



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



Monografia

**Avaliação da Injeção Percutânea de Etanol no
Tratamento de Nódulos Tireoidianos -
Revisão Sistemática da Literatura**

Vinicius Brito Rocha

Salvador (Bahia)
Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. SONIA ABREU, da Biblioteca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Número de Cutter	Rocha, Vinicius Brito Avaliação da Injeção Percutânea de Etanol no Tratamento de Nódulos Tireoidianos Revisão Sistemática da Literatura: VB, Rocha, 2016
Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	
Professor orientador: Daysi Maria de Alcântara Jones	
Palavras chaves: 1. Percuntaneous. 2. Ethanol 3. Injection. I. Jones, Daysi Maria de Alcântara II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.	
CDU: R672	



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



Monografia

Avaliação da Injeção Percutânea de Etanol no Tratamento de Nódulos Tireoidianos Revisão Sistemática da Literatura

VINICIUS BRITO ROCHA

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

Monografia apresentada à Coordenação do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito parcial à avaliação desse conteúdo curricular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Salvador (Bahia)

Março, 2017

Monografia: *Avaliação da Injeção Percutânea de Etanol no Tratamento de Nódulos Tireoidianos* Revisão Sistemática da Literatura, de **Vinicius Brito Rocha**.

Professor orientador: Daysi Maria Alcântara Jones

COMISSÃO REVISORA:

- **Daysi Maria de Alcântara Jones** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal da Bahia.
- **Pedro Hamilton Guimarães Macedo**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Joaquim Custódio da Silva Junior**, Professor Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII 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 19 de Março de 2017.

“Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um imenso prazer para mim dividir um planeta e uma época com você” **Carl Sagan.**

À minha mãe, **Mari Tânia** e
sua eterna paciência e carinho

EQUIPE

- Vinícius Brito Rocha, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: med.brittovinicius@outlook.com,;
- Daysi Maria de Alcântara Jones, Faculdade de Medicina da Bahia./UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- A minha Professora orientadora, **Doutora Daysi Alcântara Jones**, pelo apoio, suporte e paciência.
- Ao **Doutor Carlos Brites**, meu Orientador tutor, pelo cuidado, solicitude e disponibilidade.
- Aos **Doutores Joaquim Custódio da Silva Júnior e Pedro Hamilton Guimarães Macedo** membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido durante minha formação acadêmica e nesse momento em especial.
- Aos meus amigos **Seo Bina, Michel Franco Figueiredo, Ramon Santos Albuquerque, Gustavo Gomes da Silva Paz, Guilherme Lopes Cavalheiro, Milena Costa Seias, Lucas Rios Rocha, Maria Taine Lima Xavier, Riam Rocha França e Ruy Felipe Nascimento Rizo**, pelo apoio e suporte nos muitos momentos ao longo de minha formação acadêmica e em especial durante a elaboração desse.

LISTA DE QUADROS E IMAGENS

I. FIGURA 1	7
II. FIGURA 2	11
III. FIGURA 3	11
IV. QUADRO 1	12
V. QUADRO 2	12
VI. QUADRO 3	16
VII. QUADRO 4	16

I. RESUMO

Os nódulos da tireoide são um problema frequente na prática clínica, alcançando quase metade da população geral, especialmente em longevos. Os bócios nodulares motivam investigação clínica porque podem portar malignidade ou porque podem crescer e causar sintomas compressivos e menos frequentemente excesso de hormônios tireoidianos. Os nódulos malignos, que são em minoria, devem ser operados. Os nódulos benignos que atingem grandes dimensões e representam a maioria dos nódulos não necessitam ser operados, todos. A injeção percutânea de etanol (IPE) vem sendo utilizada para reduzir o volume dos nódulos. **Objetivo:** Avaliar possíveis benefícios da injeção percutânea de etanol na diminuição de nódulos tireoidianos. **Metodologia:** Esta revisão sistemática definiu como banco de dados artigos publicados no PUBMED/MEDLINE e LILACS utilizando as palavras-chave “*percutaneous ethanol injection treatment of thyroid nodules*”. **Resultados:** Foram analisados 19 artigos, 16 desses descrevendo a evolução de nódulos --- tireoidianos de conteúdo majoritariamente císticos --- após a injeção percutânea de diferentes volumes de etanol. **Conclusões:** Nódulos tireoidianos de conteúdo cístico são os que apresentam melhor resposta ao tratamento com IPE. Contudo, mais trabalhos são necessários para avaliar qual das metodologias empregadas apresenta os melhores resultados.

SUMÁRIO

II. OBJETIVOS	1
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	2
IV. METODOLOGIA	4
V. RESULTADOS	6
VI. DISCUSSÃO	15
VII. CONCLUSÃO	19
VIII. SUMMARY	20
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

II. OBJETIVOS

1. Principal

Avaliar os benefícios clínicos da terapia de injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos.

2. Secundários

- (1) Avaliar a complicações do tratamento.
- (2) Estabelecer comparações entre terapia de injeção percutânea de etanol e terapias convencionais no tratamento.
- (3) Avaliar metodologias empregadas na administração da IPE.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença nodular tireoidiana tem sido avaliada como patologia cada vez mais frequente na população. Discute-se seja um aumento real ou se o fato seja reflexo do excesso de aplicação de métodos de diagnóstico, muitas vezes para estudo de outras áreas da região cervical como o Doppler de carótidas, por exemplo, fazendo surgir o diagnóstico de um incidentaloma. O fato é que, conforme dados da *American Thyroid Association (ATA)*, a incidência de nódulos vem atingindo mais que 5% das pessoas em algumas populações, e com isso vem ganhando cada vez mais relevância no contexto da clínica médica.

