

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Giovana Ribeiro da Costa Santos**

**APLICAÇÃO DO MIBI-<sup>99m</sup>Tc NO ESTUDO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS**

**São Paulo**

**2019**

**Giovana Ribeiro da Costa Santos**

**APLICAÇÃO DO MIBI-<sup>99m</sup>Tc NO ESTUDO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Homero José de Farias e Melo, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédica.

**São Paulo**

**2019**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Santos, Giovana Ribeiro da Costa

Aplicação do MIBI-99mTc no estudo de nódulos tireoidianos / Giovana Ribeiro da Costa Santos. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

59 p.

Orientação de Homero José de Farias e Melo.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Cintilografia 2. Nódulo da glândula tireoide - diagnóstico 3. Pertecnato Tc 99m de sódio 4. Tecnécio 5. Ultrassonografia I. Melo, Homero José de Farias e II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.0757

**Giovana Ribeiro da Costa Santos**

**APLICAÇÃO DO MIBI-<sup>99m</sup>Tc NO ESTUDO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS**

São Paulo, dia 18 de novembro de 2019

---

**Professor Orientador (Homero José de Farias e Melo)**

---

**Professor Examinador (Prof. Dr. Renato Borges Tesser)**

**São Paulo**

**2019**

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus pela possibilidade de estar aqui e de poder realizar e concluir um curso superior do qual eu tanto desejava.

Todas as experiências proporcionadas pela faculdade foram de grande importância e aprendizado, então, nesse ano de 2019 estou fechando um ciclo sendo uma pessoa mais resiliente, responsável e perseverante, por isto, gostaria de agradecer ao Centro Universitário São Camilo por me proporcionar um crescimento tanto profissional quanto pessoal. Gostaria de agradecer à todos os professores por todo conhecimento transmitido com tanta atenção e carinho. E principalmente ao meu orientador Prof. Homero José de Farias e Melo por me acompanhar e me apoiar em todo o processo de realização do TCC.

Gostaria de agradecer também a minha amiga Desirée Petroni por me encorajar e por tornar a faculdade mais leve, divertida e especial, agradeço cada momento que passamos juntas.

Aos meus amigos Isabella, Kelly e Gregório por toda ajuda, apoio e carinho, agradeço de coração por ter vivido novos momentos, de muita amizade e também de aprendizado.

As minhas amigas Carollina, Aline, Natália, Suzana e Juliana por tornarem este ano, um ano divertido, cheio de aprendizado e companheirismo. Agradeço por me apoiarem e por toda delicadeza e gentileza que tiveram, esse ano não seria o mesmo sem vocês.

Ao meu namorado Lucas Prado, por tornar esse momento mais feliz, por estar 100% do tempo me apoiando, me incentivando e me ajudando em todos os processos, nas provas, trabalhos e apresentações. Agradeço pela paciência, pela amizade, por sempre acreditar em mim e também por acreditar que esse momento chegaria depois de tanto trabalho.

Por fim, agradeço em especial à minha família, Suely, Carlos e Mathias, pois este momento só é possível graças a vocês. Obrigada por todo o amor, incentivo e força, agradeço toda a ajuda, toda paciência, esperança, todo apoio e principalmente todo o amor, serei eternamente grata à vocês. Agradeço por sempre acreditarem em mim e também por serem pessoas que me inspiram, grandes exemplos, pois graças a vocês eu tive coragem de chegar até aqui!

“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você estará fazendo o impossível”.

~ *São Francisco de Assis*

## RESUMO

A doença nodular é um problema mundial frequente e sua prevalência varia de 20 a 50% da população. O câncer da tireoide é a neoplasia endócrina mais comum e possui comportamento biológico variável, abrangendo formas de baixo potencial até as formas mais agressivas. O maior desafio no diagnóstico é excluir a chance de malignidade que reside em 5 a 10% dos casos. O diagnóstico inclui exames laboratoriais, ultrassonográficos, cintilográficos e citologia aspirativa por agulha fina, no entanto, essas técnicas ainda possuem resultados imprecisos no diagnóstico. Desta forma, já que a maioria dos nódulos são histologicamente benignos, aumentar a precisão pré-operatória é importante para poupar os pacientes de procedimentos cirúrgicos desnecessários. Essa pesquisa, trata-se de uma revisão sistemática, realizada através uma base de dado, Pubmed. Os artigos obtidos foram avaliados por critérios de inclusão e exclusão, totalizando, por fim, 10 artigos. Como resultados: todos os pacientes apresentaram nódulos de classe Bethesda III, IV e frios na cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . Os nódulos foram avaliados pela análise qualitativa e semiquantitativa na cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ , que demonstrou valor preditivo negativo alto na exclusão de nódulos malignos. Assim, foi concluído que a cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  é sugerida como técnica complementar no diagnóstico pré-operatório de pacientes que apresentam resultados indeterminados, pois diminui o número de procedimentos invasivos em pacientes que apresentam cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  negativa, diminuindo em 38% dos casos o número de tireoidectomias.

**Palavras-chave:** Cintilografia. Nódulo da Glândula tireoide – diagnóstico. Pertecnetato Tc 99m de sódio. Tecnécio. Ultrassonografia.

## ABSTRACT

Nodular disease is a frequent worldwide problem and its prevalence ranges from 20 to 50% of the population. Thyroid cancer is the most common endocrine cancer and has variable biological behavior, ranging from low-potential to even more aggressive forms. The biggest challenge in the diagnosis is to exclude the chance of malignancy found in 5 to 10% of cases. Diagnosis includes laboratory, ultrasound, scintigraphic, and fine-needle aspiration cytology, however, these techniques still have inaccurate diagnostic results. Therefore, since most nodules are histologically benign, increasing preoperative accuracy is important to save patients from unnecessary surgical procedures. This research is a systematic review, conducted through a database, Pubmed. The articles obtained were evaluated by inclusion and exclusion criteria, totaling 10 articles. As a result: all patients had cold Bethesda III, IV and nodules on  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  scintigraphy. The nodules were evaluated by quantitative and semi-quantitative analysis of MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  scintigraphy, which demonstrated the high negative predictive value in the exclusion of malignant nodules. Thus, it was concluded that the MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  scintigraphy is suggested as a complementary technique in the preoperative diagnosis of patients with undetermined results, since it decreased the number of invasive procedures in patients who presented negative MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  scan, reducing the number of thyroidectomies in 38% of the cases.

**Keywords:** Radionuclide Imaging. Thyroid nodules. Diagnosis.  $^{99m}\text{Tc}$ .  $^{99m}\text{Tc}$ -*Pertechnetate*. Ultrasonography.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização da glândula tireoide .....	17
Figura 2 – Secção histológica da glândula tireoide .....	18
Figura 3 – Hormônios da Tireoide .....	19
Figura 4 – Evolução natural do bócio simples: aumento do volume da tireoide organização nodular (de A para B).....	22
Figura 5 – Bócio cervical e deformação na região cervical anterior.....	22
Figura 6 – Ultrassonografia da tireoide (A), Doppler (B) e elastografia (C).....	30
Figura 7 – Ultrassonografia da tireoide (A) e elastografia (C).....	31
Figura 8 - Ultrassonografia da tireoide (A), Doppler (B) e elastografia (C).....	31
Figura 9 – Imagens correspondentes de $^{99m}\text{TcO}^-_4$ que mostram nódulos tireoidianos hipofuncionantes .....	35
Figura 10 – Cintilografia com $^{99m}\text{TcO}^-_4$ (A) e iodo radioativo (B) .....	36
Figura 11 – Cintilografia com $^{99m}\text{TcO}^-_4$ (esquerda) e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ (direita) .....	38
Figura 12 – Avaliação visual da cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ . Imagem com $^{99m}\text{TcO}^-_4$ (A), imagem precoce da cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ (B) e imagem tardia (C).....	39
Figura 13 – Cintilografia sem captação de $^{99m}\text{TcO}^-_4$ (A) e com captação inalterada de MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ (B e C) .....	39
Figura 14 – Cintilografia sem captação de $^{99m}\text{TcO}^-_4$ e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ .....	40
Figura 15 – Estudo com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ positivo que apresenta incompatibilidade entre $^{99m}\text{TcO}^-_4$ (a) e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ (b) .....	45
Figura 16 – Estudo com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ negativo sem diferença de captação entre $^{99m}\text{TcO}^-_4$ (a) e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ (b) .....	46
Figura 17 – Cintilografia com da tireoide com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ . Imagem precoce (A e C) e imagem tardia (B e D) .....	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico) .....29

Tabela 2 – Avaliação da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc em relação a histologia dos nódulos tireoidianos .....44

Tabela 3 – Avaliação da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc em relação aos parâmetros de sensibilidade, especificidade, acurácia VPP e VPN .....48

## LISTA DE ABREVIATURAS

SE Sensibilidade  
SP Especificidade  
VPP Valor preditivo positivo  
VPN Valor preditivo negativo  
T3 Triiodotironina  
T4 tiroxina  
US Ultrassonografia  
PAAF Citologia aspirativa por agulha fina  
ROI Região de interesse  
TC câncer da tireoide  
CMT carcinoma medular da tireoide  
CFP carcinoma folicular da tireoide  
CPF carcinoma papilar da tireoide

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivos Gerais .....	16
2.2 Objetivos Específicos .....	16
3 REVISÃO DE LITERATURA .....	17
3.1 Anatomofisiologia e histologia .....	17
3.2 Nódulos tireoidianos .....	20
3.2.1 Nódulos benignos .....	20
3.2.2 Nódulos malignos .....	23
3.3 Diagnóstico inicial .....	26
3.3.1 Exame clínico .....	26
3.3.2 Exames Laboratoriais .....	27
3.3.3 Ultrassonografia .....	28
3.3.4 Punção aspirativa por agulha fina .....	31
3.3.5 Cintilografia .....	34
4 METODOLOGIA .....	41
4.1 Critérios de inclusão .....	41
4.2 Critérios de exclusão .....	41
5 RESULTADOS .....	43
6 DISCUSSÃO .....	50
7 CONCLUSÃO .....	54
8 REFERÊNCIAS .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

A glândula tireoide é uma das maiores glândulas endócrinas do organismo humano pesando aproximadamente de 10 a 30g, é composta por dois lobos, esquerdo e direito (POLICENI; SMOKER; REEDE, 2012).

A tireoide está localizada na parte de trás do pescoço, abaixo das cordas vocais (MOHEBATI; SHAHA, 2012) e é constituída por numerosos folículos esféricos. Cada folículo possui internamente um líquido denominado coloide, que serve como reservatório para tireoglobulina, proteína utilizada na produção dos hormônios da tireoide, triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4). Espalhadas entre os folículos estão as células para-foliculares, secretoras do hormônio calcitonina (WALLS; MIHAI, 2018).

Uma das doenças mais comuns do sistema endócrino são os nódulos tireoidianos, que afetam aproximadamente 4 a 7% da população, com uma incidência aumentada em regiões deficientes em iodo (MAIA; ZANTUT-WITTMANN, 2012).

O câncer da tireoide é a neoplasia mais frequentemente na região da cabeça e pescoço, e representa 1% de todos os tumores malignos dentre à faixa etária dos 30 aos 74 anos, com maior prevalência no sexo feminino (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Quando detectado um nódulo tireoidiano, deve-se realizar um exame clínico cuidadoso e uma anamnese completa para definir as características desses nódulos. A história clínica é de grande importância mesmo não sendo específica na maioria das vezes, porque mesmo existindo alguns sinais e/ou sintomas que sugerem um maior risco para malignidade, somente isto não caracteriza a presença de um tumor maligno com precisão, fazendo-se necessários outros métodos complementares para avaliação da tireoide (MAIA *et al.*, 2007). Entre os nódulos benignos, o bócio endêmico e o esporádico, considerados lesões pseudo-tumorais, são os mais comuns.

Os tumores malignos da tireoide são raros e apresentam quadro clínico variável, desde aqueles com crescimento muito lento até aqueles com evolução rápida, que leva ao óbito em semanas ou meses (GOLBERT *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2007). O maior desafio no diagnóstico dos nódulos tireoidianos é excluir a chance de malignidade, que ocorre em 5 a 10% dos casos (GOLBERT *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2007).

A avaliação dos nódulos se faz através da avaliação clínica, ultrassonografia (US), cintilografia, citologia aspirativa por agulha fina e através de exames laboratoriais (CAMPENNI *et al.*, 2017).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é utilizada para distinguir os nódulos benignos dos malignos, é um procedimento fácil, seguro, de baixo custo e que praticamente não apresenta complicações. A PAAF provou ser precisa na exclusão de câncer de tireoide, mas diante de lesões foliculares, os citopatologistas não podem discriminar com convicção as lesões malignas das benignas. Isto significa, que embora a citologia seja o método mais sensível para detectar malignidade, 10 a 30% dos casos apresentam resultados imprecisos e inconclusivos (BORGES, 2006; MAIA; ZANTUT-WITTMANN, 2012).

Segundo Borges (2006), como a maioria dos nódulos tireoidianos são benignos, o risco de cirurgia inadequada e complicações associadas é significativo.

A cintilografia da tireoide é outro método diagnóstico utilizado para a diferenciação de nódulos tireoidianos, é importante para indicar se o nódulo é hiperfuncionante (hipercaptante) ou hipofuncionante (hipocaptante). Os nódulos hiperfuncionantes em sua maioria são benignos, enquanto os hipofuncionantes, que representam 90% dos nódulos, possuem um risco maior para malignidade.

Desta forma, o diagnóstico e o desenvolvimento de novas estratégias para diferenciação dos nódulos benignos e malignos, que exibem citologia indeterminada, despertam interesse de vários grupos de pesquisa no mundo inteiro, pois como a grande maioria dessas lesões são benignas, o risco de tireoidectomia inadequada é significativo (CAMPENNI *et al.*, 2017).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

Discorrer sobre o diagnóstico diferencial dos nódulos tireoidianos que exibem citologia indeterminada, apontando a estratégia mais eficaz para reduzir o número de tireoidectomias dispensáveis.

### 2.2 Objetivos específicos

- Apresentar a morfologia e a fisiologia da glândula tireoide.
- Discorrer sobre o processo de diagnóstico dos nódulos tireoidianos, bem como a prevalência e o prognóstico.
- Discorrer sobre a utilização do  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  na classificação das lesões tireoidianas, apontando a possibilidade de uma melhor estratégia para excluir a tireoidectomia em nódulos benignos.

