



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Valor da substância colóide, presente na punção aspirativa, para a predição da natureza de nódulos tireoidianos: Análise retrospectiva de 1.049 pacientes

Karine Oliveira Carneiro

Salvador - Bahia

Setembro, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela bibliotecária Sônia Maria Ribeiro de Abreu, Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

C289 Carneiro, Karine Oliveira

Valor da substância colóide, presente na punção aspirativa, para a predição da natureza de nódulos tireoidianos: Análise retrospectiva de 1.049 pacientes /Karine Oliveira Carneiro.-Salvador,2013.

X, 27.

Orientadora :Daysi Maria de Alcântara-Jones

Monografia - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina,2013.

1. Tireóide-Doenças I. Jones, Daysi Maria de Alcântara. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU: 616.44



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Valor da substância colóide, presente na punção aspirativa, para a predição da natureza de nódulos tireoidianos: Análise retrospectiva de 1.049 pacientes

Karine Oliveira Carneiro

Professor orientador: **Daysi Maria de Alcântara-Jones**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador - Bahia

Setembro, 2013

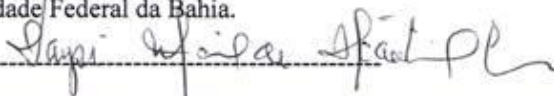
Monografia: *Valor da substância colóide, presente na punção aspirativa, para a predição da natureza de nódulos tireoidianos: Análise retrospectiva de 1.049 pacientes.*

Professor orientador: **Daysi Maria de Alcântara -Jones**

COMISSÃO REVISORA:

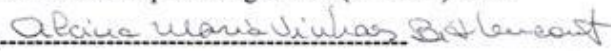
- **Daysi Maria Alcântara-Jones** (Presidente), Professora Adjunta IV do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura



- **Alcina Maria Vinhaes Bittencourt**, Professor Adjunto IV do Departamento de Medicina interna e Apoio Diagnóstico (DEPMB)/FMB.

Assinatura



- **Tiago Onofre Freire**, Aluno do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS)

Assinatura



Membro suplente

- **Carlos Guimarães Bastos** (Membro suplente). PRM Endocrinologia/COREME – Complexo HUPES e MCO

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Quem quer vencer, sempre terá forças para lutar.

(Yhwh)

Aos meus pais, José
e Zélia.

EQUIPE

- Karine Oliveira Carneiro, Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Endereço eletrônico (email) para contato: karinecarneiro@yahoo.com.br
- Daysi Maria de Alcântara-Jones, Professora-orientadora, Professora Adjunta IV do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Julia Mandaro Lavinias Jones, Residente de Endocrinologia do HUPES.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- ✓ Faculdade de Medicina.
- ✓ Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

FUNDAÇÃO MONTE TABOR

- ✓ Hospital São Rafael
- ✓ Centro Médico São Rafael

FONTES DE FINANCIAMENTO: Esta pesquisa foi executada com recursos próprios e utilizando uma estrutura que já funciona no Hospital São Rafael e Centro Médico São Rafael, ambos da Fundação Monte Tabor- Centro Ítalo-Brasileiro de Promoção Sanitária.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Aos meus pais amados, por todo carinho e amor em todos os momentos da minha vida e por todo apoio, sem os quais, por razões óbvias, não realizaria este trabalho e as minhas irmãs e cunhados por toda ternura. À meu irmão Alex, um muito obrigada especial, por toda atenção em vários momentos que precisei de sua ajuda.

- ◆ A minha professora orientadora, Dra Daysi Alcântara Jones, por toda orientação e dedicação para que este trabalho saísse da melhor maneira possível e com maior clareza, coerência e qualidade, valorizando antes de tudo a aprendizagem e uma formação mais digna.

- ◆ Ao professor, Dr José Tavares-Neto, por sua solicitude em tirar todas as dúvidas possíveis, e ao mesmo tempo, dando a disciplina um formato mais eficaz, claro e objetivo, além de ter melhorado o contato entre discentes e docentes para que este trabalho de conclusão de curso tenha um maior valor dada a sua importância na formação e também de um maior incentivo à pesquisa.

- ◆ Aos meus amigos: Agnes, Diane, Emanuelle, Eraldo, Erika, Fernanda, Leila, Mariana, Marcus, Tainã e Viviane pela amizade, consideração e contribuição nesses anos de formação e Roze por seu companherismo e compreensão.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS E GRÁFICO E ABREVIATURAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE.....	5
III.2 ETIOLOGIA DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS	5
III.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS.....	6
III.4 TIPOS MAIS FREQUENTES DE CÂNCER DA TIREOIDE.....	8
IV. RACIONAL	11
V. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	13
V.1 DESENHO DO ESTUDO	13
V.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
V.3. QUESTÕES ÉTICAS	15
VI. RESULTADOS	16
VII. DISCUSSÃO	19
VIII. CONCLUSÃO	22
IX. SUMMARY	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXOS	25
ANEXO 3- PARECER DO COMITÉ DE ÈTICA EM PESQUISA (HSR)	25
ANEXO 2- DECLARAÇÃO DE COMPATIBILIDADE DO ESTUDO ATUAL COM O PARECER DO CEP (2011).....	26

ÍNDICE DE TABELAS E GRÁFICO

Tabela 1: Características demográficas, achados citopatológicos e histopatológicos de 49 pacientes avaliados por PAAF-USG e cirurgia.....	17
Tabela 2: Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN da PAAF para diagnóstico de câncer comparados com o resultado histopatológico.....	18
Gráfico: Distribuição de nódulos malignos, segundo a quantidade de coloide na citopatologia.....	18

