1968.

VERDE, G. et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. **Clinical endocrinology**, v. 41, n. 6, p. 719–24, dez. 1994.

VRIENS, D. et al. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. **Cancer**, v. 117, n. 20, p. 4582–94, 15 out. 2011.

WONG, C. K.; WHEELER, M. H. Thyroid nodules: rational management. **World journal of surgery**, v. 24, n. 8, p. 934–41, ago. 2000.

YASUDA, K. et al. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. **World Journal of Surgery**, v. 16, n. 5, p. 958–61, set-out. 1992.

YOON, D.Y. et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. **J Comput Assist Tomogr.** v. 32, p. 810–815, 2008

ZIMMERMANN, M. B. et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 4, p. 840–4, abr. 2005.

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 : official journal of the American Thyroid Association**, v. 9, n. 8, p. 763–7, ago. 1999.

ZINGRILLO, M. et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 10, n. 11, p. 985–9, nov. 2000.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Avaliação dos aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa com agulha fina e injeção percutânea com etanol em um serviço de referência em endocrinologia do Estado do Pará

ESCLARECIMENTO DA PESQUISA

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo chamado “Avaliação dos aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa com agulha fina e injeção percutânea com etanol em um serviço de referência em endocrinologia do Estado do Pará”, que será realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA.

Você participará dessa pesquisa fornecendo a sua permissão para que sejam coletados alguns dados de seu prontuário (arquivo médico) do hospital. Os dados a serem coletados serão referentes ao sexo, idade, o lugar que você nasceu e mora, com o que você trabalha, qual médico indicou você para esse serviço, os resultados de exames antes dos procedimentos que fez, se teve algum sintoma durante a realização, resultados de exames nas reavaliações, dentre outros.

Essa pesquisa tem, então, o objetivo de analisar as principais características clínicas e epidemiológicas dos nódulos de tireóide submetidos a punção aspirativa com agulha fina (exame).

Espera-se que estes resultados sejam úteis para aumentar os conhecimentos dos profissionais de saúde em relação a essa doença, melhorando o acompanhamento dos pacientes, além do fornecimento de dados ao sistema de saúde e estímulo para futuras pesquisas que possam vir a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos.

Dentre os riscos para a sua participação nessa pesquisa, poderá ocorrer desconforto e até constrangimento ao compartilhar um pouco das informações pessoais ou confidenciais, a fim de evitar isso será utilizado apenas o número do prontuário, e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação. As informações que coletarmos neste projeto de pesquisa serão mantidas em sigilo e somente os investigadores terão acesso.

Os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa, sendo que os resultados serão expostos ao público e poderá ser publicada em revistas médicas futuramente. Esse material bem como este termo será arquivado em sigilo por um período de 5 anos, e após esse período será incinerado (queimado).

Sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária e não haverá nenhum pagamento por sua participação. É sua escolha participar ou não. Se você escolher não participar, todos os serviços que você receber deste hospital continuará, e nada mudará. É garantida a sua liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, mesmo se você concordou no início, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pela pesquisa, você terá direito a tratamento médico e psicológico na instituição, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

Você terá direito a se manter informado a respeito de todos os resultados da pesquisa. Em qualquer momento do estudo você, seus responsáveis e familiares terão acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de dúvidas. Os pesquisadores são Fabíola de Arruda Bastos, Michelle Masuyo Minami Sato e João Soares Felício, orientador desta pesquisa, que poderão ser encontrados por meio do telefone (91) 3201-6678 ou pelo endereço Rua dos Mundurucus, nº 4487. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua dos Mundurucus, 4487 FONE: (91) 32016754 – E-mail: cephujbb@yahoo.com.br.

Este trabalho será realizado com recursos próprios dos pesquisadores com o apoio do Hospital Universitário João de Barros Barreto, mas sem custos para a instituição.

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação dos aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa com agulha fina e injeção percutânea com etanol em um serviço de referência em endocrinologia do Estado do Pará”. Eu discuti com o Dr. João Soares Felício sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Belém, _____/_____/_____

Assinatura do sujeito /representante responsável

Belém, _____/_____/_____

Assinatura da testemunha

(para caso de sujeitos menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual, privados de liberdade e etc...).

Belém, _____/_____/_____

Assinatura do sujeito que colheu o TCLE

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome: João Soares Felício

End.: Rua dos Mundurucus, n.º 4487

Fone: (91) (91) 3201-6678 / 9988-2971

Reg. Conselho / CRM – PA: 4409

Belém, _____ / _____ / _____

APÊNDICE B- PROTOCOLO DE PESQUISA – PAAF



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA



“Avaliação dos aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa com agulha fina e injeção percutânea com etanol em um serviço de referência em endocrinologia do Estado do Pará”

Número: _____ Data da coleta: _____

Pesquisador: _____

1. Dados epidemiológicos

Matricula: _____ Sexo: ()Fem ()Masc Idade: _____

Etnia: ()Branco ()Negro ()Pardo ()Amarelo

Estado civil: () Casado(a) () Solteiro(a) () Divorciado(a) () União estável
() Viúvo(a)

Naturalidade: _____

Município de
residência: _____

Procedência: () Endocrinologia () Outras especialidades.