Define-se nódulo tireoidiano as lesões que ressaltam do parênquima tireoidiano e que diferem do tecido circundante e à ultrassonografia (USG), são bem definidas nos dois sentidos (longitudinal e transversal). Nem todo achado na palpação da tireoide significa alteração do folículo tireoidiano. Como também em pacientes sem qualquer achado no exame físico, podem ser encontrados nódulos de forma acidental, como durante uma ultrassonografia de carótida, por exemplo situação que corresponde a 70% dos achados de NT. Esses achados nodulares são conhecidos como incidentalomas. A etiologia dos nódulos tireoidianos ainda é controversa, mas admite-se que níveis elevados de tireotrofina (TSH) estimulam o surgimento dos nódulos, especialmente os malignos.

Entre os nódulos tireoidianos (NT), aqueles que se tem maior conhecimento quanto as suas etiologias são os nódulos que produzem uma secreção autônoma de hormônios tireoidianos (T3 e T4) e o fazem de forma não regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise- tireoide são os chamados nódulos tireoidianos “quentes” à cintilografia, que habitualmente crescem lentamente e à medida que ganham massa, maior é a produção de hormônios tireoidianos. Quase sempre eles são de natureza benigna.

Cerca de cinco por cento dos NT são malignos e 85% deles são representados pelo carcinoma papilífero, forma clássica cujo prognóstico é excelente, especialmente se a conduta cirúrgica for feita precocemente e o tratamento cirúrgico for bem planejado e tecnicamente perfeito. Tumores chamados de bem diferenciados (papilíferos e foliculares) mesmo em estágio algo avançado geralmente respondem a iodoterapia, terapêutica muito utilizada nestes casos, o que faz elevar para mais de 90% de cura dos pacientes.

Cerca de 4% dos carcinomas da tireoide são representados pelo carcinoma medular da tireoide que não responde ao iodo radioativo como os anteriormente nominados, mas se diagnosticados bem precocemente, podem ter boa evolução. Outras formas de câncer da tireoide são mais agressivos e o carcinoma anaplásico é um dos carcinomas que causa maior letalidade entre os tumores malignos.

Trata-se de grande desafio identificar quais os nódulos devem ser extirpados cirurgicamente e quantos devem ser observados clinicamente. O exame clínico, infelizmente mais barato e acessível, tem baixa sensibilidade e especificidade para fornecer este diagnóstico. A consistência endurecida foi o aspecto clínico que mais identificou nódulos malignos entre todos estudados por Alcântara-Jones e Al. (ref). Dados de laboratório também são falhos para isto e dentre os exames de imagem, a USG é que tem sensibilidade superior a 80% embora baixa especificidade para o diagnóstico de malignidade entre NT. Os nódulos hipoeocogênicos, que contêm microcalcificações à USG tem elevada chance de serem malignos. A punção aspirativa antes realizada pelo método da palpação, melhorou sua eficácia com a utilização da USG, punccionando NT menores, não palpáveis e reduzindo o número de citologia com material insatisfatório.

A punção aspirativa da tireoide guiada pela USG se revelou nas últimas décadas como o método mais sensível e específico para selecionar os nódulos malignos dentre todos e que devem ser encaminhados à cirurgia. Em 2009, foi criada a classificação de Bethesda que permite separar em níveis a maior ou menor probabilidade do NT ser maligno. A classificação de Bethesda foi uma tentativa de unificar laudos citopatológicos de todos um mundo sobre um mesmo sistema de classificação. A escala de Bethesda varia do grau I - em que a amostra é considerada insuficiente - ao grau VI em que há 97-99% de chance de malignidade, estando desse modo estratificada de modo a identificar a probabilidade quanto a malignidade de uma determinada lesão. Como nos mostra a figura 1, sobre os diferentes níveis da classificação de Bethesda, qual deve ser o seu manejo e qual o risco de malignidade

FIGURA 1. Classificação de Bethesda

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)	Usual management
I. Nondiagnostic or unsatisfactory		Repeat FNA with ultrasound guidance
II. Benign	0–3	Clinical follow-up
III. Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	5–15	Repeat FNA
IV. Follicular neoplasms or suspicious for a follicular neoplasm	15–30	Surgical lobectomy
V. Suspicious for malignancy	60–75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy
VI. Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy

Figura 1 Retirado de "The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: into the clinic" em 3 de Fevereiro de 2017.

Quanto à conduta a ser adotada em relação aos NT benignos, que por serem muito frequentes na população, podem ser observados e assim são, na maioria das vezes. Os NT já foram tratados com doses supressivas de hormônios tireoidianos, terapia que há muito foi abandonada. Nódulos “quentes” à cintilografia podem ser tratados com iodo radioativo, que tem baixa eficácia por se tratar de nódulo geralmente resistente ao radioiodo. A cirurgia é indicada quando o NT supera três centímetros na maior dimensão ou se trata de NT “quentes”. Entretanto, a cirurgia, preferivelmente a tireoidectomia total leva em cem por cento dos casos ao hipotireoidismo definitivo e pode acarretar complicações (às vezes definitivamente) como o hipoparatiroidismo e lesão de cordas vocais.

Métodos alternativos à cirurgia têm surgido como forma de reduzir o volume dos NT, reduzindo o efeito compressivo das estruturas cervicais e às vezes, torácicas, e ainda tratando o hipertireoidismo decorrente da presença de NT “quentes”. A técnica começou a ser realizada na Itália há duas décadas e hoje se constitui o método de tratamento de primeira linha para NT císticos (Ata 2015). Os NT sólidos também reduzem de volume, mas necessitam de maior número de sessões e o efeito redutor é bem menor.