ABREVIATURAS

HSR – Hospital São Rafael

NT(s)- Nódulo(s) tireoidiano(s)

USG- Ultrassonografia

PAAF- Punção aspirativa por agulha fina

PAAF-USG- Punção aspirativa por agulha fina guiada pela USG

CDT- Carcinoma diferenciado de tireoide

HUPES – Hospital Universitário Professor Edgard Santos

TC – Tomografia Computadorizada

I- RESUMO

Introdução: A doença nodular é a patologia tireoidiana mais freqüente e a maior parte dela é de natureza benigna. Entre os tumores malignos que podem apresentar-se como um nódulo tireoidiano, o tumor papilífero é o mais comum, respondendo por mais de 90% deles. Dados clínicos e de imagem ajudam na seleção dos pacientes que devem ser submetidos à cirurgia, mas a punção aspirativa da tireoide com agulha fina guiada pela ultrassonografia (PAAF-USG) é a melhor técnica para avaliá-los, com elevados níveis de sensibilidade e especificidade.

Entretanto, cerca de 10% dos nódulos revelam diagnóstico indeterminado na PAAF-USG e, visando aumentar o valor diagnóstico da PAAF, vem sendo implantada uma nova técnica de preparo para estudo citopatológico (Thin-Prep) que despreza a substância colóide no seu preparo, visando o estudo da estrutura celular, isoladamente. A questão que emerge é se a análise da substância coloidal que acompanha as células foliculares tireoidianas não é importante para a conclusão citopatológica.

Material e métodos: estudo observacional conduzido com 1.049 pacientes, procedeu-se análise retrospectiva desses pacientes através de PAAF-USG, onde 1.550 nódulos tireoidianos foram analisados e a quantidade de colóide foi estratificada em quatro níveis: grande quantidade, moderada quantidade, escassa quantidade, ausência de colóide. Estes níveis foram cruzados com a condição de ter ou não câncer, na histopatologia. **Resultados:** Foi realizada tireoidectomia total 8/41 (M/F) pacientes com idade $45,6 \pm 16,16$ anos foram operados, observando-se que a quantidade de colóide no material estudado teve correlação inversa com a probabilidade de malignidade nos espécimes estudados ($p < 0,01$). **Conclusão:** A presença de colóide em grande quantidade na PAAF-USG sugeriu fortemente tratar-se de patologia benigna nos nódulos tireoidianos estudados.

Palavras-chaves: câncer diferenciado da tireoide, bócio nodular, punção aspirativa de tireoide.

II- OBJETIVOS:

- **Principal:** Avaliar se em um grupo de 49 pacientes submetidos à cirurgia, investigados previamente pela PAAF, a quantidade de colóide aspirado esteve associada com a natureza do nódulo.
- **Secundário:**
 1. Avaliar a frequência de patologias tireoidianas na população estudada.
 2. Observar o valor diagnóstico da PAAF-USG nos 49 pacientes operados.
 3. Conhecer o percentual de material insatisfatório nos espécimes citopatológicos realizados.

III-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 Epidemiologia da doença nodular da tireoide

No passado, os nódulos tireoidianos só eram identificados pela palpação, mas os avanços tecnológicos, com a introdução de técnicas de imagens, revelaram sua alta prevalência¹. A ultrassonografia de alta resolução pode detectar nódulos da tireoide em 19 a 67% da população², sendo mais freqüente em idosos, mulheres, em habitantes de regiões insuficientes em iodo, além de pessoas expostas à radiação³. A incidência nas mulheres é pelo menos três vezes maior que nos homens e ocorre mais freqüentemente após a quinta década de vida.

A presença de um nódulo tireoidiano causa preocupação por que ele pode ser maligno ou, se benigno, crescer, causando compressão de estruturas cervicais vizinhas.

III.2 Etiologia dos nódulos tireoidianos

Diversas patologias podem se apresentar como um nódulo clinicamente manifesto: as tireoidites, os adenomas foliculares, os carcinomas, os linfomas, tumores de células de Hürthle, etc. Pensa-se que a carência do iodo na dieta e a elevação dos níveis de TSH, hormônio que exerce potente efeito estimulador do tireócito podem ser agentes causais importantes. A tireoide por ser um órgão muito superficial, sofre a ação de radiações ionizantes que foram responsáveis pelo grande aumento do número de carcinoma da tireoide, no final da Segunda Guerra Mundial³. Alguns estudos também revelaram que um aumento da oferta do iodo na dieta está relacionado com o aparecimento do bócio e a gravidez também pode aumentar as chances de aparecimento de bócios nodulares.

Há uma influência familiar reconhecida, mas ainda não bem estabelecida. As relações fenotípicas são decorrentes de fatores genéticos e ambientais associados, como a carência do iodo e o tabagismo, como fator de risco⁴.

Nódulos não palpáveis que são vistos no USG ou outra técnica de imagem, assintomáticos, são chamados de 'incidentalomas', pois são detectados incidentalmente. Eles possuem os mesmos riscos de malignidade que os nódulos palpáveis de mesmo

tamanho⁵. E devem ser normalmente avaliados quando maiores que 1cm ou ainda quando menores, quando possuírem sinais clínicos de malignidade, passado de irradiação de cabeça de pescoço ou história familiar de câncer de tireóide em um ou mais parentes de primeiro grau².

III.3 Avaliação clínica dos nódulos tireoidianos

Dados clínicos ajudam na avaliação dos NTs. Assim, ser do gênero masculino, idade inferior a 20 ou maior que 70 anos^{6,7}, história familiar de câncer na tireoide, linfadenopatia cervical, sintomas compressivos, nódulos de crescimento rápido e endurecidos (sólidos ou mistos) e exposição à radiação ionizante podem sugerir malignidade. Alguns estudiosos também acreditam que há uma maior chance de malignidade em nódulos solitários do que múltiplos, no entanto, este assunto ainda é controverso.