Qual: _____

Grau de escolaridade: () sem escolaridade

() ens. fundamental (1º grau) incompleto () ens. fundamental (1º grau) completo

() ens. médio (2º grau) incompleto () ens. médio (2º grau) completo

() ens. superior incompleto () ens. superior completo

Ocupação: _____

Telefones de
contato: _____

—

2. Exames pré-PAAF:

US(_____/_____/____): _____

TSH (_____/_____/____): _____

T4I(_____/_____/____): _____

Cintilografia(_____/_____/____): _____

3. PAAF

Data da PAAF: ____/____/____

Complicações: () Não () Sim. Qual(is)? () Dor; () Hematoma local; () Hemorragias; () Infecção; () Paralisia do nervo laríngeo; () Reação vasovagal; () Perfuração traqueal; () Outros.

Qual(is)? _____

Diagnóstico citopatológico (classificação de Bethesda): () I-amostra não diagnóstica; () II-benigno; () III-atípicas/lesão folicular de significado indeterminado; () IV-suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular; () V-suspeito para malignidade () VI-maligno

Obs: _____

Conduta: () Acompanhamento () Encaminhamento para cirurgia () Repetição de PAAF (item 4)

4. Nova PAAF

Data da PAAF: ____/____/____

Complicações: () Não () Sim - () Dor; () Hematoma local; () Hemorragias; () Infecção; () Paralisia do nervo laríngeo; () Reação vasovagal; () Perfuração traqueal; () Outros.

Qual(is)? _____

Diagnóstico citopatológico (classificação de Bethesda): () I-amostra não diagnóstica; () II-benigno; () III-atípicas/lesão folicular de significado indeterminado; () IV-suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular; () V-suspeito para malignidade () VI-maligno

Obs: _____

Conduta: () Acompanhamento () Encaminhamento para cirurgia () Repetição de PAAF

APÊNDICE C- PROTOCOLO DE PESQUISA – IPE



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA**



“Avaliação dos aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa com agulha fina e injeção percutânea com etanol em um serviço de referência em endocrinologia do Estado do Pará”

Número: _____ **Data da coleta:** _____

Pesquisador: _____

5. Dados epidemiológicos

Matricula: _____ **Sexo:** ()Fem ()Masc **Idade:** _____

Etnia: ()Branco ()Negro ()Pardo ()Amarelo

Estado civil: () Casado(a) () Solteiro(a) () Divorciado(a) () União estável
() Viúvo(a)

Naturalidade: _____

**Município de
residência:** _____

Procedência: () Endocrinologia () Outras especialidades.

Qual: _____

Grau de escolaridade:() sem escolaridade

() ens. fundamental (1º grau) incompleto () ens. fundamental (1º grau) completo

() ens. médio (2º grau) incompleto () ens. médio (2º grau) completo

() ens. superior incompleto () ens. superior completo

Ocupação: _____

**Telefones de
contato:** _____

—

6. Exames pré-IPE

PAAF(____/____/____): _____

US(____/____/____): _____

Cintilografia(____/____/____): _____

TSH(____/____/____):_____ **T4I**(____/____/____):_____**3. IPE****01)** ____/____/_____()L. Dir. ()L. Esq. ()Istmo Nódulo: _____x_____x_____ (x0,52) =
_____ mL

Aspirado:_____ mL Volume de etanol injetado:_____ mL

Sintomas durante IPE: () Não () Sim. Qual(is)? () Dor ()

Outro _____

Irradiação da dor: () Ouvido D () Ouvido E () Mandíbula ()

Outro _____

Difusão do etanol durante PEI boa? () Sim ()

Não: _____

Sintomas nas 24h () não () sim. O

quê? _____

Necessitou uso de anti-inflamatório? () Não () Sim. Quanto
tempo? _____**02)** ____/____/_____()L. Dir. ()L. Esq. ()Istmo Nódulo: _____x_____x_____ (x0,52) =
_____ mL

Aspirado:_____ mL Volume de etanol injetado:_____ mL

Sintomas durante IPE: () Não () Sim. Qual(is)? () Dor ()

Outro _____

Irradiação da dor: () Ouvido D () Ouvido E () Mandíbula ()

Outro _____

Difusão do etanol durante PEI boa? () Sim ()

Não: _____

Sintomas nas 24h () não () sim. O

quê? _____

Necessitou uso de anti-inflamatório? () Não () Sim. Quanto
tempo? _____

Trouxe algum

exame: _____

03) ____/____/_____()L. Dir. ()L. Esq. ()Istmo Nódulo: _____x_____x_____ (x0,52) =
_____ mL

Aspirado:_____ mL Volume de etanol injetado:_____ mL

Sintomas durante IPE: () Não () Sim. Qual(is)? () Dor ()

Outro _____

Irradiação da dor: () Ouvido D () Ouvido E () Mandíbula ()

Outro _____

Difusão do etanol durante PEI boa? () Sim ()

Não: _____

Sintomas nas 24h () não () sim. O

quê? _____

Necessitou uso de anti-inflamatório? () Não () Sim. Quanto
tempo? _____

Trouxe algum exame: _____

04) ____/____/_____
 ()L. Dir. ()L. Esq. ()Istmo Nódulo: _____x_____x_____ (x0,52) =
 _____ mL

Aspirado: _____ mL Volume de etanol injetado: _____ mL

Sintomas durante IPE: () Não () Sim. Qual(is)? () Dor ()

Outro _____

Irradiação da dor: () Ouvido D () Ouvido E () Mandíbula ()

Outro _____

Difusão do etanol durante PEI boa? () Sim ()