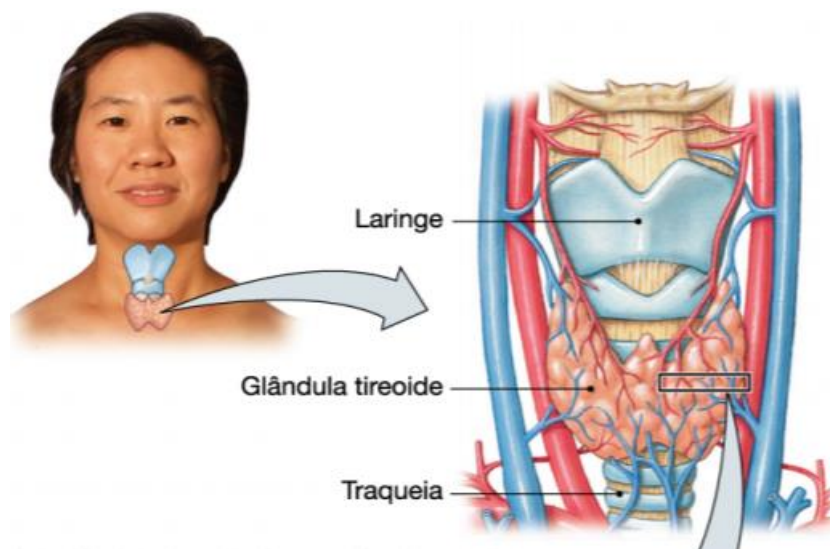
### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Anatomofisiologia e histologia

A glândula tireoide é conhecida como glândula borboleta, está localizada na parte inferior do pescoço dentro do espaço visceral e repousa-se sobre a traquéia logo abaixo da laringe. É uma das maiores glândulas endócrinas do organismo humano pesando aproximadamente 10 a 30g (SILVERTHORN, 2017, WALLS; MIHAI, 2018).

A glândula tireoide é composta por dois lóbulos, esquerdo e direito os quais são interligados por um istmo, a figura 1 apresenta a localização da glândula tireoide (WALLS; MIHAI, 2018; POLICENI; SMOKER; REEDE, 2012).

**Figura 1 - Localização da glândula tireoide**



Fonte: Silverthorn, 2017

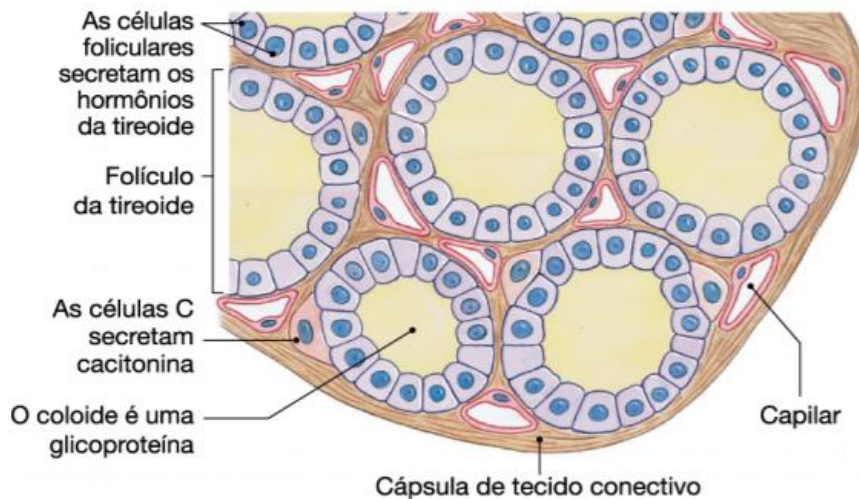
A tireoide é constituída por dois tipos celulares: as células foliculares, que secretam dois hormônios essenciais para o metabolismo, triiodotironina e tiroxina, T3 e T4 respectivamente, e as células C conhecidas também como células parafoliculares que secretam calcitonina, hormônio regulador de cálcio do organismo (MOLINA, 2014; SILVERTHORN, 2017). É constituída por folículos esféricos compostos por uma única camada de células epiteliais foliculares. Estas células produzem uma glicoproteína conhecida como tireoglobulina e também enzimas

responsáveis pela formação dos hormônios da tireoide. Estas substâncias produzidas pelas células foliculares são armazenadas em vesículas e posteriormente secretadas no coloide (WALLS; MIHAI, 2018)

O coloide é um líquido amorfo, pegajoso, composto por glicoproteínas, serve como reservatório para tireoglobulina, proteína precursora na formação dos hormônios da tireoide, e mantém um suprimento de 2 a 3 meses desses hormônios (WALLS; MIHAI, 2018; SILVERTHORN, 2017).

As células foliculares também concentram o iodo da dieta em seu interior, este ânion é mediado para o coloide através de proteínas transportadoras conhecidas como pendrina. No coloide, a adição de um iodo a tirosina presente na tireoglobulina forma a monoiodotirosina (MIT) e a adição de mais um iodo a tirosina forma a diiodotirosina (DIT), que sofrem uma reação de acoplamento e leva a formação de T3 ou a formação de T4 a partir da ligação de duas DIT (SILVERTHORN, 2017).

**Figura 2 - Secção histológica da glândula tireoide**



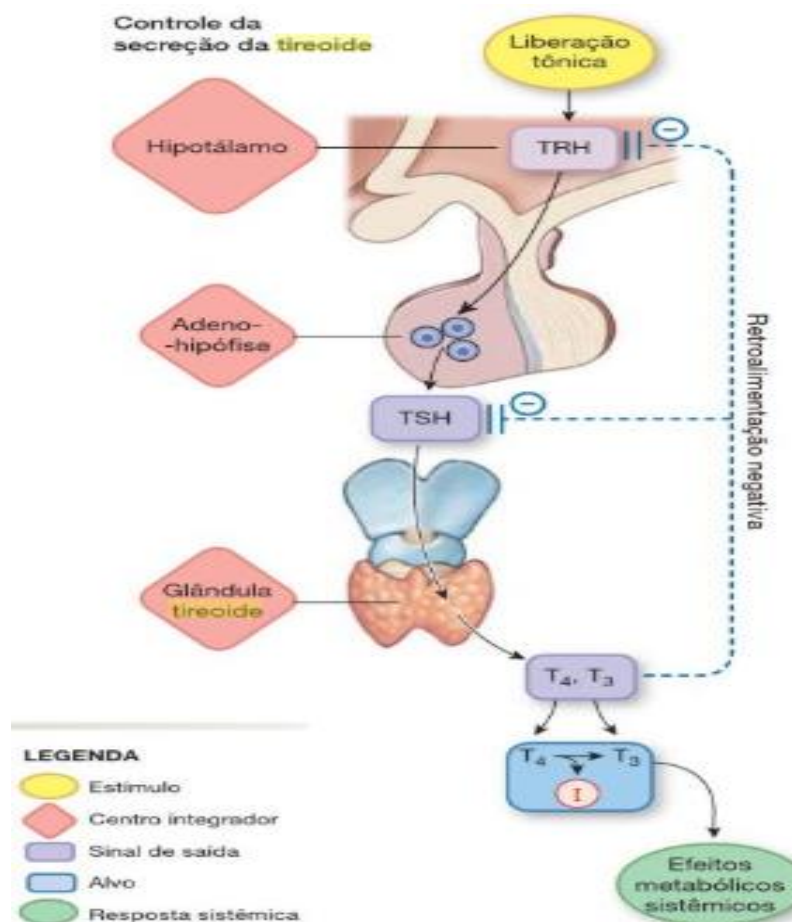
Fonte: Silverthorn, 2017

A tireoide é regulada pelo eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide. O hipotálamo produz o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que é liberado no sistema porta-hipotálamo-hipofisário, sistema vascular que conduz o TRH à hipófise. Na hipófise há o estímulo para produzir o hormônio estimulador da tireoide, TSH, que é liberado na corrente sanguínea e que por sua vez atua na glândula tireoide para promover síntese hormonal.

Os hormônios da tireoide são substâncias termogênicas, ou seja, aumentam o consumo de oxigênio nos tecidos e interagem com outros hormônios para modular o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos. Nas crianças, os hormônios são essenciais para a expressão plena do hormônio do crescimento (GH), pois, são essenciais para o crescimento e desenvolvimento do organismo, principalmente do sistema nervoso. Nos primeiros anos após o nascimento a mielina e as sinapses nervosas requerem a presença dos hormônios T3 e T4 (SILVERTHORN, 2017).

A figura 3 representa o “feedback positivo e negativo” dos hormônios T3 e T4.

**Figura 3 - Hormônios da tireoide**



Fonte: Silverthorn, 2017

Molina (2014) diz que os hormônios da tireoide são essenciais para o crescimento e desenvolvimento do organismo, pois, controlam a intensidade do metabolismo e, portanto, a função de tecidos como por exemplo:

- Nos ossos, ocorre a ativação de osteoclastos e osteoblastos.
- No coração, ocorre o aumento do débito cardíaco do volume sanguíneo e diminuição da resistência vascular sistêmica.
- No fígado, regulam o metabolismo dos triglicerídeos, do colesterol e também mantém o equilíbrio das lipoproteínas.
- No cérebro, atuam no desenvolvimento e crescimento dos axônios, pois controlam a expressão de genes envolvidos na mielinização, diferenciação celular e sinalização (MOLINA, 2014).

Esses hormônios atuam também como um sinal de feedback negativo ou retroalimentação negativa para evitar a hipersecreção dos mesmos. (POLICENI; SMOKER; REEDE, 2012; SILVERTHORN, 2017).

### **3.2 Nódulos tireoidianos**

A doença nodular da tireoide é um problema mundial comum e sua incidência vem aumentando cada vez mais no mundo, isto devido a utilização e ao avanço das técnicas de imagem para diagnosticar essas possíveis alterações (FIGUEIREDO, 2016). De acordo com Campennì *et al.*, (2016) a prevalência dos nódulos variam de 20 a 50% da população geral com maior prevalência em regiões deficientes em iodo.

#### **3.2.1 Nódulos benignos**

Dentre os nódulos benignos, o bócio endêmico e o esporádico são os mais comuns. A maior causa de desenvolvimento do bócio endêmico é a ausência de iodo na alimentação (MAIA; ZANTUT-WITTMANN, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2018).

Silverthorn (2010) relata que a deficiência de iodo na alimentação leva ao aumento na atividade da glândula tireoide e à hipertrofia das células foliculares, levando para uma lesão ao bócio, típica de regiões continentais decorrente da

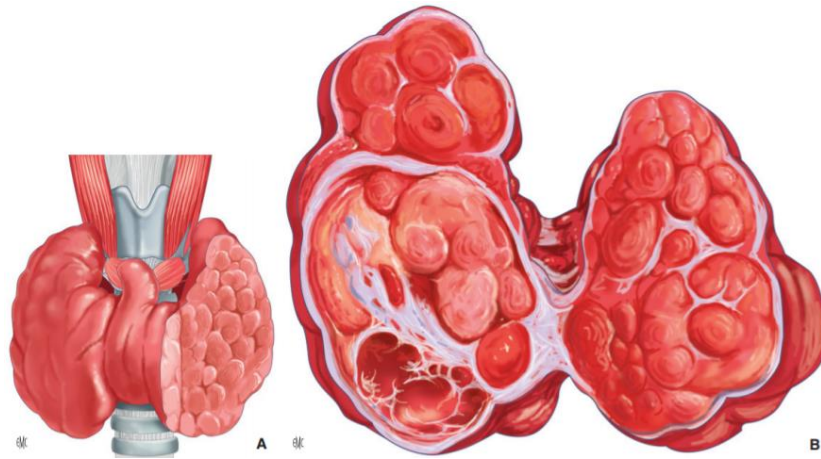
estimulação excessiva da tireoide pelo TSH. Ocasiona-se assim, doenças como hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Por isso, antigamente foi implantado o iodo no cloreto de sódio, sal de cozinha, para minimizar estas complicações, mas a correção dessa deficiência não fez com que os bóciós desaparecessem, já que outros fatores genéticos e ambientais estão associados também com o desenvolvimento do bócio.

A predominância no sexo feminino é explicada devido à presença de receptores estrogênicos no parênquima tireoidiano, explicando também o porquê do aumento dessas lesões no período puberal e na gravidez. O consumo de goitrogênicos (substâncias que dificultam a captação de iodo) como, couve, mandioca e flavonoides também favorecem o desenvolvimento do bócio (WÉMEAU, 2019).

Há estágios multinodulares que são causados pela hiperplasia das células foliculares, em alguns casos os bóciós multinodulares podem crescer e se tornar autônomos mesmo sem o estímulo do TSH levando à complicações (MAIA; ZANTUT-WITTMANN, 2012). WÉMEAU (2019), relata que as complicações estão associadas a diversos fatores, por exemplo, palpitações, arritmias e taquicardia causadas pelo hipertireoidismo e dificuldade respiratória, sinal de compressão venosa e distúrbio na deglutição causados pela compressão de tecidos vizinhos.

As figuras a seguir mostram a evolução natural de um bócio simples e a deformidade cervical causada pelo mesmo.

**Figura 4 - Evolução natural do bócio simples: aumento do volume da tireoide, organização nodular (de A para B)**



Fonte: Wémeau, 2019

**Figura 5 - Bócio cervical e deformação na região cervical anterior**



Fonte: Wémeau, 2019

Os adenomas são classificados também como lesões benignas, são raros, bem encapsulados e derivados do epitélio folicular. São caracterizadas como funcionantes (autônomos) quando os níveis de T3 e T4 são excessivos, ou não funcionantes quando os níveis hormonais permanecem inalterados. Estes ocorrem em qualquer idade, sendo mais tóxicos em indivíduos menores de 60 anos de idade (MAIA; ZANTUT-WITTMANN, 2012).

### 3.2.2 Nódulos malignos

O câncer de tireoide (TC) é a neoplasia endócrina mais comum e representa cerca de 3% de todos os tumores malignos (FERNÁNDEZ-VAÑES *et al.*, 2019). Segundo Maia e Zantut-Wittmann (2012), estão associados a um bom prognóstico, com incidência estimada de 1 a 10 casos / 100.000 pessoas por ano.

Capp *et al.* (2009) diz que o comportamento biológico do câncer da tireoide é variado, abrangendo formas de baixo potencial até as formas extremamente agressivas que levam ao óbito rapidamente.

Os tumores malignos iniciam-se em 3 diferentes tipos de células, as foliculares, as para-foliculares e as não tireoidianas (MACIEL, 1998).

As foliculares, representam aproximadamente 90% de todos os tumores da tireoide, que são divididos em carcinomas diferenciados: papilar (85%), folicular (10%), Hürthle (3%) e os indiferenciados ou anaplásicos (5%).

As células para-foliculares também representam cerca de 5% dos tumores da tireoide conhecidos como carcinomas medulares. Há outros subtipos de nódulos na tireoide, porém, são menos frequentes na população (linfoma, sarcoma ou carcinoma espinocelular) (FERNÁNDEZ-VAÑES *et al.* 2019).