A terapia com Injeção Percutânea de Etanol tem se tornado a cada dia uma estratégia bastante eficaz, que se empregada, pode trazer uma importante possibilidade terapêutica no controle de NT, sobretudo os de conteúdo cístico. No trabalho publicado por Kim, sugere-se que a desnaturação de proteínas e a desidratação celular induzidos pelo etanol, levam a célula ao processo de necrose, podendo assim haver diminuição do volume nodular. O porquê da diferença de resposta diferente entre nódulos sólidos e císticos para Kim está ainda em aberto, mas propõe que a difusão das moléculas de etanol no meio líquido dos nódulos císticos propicie uma melhor resposta quando comparada àquele presente nos nódulos sólidos.

O tratamento de NT por IPE é um método de baixíssimo custo, cujas complicações são mínimas, sendo na maior parte dos estudos inexistente, e que tem ganhado cada vez mais espaço no arsenal terapêutico dos NT. Sua implementação possibilita um tratamento de maior aderência, geralmente é feito em nível ambulatorial, permitindo ser utilizado em regiões com poucos recursos, sem a necessidade de radiação como na radioablação e sem os riscos e os custos de um procedimento cirúrgico.

Deve-se atentar, entretanto, que não são todos os nódulos que respondem a IPE, a presente revisão trata de nódulos com benignidade indicada pós citologia. Os nódulos benignos podem ser sólidos, mistos e císticos a depender do percentual do conteúdo a que possuem. A maioria dos estudos presentes nessa revisão trata apenas de nódulos císticos, sendo que para ser considerado cístico o nódulo deve possuir mais de 90% de seu conteúdo cístico. Isso porque como os próprios resultados

irão mostrar nódulos císticos oferecem uma melhor resposta a IPE, o que significa que apresentam uma maior redução de volume quando comparado aos de conteúdo misto e sólido. Como os estudos ainda não são abundantes e conclusivos, decide-se dizer apenas que para nódulos císticos os resultados são muito positivos, o que ainda não podemos afirmar em relação aos nódulos de conteúdo sólido e misto, como será discutido nos capítulos resultados e discussões.

Essa revisão busca através de ensaios clínicos construir uma melhor visão quanto a resposta ao tratamento com IPE, avaliando o grau de redução dos nódulos no decorrer do tempo, bem o grau de recidiva nesses pacientes, os potenciais riscos na administração da IPE e suas múltiplas metodologias de emprego.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho de Estudo

Revisão sistemática de literatura fundamentada parcialmente nas recomendações do PRISMA *statement*.

IV.2. Estratégia de busca

Artigos publicados nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, LILACS e SCIELO. Utilizando as palavras-chave: *percutaneous etanol injection* e suas respectivas traduções em combinação com operadores booleanos através da equação:
(("percutaneous etanol injection "[Title/Abstract]).

IV.3. Critérios de Inclusão

- Artigos originais intervencionistas e observacionais.
- Artigos em português, inglês e espanhol.

IV.4. Critérios de Exclusão

- Revisões de literatura, metanálise, relatos de caso e editoriais.
- Resultados duplicados;
- Estudos em animais;
- Publicações que não abordem tema de interesse da busca.

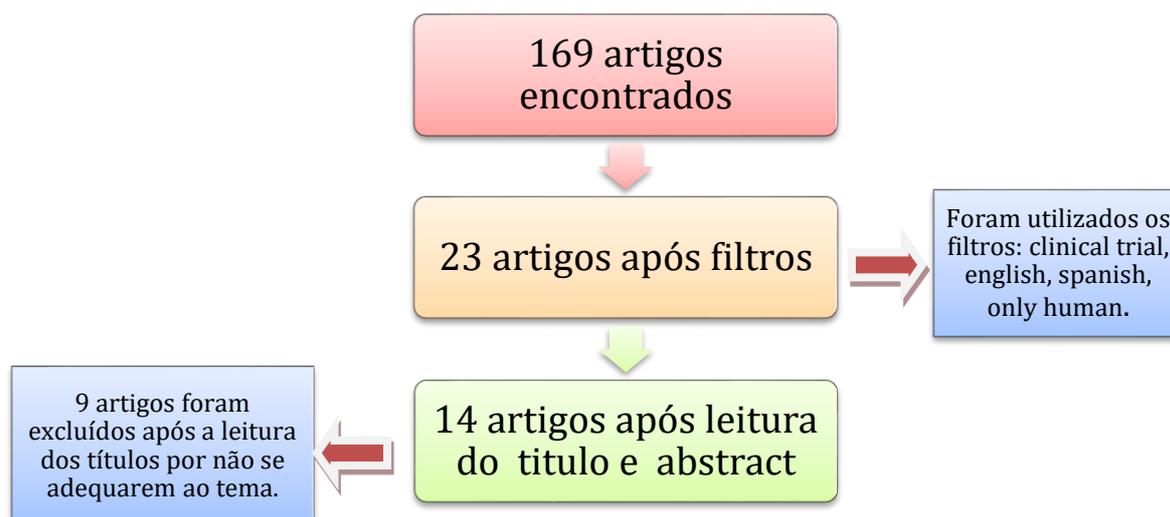
IV. 5. Seleção dos Estudos

Posteriormente a busca dos artigos, considerando-se a estratégia definida, e através do uso de filtros a fim de se atender aos critérios estabelecidos (idiomas inglês e português, estudos em humanos e artigo original de ensaio clínico ou estudos comparativos), seguiu-se de seleção dos estudos por meio de três triagens: triagem por títulos, por resumos e pela leitura completa do artigo. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão após as três triagens foram inseridos na revisão.