Deve-se se certificar da história familiar do paciente para investigar a presença de câncer de tireóide na família, o que aumenta a possibilidade de que o paciente tenha uma carcinoma papilífero familiar. As síndromes associadas ao câncer de tireóide (síndrome de Cowden, neoplasia endócrina múltipla [MEN], polipose familiar) e história de irradiação do corpo todo ou da cabeça e pescoço na infância, exposição à radiação ionizante por partículas radioativas na infância e na adolescência também devem ser avaliadas². Um exame físico cuidadoso pode revelar a presença de linfadenopatia cervical lateral ou fixação de nódulos a tecidos adjacentes.

Além disso, alguns estudiosos também acreditam que há uma relação independente de malignidade quando os níveis de TSH se encontram no limiar superior da normalidade em comparação com os de menores valores TSH^{2,8}. A concentração de tireoglobulina considerada como marcador de tumor bem diferenciados não determina a diferença entre estes dois tipos de tumores (malignos ou benignos).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) raramente são usadas para avaliação da doença nodular, sendo a USG linear de alta resolução um método de maior sensibilidade que os anteriores para diagnosticar a presença

de nódulos, além de ser de mais baixo custo, fácil execução e não oferecer radiação ao paciente².

Medeiros-Neto e cols adotaram a seguinte classificação ultrassonográfica dos nódulos tireoideos⁹.

Grau I (score 1): pequena imagem anecóica arredondada, compatível com cisto de tireoide.

Grau II (score 2): nódulo de textura mista e imagens nodulares sólidas isoecóicas ou hiperecóica de textura homogênea, acompanhadas ou não de calcificações grosseiras, componente líquido e com o restante do parênquima de textura homogênea, são compatíveis com o bócio colóide adenomatoso; nódulo isoecóico, de textura homogênea, com halo hipoeecóico periférico em tireóide de volume e ecogenicidade normais é sugestivo de adenoma folicular.

Grau III (score 3): nódulo hipoeecóico, de contorno irregular, sem calcificações e nódulos císticos com componente sólido são considerados duvidosos.

Grau IV (score 4): nódulo sólido hipoeecóico, de contorno impreciso e com microcalcificações é considerado suspeito para malignidade e sugestivo de câncer de tireoide.

A cintilografia define funcionalidade do nódulo e morfologia. Nódulos quentes, que têm níveis elevados de captação, raramente são malignos.

A PAAF mostrou-se de grande valor para selecionar pacientes portadores de nódulos malignos que devem ser direcionados à cirurgia¹⁷ e o uso da USG para guiar o procedimento é fator que aumenta mais ainda o valor diagnóstico da PAAF em relação ao método convencional^{5,10}.

Estudos mostram que a PAAF-USG é uma técnica que melhora a acurácia do diagnóstico de nódulos tireoidianos quando comparada à PAAF convencional. Indiscutivelmente a punção aspirativa da tireóide guiada pela ultrassonografia (PAAF-USG) tem se estabelecido como a técnica mais sensível e específica para diagnóstico de

malignidade em NTs porque permite diagnosticar malignidade em nódulos subcentimétricos e pode selecionar mais de 77% dos casos de NTs malignos⁵.

Os resultados mostram que ela é capaz de diagnosticar câncer em NTs de difícil palpação (solitário, pequenos), câncer associado com nódulos benignos, aqueles associados a doenças auto-imunes, (doença de Graves, tireoidite auto-imune), e aumenta a chance de obter material adequado para diagnóstico.

A PAAF-USG que tem sensibilidade e especificidade bastante elevadas para diagnóstico de malignidade em NTs depende também da experiência do observador com a técnica.

Em mãos experientes tem um percentual inferior a 12% de material insatisfatório para diagnóstico. A literatura registra índices de 10% a 15% de diagnóstico indeterminado, quando não é possível discernir entre uma patologia benigna e uma maligna¹¹.

III.4 Tipos mais frequentes de câncer da tireóide

O registro de casos de câncer de tireóide aumentou muito nos últimos anos, isso pode ser decorrente da maior realização de check-up, exames de imagem, maior acesso da população aos serviços de saúde. Os únicos fatores de risco comprovadamente reconhecidos para câncer de tireóide são história familiar de câncer de tireóide e radiação ionizante na infância e adolescência.

Entre os cânceres primários da glândula tireóide, há os tipos carcinomas bem diferenciados (CDT), compreendendo os tumores papilíferos e foliculares, o carcinoma medular e o anaplásico.

O carcinoma medular é bem menos comum, porém bem mais agressivo que os diferenciados, pois invade vasos linfáticos intraglandulares e espalha-se pela glândula, para a cápsula e metastatiza para linfonodos cervicais. Também pode dar metástases para outros órgãos, como fígado, pulmão, ossos e fígado. É mais frequente também no gênero feminino, entretanto em proporção bem menor que os outros carcinomas, os diferenciados. Afeta os indivíduos em torno da quinta década. São originados das células parafoliculares

produtoras de calcitonina. Por isso os níveis de calcitonina servem como importante marcador da atividade tumoral após o tratamento cirúrgico. Ocorre na forma familiar (hereditária), menos comum, que pode estar associada com outras neoplasias endócrinas, como feocromocitoma e hiperparatireoidismo e também ocorre na forma esporádica, a sua forma mais frequente.