Não: _____

Sintomas nas 24h () não () sim. O

quê? _____

Necessitou uso de anti-inflamatório? () Não () Sim. Quanto tempo? _____

Trouxe algum

exame: _____

05) ____/____/_____
 ()L. Dir. ()L. Esq. ()Istmo Nódulo: _____x_____x_____ (x0,52) =
 _____ mL

Aspirado: _____ mL Volume de etanol injetado: _____ mL

Sintomas durante IPE: () Não () Sim. Qual(is)? () Dor ()

Outro _____

Irradiação da dor: () Ouvido D () Ouvido E () Mandíbula ()

Outro _____

Difusão do etanol durante PEI boa? () Sim ()

Não: _____

Sintomas nas 24h () não () sim. O

quê? _____

Necessitou uso de anti-inflamatório? () Não () Sim. Quanto tempo? _____

Trouxe algum

exame: _____

4. Reavaliação

(____/____/____)

(____/____/____) TSH: _____ T4I: _____

(____/____/____)

US: _____

Doppler: _____

% redução: _____

(____/____/____)

(____/____/____) TSH: _____ T4I: _____

(____/____/____)

US: _____

Doppler: _____

% redução: _____

(____/____/____)
(____/____/____) TSH:_____ T4I:_____
(____/____/____)
US: _____
Doppler: _____
% redução: _____

(____/____/____)
(____/____/____) TSH:_____ T4I:_____
(____/____/____)
US: _____
Doppler: _____
% redução: _____

Nódulo: () Visível e palpável; () Não visível e palpável; () Não visível e não palpável

ANEXO A – APROVAÇÃO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação dos aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à punção aspirativa com agulha fina e injeção percutânea com etanol em um serviço de referência em endocrinologia do Estado do Pará.

Pesquisador: Michelle Masuyo Minami Sato

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 20901513.5.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.793.118

Apresentação do Projeto:

Emenda visa informar a ampliação do nº de indivíduos do estudo, e para isso terá que ser aprovada a extensão do cronograma até dezembro de 2016. 2- Adição da autora Flávia Marques Santos no subprojeto de pesquisa aprovado pelo CEP que intitula-se: Avaliação de protocolo de injeção percutânea com etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, mistos e císticos. Visando a análise de diversos dados, como a variação do tamanho dos nódulos sólidos dos pacientes após o número determinado de procedimentos com infusão de etanol. Para tanto, se fez necessária a adição de novos autores que estarão responsáveis pelo seguimento do subprojeto referido, que por sua vez utilizará os mesmos dados que o projeto original, portanto não exigirá alterações no TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Informar a ampliação do nº de indivíduos do estudo, solicitação de extensão do cronograma até dezembro de 2016. 2- Adição da autora Flávia Marques Santos no subprojeto de pesquisa aprovado pelo CEP que intitula-se: Avaliação de protocolo de injeção percutânea com etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, mistos e císticos. Visando a análise de diversos dados, como a variação do tamanho dos nódulos sólidos dos pacientes após o número determinado de

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO - UFPA



Continuação do Parecer: 1.793.118

procedimentos com infusão de etanol.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos os aprovados na primeira versão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados e adequados à Emenda.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada neste CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO da EMENDA do protocolo de pesquisa, por estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_805728_E3.pdf	05/10/2016 22:24:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2. Apendice B_TCLE Versão 02 - após correções.docx	20/11/2013 17:38:09		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.jpg	16/08/2013 15:33:45		Aceito
Outros	4. Apendice D_Protocolo PEI.docx	13/08/2013 18:07:33		Aceito
Outros	3. Apendice C_Protocolo PAAF.docx	13/08/2013 18:07:11		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2. projeto TCR endocrino_Final.doc	13/08/2013 18:05:33		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 1.793.118

BELEM, 26 de Outubro de 2016

Assinado por:
Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador)

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA CEP: 66.073-000
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-6754 Fax: (91)3201-6663 E-mail: cephujbb@yahoo.com.br



Ultrasound-guided Percutaneous ethanol injection Protocol to Treat solid and Mixed Thyroid nodules

João Soares Felício*, Antônio Maria Silva Conceição, Flávia Marques Santos, Michelle Masuyo Minami Sato, Fabíola de Arruda Bastos, Ana Carolina Contente Braga de Souza, Camila Cavalcante Koury, João Felício Abrahão Neto, Franciane Trindade Cunha de Melo, Carolina Tavares Carvalho, Thaís Pontes Arbage, Antonio Bentes de Figueiredo Junior, Hana Andrade de Rider Brito, Marcelo Oliveira Mourão Júnior, Fabricio de Souza Resende, Amanda Soares Peixoto and Karem Miléo Felício

OPEN ACCESS

Edited by:

Noriyuki Koibuchi,
Gunma University Graduate School
of Medicine, Japan

Reviewed by:

Eijun Nishihara,
Kuma Hospital, Japan
Kyung Tae,
Hanyang University Hospital,
South Korea

*Correspondence:

João Soares Felício
felicio.bel@terra.com.br

Specialty section:

This article was submitted
to Thyroid Endocrinology,
a section of the journal
Frontiers in Endocrinology

Received: 02 April 2016

Accepted: 17 May 2016

Published: 06 June 2016

Citation:

Felício JS, Conceição AMS, Santos FM, Sato MMM, Bastos FdA, Braga de Souza ACC, Koury CC, Neto JFA, Cunha de Melo FT, Carvalho CT, Arbage TP, Junior ABdF, de Rider Brito HA, Júnior MOM, Resende FdS, Peixoto AS and Felício KM (2016) Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection Protocol to Treat Solid and Mixed Thyroid Nodules. *Front. Endocrinol.* 7:52. doi: 10.3389/fendo.2016.00052

Endocrinology Division, University Hospital João de Barros Barreto, Federal University of Pará, Belém, Brazil

Context: Ultrasound (US)-guided percutaneous ethanol injection (PEI) has been proposed for treatment of benign thyroid nodules (TNs). However, there is no consensus for the optimal amount of ethanol injection, number of applications, and time to re-evaluation in order to achieve maximum volume reduction with minimum adverse effects.