O carcinoma papilar da tireoide (CPT) é o mais comum, incide principalmente em indivíduos mais jovens e apresenta bom prognóstico decorrente do crescimento lento e do baixo grau de malignidade. Normalmente, este nódulo é unilateral e ocorre em apenas um lado da tireoide, mas pode acometer também os dois lados, ou seja, em alguns casos ocorre a disseminação pelos vasos linfáticos intra-glandulares que evoluem do foco inicial para outras partes da tireoide, prolongando-se ao aparecimento de lesões multifocais.

Os pacientes acometidos pelo CPT podem apresentar metástases em tecidos adjacentes ou à distância, como no pulmão, em geral este carcinoma retém o iodo radioativo na cintilografia e produz grandes quantidades de hormônios da tireoide ocasionando o hipertireoidismo.

O segundo tipo histológico mais frequente é o carcinoma folicular da tireoide (CFT). Difere-se do carcinoma papilar devido ao pior prognóstico, apresentando maiores taxas de mortalidade (PELLEGRITI *et al.*, 2013). O CFT ocorre em indivíduos mais velhos (> 40 anos), apresenta-se com crescimento lento e raramente está associado à metástase cervical e hipertireoidismo. Igualmente ao carcinoma papilar, o folicular normalmente é diagnosticado como nódulo único, unilateral, porém ocasiona um pior prognóstico devido ao alto grau de invasividade do tumor, facilitando então a metástase associada à uma pior evolução.

Os tumores nas células parafoliculares, correspondem cerca de 5% dos casos e é conhecido como carcinoma medular da tireoide (CMT), tumor neuroendócrino que tem como principal marcador a secreção de calcitonina. Normalmente, é diagnosticado como nódulo único e apresenta-se como um tumor esporádico em 80% ou hereditário em 25% (CAPP *et al.*, 2009).

O CMT esporádico normalmente é unilateral e se manifesta em indivíduos mais velhos (na quinta ou sexta década de vida), apresenta-se como uma massa tireoidiana e em sua maioria leva ao aumento dos linfonodos na região cervical, mas outras complicações mais raras podem ocorrer, como: diarreia e doença metastática. Na forma hereditária, apresenta-se como nódulo multifocal e acomete indivíduos mais novos (terceira ou quarta década de vida), microscopicamente o carcinoma medular é firme, não encapsulado, com microcalcificações e substância amilóide.

O prognóstico depende da especificidade do tumor. A forma mais agressiva do CMT leva a metástase no pulmão, mediastino, fígado, pescoço e ossos (PUÑALES *et al.*, 2000).

Diferente dos outros tipos de carcinomas, o carcinoma indiferenciado tem evolução rápida, apresentando um comportamento mais agressivo, normalmente este acomete indivíduos mais velhos e idosos, representando 1% dos tumores. É derivado da desdiferenciação dos carcinomas diferenciados da tireoide e, em geral, se apresentam como uma massa cervical com crescimento rápido, que leva a compressão de vias aéreas e digestivas levando ao óbito mais rapidamente. Por apresentar pior prognóstico, o reconhecimento de suas características clínicas é essencial para definir o melhor tratamento para o paciente (VIANNA *et al.*, 2012).

Segundo Sager *et al.* (2015), um dos principais objetivos na avaliação de nódulos tireoidianos é a diferenciação da hiperplasia de neoplasias verdadeiras pois, mesmo sendo os nódulos tireoidianos predominantemente benignos se faz necessário uma propedêutica diagnóstica para analisar o risco de malignidade de cada nódulo.

Atualmente, a maior dificuldade no diagnóstico de nódulos tireoidianos é a diferenciação de adenomas e carcinomas foliculares, pois ambos não podem ser distinguidos apenas utilizando aspectos clínicos, ultrassonográficos ou citológicos, fazendo-se necessários outros métodos para aumentar a acurácia do diagnóstico (MCHENRY; PHITAYAKORN, 2011). Aumentar a precisão pré-operatória é importante para diminuir o número de tireoidectomia dispensáveis. À vista disto, o desafio na prática médica é poupar os pacientes portadores de lesões tireoidianas benignas do procedimento cirúrgico desnecessário e para isso, é importante discriminar os nódulos malignos dos benignos, excluindo a possibilidade de malignidade presentes nos nódulos.

A indicação cirúrgica ocorre quando há suspeita de malignidade, presença de fenômenos compressivos e não resposta ao tratamento clínico (MAIA *et al.*, 2007). A tireoidectomia é o procedimento cirúrgico mais comum na região da cabeça e pescoço e contém incidência de complicações e sequelas aceitáveis, podendo ser extremamente incomodante, incapacitante e até mesmo letal em determinados casos. As complicações mais associadas com a cirurgia são: lesão dos nervos recorrente ou ramo externo do laríngeo superior, hipocalcemia e hipoparatiroidismo.

Embora raras, complicações mais graves também estão associadas, como: hematomas, sangramentos, infecção, dor e desconforto no pós-operatório (ELIAS, 2017; LIMA FILHO; BORGES, 2014). Devido ao comportamento variável dos tumores da tireoide, a realização da tireoidectomia é necessária para diminuir a chance de metástases associadas aos tumores de pior prognóstico, aumentando a sobrevivência desses indivíduos (GOLBERT *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2007). A remoção total da tireoide no momento do diagnóstico é a escolha mais apontada porque exclui a necessidade de eventual reintervenção cirúrgica em casos recidiva tumoral, já que nenhum fator clínico anátomo-patológico e laboratorial é capaz de prever com segurança o comportamento de cada tumor (MAIA *et al.*, 2007).

Por essa razão, o desenvolvimento de novas estratégias que abordam a diferenciação de nódulos é uma pesquisa em andamento no mundo inteiro, de preferência para os nódulos que apresentam-se indeterminados quando realizada a biópsia (CAMPENNÍ *et al.*, 2017).

### **3.3 DIAGNÓSTICO INICIAL**

#### **3.3.1 Exame clínico**

Primeiramente, na avaliação dos nódulos tireoidianos é realizado o exame clínico para colher a história do paciente, avaliar sinais e/ou sintomas e a presença de critérios que predispõem a malignidade.

Dentre os fatores de risco, encontram-se os fatores ambientais e genéticos, como fatores genéticos: o histórico de câncer de tireoide na família ou histórico prévio de câncer já tratado, devem ser analisados e dentre os fatores ambientais: discute-se etilismo, peso, tabagismo e exposição à radiação.

A exposição à radiação ionizante é um fator de risco que deve ser levado em consideração, porque a glândula tireoide é mais radiosensível em relação aos outros tecidos devido à sua localização e devido à sua capacidade de absorver iodo.

Por exemplo, após o acidente de Chernobyl muitas as pessoas foram submetidas a doses elevadas de iodo 131, ocasião na qual a tireoide recebeu aproximadamente uma dose 500 a 1000 maior de radiação em comparação ao resto do corpo. Nesta época, foram relatados aproximadamente 4.000 casos de TC (PELLEGRITI *et al.*, 2013)

Os indivíduos que apresentam idade superior a 70 ou inferior a 20 anos também estão dentro dos critérios de risco, mas isto depende da classificação dos nódulos, ou seja, alguns nódulos apresentam pior evolução em indivíduos mais jovens e outros em indivíduos mais velhos, por exemplo carcinoma papilar e carcinoma medular, respectivamente (FIGUEIREDO, 2016; CONCEIÇÃO, 2016).

Segundo Figueiredo (2016), o gênero masculino predispõem a um maior risco de malignidade, ou seja, mesmo os nódulos tireoidianos sendo mais frequentes no gênero feminino a chance de malignidade no homem é maior.

A história clínica é de grande importância mesmo não sendo sensível e específica na maioria das vezes, então mesmo existindo alguns sinais e/ou sintomas que sugerem um maior risco para malignidade, somente isso não caracteriza a presença de um tumor maligno com precisão, fazendo-se necessários outros métodos complementares para avaliação da tireoide (MAIA *et al.*, 2007).

A vista disso, para melhorar o diagnóstico os autores reuniram características nodulares que predispõe a malignidade. Maia *et al.* (2007) tabulou os riscos que aumentam a chance de malignidade presente nos nódulos. O quadro 1 apresenta o risco de malignidade presente em nódulos tireoidianos.

**Quadro 1 - Avaliação do risco de malignidade em pacientes com doença nodular tireoidiana.**

<b>RISCO AUMENTADO DE MALIGNIDADE</b>
Crescimento rápido do nódulo
Fixação a estruturas adjacentes
Nódulo muito endurecido
Paralisia de corda vocal ipsilateral ao nódulo
Adenomegalia regional ipsilateral
História de irradiação de cabeça e/ou pescoço ou irradiação total para transplante de medula óssea
História familiar de câncer de tireoide ou Neoplasia Endócrina Múltipla

Fonte: Adaptado de Maia *et al.*, 2007

### 3.3.2 Exames laboratoriais

Como a avaliação clínica não é sensível para avaliar os nódulos tireoidianos, a dosagem de TSH é solicitada.

Os seus níveis elevados estão associados a uma maior probabilidade dos nódulos serem malignos. Os carcinomas diferenciados da tireoide precisam de TSH para o seu crescimento. Então, em nódulos que apresentam níveis elevados de TSH, são necessários outros métodos diagnósticos para avaliar a probabilidade de malignidade. Como os tumores diferenciados são dependentes do TSH é importante uma terapêutica substituída com tiroxina (T4) para bloquear a produção de TSH endógeno.

Em níveis elevados de TSH, a dosagem de anticorpo anti-peroxidase também é recomendada, pois 5% das neoplasias malignas estão associadas a tireoidites, como, tireoidite de Hashimoto.

Níveis baixos de TSH indicam uma hiperfunção tireoidiana, então, é necessária a cintilografia para avaliar se o nódulo é hipercaptante, que normalmente apresenta-se como benigno.

As dosagens dos hormônios da tireoide, TSH e T4 livre não acrescentam muito ao diagnóstico de nódulos tireoidianos, pois na maioria das vezes estão normais. Entretanto, em alguns casos a dosagem hormonal é essencial para confirmação do diagnóstico, por exemplo, dosar os níveis de calcitonina sérica (basal ou estimulada) é importante para confirmar a presença de carcinoma medular.

A dosagem de tireoglobulina é o principal teste no seguimento de pacientes tratados, porém sua indicação no diagnóstico pré-operatório não é recomendada por ser inespecífica, já que outras doenças também levam ao seu aumento. (MAIA *et al.*, 2007; MAIA; ZANTUT-WITTMANN, 2012; ROSÁRIO *et al.*, 2013)

### **3.3.3 Ultrassonografia**

Um dos motivos que determinam o aumento da incidência de nódulos tireoidianos é justificado em parte pela utilização da ultrassonografia (US), por ser um método de baixo custo, sensível e não invasivo (FIGUEIREDO, 2016). Chamma *et al.* (2005) diz que a ultrassonografia da região cervical realizada por outros motivos que não tireoide, demonstra que aproximadamente de 13 a 88% dos pacientes apresentam nódulos tireoidianos.

A US da tireoide é utilizada para confirmar os achados encontrados no exame clínico, essas imagens revelam características típicas dos nódulos como, número de nódulos, dimensões, contorno, ecogenicidade, presença ou ausência de microcalcificações e tipo de halo periférico (CHAMMA *et al.*, 2005). Por esse motivo, quando encontrado um nódulo, a observação de características suspeitas é importante para determinar sua possível natureza e se suspeito, guiá-lo para punção

aspirativa por agulha fina, exame mais invasivo utilizado clinicamente na avaliação de nódulos tireoidianos.

Alguns aspectos ultrassonográficos são analisados para estratificar o risco de malignidade dos nódulos, os preditores positivos para malignidade são : nódulos maiores que 10mm, hipoecóicos sólidos, margem irregular, presença microcalcificações, ausência de halo periférico e vascularização intranodular caótica, já os preditores negativos são: presença de cistos bem delimitados, margem regular, hiperecóicos, presença de halo periférico e ausência de vascularização intranodal (BERISTAIN HERNÁNDEZ *et al.*, 2010; PECCIN *et al.*, 2003). Golbert *et al.* (2005) relata que os pacientes com câncer diferenciado da tireoide normalmente apresentam nódulos únicos na US, porém alguns nódulos benignos como bócio, possuem a mesma manifestação.

Segundo Rosário *et al.* (2013), todos os nódulos que ultrapassam o limite de 10mm são indicados à PAAF, mesmo sem achados suspeitos na US. A tabela a seguir discorre sobre as indicações de PAAF na ultrassonografia de nódulos tireoidianos. A tabela a seguir discorre sobre a indicação da punção perante ao tamanho dos nódulos na US.

**Tabela 1 - Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico).**

<b>Tamanho do nódulo</b>	<b>Indicação de PAAF</b>
< 5mm	Não indicada
≥ 5mm	Pacientes com alto risco clínico de Malignidade ou nódulo suspeito na US
≥ 10 mm	Nódulo sólido hipoecoico
≥ 15 mm	Nódulo sólido iso ou hipoecoico
≥ 20 mm	Nódulo complexo ou espongiforme
Nódulo com aparente invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito na US	PAAF do linfonodo

Fonte: Adaptado de Rosário *et al.* 2013

A ultrassonografia com Doppler é utilizada para avaliar a presença de pontos vasculares internodais, quanto maior a vascularização dos nódulos, maior a possibilidade de malignidade e quanto menor a vascularização, maior a probabilidade dos nódulos serem benignos (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

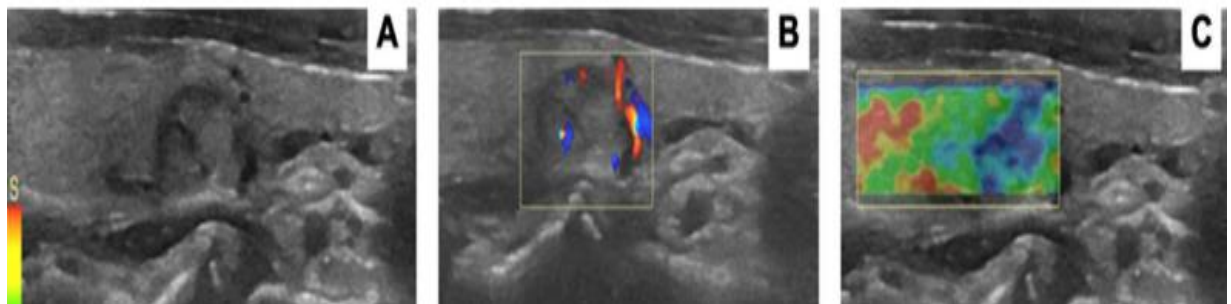
O aumento na vascularização está relacionado com o aumento da proliferação celular, por exemplo, CAPP *et al.* (2009) descreve que no desenvolvimento tumoral a formação de novos vasos é um mecanismo muito importante devido ao porte nutricional dessas células em desenvolvimento e devido à disseminação metastáticas.