Assim, após busca pelas palavras chaves no banco de dados PUBMED usando os termos "*percutaneous etanol injection*" and "*treatment of thyroid nodule*", esses termos foram cruzados utilizando o "and", o que gerou 169 resultados. Estes, obedecendo aos critérios de inclusão, tais como pertencer aos idiomas inglês, português ou espanhol, tratar-se de seres humanos, ser um ensaio clínico, não tratar de um estudo sobre acurácia da ultrassonografia ou novos métodos de injeção guiada por ultrassom; e utilizando os filtros: apenas estudos em seres humanos, ensaios clínicos, trabalhos em

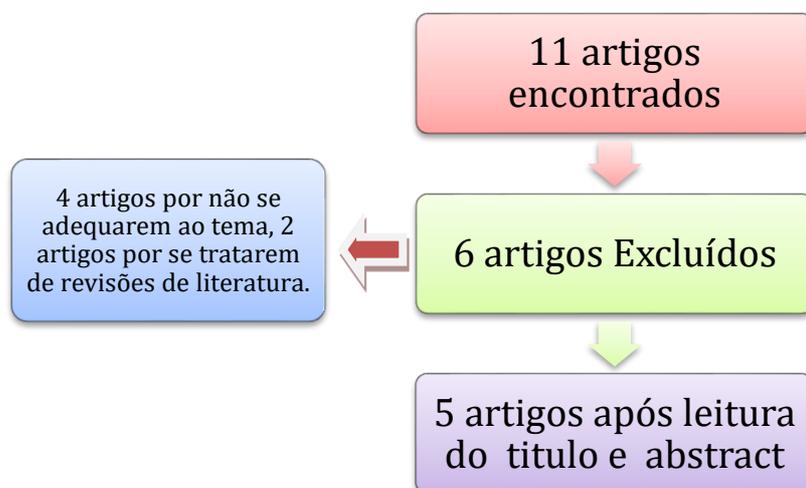
inglês, português e espanhol. Após a adição dos filtros, 23 artigos foram encontrados sendo 143 artigos excluídos. Os 23 artigos tiveram seus abstracts e títulos lidos, sendo que 9 foram excluídos por não corresponderem ao tema de que trata essa revisão (Figura 2).

FIGURA 2. Artigos selecionados portal *Pubmed*.



Após a busca pelo termos injeção percutânea de etanol na página do Scielo, foram encontrados 11 resultados (Figura 3), após a leitura dos títulos, 3 títulos não correspondiam ao tema da pesquisa, foram eles: 1. *Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma*; 2. Anestesia para injeção percutânea de etanol guiada por tumografia computadorizada para tratamento de feocromocitoma; 3. Doença nodular da Tireoide e Adenoma tireoidiano Tóxico: aspectos clínicos e conduta. Dois artigos foram excluídos por se tratarem de revisões sistemáticas.

FIGURA 3. Artigos selecionados portal *Scielo*.



VI. RESULTADOS

A partir da análise minuciosa dos títulos e *abstracts* foi desenvolvido o quadro 1, constando informações referentes às variáveis: autores, títulos e ano dos artigos selecionados, após busca sistemática (vide metodologia) no portal *Pubmed*.

QUADRO 1. Informações dos artigos busca *Pubmed*.

Autores	Título	Ano
Kim et al.	<i>Percutaneous ethanol injection for benign cystic thyroid nodules: is aspiration of ethanol-mixed fluid advantageous?</i>	2005
Lee et al.	<i>Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience.</i>	2005
Valcavi et al.	<i>Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules.</i>	2004
Chu et al.	<i>Sclerotherapy of thyroid cystic nodules.</i>	2003
Kim et al.	<i>Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules.</i>	2003
Del Prete et al.	<i>Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series.</i>	2002
Zingrilo et al.	<i>Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study.</i>	1999
Bennedbaek et al.	<i>Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections.</i>	1999
Ozdemir et al.	<i>Treatment of autonomous thyroid nodules: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol.</i>	1994
Verde et et al.	<i>Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules.</i>	1994
Zingrilo et al.	<i>Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules.</i>	1996
Caraccio et al.	<i>Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience.</i>	1997
Bennedbaek et al.	<i>Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial.</i>	1998
Zingrillo et al.	<i>Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection.</i>	1998

Após a leitura integral dos artigos anteriormente descritos no quadro 1, a partir das variáveis: autor, número de pacientes acompanhados, metodologia, duração, e resultados, foi elaborado o quadro 2, visando possibilitar melhor visualização dos artigos da busca sistemática.

QUADRO 2. Análise dos artigos busca *Pubmed*.

Estudo	N	Metodologia	Duração	Resultados
Kim DW1	60 pacientes com cisto benigno	Pacientes foram distribuídos em dois grupos A e B, com 30 em cada e avaliados quanto a administração de variantes de etanol	4 meses	Grupo que recebeu etanol foi curado.
Lee SJ	198 pacientes nódulo sólido e 482 com cisto	Ambos os grupos foram submetidos a mesma técnica.	5 anos	Reposta completa, parcial e sem resposta : 17.2%, 71.7%, 11.1 em nódulo sólido; 19.0%, 60.4%, 20.6% e em cisto.
Valcavi R	281 pacientes com cisto	Por randomização 138 pacientes foram tratados enquanto que 143 não foram	1 ano	O grupo tratado teve 85% de diminuição em volume enquanto o grupo não tratado apenas 7%
Chu CH	27 pacientes com cisto tireoidiano	Foram divididos em 3 grupos com diferentes tratamentos, 9 pacientes com aspiração; 2) IPE, 10 pacientes; 3) 8 com injeção percutânea de ácido	2 anos	PHI não teve um bom resultado comparado a aspiração (37.5% vs 44.4%, $p = 0.778$). IPE teve uma taxa de cura maior que PHI (90% vs 37.5%, $p = 0.023$) e aspiração sozinho (90% vs 44.4%, $p = 0.038$)
Kim	42 pacientes sendo 20 com cisto tireoidiano simples ou complexo e 22 com nódulo sólido.	Todos os 42 pacientes participaram do presente estudo, tendo nódulos submetidos a PAAF e diagnosticados como benignos. Sendo injetado etanol a 99%, e nódulos acompanhados durante 6 meses por ultrassonografia.	De 1 a 6 meses	25% dos pacientes tiveram desaparecimento total do nódulo, demais pacientes tiveram em média de 64% de diminuição em volume, sem complicações a longo prazo, 5 pacientes tiveram dor local após a aplicação do etanol, contudo evoluindo sem queixas de dor.