O carcinoma anaplásico é o menos frequente, mais agressivo, que determina elevada mortalidade. Está associado em mais da metade dos pacientes a bócio de longa duração que alterou o seu padrão de crescimento ou a um carcinoma papilífero não tratado. A incidência é maior em pacientes com mais de 60 anos e a frequência é um pouco maior em mulheres.

Dentre os carcinomas diferenciados, os papilíferos são mais comuns, correspondendo a mais de 85% de todos os carcinomas da tireóide. Pode acometer indivíduos de qualquer faixa etária, porém são mais frequentes em crianças e adultos jovens. Afeta duas a três vezes mais mulheres que homens. Possui taxa de cura elevadas, sendo a tireoidectomia total a sua principal forma de tratamento. E em alguns casos pode se disseminar para várias regiões da glândula ou ainda se estender para além dos seus limites e até formar metástases à distância para outros órgãos. Em crianças, tem comportamento mais agressivo, podendo formar metástases regionais e à distância, por isso se impõe o diagnóstico precoce¹².

O carcinoma folicular é mais agressivo que o papilífero apresentando maiores taxas de mortalidade, porém é menos frequente (5 a 10%). Possui maior risco de metástases para outros órgãos, e acomete geralmente ossos, pulmões e fígado. Assim como no carcinoma papilífero, é mais comum no gênero feminino e ocorre em faixa etária mais avançada, tendo pior prognóstico após a sexta década.

Os carcinomas papilíferos têm alterações celulares que são características do carcinoma como invaginações da membrana nuclear, “grooves”, anisocariose, nucléolos proeminentes, que proporcionam o diagnóstico através da citopatologia. Entretanto, os carcinomas foliculares não têm alterações celulares, sendo necessário estudo

histopatológico, onde a invasão de vasos e cápsula permitem fazer o diagnóstico. Assim, os carcinomas foliculares representam a grande limitação da PAAF_USG.

Como a grande maioria dos CDT são carcinoma papilífero em mais de 85%, então a PAAF exerce bem seu papel em identificar os CDT. Os 10-15% de diagnósticos “indeterminados”, correspondem aos casos que podem se tratar de adenoma ou carcinoma folicular¹³.

Há uma busca incessante de pesquisadores por um método que reduza este percentual de material indeterminado nas PAAF_USG. Recentemente, uma técnica de Thin-Prep¹⁴ visa disponibilizar o esfregaço livre da substância coloidal inerente à estrutura do folículo tireoidiano. Esta técnica é indispensável para o estudo de marcadores moleculares presentes na estrutura celular, que nos casos indeterminados à PAAF_USG, poderiam esclarecer o diagnóstico.

IV. RACIONAL

A utilização da ultrassonografia (USG) e outros métodos de imagem vieram mostrar a alta prevalência de nódulos da glândula tireóide, na população geral. Estima-se que metade da população com mais de 60 anos tem nódulos tireoidianos. Parâmetros clínicos como histórico pessoal e familiar do paciente, além de dados laboratoriais ajudam pouco na seleção daqueles nódulos que, pela possibilidade de malignidade, devem ser retirados cirurgicamente.

A punção aspirativa da tireóide guiada pela USG (PAAF/USG) permanece como o método auxiliar mais eficaz para promover esta seleção, permitindo diagnóstico precoce em nódulos impalpáveis e em situação anatômica difícil de ser atingida, como na vizinhança de vasos e traquéia, alcançando altos níveis tanto de sensibilidade como especificidade para diagnóstico de malignidade.

Parâmetros clínicos e de imagem, associados à maior experiência com a utilização da PAAF, presentemente, selecionam para cirurgia grande número de casos de carcinoma. No entanto, em cerca de 10% dos casos, a PAAF ainda fornece resultado indeterminado porque, especialmente nas lesões foliculares, não é possível identificar se se trata de um adenoma ou carcinoma.

Há um esforço geral para que esta categoria de “indeterminados” seja cada vez mais reduzida e o estudo de detalhes celulares vem sendo enfatizado, especialmente com a busca de um marcador molecular que possa identificar malignidade nestes casos.

A técnica Thin-Prep, utiliza uma técnica de base líquida, e tem sido utilizada para permitir o isolamento das células, condição essencial para permitir o estudo de marcadores moleculares. Ocorre que esta técnica exclui a possibilidade de se avaliar a quantidade de colóide contido no nódulo. O objetivo deste estudo é observar se em um grupo de 49 pacientes submetidos à cirurgia, investigados previamente pela PAAF, a quantidade de colóide aspirado esteve associada com a natureza do nódulo.

Considerando-se a alta prevalência de nódulos na população e o surgimento de novas técnicas que excluem o colóide da análise citológica, justifica-se estudar o impacto

que a quantidade de colóide presente no esfregaço pode ter na predição de malignidade do nódulo tireoidiano.

V. CASUÍSTICA E MÉTODOS

V.1- Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional com análise retrospectiva de dados de 1.049 pacientes (amostra de conveniência), portadores de bócios uninodulares e multinodulares, avaliados pela PAAF-USG, no Hospital São Rafael, no ano de 2011, onde 49 deles foram operados (tireoidectomia total). Este número de pacientes permitiu avaliar 1.550 nódulos tireoidianos e a quantidade de colóide foi estratificada em quatro níveis: ausência de colóide, pequena quantidade, moderada quantidade e grande quantidade. Estes níveis foram cruzados com a condição de ter ou não câncer na histopatologia.

A PAAF/USG foi realizada em pacientes, em nível ambulatorial, com hiperextensão da região cervical e projeção da tireóide para diante. Utilizou-se a técnica de aspiração à mão livre, usando seringa BD Plastipak Luer – Lok Tip -10 ml, para a realização da PAAF em todos os casos e agulhas BD (22G x 11/4”) (0,7 x 30 mm).