As digitalizações com Doppler permite a identificação do fluxo sanguíneo de baixa velocidade presente nos tecidos superficiais e a ultrassonografia amplia essa visão, fornecendo informações sobre a vascularização de nódulos (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

A elastografia também é utilizada para aumentar a acurácia do diagnóstico. A avaliação da elasticidade de cada nódulo combinada com a US, aumentando a sensibilidade e a especificidade do exame. Essa técnica, mede a tensão mecanicamente induzida pelas estruturas e tecidos examinados, produzindo mapas de cores que refletem a elasticidade e rigidez do tecido.

PICCARDO *et al.* (2016) em seu estudo utilizou um sistema de mapa de cores, as áreas que apresentam tecidos mais duros aparecem azuis, as intermediárias verdes e as áreas de tecido mais mole, vermelhas.

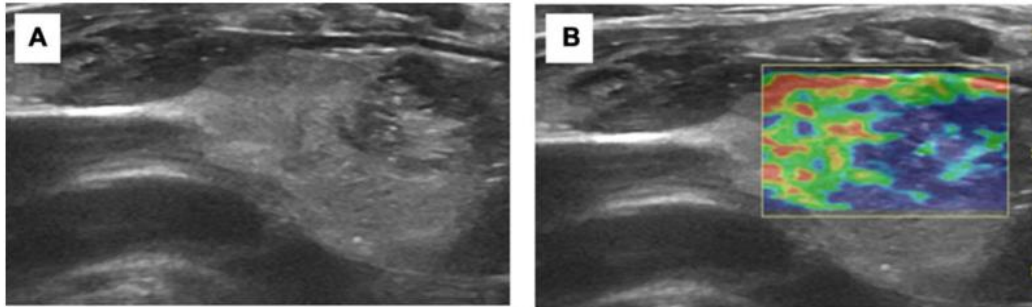
**Figura 6 - Ultrassonografia da tireoide (A), Doppler (B) e elastografia (C)**



Fonte: Adaptado de Piccardo *et al.*, 2016

Nota: (A) Nódulo sólido isoecoico de 13 mm, caracterizado por margens bem definidas e sem microcalcificações, localizado na parte inferior do lobo tireoidiano direito na região subcapsular, (B) vascularização periférica na avaliação Doppler colorido e única característica suspeita era o aumento da rigidez encontrada na elastografia em tempo real (C), a histopatologia revelou um pequeno carcinoma papilar.

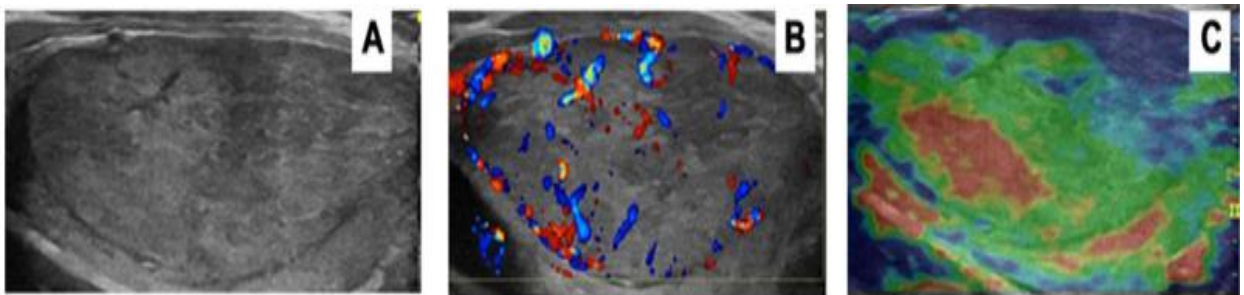
**Figura 7 - Ultrassonografia da tireoide (A) e elastografia (C)**



Fonte: Adaptado de Piccardo *et al.*, 2016

Nota: (A) Nódulo sólido hipoecóico de 25 mm do lobo esquerdo, caracterizado por margens indefinidas e múltiplas microcalcificações. A vascularização do nódulo não foi significativamente aumentada na avaliação com Doppler colorido (não mostrado) e (B) a rigidez foi maior na elastografia em tempo real, a histopatologia revelou um nódulo hiperplásico.

**Figura 8 - Ultrassonografia da tireoide (A), Doppler (B) e elastografia (C)**



Fonte: Adaptado de Piccardo *et al.*, 2016

Nota: (A) Nódulo sólido isoecóico de 39 mm do lobo tireoidiano esquerdo, caracterizado por margens bem definidas e sem microcalcificações (A). A vascularização do nódulo aumentou significativamente na avaliação com Doppler colorido (B) e um alto nível de elasticidade foi encontrado na elastografia em tempo real (C), a histopatologia revelou adenoma folicular.

### 3.3.4 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

A punção aspirativa por agulha fina foi descrita em 1930 por Martin e Ellis, desde então tem sido utilizada como um bom método para esclarecer o diagnóstico de nódulos tireoidianos e para selecionar os pacientes que precisam realizar tireoidectomia ou não (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Atualmente a PAAF é a abordagem diagnóstica escolhida para a avaliação dos nódulos tireoidianos solitários e é utilizada como um complemento bem definido para

os exames clínicos e ultrassonográficos (SAGER *et al.*, 2015). A PAAF é um método pouco invasivo e preciso que apresenta alta sensibilidade (65 a 99%) e especificidade (72 a 100%), por esse motivo é o procedimento de escolha para excluir malignidade dos nódulos (TORRES, 2003).

A PAAF é recomendada para todos os pacientes que apresentam nódulos superiores a 1cm e suspeitos na ultrassonografia. Os citopatologistas avaliam características citológicas suspeitas no material aspirado e o método de análise mais acurado para definir as características de cada nódulo é o sistema Bethesda, que apresenta 6 categorias: BI, BII, BIII, BIV, BV e BVI (CONCEIÇÃO *et al.*, 2016; ROSÁRIO *et al.*, 2013).

**Quadro 2 - Sistema Bethesda para laudos citopatológicos da tireoide.**

CATEGORIA DIAGNÓSTICA	
I	Amostra não diagnóstica
II	Benigno
III	Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular
V	Suspeito para malignidade
VI	Maligno

Fonte: Adaptado de Rosário *et al.* 2013

Esta ferramenta provou ser útil e precisa na detecção e exclusão de câncer de tireoide, no entanto diante de lesões com padrão folicular, os citopatologistas não conseguem diferenciar com precisão nódulos benignos e malignos, uma vez que nas amostras citológicas não é possível detectar invasão capsular e/ ou vascular (CAMPENNI *et al.*, 2017).

Em alguns casos de variantes foliculares e/ ou papilares os critérios citológicos clássicos não estão presentes ou não são totalmente inequívocos dificultando o diagnóstico, ou seja, os bócios microfoliculares podem ser interpretados como neoplasias foliculares devido ao seu padrão citológico hiper celular, promovendo resultados falso-positivo (SAGGIORATO *et al.*, 2009).

Quando a citologia revela lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (categoria BIII e BIV), é recomendada a repetição da PAAF com intervalos de 3 a 6

meses, se o resultado persistir a cirurgia é indicada em nódulos > 2cm e os nódulos inferiores a 2cm devem ser acompanhados regularmente.

Como a grande maioria das lesões são benignas o risco de tireoidectomia inadequada é alto, cerca de 55% a 85% dos pacientes submetidos a tireoidectomia apresentam lesões benignas na avaliação histológica, por isso são necessárias outras técnicas para aumentar a precisão diagnóstica nesses nódulos (CAMPENNI *et al.*, 2016).

Quando a citologia apresenta categoria BV ou BVI a cirurgia é imediatamente indicada, a dúvida reside nas categorias BIII e BIV, pois a malignidade está presente aproximadamente de 5 a 30% das amostras. A cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}^-_4$  e iodo radioativo iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ) e iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) é útil para avaliar a funcionalidade dos nódulos BIII e BIV, se o nódulo for hipercaptante a tireoidectomia não é recomendada, mas se o nódulo for hipocaptante a cirurgia deve ser considerada. O Consenso Brasileiro, recomenda cirurgia para nódulos hipocaptantes que apresentam categoria BVI mas para os nódulos que apresentam categoria BIII a recomendação é a repetição da punção de 3 a 6 meses para o acompanhamento dos nódulos. A lobectomia pode ser considerada como melhor opção em nódulos inferiores a 4 cm e a tireoidectomia total em nódulos superiores a 4 cm com alto risco de malignidade ou em nódulos bilaterais (ROSÁRIO *et al.*, 2013; MAZETO, 2014)

Quando as amostras são inadequadas, categoria Bethesda I, é recomendada a repetição da PAAF de 3 a 6 meses, guiada por US. A Ultrassonografia da tireoide é útil para guiar para PAAF pois avalia a dimensão, tamanho ou o número de nódulos presentes, reduzindo conseqüentemente o número de punções inadequadas (ROSÁRIO *et al.*, 2013; SAGGIORATO *et al.*, 2009). As amostras que apresentam sobreposição celular, artefatos que prejudiquem na avaliação citológica, presença de hemorragia, baixa celularidade e lâminas dessecadas são consideradas como insatisfatórias ou inadequadas (ALI; CIBAS, 2017) representando cerca de 25 a 45% dos resultados (SAGER *et al.*, 2015).

A falta de sensibilidade da PAAF na categorização dos nódulos foliculares permanecem não resolvidas, por isso é importante a identificação de novos métodos para fornecer critérios precisos no pré-operatório. À vista disto, alguns autores propuseram a utilização da cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}^-_4$  e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  na tentativa de

umentar a acurácia diagnóstica nas amostras BIII, BIV e BV (CAMPENNI *et al.*, 2017).

### 3.3.5 Cintilografia

Uma série de radiofármacos foram utilizados para diagnosticar nódulos malignos, tais como iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) e iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ), methoxyisobutylisonitrile- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ),  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  e 18F-fluorodesoxiglicose (18F-FDG) (RIAZI *et al.*, 2014).

A cintilografia avalia a função e a estrutura da glândula tireoide. O iodo foi o primeiro radiofármaco utilizado e por muitos anos foi o principal agente na avaliação da função da tireoide, o iodo-131 possui um tempo de meia-vida longo e seu principal fóton gama possui alta energia (364 KeV), e meia vida extremamente curta de 8,02, que é inadequadamente colimada pelas câmaras de cintilação convencionais, acarretando em imagens de baixa qualidade e doses elevadas de radiação para os pacientes. Devido às desvantagens, os Estados Unidos proibiu o seu uso para imagens da tireoide, ficando restrito somente para pesquisas de CDT. O Iodo-123, possui tempo de meia-vida mais curto de 13 horas, já o iodo 131 tem o tempo de meia vida de 8 dias e seu fóton gama é detectado pelas câmaras convencionais de cintilação, produzindo conseqüentemente imagens com maior qualidade, porém, a utilização deste radiofármaco é rara devido ao seu alto custo e sua produção complexa (SILVA, 2017).

O iodo radioativo é absorvido incorporado rapidamente pelos folículos esféricos e realiza-se através de uma proteína transportadora de Sódio/Iodo (NIS) que está localizada na região basolateral das células foliculares da tireoide, a atividade desta proteína se dá pela ação do TSH

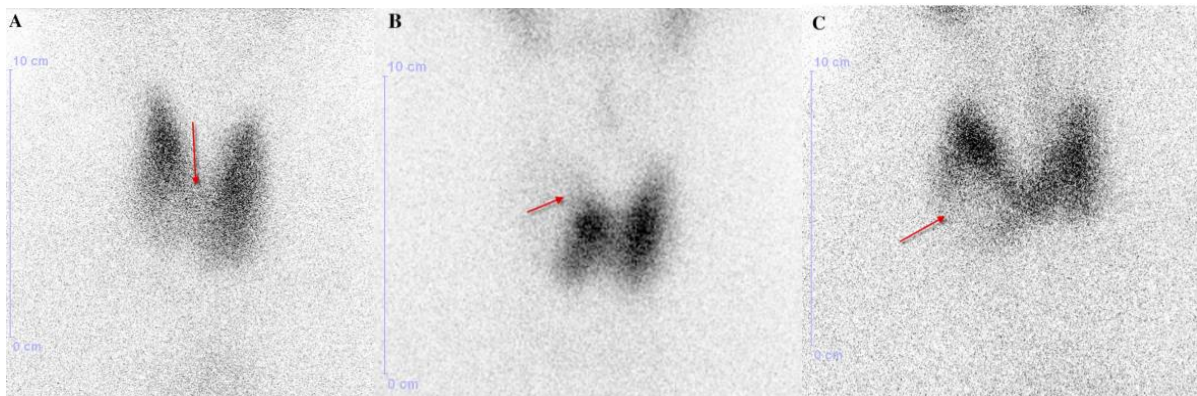
O  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  também pode ser utilizado na avaliação da glândula tireoide, este radiofármaco é amplamente utilizado pelo mundo para avaliação da funcionalidade dos nódulos devido ao seu baixo custo e baixo tempo de meia-vida, ou seja, a dose de radiação do  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  em relação ao Iodo-131 é 10.000 vezes menor.

Há um consenso nos países internacionais que substitui o uso do Iodo-131 pelo  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  ou pelo Iodo 123 para avaliação da tireoide, pois mesmo o  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  não sendo organificado pela tireoide as imagens fornecem informações necessárias para o diagnóstico. Apesar disso, o Brasil ainda utiliza o I-131 para o estudo da glândula

devido à falta de informações a respeito da captação desse radiofármaco (RAMOS *et al.*, 2002; SILVA, 2017).

A cintilografia da tireoide com iodo radioativo ou  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  é utilizada para distinguir entre os nódulos hiperfuncionantes (hipercaptantes), intermediários e hipofuncionantes (hipocaptantes). Os nódulos hipercaptantes, apresentam alta captação do radiofármaco em relação ao tecido tireoidiano normal, os intermediários apresentam captação igual ao do tecido tireoidiano e os hipocaptantes apresentam captação menor compara ao tecido tireoidiano normal (DAAR *et al.*, 2013). Giovanella *et al.* (2016) diz que a utilização da cintilografia com Iodo-123 e  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  é uma ferramenta útil para descartar malignidade em nódulos quentes, que são benignos com alto grau de certeza, já os nódulos frios, que representam 90% dos nódulos, possuem uma diferenciação mais desafiadora, sendo necessária outras técnicas complementares para aumentar a precisão diagnóstica (CAMPENNÍ *et al.*, 2017; HEINZEL *et al.*, 2014).