Objective: The purpose of the present study was to analyze the effectiveness of an US-guided PEI protocol to treat solid and mixed TNs based on a new target outcome.

Patients and methods: We performed a prospective study evaluating the results of PEI in 52 patients with benign solid and mixed TNs. The ethanol dose was fixed in 30% of the nodular volume per session. Patients returned 1 month after each session for US re-evaluation. Therapeutic success was defined as volume reduction of at least 30% associated with disappearance of clinical symptoms and a complete esthetic satisfaction reported by the patient.

results: We performed a mean of 2.8 ± 1.9 PEI sessions, with an average total volume of ethanol injected of 9.1 ± 10.3 ml, and a follow-up time of 10.0 ± 8.7 months. There was a reduction of at least 50% of the initial nodular volume in 33 patients (63.5%). In 11 patients (21.2%), the reduction did not reach 50% (mean reduction of $31 \pm 11\%$), but 6 of them reported esthetically satisfactory results and treatment was stopped. Our therapeutic success rate considering the patients with esthetic improvement was 75%. There were no severe complications.

conclusion: Our protocol is effective and safe to treat solid and mixed benign TNs based on our established outcome.

Keywords: thyroid nodules, percutaneous ethanol injection, alcoholization, US-guided, nodule volume reduction

INTRODUCTION

Thyroid nodules (TNs) are common entities, often detected in clinical practice, with a largely variable prevalence, depending on the diagnostic method (1, 2). Epidemiological studies have shown that 4–7% of women and 1% of men living in iodine-sufficient regions present palpable TNs (3, 4), whereas ultrasound (US) detects nodules in up to 76% of the adult population, with a greater incidence in women and elderly people (5–9).

Most TNs are benign (94–96%) (10, 11) small and remain asymptomatic, being usually managed only by observation and follow-up. A proportion of them, however, may lead to local compressive symptoms or esthetic complaints, due to significant enlargement, requiring specific intervention (1, 12). The best treatment for benign nodules remains uncertain (13). Alternatively to thyroidectomy, the use of non-surgical, image-guided, minimally invasive methods has been proposed (12–14), such as US-guided percutaneous ethanol injection (PEI) (15, 16).

This method has been suggested to be an effective, safe, and inexpensive outpatient procedure for the treatment of benign TNs, leading to reduction of nodular volume, with a low rate of early and late clinical complications (3, 17–29). It has been recommended as the first-line therapy of symptomatic and recurrent thyroid cysts with benign cytology (30), and may also be used in solid nodules, particularly in case of contraindication to or refusal of surgery and radioiodine therapy (2, 31–34). However, a standard US-guided PEI protocol is yet to be established, since there is no consensus definition for the optimal amount of ethanol to be injected, the number of applications, and the intervals between sessions in order to achieve maximum volume reduction with minimum adverse effects.

Most articles in literature have considered a nodule volume reduction of at least 50% as a partial success and more than 90% as a complete outcome (34). It is well known that an established benign thyroid nodule rarely becomes too malignant during the lifelong (35). Therefore, it makes more sense to evaluate the treatment success of this pathology based on disappearance of clinical symptoms and a complete esthetic satisfaction to stop PEI applications, independently of volume percent reduction. Our protocol was based mainly on this idea.

Therefore, the purpose of the present study was to analyze the effectiveness of an US-guided PEI protocol to treat solid and mixed TNs based on that concept of treatment outcome.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Patients

We performed a prospective study evaluating the results of an original US-guided PEI protocol in patients with solid and mixed TNs at Endocrinology Department of Federal University of Pará, from January 2011 to January 2016. We included 52 patients diagnosed with TNs and normal thyroid function, confirmed to be benign by fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Mixed TNs were only included when the solid component was >50% of the nodular volume. All patients presented compressive local symptoms and/or esthetic complaints. Exclusion criteria were the presence of malignancy or suspected malignancy detected

by FNAB. Cystics and autonomous TNs were not included. The study was approved by the local ethics committee—University Hospital João de Barros Barreto, Federal University of Pará.

Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection

Patients were placed in a supine position with mild neck extension. After skin sterilization, a 22 gage needle (Becton Dickinson 30 × 7) was inserted through the epidermis to the thyroid pericapsular space under US guidance, reaching the center of the target lesion. Then, 99% ethanol was slowly instilled into the nodule, respecting the patient's tolerance. Ethanol diffusion through the lesion was monitored as intense echogenicity in real-time observation by US. The procedure was stopped if ethanol leaked out of the nodule or if the patient complained of severe pain. None of 52 patients were dropped out through this procedure, and no cases of severe pain were reported. The procedure was carried out without local anesthesia at the puncture site.