As USG foram realizadas com aparelho de marca ALOKA, modelo SSD 1700 com “Doppler” colorido, usando-se transdutor de 7,5 MHz.

O nódulo era parcialmente fixado pelo ultrassonografista, utilizando o transdutor do aparelho (USG), enquanto outro observador atingia o interior do nódulo visando alcançar as paredes e fugir das áreas cistificadas ou de vasos calibrosos. Nos nódulos complexos, buscou-se aspirar as partes sólidas.

Quando o paciente tinha um só nódulo em um dos lobos, especificava-se na lâmina “LD” se estivesse no lobo direito, “LE” se estivesse no lobo esquerdo e “I” se estivesse no istmo. Puncionavam-se duas ou mais vezes o nódulo, fazendo-se trajetos radiados dentro do mesmo, a depender da quantidade (a olho nu), do material obtido.

Quando havia mais de um nódulo dentro do mesmo lobo, começava-se a puncionar os nódulos maiores, hipocogênicos, se tivessem microcalcificações, contornos irregulares ou estivessem na transição com o istmo. O material de todos os nódulos do lobo direito era

identificado na lâmina como sendo LD, utilizando-se a mesma metodologia para lobo esquerdo (LE) e istmo (I).

O estudo citopatológico foi realizado por diversos observadores, todos especialistas do serviço de citopatologia do HSR, que analisavam ao acaso uma determinada quantidade de exames, na sua rotina de trabalho. Quando havia dúvida quanto ao diagnóstico citopatológico, o material era visto por outro citopatologista do serviço e buscava-se chegar a um consenso. Considerava-se material satisfatório para diagnóstico, aquele que possuía em pelo menos duas lâminas, seis ou mais grupos de células foliculares bem preservadas e cada grupo constituído por pelo menos dez células¹⁰ ou mesmo que em pequeno número de células houvesse atípia celular.

Para o estudo histopatológico, utilizou-se a coloração de hematoxilina-eosina.

V.2 Análise estatística

Os dados foram avaliados pelo pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0. As variáveis demográficas foram descritas através de análise descritiva (média e desvios padrões). Análise dos dados levou em consideração os resultados citopatológicos e anatomopatológicos dos lobos (direito, esquerdo e istmo) e não dos nódulos individualmente. Nos casos de bócio uninodular, o estudo do material referiu-se ao nódulo.

Calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo refletem o valor diagnóstico da PAAF-USG.

Para avaliar a correlação entre quantidade de colóide presente na PAAF-USG e malignidade, utilizou-se o teste exato de Fischer. As diferenças foram consideradas significantes estatisticamente quando o “p” foi <0,05.

V.3 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas

Este estudo está inserido no projeto de pesquisa “Correlação cito-patológica de material aspirado por punção aspirativa de nódulos tireoidianos guiada por ultrassonografia, no Hospital São Rafael, de janeiro de 2007 a dezembro de 2011”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital São Rafael (ANEXO I), possuindo declaração de compatibilidade do estudo atual com o Parecer do CEP (ANEXO II).

VI. RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características da população estudada, na qual se constata a maior frequência do diagnóstico da doença nodular da tireóide entre mulheres e em adultos de média idade. Observa-se que todos os pacientes foram encaminhados para a tireoidectomia com diagnóstico citopatológico, uma vez que o percentual de material insatisfatório foi 0%.

Em que pese ter havido 2,1% dos nódulos examinados sem diagnóstico por material insatisfatório, todos os pacientes encaminhados para a cirurgia obtiveram material satisfatório à citopatologia, daí corresponder a 0% na tabela 1, e isto ocorreu porque em dois pacientes que tinham bócios multinodulares, em um lobo tinha diagnóstico de malignidade e no outro, o material não permitiu diagnóstico

De 1.049 pacientes avaliados por PAAF-USG, 49 pacientes foram tratados por tireoidectomia total e como grande parte deles possuía bócios multinodulares, o que permitiu fazer 93 correlações citopatológicas.

Chama a atenção à ausência de carcinoma folicular entre os pacientes estudados, um dos CDT, que na maioria das séries, correspondem por 5 a 10% dos tipos de tumores malignos da tireoide. Trinta e quatro pacientes albergavam malignidade e dois deles, um carcinoma medular (tabela 1).

A tabela 2 mostra a alta sensibilidade e especificidade da PAAF-USG para o diagnóstico de malignidade encaminhada à cirurgia.

As complicações mais frequentes foram dor local de pequena monta e pequenos hematomas locais.

O gráfico mostra uma correlação entre a distribuição de nódulos malignos segundo a quantidade de colóide na citopatologia e o número de nódulos malignos, o que conclui-se é que quanto maior a quantidade de colóide, menor relação com malignidade.

Tabela 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE 49 PACIENTES AVALIADOS POR PAAF-USG E CIRURGIA.