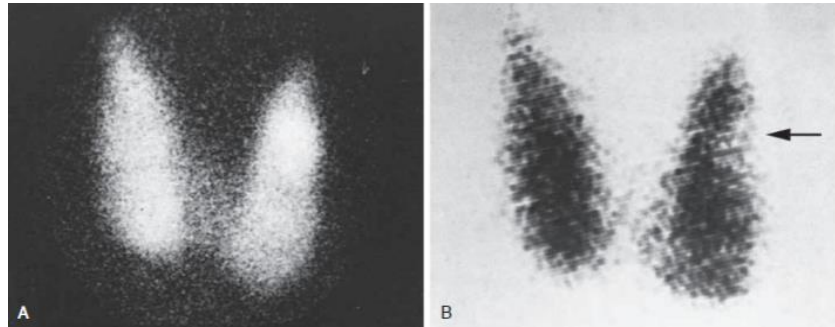
**Figura 9 - Imagens correspondentes de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  que mostram nódulos tireoidianos hipofuncionantes**



Fonte: Adaptado de Sager *et al.* 2015

Mesmo sendo esses radioisótopos os preferidos para realização dos exames da tireoide, alguns resultados podem ser imprecisos, uma vez que de 3 a 8% dos nódulos que se apresentam como hiperfuncionantes ao mapeamento com tecnécio são não funcionantes ao mapeamento com iodo radioativo, levando à imagens discordantes (MAIA *et al.*, 2007).

**Figura 10 – Cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (A) e iodo radioativo (B)**



Fonte: Adaptado de Ziessman; O'malley; Thrall, 2014

Nota: (A) Cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  exibindo captação relativamente aumentada em um nódulo presente no lobo superior esquerdo da tireoide e (B) cintilografia correspondente com nódulo frio ao radioiodo (seta).

Como a análise por histologia requer a tireoidectomia, os médicos hesitam em como proceder no diagnóstico. Parmeggiani *et al.* (2017) relata que aproximadamente 85 a 95% dos nódulos encaminhados para cirurgia são benignos e de 15 a 20% são malignos.

Então, uma das propostas para diminuir o número de tireoidectomias inespecíficas é a utilização do MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  para determinar a natureza de nódulos frios (GIOVANELLA *et al.*, 2016).

À vista disso, a cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  está sendo estudada cada vez mais para aumentar a acurácia e minimizar o número de cirurgias inadequadas devido ao seu excelente valor preditivo negativo, excluindo com precisão a presença de malignidade (HEINZEL *et al.*, 2014). Atualmente os estudos utilizam o MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  para avaliar o comportamento dos nódulos tireoidianos a partir da intensidade de absorção (análise visual) e/ou do tempo de captação do radiofármaco (análise semiquantitativa).

Esta avaliação cintilográfica é um procedimento que oferece alta aceitabilidade dos pacientes devido ao baixo custo, fácil protocolo e boa qualidade das imagens (RIAZI *et al.*, 2014).

Por ser um cátion lipofílico, a absorção do methoxyisobutylisonitrile (MIBI) pelas células ocorre por difusão passiva, esta molécula atravessa a membrana mitocondrial devido a carga interna dessa organela, que é negativamente carregada e a captação se dá pelo fluxo sanguíneo, número de mitocôndrias e pelo potencial de membrana.

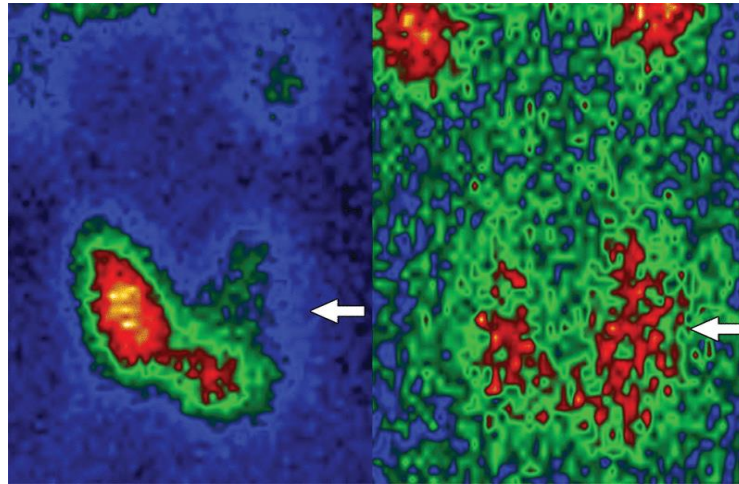
Decorrente desses fatores, um maior número de mitocôndrias atípicas e normais no tecido tireoidiano leva ao aumento da captação de MIBI<sup>99m</sup>Tc nos carcinomas, mas a acumulação deste é inespecífica para malignidade, pois nódulos benignos como adenomas podem apresentar também aumento da captação (SAGER *et al.*, 2015). Segundo Giovanella *et al.* (2016) tanto as células oncocíticas benignas quanto as malignas são ricas em mitocôndrias e, por isso, é de se esperar o aumento da absorção de MIBI-<sup>99m</sup>Tc na maioria das lesões.

A avaliação da cintilografia se dá através da análise visual que avalia intensidade de absorção e da análise semiquantitativa que avalia o tempo de captação dos radiofármacos (RIAZI *et al.*, 2014).

Na análise visual são adquiridas imagens com <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, os nódulos hiperfuncionantes são classificados como benignos e os hipofuncionantes são encaminhados para cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc.

As imagens obtidas na cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc são comparadas com as imagens com <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, são classificados como suspeitos para malignidade os nódulos que apresentam incompatibilidade de captação Pertecnetato/MIBI, ou seja, nódulos frios que são hipercaptantes na cintilografia MIBI<sup>99m</sup>Tc são suspeitos e os que apresentam hipocaptação são considerados benignos com alto grau de certeza (CAMPENNI *et al.*, 2017).

**Figura 11 – Cintilografia com  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}^-_4$  (A) e MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (direita)**



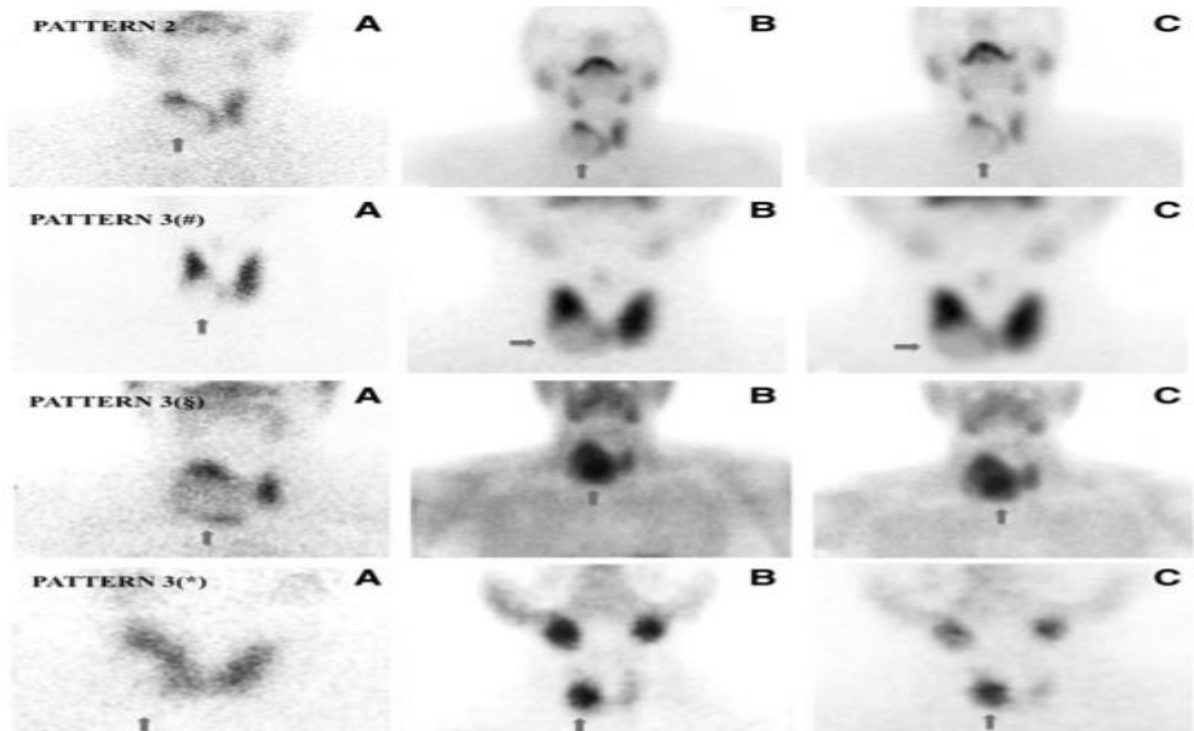
Fonte: Adaptado de Nabipour; Kalantarhormozi; Assadi, 2016.

Nota: A cintilografia com  $^{99\text{m}}\text{TcO}^-_4$  (esquerda) mostra nódulo frio no lobo esquerdo da glândula tireoide que apresentou retenção significativa com má lavagem do radiofármaco na cintilografia com do sestamibi (direita). Os achados de citologia aspirativa por agulha fina mostraram bócio nodular, mas o exame histopatológico mostrou carcinoma medular de tireoide de 4mm.

Na análise visual, o método crucial para avaliação dos nódulos é a intensidade de captação do radiofármaco, as imagens adquiridas na cintilografia com MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  podem ser realizadas em um ou dois tempos de aquisição. Quando as imagens são produzidas em dois tempos é possível avaliar também o tempo de permanência do radiofármaco dentro da glândula tireoide a partir das imagens precoces e tardias.

São classificados como hiperintensos, os nódulos que apresentam alta captação de MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  na imagem precoce que permanece inalterada na imagem tardia, isointensos os nódulos que apresentam captação na imagem precoce que diminui na imagem tardia e hipointensos os nódulos que não apresentam captação ou que apresentam baixa captação do radiofármaco (CAMPENNI *et al.*, 2017). Segundo Sager *et al.* (2016) os nódulos hipointensos estão relacionados quase sempre com amostras benignas e os nódulos hiper/isointensos são classificados como suspeitos, devendo ser considerada a realização da cirurgia.

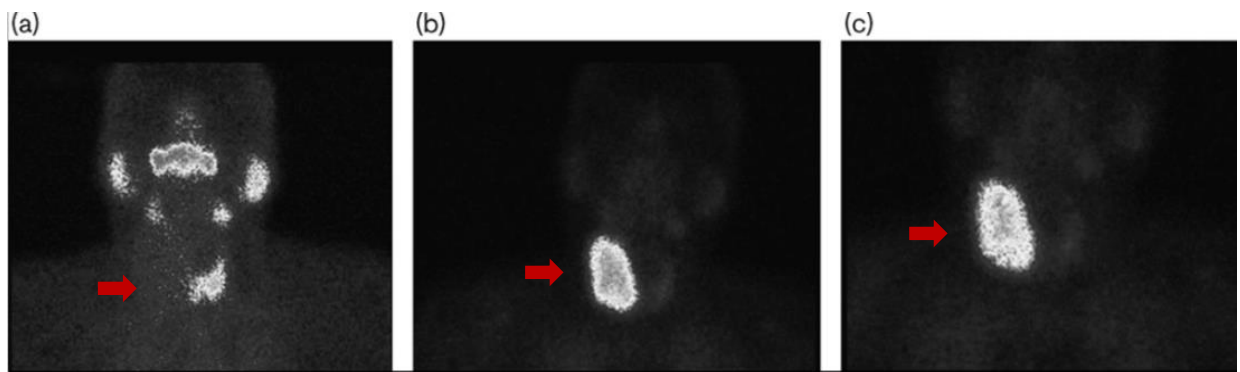
**Figura 12 - Avaliação visual da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Imagem com <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> (A), imagem precoce da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc (B) e imagem tardia (C)**



Fonte: Adaptado de Campennì *et al.*, 2017

Nota: Padrão 2, aumento da captação MIBI na imagem inicial que diminuiu na imagem tardia; padrão 3, aumento da captação MIBI na imagem inicial que permaneceu inalterada na tardia. As imagens que apresentam padrão 3# e 3X apresentaram na histologia câncer papilar de tireoide e a imagem 3\* apresentou adenoma benigno na histologia final

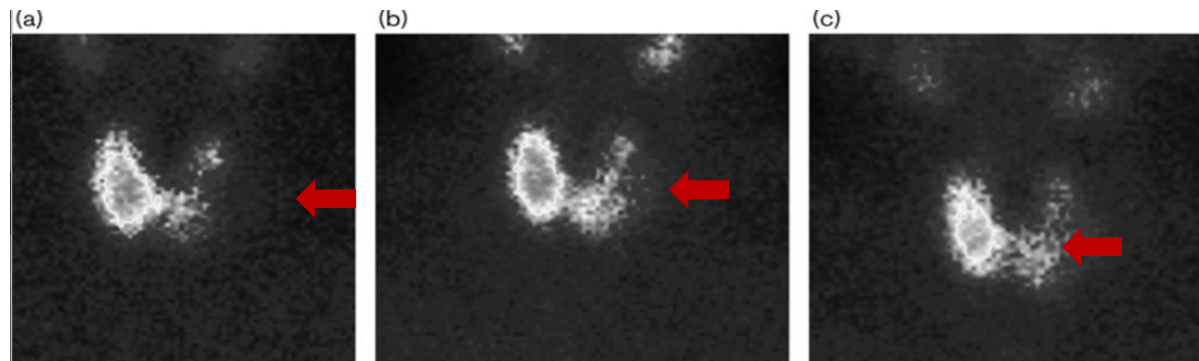
**Figura 13 - Cintilografia sem captação de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> o (A) e com captação inalterada de MIBI-<sup>99m</sup>Tc (B e C)**



Fonte: Adaptado de Riazi *et al.*, 2014

Nota: (A) Nódulo frio no lobo direito da glândula tireoide detectado na cintilografia com <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> e (B e C) atividade significativa de MIBI-<sup>99m</sup>Tc na imagem precoce (20 minutos) e tardia (40 minutos). A histopatologia mostrou carcinoma papilar.

Figura 14 - Cintilografia sem captação de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (A) e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  (B e C)



Fonte: Adaptado de Riazi *et al.*, 2014

Notas: (A) Nódulo frio no lobo esquerdo da glândula tireoide detectado por  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  e (B e C) nenhuma atividade de MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  na imagem precoce (20 min) e tardia (40 min). O exame histológico mostrou bócio nodular.

Giovanella *et al.* (2016) dizem que o aumento da captação e retenção tardia de traçador reflete alta probabilidade dos nódulos serem malignos. Nesse sentido, muitos estudos demonstraram que a cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  é sensível para prever e excluir malignidade presente nos nódulos hipofuncionais, diminuindo a taxa de tireoidectomias.