Continuação...

Estudo	N	Metodologia	Duração	Resultados
Del Prete	98 pacientes, 72 mulheres e 26 homens.	Todos com idade entre 18 e 70 anos, média de 49 anos. Critérios de inclusão: nódulo palpável, ou com presença de sintomas compressivos, ou desvio de traqueia, sendo acompanhados com ultrassonografia, tendo de possuir componente cístico correspondente a 90% do nódulo e volume superior a 10ml com estabilidade do volume nodular nos seis meses que antecederam, foram excluídos nódulos malignos, os que foram incapazes de serem aspirados na PAAF e os pacientes contraindicados para cirurgia	Duração da avaliação e segmento dos pacientes de 10 a 14 meses.	Os nódulos apresentavam um volume médio de 30,5ml, com injeção média de 1,8ml de etanol, em 92 pacientes houve uma redução de 50% no volume.
Zigrilo	43 pacientes com nódulo cístico.	43 pacientes tratados num N inicial de 200 pacientes, estes com nódulo 90% cístico acompanhados através de ultrassonografia, apresentando volume médio de 38,4ml.	Pacientes foram seguidos durante 24 meses.	Em 3 pacientes não houve uma redução significativa, redução abaixo de 50%, mas 93% dos pacientes houve uma redução média de 93% do volume.
Bennedbaek	60 pacientes eutireoidianos com nódulo único e benigno.	Pacientes foram divididos em dois grupos iguais: IPET1, com volume nodular médio de 9,9ml, foram submetidos a uma sessão de IPE com etanol a 98%, PET3 a três sessões de IPE, com volume nodular médio de 9,4ml, uma por semana.	Segmento dos pacientes durante 6 meses.	Pacientes do grupo 1 tiveram uma redução média dia do volume nodular de 5,6ml após 6 meses, já os pacientes do grupo 2 após o mesmo período apresentaram diminuição média de 4,6ml após 6 meses.

Continuação...

Estudo	N	Metodologia	Duração	Resultados
Ozdemir	16 pacientes	Pacientes entre 23 e 67 anos de idade que tiveram nódulos solitários foram incluídos no estudo. Os pacientes foram submetidos a IPE repetida uma a duas vezes por semana para um total de quatro a oito tratamentos.	Acompanhamento durante 18 meses.	15 de 16 pacientes tiveram completa cura do hipertireoidismo, apenas 1 teve remissão. 13 dos 16 pacientes tiveram diminuição do nódulo
Verde	52 pacientes com nódulo cístico predominante	20 pacientes foram randomicamente divididos em dois grupos e acompanhados. O grupo 1 teve o nódulo aspirado por agulha fina, o grupo 2 teve o nódulo aspirado e após a aspiração a aplicação de etanol, sendo acompanhados por 1 mês. No grupo três haviam 32 pacientes que foram tratados por aspiração do nódulo e IPE e seguidos por 12 meses.	20 pacientes acompanhados por 1 mês e 32 pacientes acompanhados por 12 meses.	O grupo 2 e 3 tiveram a maior redução no volume nodular do que o grupo 1 apresentando 80% dos pacientes com redução superior a 50% enquanto que no grupo 1 apenas 30%. O grupo três ainda teve uma redução significativa após o primeiro mês até o décimo segundo mês.
Zingrillo	20 pacientes	Pacientes escolhidos apresentavam sintomas compressivos ou volume superior a 10ml a partir da ultrassonografia. Os pacientes foram tratados com de 1 a 4 sessões de IPE.	Pacientes foram acompanhados de 1 a 6 meses.	85% dos pacientes tiveram uma redução em volume superior a 90%, enquanto que 10% teve uma redução entre 50 e 90% e 5% apresentou lesão persistente ao tratamento.
Caraccio	54 pacientes eutireoidianos	Os pacientes foram divididos em dois grupos iguais, 27 para serem tratados com IPE e 27 para serem tratados com IPE e terapia supressora com levotiroxina.	Acompanhamento médio durante 2 anos.	Não foram encontradas diferenças significativamente importantes entre os grupos A e B.

A partir da análise minuciosa dos títulos e *abstracts* foi desenvolvido o quadro 1, constando informações referentes às variáveis: autores, títulos e ano dos artigos selecionados, após busca sistemática (vide metodologia) no portal *Scielo*.

QUADRO 3. Informações dos artigos busca *Scielo*.

Autor	Título	Ano
Perez et al.	Avaliação do tratamento com injeção percutânea com etanol em nódulos benignos de tireoide.	2014
Lima et al.	Alcoolização de nódulo tireoidiano em região endêmica de bócio colóide.	2007
Alcântara-Jones et al.	Esclerose: uma opção de tratamento para os nódulos tireoidianos císticos	2006
Alcântara-Jones et al.	Efeito da injeção percutânea de etanol na redução de nódulos tireoideanos	2006
Bianchini et al.	Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos, císticos e autônomos.	2003

Após a leitura integral dos artigos anteriormente descritos no quadro 3, a partir das variáveis: autor, número de pacientes acompanhados, metodologia utilizada no estudo, duração do estudo, e resultados, foi elaborado o quadro 4.

QUADRO 4. Análise dos artigos busca *Scielo*.