The amount of ethanol injected was equivalent to approximately 30% of the nodule volume, estimated by ultrasonography before each application. The nodular volume (milliliter) was obtained by multiplying the product of the longitudinal, lateral, and anteroposterior axes (centimeter) by the constant 0.52.

In mixed nodules, we removed the liquid portion guided for the US, and the nodular volume was calculated. In cases of septated nodules, the greatest possible liquid part was removed. If patients had a multinodular goiter, treatment was only performed in the dominant nodule. In all alcoholization sessions, the amount of injected ethanol did not exceed 5 ml.

Nodular volume reduction was calculated according to the following formula: $[\text{Pretreatment volume (milliliter)} - \text{Post-treatment volume (milliliter)}] \times 100\% / \text{Pretreatment volume (milliliter)}$. The PEI sessions were followed by monthly assessments of nodular volume by US, and clinical evaluation.

Therapeutic success was defined as volume reduction of at least 30% associated with disappearance of clinical symptoms and a complete esthetic satisfaction reported by the patient. The procedure was considered ineffective when the nodule did not show significant volume reduction (30%) and the patient did not refer esthetic improvement after at least three sessions of PEI and a follow-up period of at least 6 months.

The new information of our study is a protocol that used ethanol fixed doses, but with shorter periods of re-evaluation by US and consequently more frequent applications based not just in nodule volume. We have also taking in consideration the disappearance of clinical symptoms and a complete esthetic satisfaction to stop PEI applications.

Statistical Analysis

Categorical variables were presented as frequency (percentage). All normally distributed values were given as mean ± SD and all other values were given as median (range). The Wilcoxon test was applied to compare thyroid nodules initial and final volumes. A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analyzed using Sigma Stat version 3.5 (Jandel Scientific Corporation, Chicago, IL, USA) and Statistical Package for the Social Sciences version 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Our study group consisted of 51 women (98%) and 1 man, with a mean age of 45.2 ± 16.6 years. Among TNs, 19 (36, 5%) were mixed and 33 (63, 5%) solid.

We performed a mean of 2.8 ± 1.9 PEI sessions, with an average total volume of ethanol injected of 9.1 ± 10.3 ml, and a follow-up time of 10.0 ± 8.7 months. Data regarding the US evaluation of the TNs before and after treatment are described in **Table 1**. There was a reduction of at least 50% of the initial nodular volume in 33 patients (63, 5%). In 11 patients (21, 2%), the reduction did not reach 50% (mean reduction of $31 \pm 11\%$). In eight patients (15, 3%), the nodular volume either increased or remained unchanged.

Additionally, 6 of the 11 patients who did not achieve 50% of nodular volume reduction reported esthetically satisfactory results with a reduction of 30–50%, continuing in the protocol with only clinical follow-up. Considering all patients with nodular volume reduction $\geq 50\%$ ($n = 33$) and those who reported esthetic improvement with reduction of 30–50% ($n = 6$), the therapeutic success rate of our PEI protocol increases to 75% (39/52). We compared our results with other series using PEI for treating TNs (**Table 2**).

Complications associated with PEI were reported in two patients, and included one hematoma with full recovery during the follow-up period. Some patients complained of local pain at the injection site. However, pain was mild and transient, and

there were no severe complications, such as massive hemorrhage, vocal cord paralysis, or transient thyrotoxicosis.

DISCUSSION

In the present study, we realized an US-guided PEI protocol for the treatment of benign mixed and solid TNs, with a 75% success rate in a short follow-up period. The procedure was safety in comparison to other methodologies previously described.

The use of USG-guided PEI as an alternative to surgery in the management of benign thyroid nodules was first proposed in 1990, by Livraghi et al. (42). Ethanol acts as a primary sclerosing agent (43) promoting cellular dehydration, coagulation necrosis and small vessel thrombosis, which is followed by progressive fibrosis and nodular volume reduction (18, 44, 45).

This procedure is well established as the first-line option for treatment of benign thyroid cysts that recur after evacuation (30), and has also been used in solid nodules, particularly in patients who are not candidates for surgery or radioiodine therapy (2, 32–34, 43).

Perez et al. (2), using PEI, have found a greater mean volume reduction in cystic (66.7%) compared to mixed (63%) and solid TNs (52.9%). The solid nodules ($n = 37$) were less likely to completely respond compared to the others nodules. They have found a global satisfactory response in 70% of cases. Nevertheless, it was not reported the success rate specifically in solid TNs. Furthermore, Lee et al. (34), in a large study with 198 patients, demonstrated a relevant reduction in solid TNs in 89% of cases. Even though they needed a long follow-up period of 3 years and some patients were submitted to six applications, it suggests that ethanol ablation still could be a good option to treat solid TNs since we achieve a standard protocol. Finally, Bianchini et al., in 2003, treated 26 solid TNs with ethanol injection amount according to TNs volume (41). In our protocol, we also used ethanol fixed doses, but with shorter periods of re-evaluation and consequently more frequent applications. These differences contributed to satisfactory success rates, with a larger number of patients in a shorter follow-up period.

TABLE 1 | US evaluation of the thyroid nodules before and after treatment ($n = 52$).