Na análise semiquantitativa, são desenhadas regiões de interesse (ROIs) ao redor dos nódulos tireoidianos e em seguida o ROI é espelhado para fora do nódulo para subtrair a imagem de fundo. Os parâmetros adquiridos dessa análise são: captação nodular média de MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ , número de pixel, captação média de fundo e número de pixel de fundo.

O índice de “washout” MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  é calculado a partir dos dados obtidos da captação precoces e tardias, usando a fórmula  $\text{LR/ER} \cdot 100 - 100$ .

O ER é o resultado inicial, calculado pela captação média de MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  nodular (cintilografia com precoce) - captação média de fundo (cintilografia com precoce), o LR é o resultado tardio, obtido pela captação nodular média (cintilografia com tardia) - captação média de fundo (cintilografia com tardia). Resultados maiores que 1 são considerados benignos e os menores são classificados como suspeitos de malignidade. A utilização do método semiquantitativo aumenta a acurácia do diagnóstico e apresenta um melhor desempenho comparado à análise visual na identificação correta dos nódulos BIII e BIV (CAMPENNI *et al.*, 2016).

## 4 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho foram realizadas pesquisas na base de dado Pubmed, com os seguintes descritores: *Thyroid nodules*, *Diagnosis*,  $^{99m}\text{Tc}$ , *Tc- $^{99m}\text{MIBI}$*  e  *$^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate*, com os seguintes filtros: pesquisas em humanos, artigos no período de 10 anos e texto completo.

Os artigos foram lidos e selecionados utilizando critérios de inclusão e exclusão de artigos.

### 4.1 Critérios de inclusão

1. Artigos que discorrem sobre a utilização dos radiofármacos  $\text{MIBI-}^{99m}\text{Tc}$  e  $^{99m}\text{TcO}^{-}_4$  para avaliação dos nódulos tireoidianos.
2. Artigos que abordam estratégias para o diagnóstico de nódulos tireoidianos.
3. Artigos que utilizam  $\text{MIBI-}^{99m}\text{Tc}$  para incluir ou excluir a possibilidade de malignidade

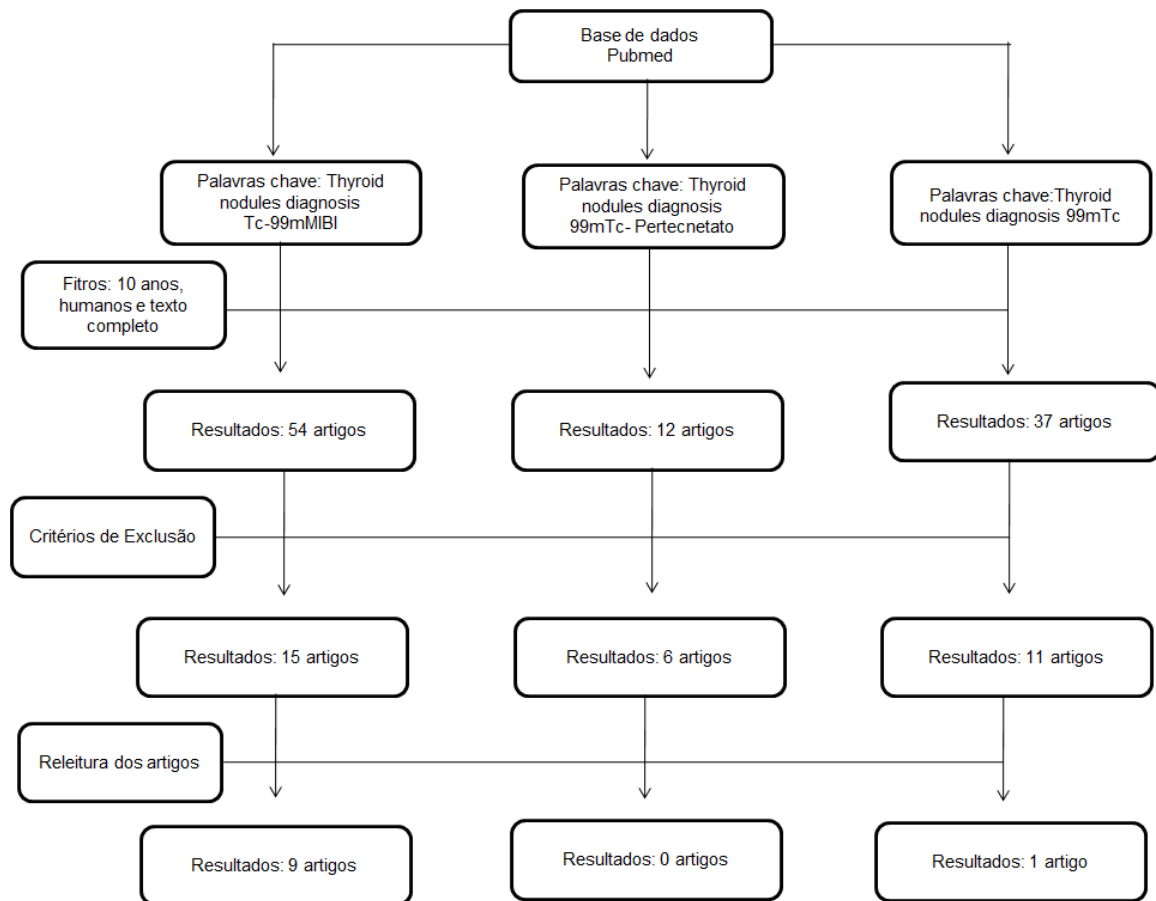
### 4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram aplicados para ajudar a excluir os artigos que não abordavam sobre o tema proposto, sendo eles:

1. Artigos que não discorrem sobre o tema proposto (n= 43)
2. Artigos que não referem-se ao diagnóstico (n= 33)
3. Artigos que não abordam sobre as técnicas de medicina nuclear (n=10)
4. Artigos que não apresentavam informações suficientes sobre o comportamento do  $\text{MIBI-}^{99m}\text{Tc}$  (n=10)

Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, houve a releitura de todos os artigos restantes e foram excluídos mais 22 artigos, o critério para excluir os artigos foi a aparição de um artigo mais de uma vez (7 artigos no  $^{99m}\text{-Tc}$ , 4 artigos do  $\text{MIBI-}^{99m}\text{Tc}$  e 6 do  $^{99m}\text{TcO}^{-}_4$ ).

**Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção dos artigos utilizados para a revisão sistemática dos nódulos tireoidianos com Tecnécio**



## 5 RESULTADOS

Os estudos utilizaram como critérios de inclusão: pacientes que apresentam valores normais de TSH de 0,4 a 4,00 ng / mL (1), nódulos superiores a 10mm de diâmetro (2), com citologia indeterminada (3) e frios na cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (4).

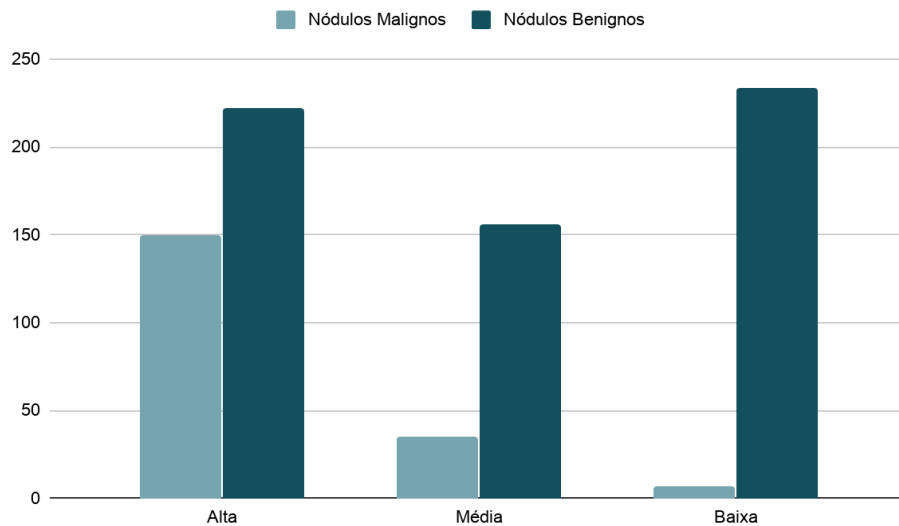
Os dados sobre influência da cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  na categorização dos nódulos foram reunidos e incluídos na tabela 2. Foram utilizados 10 artigos com um total de 803 pacientes, dos quais aproximadamente 78,17% são mulheres e 21,82% homens. Todos os estudos utilizaram a histologia como “padrão ouro” para definir a natureza dos nódulos e compará-las com os resultados da cintilografia.

Os nódulos foram classificados com alta, média e baixa captação, os classificados com alta captação são aqueles que apresentaram maior retenção do radiofármaco quando comparado ao tecido tireoidiano normal ou retenção positiva, os classificados com média captação são aqueles que apresentaram retenção parecida ou igual a do tecido tireoidiano e os classificados com baixa captação são aqueles que apresentaram retenção do radiofármaco inferior à do tecido tireoidiano normal ou retenção negativa.

**Tabela 2 - Avaliação da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc em relação a histologia dos nódulos tireoidianos.**

Estudo	Número de Nódulos	Captação de MIBI			Histologia		Radioatividade (MBq)	Aquisição (minutos)
		Alta	Média	Baixa	Maligno	Benigno		
PARMEGGIANI et al., 2017	260	Alta	96	60	36	555	10 (inicial) a 120 (tardia)	
		Média	104	24	80			
		Baixa	60	0	60			
NABIPOUR KALANTARHORM OZI; ASSADI, 2016	1(♀)	Alta	1	1	0	-	-	
		Média	0	0	0			
		Baixa	0	0	0			
GIOVANELLA et al., 2016	61 (44♀ e 17♂)	Alta	12	10	2	200	10 a 60	
		Média	37	6	31			
		Baixa	12	0	12			
SAGER et al., 2015	24 (18♀ e 5♂)	Alta	14	7	7	370	30 a 120	
		Média	0	0	0			
		Baixa	10	1	9			
SCHENKE et al., 2014	83 (60♀ e 23♂)	Alta	37	6	31	510	60	
		Média	34	5	29			
		Baixa	12	1	11			
WALE et al., 2014	108	Alta	81	17	64	400	20	
		Média	0	0	0			
		Baixa	27	0	27			
BERISTAIN et al., 2010	69 (64♀ e 5♂)	Alta	54	25	29	-	-	
		Média	0	0	0			
		Baixa	15	3	12			
GIOVANELLA et al., 2010	74(56♀ e 18♂)	Alta	11	3	8	370	30 a 120	
		Média	0	0	0			
		Baixa	63	0	63			
THEISSEN et al., 2009	73	Alta	37	7	30	740	60	
		Média	16	0	16			
		Baixa	20	1	19			
SAGGIORATO et al., 2009	51 (40♀ e 11♂)	Alta	29	14	15	400	10 a 120	
		Média	0	0	0			
		Baixa	22	1	21			

**Gráfico 1 - Comportamento dos nódulos tireoidianos em relação a captação de MIBI-<sup>99m</sup>Tc**



Os estudos incluíram um total de 804 nódulos, 372 nódulos com alta captação diagnosticados histologicamente como (150 malignos e 222 benignos), 191 com média captação diagnosticados histologicamente como (35 malignos e 156 benignos) e 241 com baixa captação diagnosticados histologicamente como (7 malignos e 234 benignos).

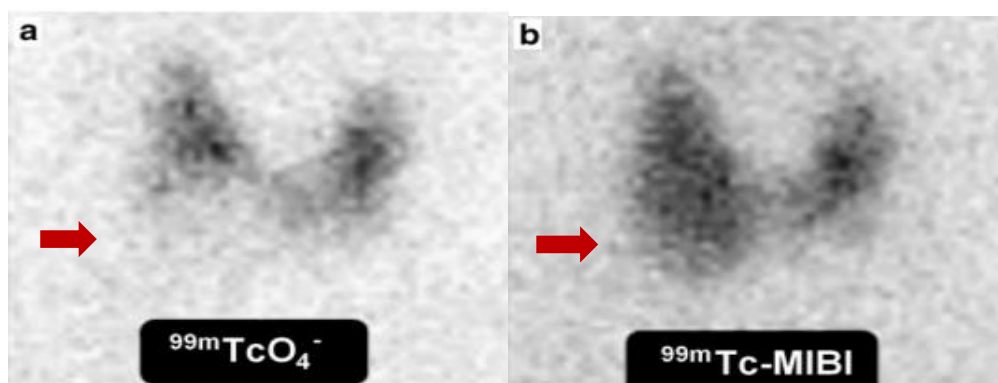
Para definir o padrão de absorção de MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ , em geral, os artigos utilizaram os métodos de análise qualitativo e semiquantitativo.

Na análise qualitativa os nódulos foram classificados de acordo com a retenção do radiofármaco (positivos ou negativos) e comparados com as imagens obtidas na cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . As imagens com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  foram obtidas para descartar nódulos hiperfuncionantes e somente os frios seguiram para cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$ , isto, devido ao risco de malignidade presente nos nódulos frios, que corresponderam cerca de 24%. Conseqüentemente, todos os nódulos submetidos à cintilografia com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  apresentavam estados hipocaptantes na cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ .

Os Nódulos tireoidianos que apresentaram incompatibilidade na captação de Pertecnetato/MIBI foram classificados como suspeitos para malignidade e os nódulos que não apresentam incompatibilidade foram considerados benignos.

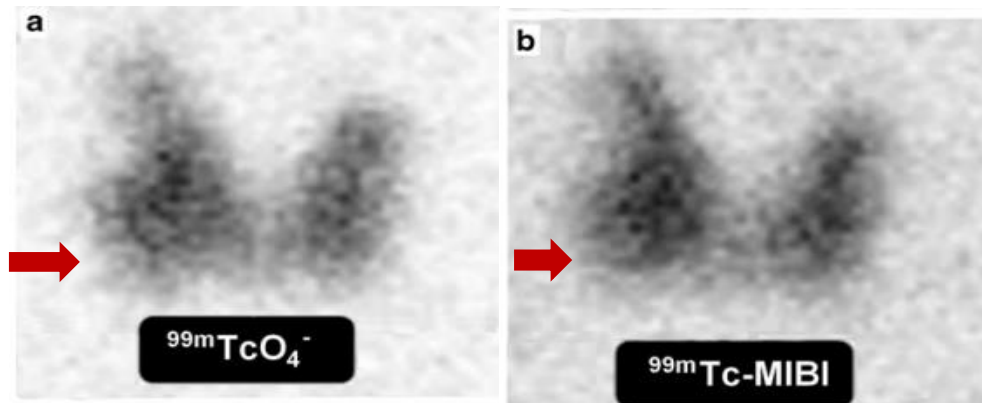
As Figuras A e B mostram a diferença da captação MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  nos nódulos tireoidianos em pacientes que apresentaram hipofuncionalidade na cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ .

**Figura 15 - Estudo com MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  positivo que apresenta incompatibilidade entre o  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (a) e MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  (b)**



Fonte: Adaptado de Wale *et al.*, 2014

**Figura 16 - Estudo com MIBI-<sup>99m</sup>Tc negativo sem diferença entre o <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> (a) e MIBI-<sup>99m</sup>Tc (b)**

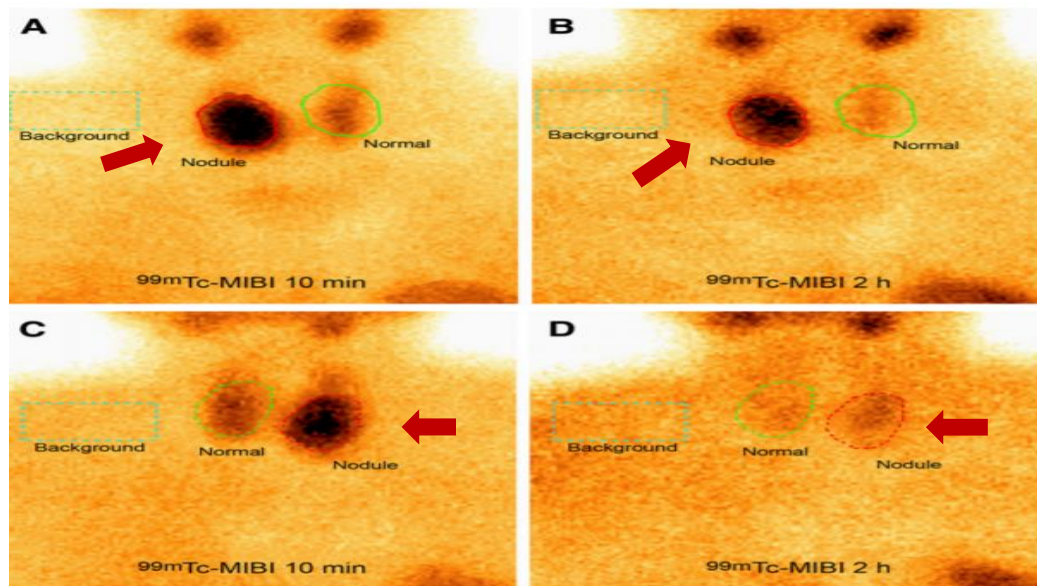


Fonte: Adaptado de Wale *et al.*, 2014

Dos 10 estudos, 5 utilizaram dois tempos de aquisição para avaliar a retenção do MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Ou seja, foram adquiridas imagens precoces em torno de 10 a 30 minutos e tardias de 60 a 120 minutos após a aplicação intravenosa. Nesta análise visual, foi considerada também a diferença de captação entre as duas imagens MIBI que foram classificadas como:

- Baixa, se não houve captação de MIBI-<sup>99m</sup>Tc.
- Média, se a captação aumentou na imagem inicial diminuindo na imagem tardia
- Alta, se a captação aumentou na imagem inicial e permaneceu inalterada ou aumentada ainda mais na imagem tardia.

**Figura 17 - Cintilografia da tireoide com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Imagem precoce (A e C) e imagem tardia (B e D)**



Fonte: Saggiotaro *et al.*, 2009

Nota: As figuras A e B apresentam um caso positivo com absorção de radiofármaco (A) com retenção por 2h (B) diagnosticado histologicamente como nódulo sólido não oncócico, trabecular, carcinoma diferenciado. As figuras C e D apresentam um caso negativo com absorção de MIBI na imagem inicial (C), sem retenção na imagem tardia (D), diagnosticado como bócio microfolicular.

Nas análises semi-quantitativa foram consideradas as taxas de “Washout” e  $W_{ind}$ , regiões de interesse (ROIs) foram desenhadas sob os nódulos e sob o lobo tireoidiano normal, para descontar a captação de fundo do tecido tireoidiano normal. As regiões de interesse foram programadas nas imagens iniciais e tardias e posteriormente foram calculadas as médias de cada ROIs. A vista disto, o nódulo foi considerado como positivo para MIBI-<sup>99m</sup>Tc, se a média da captação do nódulo (imagem tardia) sobre a média de captação de fundo deu maior que 1 e como negativo se menor que 1.

Schenke *et al.* (2014), fizeram a comparação entre a imagem planar e SPECT. A imagem SPECT mostrou ser mais eficaz na categorização dos nódulos, porém, nenhum outro estudo utilizado discorre sobre o tema.

Foram agrupados e tabulados em porcentagens os valores de sensibilidade (SE), especificidade (SP) preditivo positivo (VPP) e preditivo negativo (VPN) para avaliar a utilidade do MIBI-<sup>99m</sup>Tc na categorização dos nódulos.

Para facilitar o entendimento da tabela, foi utilizado o método de arredondamento, onde os valores foram arredondados para números inteiros (exemplo: 61,75 foi arredondado para 62). O número escolhido como base de quebra foi o “0,75”

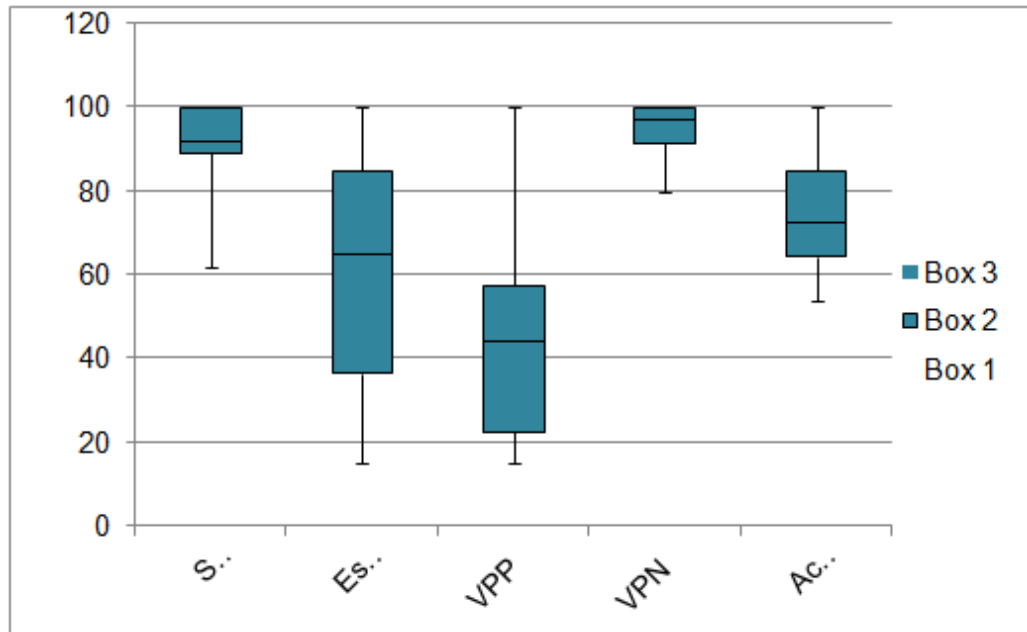
**Tabela 3 - Avaliação da cintilografia com MIBI em relação aos parâmetros de sensibilidade, especificidade, acurácia VPP e VPN**

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
PARMEGGIANI et al., 2017	100	60	69	42	100
NABIPOUR; KALANTA RHORMOZI; ASSADI, GIOVANELLA et al., 2016	100	100	100	100	100
SAGER et al., 2015	62	95	87	83	88
SCHENCKE et al., 2014	89	76	79	60	93
WALE et al., 2014	91	15	57	15	91
BERISTAIN et al., 2010	100	30	63	21	100
GIOVANELLA et al., 2010	90	29	68	46	80
THEISSEN et al., 2009	100	88	89	27	100
SAGGIORATO et al., 2009	88	56	54	19	97
	93	70	76	50	97

Em geral, os artigos apresentaram alta sensibilidade, sendo a média de 91,3. Os valores de especificidade oscilaram mais nos estudos, sendo estes mais altos na maioria dos artigos, com média de 62. O VPP apresentou valores baixos nos estudos, com média de 43, entretanto e o VPN apresentou valores altíssimos, com média de 94, sendo o ponto forte desta técnica.

Os artigos apresentaram valor máximo de 100% para todos os critérios e os valores mínimos foram: 62% sensibilidade, 15% especificidade, 15% VPP e 80% VPN. A eficiência relatou média de 72, isto significa que mais da metade dos pacientes foram corretamente classificados pela cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc.

**Gráfico 2 - Gráfico de flutuação à respeito da utilização do MIBI-99mTc**



Giovanella *et al.* (2016) utilizou o método qualitativo e semiquantitativo na análise dos nódulos tireoidianos. A análise semiquantitativa apresentou valores superiores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN (100, 96, 88 e 100 respectivamente).

Todos nódulos foram avaliados primeiramente pela US convencional ou Us com Doppler. Os artigos utilizaram a US como o primeiro método de diagnóstico por imagem para selecionar os nódulos tireoidianos suspeitos, a utilização do Doppler para prever malignidade não foi utilizado em todos os estudos, porém, é relatado como essencial para a avaliar a presença de pontos vasculares que caracterizam malignidade.

Em geral, foram utilizados como critérios de malignidade na US: nódulos  $\geq$  10mm, hipocóicos sólidos, com presença de microcalcificações, ausência de halo e margens irregulares.

Todos os nódulos suspeitos foram encaminhados para citologia por agulha fina (PAAF) e os classificados suspeitos ou com padrão folicular (BIII e BIV), foram encaminhados para cintilografia

## 6 DISCUSSÃO

Devido ao avanço das técnicas de imagem, a incidência de nódulos tireoidianos está aumentando cada vez mais. A ultrassonografia por ser um método de baixo custo e não invasivo é um dos motivos que determinam este aumento, entretanto estipular quais os nódulos que contêm malignidade ainda é um desafio.

Na ultrassonografia, apenas 60 a 85% dos procedimentos terminam em resultados definidos (BERISTAIN HERNÁNDEZ *et al.*, 2010).

A citologia aspirativa por agulha fina é a primeira via de escolha após ser encontrado um nódulo suspeito na US. A PAAF é utilizada para categorizar os nódulos e determinar a probabilidade da amostra ser benigna ou maligna (WALE *et al.*, 2014).

O seu uso para o diagnóstico possui alta sensibilidade, mas diante de lesões que apresentam padrão folicular, diferenciar com precisão os nódulos não é possível. Assim, são necessárias outras técnicas para aumentar a acurácia diagnóstica e diminuir o número de tireoidectomias dispensáveis (CAMPENNI *et al.*, 2017).

Geralmente, a PAAF permite definir o tipo histológico de maneira específica, pouco invasiva e simples, mas a dúvida reside sobre as amostras Bethesda III e IV, presentes em 5 a 30% das amostras (BERISTAIN HERNÁNDEZ *et al.*, 2010; ROSÁRIO *et al.*, 2013)

A imagem funcional da tireoide tem sido utilizada cada vez mais na prática clínica para avaliar os nódulos tireoidianos. A cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  é útil para excluir malignidade em pacientes que apresentam nódulos hiperfuncionantes, porém esta técnica, por si só, apresenta baixa especificidade já que 80% dos nódulos submetidos à cintilografia são hipocaptantes.

Dos radiofármacos utilizados para detectar tumores, o MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  vem sendo utilizado cada vez mais por oferecer baixa exposição à radiação e alta sensibilidade. Para as amostras que apresentam aspirado citológico indeterminado, o exame MIBI só é útil se o nódulo for hipofuncionante na cintilografia com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ .

Segundo Sager *et al.* (2015), encontrar um radiofármaco com captação específica nos nódulos malignos tem sido um dos objetivos dos médicos de medicina

nuclear. Beristain Hernández *et al.* (2010), relatam que durante a última década o MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi introduzido para avaliar a perfusão e viabilidade miocárdica, mas por ser uma molécula catiônica e lipofílica, a membrana mitocondrial permite a passagem deste radiofármaco por transporte passivo para matriz mitocondrial, ou seja, é de se esperar que tanto as lesões benignas quanto as malignas, em geral, acumulem MIBI nos tecidos. Wale *et al.* (2014), relatam que a combinação da punção aspirativa com a cintilografia MIBI-<sup>99m</sup>Tc é um bom método para aumentar a precisão e diminuir o custo para os pacientes.

Desde 1993, o MIBI-<sup>99m</sup>Tc tem sido usado para diferenciar lesões malignas e benignas, pela análise visual e semiquantitativa. No entanto, os dados relatam que o uso desse radiofármaco não permite diferenciar com precisão essas lesões.

A malignidade é apontada quando a captação de MIBI-<sup>99m</sup>Tc nodular é maior que a do tecido tireoidiano, devendo ser considerada a realização da cirurgia mesmo existindo a possibilidade do nódulo ser benigno.

O ponto alto no uso da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc é o alto valor preditivo negativo, que exclui a malignidade com precisão nos nódulos que apresentam-se como negativos (com baixa captação de MIBI), ou seja, a ausência de captação nodular é considerada como negativa para malignidade com alto grau de certeza em 80 a 100% dos casos.

A análise visual da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, excluiu corretamente a malignidade em quase todos os pacientes, dos 241 nódulos com baixa captação mais de 90% demonstrou benignidade no exame histológico final.

Os estudos de Parmeggiani *et al.* (2017), Wale *et al.* (2014) e Giovanella *et al.* (2010) demonstraram valores preditivos negativos de 100%, excluindo corretamente a malignidade em todos os pacientes.

Wale *et al.* (2014), relatam que um terço dos tumores que não foram detectados pela cintilografia MIBI-<sup>99m</sup>Tc no seu estudo, eram carcinomas anaplásicos. Este tumor, expressa uma proteína de resistência conhecida como MRP1, que resulta na eliminação rápida de MIBI pelas células, acarretando em falso-negativos. Essa proteína de resistência é frequentemente encontrada em lesões benignas, já as lesões malignas, geralmente apresentam baixa expressão da mesma, levando ao atraso na

taxa de “washout” (lavagem) e conseqüentemente a absorção prolongada de radiofármaco.

A detecção precoce dos carcinomas papilares, foliculares e anaplásicos é imprescindível, pois aumenta a sobrevivência dos pacientes em cerca de 100% (WALE *et al.*, 2014).

Beristain Hernández *et al.* (2010) dizem que os carcinomas pouco diferenciados e os tumores de Hurthle normalmente apresentam-se como positivos na cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc devido ao alto conteúdo de mitocôndrias presentes.