ESTUDO	N	METODOLOGIA	DURAÇÃO	RESULTADOS
Perez	120 pacientes com nódulos tireoidianos benignos	Pacientes após dosagem de T4L, TSH, Ecografia cervical e cintilografia da tireoide. Pacientes foram submetidos a IPE guiada por US com injeção de etanol correspondente a um terço do volume do nódulo.	2 anos de seguimento	17% tiveram redução superior a 94% do volume nodular, 53% teve uma redução superior a 70%, e 30% não teve resposta.
Lima	42pacientes	42 pacientes com diagnóstico de bócio colóide ou hiperplasia nodular coloide foram incluídos no estudo, após diagnóstico por PAAF, foram analisados apenas o que se submeteram a duas IPEs.	não há essa informação no artigo.	redução média após IPE de 58,2% nos nódulos únicos, 60,8% nos nódulos císticos, nos nódulos multipolos houve redução de 52,4%.

Continuação...

ESTUDO	N	METODOLOGIA	DURAÇÃO	RESULTADOS
Alcântara-Jones	77 pacientes	Foram avaliados 86 nódulos, com volume médio de 3,5ml inicialmente. Tendo todos os pacientes uma avaliação quanto aos níveis de T3, T4, TSH, US e anti-TPO. Sendo selecionados para o estudo os pacientes com nódulo único em cada lobo e que apresentaram benignidade constatada após duas PAAF guiadas pelo US.	variou de acordo com a resposta do paciente, sendo em alguns pacientes interrompido devido a resposta ser considerada insatisfatória.	Redução média de 37,3% nos nódulos sólidos, 53,3% nos predominantemente sólidos, 58% nos mistos, 71% nos predominantemente císticos e 90% nos císticos.
Alcântara-Jones	30 pacientes	foram avaliados 34 nódulos císticos em 30 pacientes. O volume inicial foi avaliado por dois avaliadores em momentos diferentes por US.	média de 3,9 mês	média de redução em volume de 74%, sendo que em 26% dos pacientes eles desapareceram.
Bianchini	50 pacientes	26 nódulos sólidos, 17 nódulos císticos e 7 autônomos. Sendo incluídos os pacientes eutiroidianos com níveis normais de TSH, T3 e T4 e diagnóstico de benignidade após PAAF, sendo excluídos os pacientes com doença maligna, assintomáticos e material insuficiente para confecção de PAAF.	Os pacientes foram avaliados após 1 semana, após 3 meses, após seis meses e após 1 ano, depois da IPE.	a redução nodular foi de 50%,54%, 67% e 74% respectivamente após 1 semana, 3 meses, 6 meses e 1 ano.

VI. DISCUSSÃO

Como critério de inclusão todos os estudos realizaram ultrassonografia para o diagnóstico e mensuração dos nódulos, seguido de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), o que possibilitou a identificação do conteúdo majoritariamente cístico nos nódulos a serem submetidos à IPE. Dos dezenove artigos analisados na presente revisão dezesseis trataram apenas de nódulos com conteúdo majoritariamente cístico. Já que há uma evidente resposta dos nódulos císticos ao tratamento com IPE. Como no estudo conduzido por Vacalvi de título “*Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules*” um estudo comparativo com 281 pacientes, sendo 138 tratados com IPE (grupo A) e 143 tratados com esvaziamento simples do cisto (grupo B). Antes do tratamento, o volume médio dos nódulos císticos era de 13,4ml no grupo A e 19ml no grupo B. Após 1 ano, os volumes foram de $5,5 \pm 11,7$ mL versus $16,4 \pm 13,7$ mL. A redução do volume médio do nódulo após a IPE foi de 88,8% e 65,8% no grupo B. Os sintomas de compressão desapareceram em 74,8% e 80,0% dos pacientes tratados com IPE versus 24,4% e 37,4% dos pacientes tratados com esvaziamento apenas do conteúdo líquido.

No ensaio clínico conduzido por Bianchini de título “Injeção Percutânea de Etanol no Tratamento de Nódulos Tireoidianos Sólidos, Císticos e Autônomos”, 50 pacientes sendo 26 portadores de nódulos sólidos, 17 de nódulos císticos e 7 de nódulos autônomos (NA) foram submetidos a IPE após diagnóstico citológico e ultrassonográfico. Após 1 ano de tratamento, os nódulos sólidos reduziram em média de 74% do volume, enquanto os císticos tiveram uma importante redução em 92% sem apresentar recidivas posteriores durante o seguimento, a redução nodular média foi de 66%.

Evidente resposta possibilitou a inclusão da IPE nos principais protocolos de manejo de nódulos tireoidianos, sem, contudo, existir um grande volume em estudos, o que é mais um fator que corrobora para a visualização da eficiência da IPE no tratamento de nódulos císticos. Tal relevância pôde ser constatada nessa revisão, onde em todos os estudos apresentados houve uma redução de volume superior a 50% nos nódulos císticos, cura de todos os pacientes que passaram pela IPE (Kim DW et al), e na maioria dos estudos uma resposta com diminuição superior a 90% em 90% dos pacientes.

No estudo conduzido por Kim em 2003, de título “*Efficacy of Sonographically Guided Percutaneous Ethanol Injection for Treatment of Thyroid Cysts Versus Solid Thyroid Nodules*” 22 pacientes com nódulo sólido e 20 pacientes com nódulo cístico foram submetidos a IPE, tendo diagnóstico anteriormente estabelecido por PAAF conduzida por US. Nos pacientes com nódulo cístico houve uma redução em 65% do volume do nódulo, com um desaparecimento completo em 5 dentre os 20 pacientes, enquanto que os nódulos sólidos apresentaram redução de apenas 35%.