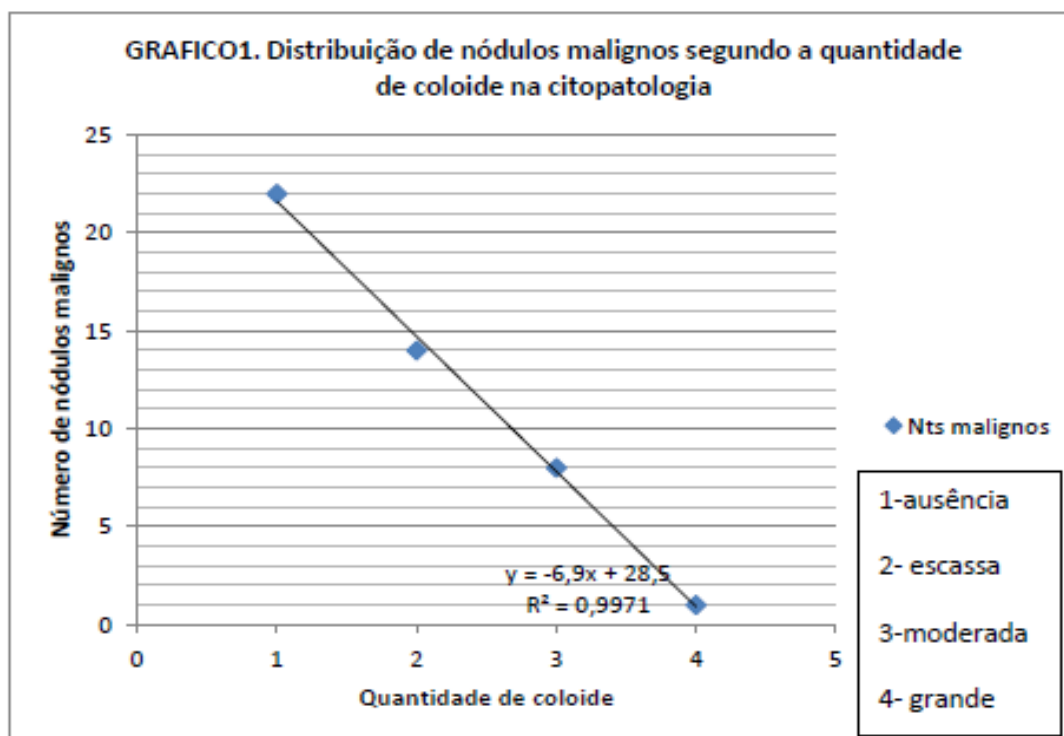
	Nº (%)
GÊNERO (M/F)	8/41
IDADE (média em anos)	45,61 ± 16,1
DIAGNÓSTICOS CITOPATOLÓGICOS	
MATERIAL INSATISFATÓRIO (BETHESDA I)	2 (2,1)
NEGATIVO PARA MALIGNIDADE (BETHESDA II)	37 (39)
SUSPEITO DE MALIGNIDADE (BETHESDA III A V)	44 (47)
POSITIVO PARA MALIGNIDADE (BETHESDA VI)	10 (10,7)
Total	93 nódulos
DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS	
BOCIO ADENOMATOSO	43 (46,2)
ADENOMA FOLICULAR	2 (2,1)
TIREOIDITE DE HASHIMOTO + ADENOMA FOLICULAR	-----
BÓCIO ADENOMATOSO + ADENOMA FOLICULAR	-----
TIREOIDITE DE HASHIMOTO	3 (3,2)
TUMOR HURTHE BENIGNO	3 (3,2)
CARCINOMA PAPILÍFERO	40 (43)
CARCINOMA FOLICULAR	0 (0)
CARCINOMA MEDULAR	2 (2,1)
TOTAL	93 (100)

TABELA 2. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VPP, VPN DA PAAF PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER COMPARADOS COM O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO.

TÉCNICA	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VPP	VPN
	%			
GRUPO	80	100	100	89,5

PAAF- Punção aspirativa da tireoide, VPP-valor preditivo positivo, VPN-valor preditivo negativo.

Gráfico



VII. DISCUSSÃO

Observa-se no presente estudo, que a doença nodular foi mais prevalente no sexo feminino quando comparado ao masculino, semelhante ao que é visto na literatura, em que pese não poder-se avaliar até que ponto a busca pela atenção médica tenha sido maior entre mulheres, o que levaria a aumento do diagnóstico, e não exatamente por maior frequência no gênero feminino.

A PAAF-USG permitiu selecionar 67% de casos de câncer para cirurgia, mostrando ser uma técnica muito sensível e específica para este fim, o que a qualifica como excelente técnica para diagnóstico de malignidade dos NTs. Em que pese alguns autores acreditem que está havendo um aumento real da frequência de carcinoma papilífero da tireoide, no mundo, alguns autores contra argumentam que está havendo sim, um aumento do diagnóstico: os CDT tem uma evolução muito longa e no passado ficariam sem diagnóstico numa população que tinha longevidade menor que presentemente, permitindo o seu diagnóstico.

Os autores não podem explicar a ausência de carcinoma folicular neste estudo. Autores que também observaram este fato, atribuem a suplementação do iodo na dieta, um fato que pode contribuir para a mudança no perfil da patologia. Assim também, a frequência de 4% de carcinoma medular nesta série, ligeiramente superior ao registrado na literatura (2%), pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes operados e que os dados coletados dos pacientes operados foi concluída muito próxima à data da realização da PAAF-USG. Nova busca poderá revelar maior número de pacientes operados e com isto modificar essas frequências. Este aspecto é uma das principais fraquezas do estudo.

Outra ponto fraco do trabalho tem a ver com o fato de ser com um estudo retrospectivo e a principal questão avaliada, que é a quantidade de coloide presente no esfregaço convencional, foi estratificada quando o exame já havia ocorrido, e alguns exames não tinham relato desta variável.

Persiste a dificuldade para diagnosticar as patologias foliculares (adenomas e carcinomas foliculares), quando se constata a frequência de esfregaços indeterminados em

47%, o que é bastante superior aos 10-15%, observados na literatura. Uma explicação para isto é que a classificação adotada neste estudo aglomerou os quatro níveis adotados na classificação Bethesda (2009) para facilitar os cálculos de sensibilidade e especificidade.