O estudo mais recente feito por Parmeggiani *et al.* (2017), dizem que foram relatadas baixas captações de MIBI-<sup>99m</sup>Tc em todos os bócios multinodulares e altas captações em todos os carcinomas foliculares, porém, os carcinomas papilares apresentaram baixas captações de MIBI dificultando o diagnóstico pela análise visual.

A cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc positiva está presente tanto em amostras malignas quanto em benignas, reduzindo assim sua especificidade. Sager *et al.* (2015) dizem que a diferenciação dos nódulos benignos e malignos através da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, demonstra complicações, por exemplo, os adenomas tendem a acumular uma grande fração de MIBI-<sup>99m</sup>Tc, dificultando então a diferenciação dos adenomas em relação aos carcinomas da tireoide, o que leva a falso-positivos.

À vista disto, foi desenvolvida a análise semiquantitativa para avaliar a taxa de Washout e de captação dos nódulos, melhorando significativamente a especificidade e o VPP em pacientes com nódulos não oncocíticos. Giovanella *et al.*, (2010) utilizaram este método e foi capaz de discriminar com precisão as lesões malignas das benignas, pois mesmo que estas lesões absorvam uma quantidade significativa de MIBI-<sup>99m</sup>Tc, pode-se supor uma maior absorção de radiofármaco nas lesões malignas devido ao aumento da densidade mitocondrial e do fluxo sanguíneo.

Schenke *et al.* (2014) relatam que o padrão de memória hipointenso de MIBI-<sup>99m</sup>Tc é útil na exclusão de malignidade, porém o armazenamento hiperintenso não permite uma categorização segura dos nódulos tireoidianos, já que os valores preditivos positivos oscilam nos estudos.

Todos os autores concordam com a necessidade cirúrgica dos nódulos suspeitos (WALE *et al.*, 2014), entretanto, já que as lesões malignas normalmente apresentam-se como solitárias e unilaterais, nem todos acham necessária a realização da tireoidectomia total para todos os nódulos (PARMEGGIANI *et al.*, 2017).

A tireoidectomia total é importante em pacientes que apresentam nódulos com características multifocais, bilaterais e/ou com aptidão mais agressiva, mas devido à falta de precisão no diagnóstico, os nódulos solitários e unilaterais também estão sujeitos à retirada total da tireoide. Por consequência, devido a falha para determinar a natureza dos nódulos com padrão folicular, os cirurgiões normalmente optam pela tireoidectomia absoluta, independentemente da localização e da quantidade de lesões presentes que consequentemente diminui a qualidade de vida do paciente (PARMEGGIANI *et al.*, 2017).

## 7 CONCLUSÃO

A utilização da US e da PAAF são essenciais para seleção dos nódulos, mas, para as lesões com padrões foliculares, os resultados são duvidosos e imprecisos, já que na citologia não é possível identificar critérios que diferenciam adenomas foliculares de carcinomas bem diferenciados.

A cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc possui baixa especificidade, isto significa que a técnica não poderá ser utilizada como investigação de primeira linha na diferenciação de nódulos tireoidianos, mas devido ao seu alto VPN, quando um nódulo apresenta baixa captação MIBI-<sup>99m</sup>Tc, a malignidade é excluída com alto grau de certeza, evitando procedimentos invasivos desnecessários em 38% dos casos. Porém, quando as amostras apresentam captação significativa de MIBI-<sup>99m</sup>Tc a tireoidectomia é necessária, já que a histologia ainda é o padrão ouro para distinguir entre doenças benignas e malignas.

Então, acredita-se que a cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc deva ser usada no diagnóstico pré-operatório para todos os pacientes que apresentam resultados indeterminados na PAAF. Já os métodos qualitativos e semiquantitativos da cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc mostram eficácia na diferenciação de bócios coloides de carcinomas da tireoide, melhorando as informações obtidas na ultrassonografia e na PAAF.

Assim, a cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc permite uma abordagem cirúrgica mais conservadora e útil, por isso, deve ser considerada como um método de análise complementar em diretrizes futuras para o gerenciamento de nódulos tireoidianos.

## REFERÊNCIAS

- ALBANO, Domenico *et al.* Incidental thyroid 99mTc-MDP uptake in a patient affected by differentiated thyroid cancer. **Nuclear Medicine Review**, [s.l.], v. 19, n. B, p. 8-10, 2016.
- ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. (ed). **The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology**: definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer, 2009.
- BERISTAIN HERNÁNDEZ, José Luis *et al.* Determination of the diagnostic accuracy of 99mTc sestamibi scanning in patients with thyroid nodule and a definitive histopathological report. **Endocrinología y Nutrición**, [s.l.], v. 57, n. 10, p. 460-466, Dec. 2010.
- BORGES, Alexandra. Focal thyroid incidentaloma: evidence-based management. **Acta medica portuguesa**, v. 19, n. 4, p. 325-33, 2006.
- CAMPENNI, A. *et al.* Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99m Tc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 6147, 2017.
- CAMPENNI, Alfredo *et al.* 99mTc-methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. **Thyroid**, v. 26, n. 8, p. 1101-1109, 2016.
- CAPP, Clarissa *et al.* Papel do fator de crescimento endotelial vascular nos carcinomas de tireoide. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 29, n. 1,(2009), p. 51-59**, 2009.
- CHAMMAS, Maria Cristina *et al.* Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. **Otolaryngology—Head and Neck Surgery**, v. 132, n. 6, p. 874-882, 2005.
- CONCEIÇÃO, T. M. B. D. *et al.* Relação dos níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH) com a malignidade dos nódulos de tireoide. **Arq. Catarin Med**, Porto Alegre, v. 44, n. 4, p. 3-20, out./2015.
- DARR, Andreas M. *et al.* Low-activity 124I-PET/low-dose CT versus 99mTc-pertechnetate planar scintigraphy or 99mTc-pertechnetate single-photon emission computed tomography of the thyroid: a pilot comparison. **Clinical nuclear medicine**, v. 38, n. 10, p. 770-777, 2013.
- ELIAS, Thaís Gomes Abrahão. **Segurança da realização de tireoidectomia sem uso de drenos**. 2017. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/150803/elias\\_tga\\_me\\_bot.pdf?sequence=7&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/150803/elias_tga_me_bot.pdf?sequence=7&isAllowed=y). Acesso em: 18 jun. 2019.

FERNÁNDEZ-VAÑES, Laura *et al.* Manejo de los carcinomas diferenciados de tiroides. **Acta Otorrinolaringológica Española**, v. 70, n. 4, p. 200-206, 2019.

FIGUEIREDO, R. B. D. *et al.* Perfil dos pacientes com nódulos de tireoide tratados em um Hospital de Referência em Oncologia no Amazonas. **Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço**, Amazonas, v. 45, n. 4, p. 115-120, jun./2016. Disponível em: <<https://www.sbccc.org.br/wp-content/uploads/2016/07/Rev-SBCCP-45-4-artigo01.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

FREESMEYER, Martin *et al.* 99mTc-Pertechnetate-SPECT/US Hybrid Imaging Enhances Diagnostic Certainty Compared With Conventional Thyroid Imaging With Scintigraphy and Ultrasound. **Clinical nuclear medicine**, v. 43, n. 10, p. 747-748, 2018.

GIEJDA, Krzysztof *et al.* Incidentally recognised thyroid focal uptake of 99mTc-sestamibi during stress myocardial perfusion scintigraphy. **Endokrynologia Polska**, v. 66, n. 6, p. 521-525, 2015.

GIOVANELLA, L. *et al.* Molecular imaging with 99m Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 43, n. 6, p. 1018-1026, 2016.

GIOVANELLA, Luca *et al.* 99mTc-sestamibi scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. **Head & neck**, v. 32, n. 5, p. 607-611, 2010.

GIUBBINI, Raffaele; BERTAGNA, Francesco. MIBI-99mTc imaging in thyroid nodules: Is it useful? 2014.

GOLBERT, Lenara *et al.* Carcinoma diferenciado de tireoide: avaliação inicial e acompanhamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 5, p.701-710, out. 2005.

HEINZEL, Alexander *et al.* Thyroid nodules with indeterminate cytology: molecular imaging with 99m Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) is more cost-effective than the Afirma® gene expression classifier. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 41, n. 8, p. 1497-1500, 2014.

LIMA FILHO, Raul Pereira; BORGES, José Alexandre Leal. Complicações pós-operatórias em tireoidectomias totais: Artigo de Revisão. **Revista Facid: Ciência & Vida**, Teresina, v. 10, n. 1, p.73-81, maio 2014.

MACEDO, Bruno Mussoi de *et al.* Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS), and ultrasonographic classification of the American Thyroid Association (ATA) in differentiating benign from malignant thyroid nodules. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 62, n. 2, p. 131-138, 2018.

MACIEL, Rui. Carcinoma diferenciado da tiróide (papilífero e folicular): diagnóstico e conduta. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 42, n. 4, p. 299-305, 1998.

- MAIA, Ana Luiza *et al.* Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 5, p. 867-893, 2007.
- MAIA, Frederico F.R.; ZANTUT-WITTMANN, Denise Engelbrecht. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. **Clinics**, v. 67, n. 8, p. 945-954, 2012.
- MAZETO, Gláucia M.F.S. Nódulo da tireoide: quando e como investigar. **Prática Hospitalar**, v. 95, p. 7-12, set. /out. 2014.
- MCHENRY, Christopher R.; PHITAYAKORN, Roy. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. **The Oncologist**, v. 16, n. 5, p. 585-593, 2011.
- MOHEBATI, A.; SHAHA, A. R. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. **Clinical Anatomy**, v. 25, n. 1, p. 19-31, 2012
- MOLINA, Patricia E. **Fisiologia Endócrina**. 4. ed. Porto Alegre: Artamed, 2014. p. 73-75.
- NABIPOUR, Iraj; KALANTARHORMOZI, Mohammadreza; ASSADI, Majid. Thyroid nodule characterization using combined fine-needle aspiration and 99mTc-sestamibi scintigraphy strategy. **American Journal of Roentgenology**, v. 207, n. 2, p. W21-W21, 2016.
- PARMEGGIANI, D. *et al.* Radioguided thyroidectomy for follicular tumors: Multicentric experience. **International Journal of Surgery**, v. 41, p. S75-S81, 2017.
- PECCIN, Simone *et al.* Nódulos de tireoide: valor da ultra-sonografia e da biópsia por punção aspirativa no diagnóstico de câncer. **Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo. Vol. 49, n. 2 (abr./jun. 2003), p. 145-149, 2003.**
- PELLEGRITI, Gabriella *et al.* Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of cancer epidemiology**, v. 2013, 2013.
- PICCARDO, A. *et al.* Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison between 18F-FDG-PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, MIBI-99mTc scintigraphy and histology. **European journal of endocrinology**, v. 174, n. 5, p. 693-703, 2016.
- POLICENI, Bruno A.; SMOKER, Wendy RK; REEDE, Deborah L. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, 2012. p. 104-114.
- PUÑALES, Márcia Khaled *et al.* Rastreamento genético do carcinoma medular de tireoide: identificação de mutações no proto-oncogene ret. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [s.l.], v. 46, n.6, p.632-639, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004->

27302002000600006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302002000600006&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302002000600006&script=sci_abstract&tlng=pt).

RAMOS, Celso Darío *et al.* Thyroid uptake and scintigraphy using 99mTc pertechnetate: standardization in normal individuals. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 120, n. 2, p. 45-48, 2002.

RIAZI, Ahmad *et al.* Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the assessment of cold thyroid nodules: is it time to change the approach to the management of cold thyroid nodules?. **Nuclear medicine communications**, v. 35, n. 1, p. 51-57, 2014.

RIBEIRO, Fernando Rodrigues; et.al. Nódulos de Tireoide: Valor da PAAF no Diagnóstico de Câncer. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, Estados Unidos, ed.04, Vol. 05, p. 05-15, Abril de 2018.

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

SAGER, Sait *et al.* Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group. **Endocrine**, v. 50, n. 1, p. 138-145, 2015.

SAGGIORATO, Enrico *et al.* MIBI-99mTc Imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1785-1793, 2009.

SCHENKE, S. *et al.* MIBI-99mTc scintigraphy of hypofunctional thyroid nodules. Comparison of planar and SPECT imaging. **Nuklearmedizin. Nuclear medicine**, v. 53, n. 3, p. 105-110, 2014.

Silva, A. C. C. **Compostos iodados em diagnósticos e em terapêuticas**. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia. Lisboa, p. 16-20. 2017.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 736-739.

THEISSEN, P. *et al.* MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules. **Nuklearmedizin**, v. 48, n. 04, p. 144-152, 2009.

TORRES, M. R. S. *et al.* Punção de Tireoide: Valor da Associação de Duas Técnicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Salvador, v. 47, n. 6, p. 705-710, dez./2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/abem/v47n6/a13v47n6.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2019.

TUNCEL, Murat; AKDEMIR, Erhan. 99mTcMDP uptake in thyroid nodule: contribution of SPECT-CT and ultrasonography. **Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol**, v. 31, n. 1, p. 49-50, 2012.

VERBURG, Frederik A. *et al.* Cost-effectiveness of 99m Tc-MIBI in the evaluation of thyroid nodules for malignancy: a new lease of life for an old radiopharmaceutical? **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 41, n. 1, p. 102-104, 2014.

VIANNA, Débora Modelli *et al.* The histological rarity of thyroid cancer. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 78, n.4, p. 48-51, 2012.

WALE, Anita *et al.* Combined 99m Tc-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and fine-needle aspiration cytology offers an accurate and potentially cost-effective investigative strategy for the assessment of solitary or dominant thyroid nodules. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 41, n. 1, p. 105-115, 2014.

WALLS, Gerard V.; MIHAI, Radu. Thyroid Gland Embryology, Anatomy, and Physiology. In: **Endocrine Surgery in Children**, p. 3-15, Springer, Berlin, Heidelberg, 2018.

WÉMEAU, J. L. Bocios simples y nodulares. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 23, n. 1, p. 1-5, 2019.

YERUBANDI, Vijay; HOANG, Jenny K. Reply to "Thyroid Nodule Characterization Using Combined Fine-Needle Aspiration and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy Strategy". **American Journal of Roentgenology**, v. 207, n. 2, p. W22-W22, 2016.

YERUBANDI, Vijay *et al.* Incidental thyroid nodules at non-FDG PET nuclear medicine imaging: evaluation of prevalence and malignancy rate. **American Journal of Roentgenology**, v. 206, n. 2 p. 420-425, 2016.

ZIESSMAN, Harvey A.; O'MALLEY, Janis P.; THRALL, James H. **Medicina Nuclear**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 66-70.