Um outro ponto importante advindo dessa relevante redução em volume é que como esses nódulos apenas 10%, evoluem para câncer (Mussenir Pereira 2003) e a maioria dos estudos avalia-os através da PAAF-USG e mesmo os malignos (em casos de falsos negativos que representam menos que 1% das punções) e possuem baixíssima mortalidade (ATA 2015), como dito anteriormente, o objetivo do tratamento pode não ser a cura. A maioria desses nódulos são tratados devido a seu importante efeito compressivo (ATA 2015), reduções no tamanho do nódulo podem ser suficientes na diminuição desses sintomas. Nos artigos presentes nessa revisão não houve uma comparação entre diminuição no volume nodular e diminuição dos sintomas, o que seria interessante, já que o tratamento se baseia quase que exclusivamente quando há a presença de sintomas e reduções no volume poderiam ser impactantes na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Nos estudos presentes nessa revisão os pacientes eram previamente hígidos, e sem qualquer sintomatologia associada a presença do nódulo. Pacientes hipertireoidianos ou hipotireoidianos ainda que subclínicos, foram na maioria dos estudos, excluídos, sendo um dos critérios de exclusão dos presentes estudos. Pode-se atentar que questões práticas devem ter influenciado na escolha da exclusão desses pacientes – aqueles sem outras Comorbidades -. Como o fato de que a imensa maioria dos nódulos são incidentais, manifestando-se sem qualquer sintomatologia adjunta e encontrados de forma “acidental”. Encontrar pacientes com sintomas compressivos de modo a satisfazer um estudo com um número significativo de pacientes, pode ter sido um fator limitante.

Uma das questões mais importantes que deveria ser assim valorizada nos artigos nessa revisão, é também uma das mais negligenciadas: as metodologias empregadas na administração de etanol. Isso porquê apesar da importante redução no volume dos nódulos (como visto na sessão de resultados), algumas variáveis quanto ao processo de administração etanol permanecem ainda uma interrogação, inexistindo um consenso entre os autores e uma grande variabilidade quanto ao processo de administração, são elas: a) título em volume da solução de etanol administrada; b) o número médio de sessões de IPE; c) o volume de etanol a ser administrado. Outras variáveis como o uso de ultrassonografia e aplicação apenas em nódulos de conteúdo cístico, possuem maior consenso entre os autores.

- A) Quanto a titulação de etanol em solução, muitos dos estudos falam em etanol a 98%, alguns trabalhos como Alcântara Jones et al, titulação etanol a 99%. Comercialmente sabemos serem vendidas formulações com titulação inferior de etanol, como o etanol a 70%, em nenhum dos estudos presentes nessa revisão essa titulação foi utilizada, e talvez essa poderia possuir menos efeitos adversos como dor durante a aplicação, sem por isso perder sua viabilidade no tratamento e diminuição dos nódulos. Essa questão é importante e não

esclarecida pelos autores nos presentes trabalho, o porquê de utilizarem uma titulação e não outra.

- B) O número de sessões IPE variaram muito a depender do autor e artigo em questão, alguns trabalhos registram apenas 3 sessões de IPE ao longo de um ano, outros trabalhos modificaram o número de sessões de IPE a depender do volume ou resposta ao tratamento. Em muitos casos o paciente apresentou cura após primeira sessão de IPE, sendo o seguimento de muitos pacientes diminuído devido a rápida evolução e melhora.
- C) Quanto as metodologias empregadas na administração de etanol, ainda são bastante diversificadas e em alguns casos até mesmo negligenciadas quanto ao relato nos artigos. Alguns autores optaram por não citar o volume de etanol administrado, ou se havia modificações entre os volumes administrados entre diferentes pacientes, ou como se deu o processo de administração, questões que são fundamentais quando se deseja criar diretrizes, ou até mesmo quando se deseja criar modelos práticos os quais possam ser repetidos e com a mesma eficácia quanto aos resultados obtidos. Outros artigos criaram bases de cálculo para a administração por agulha fina de etanol, sem contudo especificar como se deu esse cálculo ou formula de administração, algo bastante empírico, como no trecho a seguir “foram realizadas de 1 a 8 sessões de IPE (média 2,8), com aplicação média de 6,2 mL de etanol por paciente” (Perez et al) ou “*were assigned to 1 session with a single intranodular injection of sterile 98% ethanol (IPET-1, n = 30) or 3 weekly sessions with 1 injection of sterile 98% ethanol (IPET-3, n = 30)*”(Benedbaek et al) entre uma série de outros exemplos de artigos em que há até mesmo diferenças na solução de etanol administrada, ou essa é sequer citada.

No estudo elaborado por Alcântara-Jones, no qual 77 pacientes tiveram 86 nódulos submetidos a IPE após diagnóstico citológico confirmado por PAAF-USG. A metodologia de emprego em volume de etanol levou em conta a injeção correspondente a 50% do conteúdo líquido retirado do nódulo, sendo injetado etanol a 99,8% e o volume injetado, a depender da aceitação em termos de dor manifestada pelos pacientes.

O que se pode dizer é que todos os trabalhos divergem quanto metodologia de emprego de etanol. Outra questão importante é a falta de registro dos efeitos em curto e em longo prazos da ação da IPE dos efeitos a curtos e a longo prazo a IPE sobre os pacientes. Os estudos nos trazem efeitos como dor durante a aplicação, sensação de queimação, náuseas e vômitos. Perez nos fala sobre a importância da administração de etanol com baixa velocidade, reduzindo assim os efeitos que os

pacientes podem sentir. Tais efeitos impossibilitaram a continuação do tratamento para alguns pacientes sem, contudo, tornar-se um fator importante de abstenção na maioria dos estudos.

Já Alcântara-Jones et al nos mostram que os efeitos adversos possibilitaram diferentes níveis de aceitação quanto ao volume de etanol injetado, tendo a dor como fator limitante. O que de certo modo dificulta uma metodologia mais rígida de emprego e posterior avaliação dos resultados.

VII. CONCLUSÃO

Os trabalhos são quase que unânimes quanto aos efeitos benéficos da Injeção Percutânea de Etanol no tratamento de nódulos císticos. Nos quais produz reduções significativas, diminuição do índice de recorrência e até mesmo cura, têm sido resultados comuns. Contudo, por mais suficientes que estes tem parecido, ainda há uma metodologia questionável à medida que os trabalhos diferem substancialmente quanto aos métodos adotados na obtenção de resultados. O que nos possibilita visualizar uma diversidade de respostas, mas também nos atenta a necessidade de estudos experimentais com metodologia melhor descrita e até mesmo comparativa de modo a avaliar qual a metodologia mais adequada a diminuição do nódulo, entre outros como os métodos que possuem menores efeitos colaterais a aplicação de etanol, os de menores custos, os de maiores eficácia na redução do volume nodular, entre outros.