A maior experiência com a técnica e a utilização da USG guiando a PAAF reduziram muito o percentual de material insatisfatório, o que pode ser constatado em outro estudo⁵.

Quando pacientes do estudo possuíam mais de um nódulo dentro do mesmo lobo, punccionavam-se primeiro os maiores ou aqueles que tinham aspectos ultrassonográficos sugestivos de malignidade como hipoecogenicidade, microcalcificação, nódulos na transição com o istmo. No entanto, é importante retratar que o diagnóstico é mais difícil quando há coexistência de grandes nódulos benignos associados a pequenos núcleos de carcinomas, condição que leva a PAAF-USG a ter falsos negativos. Assim, o “screening” cuidadoso dos nódulos da tireóide é sempre importante aliado a uma escolha mais criteriosa do local da punção e a USG é ferramenta indispensável nesta seleção.

A presença de associação da tireoidite linfocítica com os bócios nodulares dificultam a detecção do tumor na PAAF-USG, cuja glândula se torna firme e lobulada e mesmo com a utilização da USG, algumas vezes, ainda se tornam difíceis de serem delimitadas¹¹.

O principal motivo que levou a realização deste estudo foi o surgimento de uma nova técnica de preparo de esfregaços em que se despreza a substância colóide, como na técnica de Thin-Prep. Esta técnica que representou um avanço no diagnóstico do carcinoma do trato genital (cérvix uterino), que vem permitindo estudo da morfologia celular mais acurado, quando se fala em termos de patologia tireoidiana, este sucesso não foi verificado. No trabalho de Cochand-Priollet¹⁴, quando se comparou o valor diagnóstico da PAAF utilizando-se o esfregaço convencional e aquele utilizando a técnica Thin-Prep, observou-se uma taxa de 22% de material insatisfatório quando se utilizou a técnica de Thin-Prep, comparado com 8%, no esfregaço convencional. Além disso, a sensibilidade e especificidade da PAAF foi maior quando se utilizou o esfregaço convencional em relação à técnica Thin-Prep.

A comunidade científica anseia por descobrir marcadores moleculares para melhorar o poder diagnóstico da PAAF-USG e para isto necessita fazer a citologia em base líquida (Thin-Prep). O resultado desta pesquisa, que de nosso conhecimento é inédito na literatura, de que a quantidade da substância colóide, constatada nos esfregaços convencionais, indica com muita precisão os nódulos malignos, não deve bloquear esta iniciativa para buscar estudar marcadores moleculares. No entanto, acreditamos que duas recomendações podem ser dadas, a partir deste estudo: Primeiro, em centros em que faltam citopatologistas para análise dos esfregaços convencionais, a presença de grande quantidade de colóide pode, associada a aspectos ecográficos, fortemente sugerir patologia benigna. Segundo, o estudo de base líquida deve ser realizado numa etapa posterior ao estudo convencional, onde o colóide deve ser primariamente quantificado. O estudo de marcadores moleculares ainda funciona como esperança para diagnósticos.

VIII. CONCLUSÃO

A quantidade da substância colóide na PAAF-USG, num esfregaço convencional, está fortemente relacionada com a natureza do nódulo tireoidiano, sendo muito pouco provável que se trate de nódulo maligno quando há abundante quantidade de colóide e deve ser o primeiro estudo a ser feito na avaliação citopatológica dos bócios nodulares.

IX. SUMMARY

Introduction: The nodular disease is the most frequent thyroid pathology and most of it is of benign nature. Among the malignant tumors that can present itself as a thyroid nodule, the papillary tumor is the most common, accounting for over 90% of them. Clinical and imaging data help in the selection of the patients who should undergo surgery, but the thyroid fine needle aspiration puncture guided by ultrasound (USG-FNA) is the best technique to evaluate them, with high levels of sensitivity and specificity. However, about 10% of the nodules reveal indeterminate diagnosis in USG-FNA, and, in order to increase the diagnostic value of FNA, it has been implemented a new preparation technique for cytopathological study (Thin-Prep) who despises the colloid substance in its preparation, aiming the study of cell structure in an isolated way. The question that arises is whether the analysis of the colloidal substance which accompanies thyroid follicular cells is not important for the cytopathological conclusion. **Material and methods:** Observational study with retrospective analysis of 1,049 USG-FNA, where 1,550 thyroid nodules were analyzed and the amount of colloid was stratified into four levels: large amount, moderate amount, scarce amount, absence of colloid. These levels were crossed with the condition of whether or not there is cancer, at histopathology. **Results:** 8/41 (M/F) patients aged 45.6 ± 16.16 years were operated, noting that the amount of colloid in the studied material had inverse correlation with the probability of malignancy in the specimens studied ($p < 0.00$). **Conclusion:** The presence of colloid in large quantities in USG-FNA strongly suggested it is a benign pathology in the thyroid nodules studied.