Variables	Mean \pm SD
Initial volume (cm ³)*	13.2 \pm 12.5
Final volume (cm ³)	7.1 \pm 9.9
Volume reduction (cm ³)	6.2 \pm 8.2
Volume reduction (%)	44.5 \pm 47.4
Number of US evaluations	5.0 \pm 2.7

* $p < 0.01$ vs. final volume.

TABLE 2 | Outcomes of US-guided PEI for treatment thyroid nodules.

Reference	Country	Number of nodules	Type of nodule	Volume of ethanol injected (mean \pm SD)	Number of sessions (mean \pm SD)	Therapy success (%)	Follow-up (months)
This research	Brazil	52	Mixed and solid	9.1 \pm 10.3 ml (total)	2.8 \pm 1.9	75	10 months
	Brazil	120	Cystic, mixed, solid, and autonomous	6.2 ml (total)	2.8	70	6 months–11 years
Basu et al. (36)	India	60	Cystic and mixed	NA	NA	78	12.3 months
Kim et al. (33)	South Korea	30	Solid	2.3 ml (first session)	1.2	60	15 months
Tarantino et al. (32)	Italy	124	Cystic, mixed, and solid	14 ml (total)	4	66	60 months
Del Prete et al. (37)	Italy	98	Cystic	NA	NA	94	9 years
Cho et al. (38)	South Korea	22	Cystic and mixed	NA	1.2	68	3.5 months
Zingrillo et al. (39)	Italy	43	Cystic	NA	NA	93	5 years
Yasuda et al. (40)	Japan	61	Cystic and mixed	NA	1.26	72.1	1–6 months
Bianchini et al. (41)	Brazil	26	Solid	10 ml	5	74	12 months
Lee et al. (34)	South Korea	198	Solid	NA	2.2 \pm 1.4	89	36.2 months

NA, not available.

When compared to other methods of treatment, PEI has shown more effective results and fewer complications. Four controlled studies demonstrated a 75–85% success rate after an average of two PEI sessions, compared with a 7–38% success rate in controls treated by simple cyst evacuation or saline injection (46–49). Additionally, a 12-month randomized study evidenced that the use of levothyroxine for thyroid stimulating hormone (TSH) suppression had no significant effect on nodule reduction, while a single PEI session occasionally induces a nearly 50% volume reduction (50). Furthermore, Zingrillo et al. (51) demonstrated a greater nodule volume reduction percentage in patients treated with PEI in comparison to radioiodine therapy, which, in addition, is accompanied by a 10–40% risk of hypothyroidism (51–53). Other therapies have been reported as a good alternative to treat solid TNs. Particularly, percutaneous laser ablation and radiofrequency have showed good results (54–56). Although several studies have demonstrated significant volume reduction of thyroid nodules treated with PEI, the protocols proposed are a lot heterogeneous in concern to nodules size and type, doses of ethanol used, number of injections, intervals between sessions, and follow-up length (50, 57, 58).

The highly variable success rate reported in different series might be related to the heterogeneous nature of thyroid nodules evaluated, ranging from purely cystic to purely solid nodules (36). The best results have been obtained in the treatment of large or symptomatic cystic nodules. In a prospective study with a mean follow-up of 5 years, volume reductions of at least 50% were achieved in 40/43 (93%) of patients with cystic nodules treated by PEI (39). Del Prete et al. (37) found similar results, with volume reduction >50% induced by PEI in 92/98 (94%) patients with symptomatic thyroid cysts. Outcomes have been reported to be worst in solid TNs, which is likely to be due to poor diffusion of ethanol in the solid tissue along with early wash out of ethanol due to the increased vascularity of a solid nodule as compared to a thyroid cyst (59). Our series included patients mixed and solid TNs, which might explain the lower success rate of PEI treatment when compared to other authors that assessed only simple or complex cysts. Additionally, the amount of ethanol to be injected has not been well established, with great variability between each protocol (30–100% of the

initial nodular volume), which might also be related to the different outcomes observed with PEI treatment (2, 33, 38, 46, 47, 60–62). In the present study, the ethanol dose calculated was 30% of the nodular volume measured before the beginning of each session. Some authors have demonstrated a positive correlation between the volume of ethanol instilled and the volume reduction rate of cysts, without an increase of side effects with more ethanol injected (38, 59). However, most authors do not recommend administering a single dose of more than 10 ml of ethanol (63). In our study, we basically adopted a short time between evaluations. Therefore, the patients were submitted to a higher frequency of applications according to evaluation results. It may have contributed to our success rate in a short follow-up period compared to other studies.

Percutaneous ethanol injection is a safe procedure without serious complications (2). The most common reported adverse effects, caused by ethanol leakage into the surrounding tissues (63), are local pain, dysphonia, flushing, and dizziness (46, 47, 49). Although rare, other complications have been reported, such as recurrent nerve palsy, Graves' disease, Graves' orbitopathy, Horner's syndrome, facial dysesthesia with increased tear flow, necrosis of the larynx and skin, and impairment of post-PEI surgery due to local fibrosis (57, 64). Accordingly, in our study there were no severe or long-standing complications.

In conclusion, our US-guided PEI protocol is safe and effective for mixed and solid thyroid nodules when compared with other methodologies described, with a 75% success rate, in a short follow-up period and no major complications based on that new target idea. In addition, we need to increase the number of patients to confirm the effectiveness of this approach.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JF wrote, reviewed and edited the final version, and was responsible for submitting the manuscript. AS and KM are university professors and helped writing the paper. CK, JN, CC, TA, AJ, HB, MJ, FR, FS, MS, FB, FM, AP and AC who have contributed by creating the database and contacting patients. All authors read and approved the final manuscript, and agreed to its submission.