VIII. SUMMARY

Thyroid nodules are a frequent problem in clinical practice, reaching almost half of the general population, especially in the long-lived. Nodular goiters motivate clinical investigation because they may carry malignancy or because they can grow and cause compressive symptoms. Malignant nodules in the minority should be operated. Benign nodules that reach large dimensions and represent most nodules need not be operated at all. Percutaneous ethanol injection (PEI) has been used to reduce nodule volume. **Objective:** To evaluate possible benefits of percutaneous ethanol injection in the reduction of thyroid nodules. **Methods:** This systematic review defined articles published in PUBMED/MEDLINE and LILACS as the database using the keywords "percutaneous ethanol injection treatment of thyroid nodules". **Results:** We analyzed 19 articles, 16 of them describing the evolution of solitary thyroid nodules of cystic content after the percutaneous injection of different volumes of ethanol in previously healthy patients. **Conclusion:** thyroid nodules with cystic content are the ones with the best response to IPE treatment. However, more work is needed to evaluate which of the methodologies used has the best results.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mazzaferri EL. Current concepts: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
2. Murussi M, Pereira CEFN, Brasil BMAA, Tschiedel B. Punção aspirativa da tireóide com agulha fina em um Hospital geral: Estudo de 754 punções. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:576-83.
3. Lima MA, Yamada AF, Navarro FC, Resende EM, Ferreira B, Borges MF. Punção biópsia aspirativa de tireóide em região endêmica de bócio colóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:275-8.
4. Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmi A, Vettori C. US-guide percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986;161:309-12. 1988;168:313-7.
7. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: Preliminary results. *Radiology* 1990;175:827-9.
8. 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;16:784-90.
9. Bennebaek N, Nielsen L, Hegeduls 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* 83: 830–835, 1998.
10. Bennebaek N, Hegeduls L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one Injection with three injections. Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense C, Denmark.
11. Carraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Cavina E, et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years' experience. *Thyroid* volume 7, number 5, 1997, Mary Ann Liebert, Inc.

12. Prete D, Caraglia M, Russo D, Vitale G, Giuberti G, Marra M, D'Alessandro A.M., Lupoli G, Addeo R, Facchini G, Rossiello R, Abbruzzese A, Capasso E. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* volume 12, number 9, 2002 © Mary Ann Liebert, Inc.
13. Kim J, Lee H, Lee J, Ahn I, Choi C. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules. *AJR* 2003;180:1723–1726.
14. Kim D, Rho M, Kim H, Kwon J, Sung Y, Lee S. Percutaneous ethanol injection for benign cystic thyroid nodules: is aspiration of ethanol-mixed fluid advantageous?. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:2122–2127, September 2005
15. Lee S, Ahn I.M, Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid disease: long-term follow-up experience. *Endocrine Journal* 2005, 52 (4), 455-462.
16. Ozdemir H , Ilgit ET , Yücel C , Atilla S , Isik S , Cakir N , Gökçora N. Treatment of autonomous thyroid nodules: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Oct; 163 (4): 929-32.
17. Ozdemir H, Ilgit E, Yucel C, Atilla S, Isik S, Çakir N, Gokçora N. Treatment of autonomous thyroid nodule: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol. *American Journal of Roentgenology* 1994.163:929-932.
18. Verde G, Papini E, Pacella C, Gallotti C, Deplano S, Strada S, Fabbrini R, Blizzarri G, Rinaidi R, Panunzi C, Geil D. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clinical Endocrinology* (1994) 41, 719-724.
19. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, D'aloisio L, Nirchio V, Bisceglia M, Liuzzi A. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid* volume 6, Number 5, 1996.
20. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, Chiarella R, Nirchio V, Bisceglia M, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid*, volume 9, Number 8, 1999.

21. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischita V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, vol. 83, No. 11.
22. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 2003; 44:207–210.
23. Lima M, Fagundes T, Raffaeli C, Ferreira B, Resende E, Fonseca E, Borges M. Alcoolização de Nódulo Tiroidiano em Região Endêmica de Bócio Colóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/6.
24. Bianchini E, Ikejiri E, Mamone M, Paiva E, Maciel R, Furlanetto R. Injeção percutânea de etanol no tratamento de nódulos tiroidianos sólidos, císticos e autônomos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/5:543-551.
25. Perez C, Fighera1 T, Miasaki1 F, Junior C, Filho G, Graf1 H, Carvalho G. Evaluation of percutaneous ethanol injections in benign thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/9.
26. Alcântara-Jones D, Araújo L, Almeida A, Alcântara Jones D, Cardoso L, Passos M. Efeito da injeção percutânea de etanol na redução de nódulos tireoideanos. *Arq Bras EndocrinolMetab* 2006;50/1:97-104.
27. Alcântara-Jones D, Araújo L, Almeida A, Alcântara Jones D, Cardoso L, Passos M. Esclerose: uma opção de tratamento para nódulos tireoidianos císticos. *Radiol Bras* 2006;39(4):263–268.
28. Camargo R, Tomimori E. Injeção percutânea de etanol dirigida pelo ultra-Som no Tratamento dos nódulos tireóideos. *Arq Bras EndocrinolMetab* N.4, Agosto, 1998.
29. Coelho S, Vaisman M. Tratamento de nódulo tireoideano com injeção percutânea de etanol. *Arq Bras EndocrinolMetab.* Vol 47, N. 5, Outubro, 2003.