Keywords: differentiated thyroid cancer, nodular goiter, thyroid aspiration puncture


Referências bibliográficas:

1. Mazzaferri EL. **Management of a Solitary Thyroid Nodule**. N Engl J Med 1993; 328:553-559.
2. Cooper DS. ;Doherty GM.; Haugen BR.; Kloos RT.; Lee Stephanie L. ;Mandel Susan J.; Mazzaferri EL. ,et al. **Revisão da Diretriz para Manejo dos Pacientes com Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado de Tireóide da America Thyroid Association**, 2009:19 (11)
3. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Akahoshi M, Ashizawa K, Ichimaru S, Nakashima E, Ishii R, Ejima E, Hida A, Soda M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Long –term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 90(9): 50-14, 2005.
4. Maia AL; Ward LS. ; Carvalho GA. ; Graf H; Maciel RM.B; Maciel LM. Zanini et al. **Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2007: 51 (5).
5. Alcântara-Jones DM; Lavinias-Jones JM, Oliveira RD, Santana, Pitangueira, AC, Alcântara, FT; Araújo LMB; Floriano FR; Rocha BO. **Valor diagnóstico da punção aspirativa de tireóide: estudo comparativo da técnica, com e sem uso da ultrassonografia**. In: Anais do XV Congresso Latino Americano de Tireoide. Florianópolis. Santa Catarina. 2013.
6. Alcântara DMF. **Valor diagnóstico da biópsia da tireoide**. Estudo comparativo. *Dissertação de mestrado*. Universidade Federal da Bahia. Salvador. 99 ,1985.
7. Rio ALS; Biscolla RPM; Andreoni DM; Camacho CP; Nakabashi CCD; Mamone MCOC, et al. **Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos preditores de malignidade em nódulos tireoidianos**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2011; 55/1 .

8. Vianna DM; Curioni OA; França LJ; Paiva DL; Pompeu BF; Dedivitis RA; Rapoport, A. **The histological rarity of thyroid câncer.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2012 Julho/Agosto: 78 (4)
9. Medeiros-Neto G; Camargo RYA; Tomimori EK. **Nódulos Tireóideos: Guia Prático Para Diagnóstico e Tratamento.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 1998 Agosto 4:42.
10. Sudha R. Kini M. Jane Smith-Purslow. **Adequacy, Reporting System, and Cytopreparatory Technique in Guides to clinical aspiration biopsy. Thyroid.** Second edition. Igaku-Shoin Ltd., 5-24-3 Hongo-ku, Tokyo 113-91.
11. Yokozawa T. **Câncer da Tireóide Detectado Pela Punção Aspirativa Por Agulha Fina Guiada Pelo Ultra-som.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 1998 Agosto 4: 42 .
12. Ferraz AR; Araujo F VJF; Gonçalves AJ; Fava AS; Lima, RA. **Diagnóstico e Tratamento do Câncer da Tireóide.** Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Projeto Diretrizes, 2011.
13. Alcântara-Jones, DM. **Efeito da injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos benignos.** *Tese de doutorado.* Universidade Federal da Bahia. Salvador. 158 p,2006.
14. Cochand-Priollet B, -J.Prat J, Polivka M, Thienpont L, Dahan H, Wassef M, Guillausseau P.-J. **Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control.** *Cytophatology* 14: 343-9, 2003.

IX. ANEXOS

ANEXO 1- Parecer do Cômite de Ética em Pesquisas

		COMUNICAÇÃO INTERNA		Data:	27/12/11
				Nº:	66/11
De:	CEP - Comitê de Ética em Pesquisa	Para:	Dayse Maria de Alcântara Jones		
Ref.:	Resultado apreciação CEP	Pesquisador(a) Responsável			


Ref.: Aprovação do Projeto de pesquisa nº 55/11, intitulado "Correlação cito-patológica de material aspirado por punção aspirativa de nódulos tireoidianos guiada pela ultrassonografia, no Hospital São Rafael, de janeiro de 2007 a dezembro de 2011".

Prezada pesquisadora:

Cumpre-nos cientificá-la que o estudo supracitado, que tem V.Sª como pesquisadora responsável, foi apreciado, na 144ª reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa – Monte Tabor / Hospital São Rafael, de 23/11/2011, e considerado **aprovado ad referendum**.

Reiteramos a necessidade de serem encaminhados os relatórios periódicos, a cada seis meses, a partir da data da aprovação. Caso o projeto seja concluído antes do vencimento de novo período semestral, favor encaminhar o relatório final, o mais breve possível. Estamos à disposição para os esclarecimentos que se fizerem necessários, através do telefone 3281-6484 e 3281-6259 ou pelo e-mail cep@hsr.com.br.


Atenciosamente,


Dra. Regina Maria P. Oliveira
 Coordenadora do CEP / HSR

Dra. Regina Oliveira
 Coordenadora do CEP
 Monte Tabor/ HSR

ANEXO 2

ANEXO 2-Declaração de compatibilidade do estudo com o Parecer do CEP (2011)

		COMUNICAÇÃO INTERNA		Data:	11/06/13
				Nº:	16/13
De:	CEP - Comitê de Ética em Pesquisa	Para:	Dra. Daysi Ma. A. Jones		
Ref.	Avaliação Estudo Clínico	Pesquisador (a) Responsável			

Prezada pesquisadora:

Informamos que a Monografia intitulada, “ **Valor da substância colóide, presente na punção aspirativa, para a predição da natureza de nódulos tireoidianos: Análise retrospectiva de 1.049 pacientes**”. Encontra-se na mesma linha de pesquisa do **Projeto de pesquisa 55/11**, intitulado, “ **Correlação citopatológica de material aspirado por punção aspirativa de nódulos tireoidianos guiada pela ultrassonografia, no Hospital São Rafael, de janeiro de 2007 a dezembro de 2011**”, utilizando Banco de Dados do HSR que, cujo material foi utilizado como instrumento de pesquisa naquela época (2011).

O CEP entende que esta Monografia de graduação constituiu-se em outro Projeto sem conflitos éticos quanto ao material utilizado, mas deverá ser submetido através da Plataforma Brasil, para análise e aprovação do Comitê de Ética, como Produção Científica e normatização para publicação posterior.

Atenciosamente,



Dra. Regina M. P. Oliveira
Coordenadora do CEP / HSR

Dra. Regina Oliveira
Coordenadora do CEP
Instituto Tebor/HSR