REFERENCES

- Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North* (2012) 96(2):329–49. doi:10.1016/j.mena.2012.02.002
- Perez CLS, Figuera TM, Misaki F, Junior COM, Filho GJP, Graf H, et al. Evaluation of percutaneous ethanol injection in benign thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab*. (2014) 58(9):912–7. doi:10.1590/0004-2730000003444
- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* (1968) 69:537–40. doi:10.7326/0003-4819-69-3-537
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1977) 7:481–93. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* (1993) 328(8):553–9. doi:10.1056/NEJM199302253280807
- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* (1994) 154(16):1838–40. doi:10.1001/archinte.1994.00420160075010
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med* (1985) 313:428–36. doi:10.1056/NEJM198508153130707
- Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* (2013) 57:240–64.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* (2006) 16(2):109–42. doi:10.1089/thy.2006.16.109
- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* (2004) 351(17):1764–71. doi:10.1056/NEJMcp031436
- Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* (2005) 15(7):708–17. doi:10.1089/thy.2005.15.708
- Gharib H, Hegedus L, Pacella CM, Baek PJ, Papini E. Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98(10):3949–57. doi:10.1210/jc.2013-1806
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* (2004) 351:1764–71. doi:10.1056/NEJMcp031436

14. Papini E, Pacella CM, Hegedus L. Thyroid ultrasound and ultrasound-assisted procedures. From the shadows into an array of applications. *Eur J Endocrinol* (2014) 170:R133–R146. doi:10.1530/EJE-13-091
15. Pacella CM, Papini E. Image-guided percutaneous ablation therapies for local recurrences of thyroid tumors. *J Endocrinol Invest* (2013) 36:61–70. doi:10.1007/BF03346744
16. Shin JE, Baek JH, Lee JH. Radiofrequency and ethanol ablation for the treatment of recurrent thyroid cancers: current status and challenges. *Curr Opin Oncol* (2013) 25:14–9. doi:10.1097/CCO.0b013e32835a583d
17. Lima MA, Fagundes TA, Raffaelli CM, Ferreira BP, Rezende EM, Fonseca ECR, et al. Alcoolização de nódulo tireoidiano em região endêmica de bócio coloidal. *Arq Bras Endocrinol Metab* (2007) 51:1007–12. doi:10.1590/S0004-27302007000600017
18. Crescenzi A, Papini E, Pacella CM, Rinaldi R, Panunzi C, Petrucci L, et al. Morphological changes in a hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: histological, enzymatic and sub-microscopical alterations. *J Endocrinol Invest* (1996) 19:371–6. doi:10.1007/BF03344972
19. Monzani F, Goletti O, Caraccio N, Del Guerra P, Ferdeghini M, Pucci E, et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenoma: hormonal and clinical evaluation. *Clin Endocrinol* (1992) 36:491–7. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02251.x
20. Papini E, Panunzi C, Pacella CM, Bizzarri G, Fabbrini R, Petrucci L, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* (1993) 76:411–6. doi:10.1210/jcem.76.2.8432784
21. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Reschini E, Macchi RM, Bonifacino A. Treatment of autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: four-year experience. *Radiology* (1994) 190:529. doi:10.1148/radiology.190.2.8284411
22. Goletti O, Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Lippolis PV, Pucciarelli M, et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. *World J Surg* (1992) 16:784–9. doi:10.1007/BF02067387
23. Paracchi A, Ferrari C, Livraghi T, Reschini E, Macchi RM, Bergonzi M, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection: a new treatment for autonomous thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest* (1992) 15:353–62. doi:10.1007/BF03348753
24. Martino E, Murtas ML, Loviselli A, Piga M, Petrini L, Miccoli P, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *Surgery* (1992) 112:1161–4.
25. Mazzeo S, Toni MG, De Gaudio C, Caramella D, Pinto F, Lencioni R, et al. Percutaneous injection of ethanol to treat autonomous thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* (1993) 161:871–6. doi:10.2214/ajr.161.4.8372778
26. Ozdemir H, Ilgit ET, Yücel C, Atilla S, Isik S, Cakir N, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol. *AJR Am J Roentgenol* (1994) 163:929–32. doi:10.2214/ajr.163.4.8092038
27. Di Lelio A, Rivolta M, Casati M, Capra M. Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection. *AJR Am J Roentgenol* (1995) 164:207–13. doi:10.2214/ajr.164.1.7998541
28. Pacella CM, Papini E, Bizzarri G, Fabbrini R, Anelli V, Rinaldi R, et al. Assessment of the effect of percutaneous ethanol injection in autonomously functioning thyroid nodules by colour-coded duplex sonography. *Eur J Radiol* (1995) 5:395–400.
29. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Del Guerra P, et al. Five-year followup of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin Endocrinol* (1997) 46:9–15. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1752.x
30. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2009) 19(11):1–48. doi:10.1089/thy.2009.0110
31. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Endocrinol Metab* (2013) 57(4):240–64. doi:10.1590/S0004-27302013000400002
32. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Sperlongano P, Parmeggiani D, Ripa C, et al. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients. *AJR Am J Roentgenol* (2008) 190:800–8. doi:10.2214/AJR.07.2668
33. Kim DW, Rho H, Park J, Kwag J. Ultrasonography-guided ethanol ablation of predominantly solid thyroid nodules: a preliminary study for factors that predict the outcome. *Br J Radiol* (2012) 85:930–6. doi:10.1259/bjr/81849588
34. Lee SJ, Ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. *Endocr J* (2005) 52(4):455–62. doi:10.1507/endocrj.52.455
35. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Nam ES, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* (2008) 32:810–5. doi:10.1097/RCT.0b013e318157fd38
36. Basu N, Dutta D, Maisnam I, Basu S, Ghosh S, Chowdhury S, et al. Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: an eastern India perspective. *Indian J Endocrinol Metab* (2014) 18(5):662–8. doi:10.4103/2230-8210.139229
37. Del Prete S, Caraglia M, Russo D, Vitale G, Giuberti G, Marra M, et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* (2002) 12:815–21. doi:10.1089/105072502760339398
38. Cho YS, Lee HK, Ahn IM, Lim SM, Kim DH, Choi CG, et al. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol* (2000) 174:213–6. doi:10.2214/ajr.174.1.1740213
39. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirschio V, Bisceglia 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* (1999) 9:763–7. doi:10.1089/thy.1999.9.763
40. Yasuda K, Ozaki O, Sugino K, Yamashita T, Toshima K, Ito K, et al. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. *World J Surg* (1992) 16:958–61. doi:10.1007/BF02067001
41. Bianchini EX, Ikejiri ES, Mamone MC, Paiva ER, Maciel RMB, Furlanetto RP, et al. Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, císticos e autônomos. *Arq Bras Endocrinol Metab* (2003) 47(5):543–51. doi:10.1590/S0004-27302003000500007
42. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection. *Radiology* (1990) 175:827–9. doi:10.1148/radiology.175.3.2188302
43. Camargo RYA, Tomimori EK. Injeção percutânea de etanol dirigida pelo ultra-som no tratamento dos nódulos tireóideos. *Arq Bras Endocrinol Metab* (1998) 42:292–5. doi:10.1590/S0004-27301998000400009
44. Sugiura N, Takara K, Ohto M, Okuda K, Hirooka N. Percutaneous intratumoral injection of ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Jpn* (1983) 24:1920.
45. Livraghi T, Ravetto C, Solbiati L, Suter F. Percutaneous interstitial chemotherapeutic of a small hepatocellular carcinoma under ultrasound guidance. *Tumori* (1986) 72:525–7.
46. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* (2003) 88:5773–7. doi:10.1210/jc.2003-031000
47. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* (2004) 10:269–75. doi:10.4158/EP.10.3.269
48. Antonelli A, Campatelli A, Di Vito A, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, et al. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. *Clin Investig* (1994) 72:971–4. doi:10.1007/BF00577738
49. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1994) 41:719–24. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02785.x
50. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. 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 Metab* (1998) 83:830–5. doi:10.1210/jc.83.3.830
51. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, Frusciantone V, Varraso A, Liuzzi A, et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. *Thyroid* (2000) 10(11):985–9. doi:10.1089/thy.2000.10.985

52. David E, Rosen IB, Bain J, James J, Kirsh JC. Management of the hot thyroid nodule. *Am J Surg* (1995) 170:481–3. doi:10.1016/S0002-9610(99)80334-1
53. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* (1995) 99:642–50. doi:10.1016/S0002-9343(99)80252-6
54. Dossing H, Bennebaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation-initial experience. *Radiology* (2002) 225(1):53–7. doi:10.1148/radiol.2251011042
55. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract* (2004) 10(3):276–83. doi:10.4158/EP.10.3.276
56. Baek JB, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Gyu D. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* (2011) 12(5):525–40. doi:10.3348/kjr.2011.12.5.525
57. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol* (1997) 136:240–50. doi:10.1530/eje.0.1360240
58. Bennedbaek FN, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* (1999) 9:225–33. doi:10.1089/thy.1999.9.225
59. Kim JH, Lee HK, Lee JH, Ahn IM, Choi CG. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* (2003) 180:1723–6. doi:10.2214/ajr.180.6.1801723
60. Sung JY, Baek JH, Kim YS, Jeong HJ, Kwak MS, Lee D, et al. One-step ethanol ablation of viscous cystic thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* (2008) 191(6):1730–3. doi:10.2214/AJR.08.1113
61. Jayesh SR, Mehta P, Cherian MP, Ilayaraja V, Gupta P, Venkatesh K. Efficacy and safety of USG-guided ethanol sclerotherapy in cystic thyroid nodules. *Indian J Radiol Imaging* (2009) 19(3):199–202. doi:10.4103/0971-3026.54879
62. Kim YJ, Baek JH, Ha EJ, Lim HK, Lee JH, Sung JY, et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol* (2012) 22(7):1573–8. doi:10.1007/s00330-012-2406-5
63. Halenka M, Karasek D, Frysak Z. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection of small and medium-sized thyroid cysts with relatively small amounts of ethanol. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* (2015) 159(3):417–21. doi:10.5507/bp.2014.009
64. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, et al. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2014) 28:601–18. doi:10.1016/j.beem.2014.02.004

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Felício, Conceição, Santos, Sato, Bastos, Braga de Souza, Koury, Neto, Cunha de Melo, Carvalho, Arbage, Junior, de Rider Brito, Júnior, Resende, Peixoto and Felício. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.