

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Camila Teixeira Costa Barbosa

**AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS  
TIREOIDIANOS COM CITOLOGIA BETHESDA III OU IV PODEM REFINAR A  
INDICAÇÃO DE TESTES DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR?**

Belo Horizonte

2022

Camila Teixeira Costa Barbosa

**AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ULTRASSONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS COM CITOLOGIA BETHESDA III OU IV PODEM REFINAR A INDICAÇÃO DE TESTES DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Bases moleculares fisiopatológicas de neoplasia

Orientador: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes.

Coorientador: Prof. Dr. Gustavo Cancela Penna

Belo Horizonte

2022

B238c Barbosa, Camila Teixeira Costa.  
As características clínicas e ultrassonográficas dos nódulos tireoidianos com Citologia Bethesda III ou IV podem refinar a indicação de testes de diagnóstico molecular? [recursos eletrônicos]. / Camila Teixeira Costa Barbosa. - - Belo Horizonte: 2022.  
36f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Tarcizo Afonso Nunes.  
Coorientador (a): Gustavo Cancela Penna.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Nódulo da Glândula Tireoide. 2. Citologia. 3. Técnicas de Diagnóstico Molecular. 4. Neoplasias da Glândula Tireoide. 5. Dissertação Acadêmica. I. Nunes, Tarcizo Afonso. II. Penna, Gustavo Cancela. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WK 200

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**AS CARACTERÍSTICAS ANATÔMICO-CLÍNICAS-ULTRASSONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS COM CITOLOGIA BETHESDA III OU IV E ACR TI-RADS 3, 4 OU 5 PODEM REFINAR A INDICAÇÃO DE TESTES DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR?**

**CAMILA TEIXEIRA COSTA BARBOSA**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **treze de junho de dois mil e vinte e dois**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

**MARCIO WEISSHEIMER LAURIA**

UFMG

**CAROLINA FERRAZ DA SILVA**

FCMSCSP

**GUSTAVO CANCELA E PENNA** - Coorientador

UFMG

**TARCIZO AFONSO NUNES** - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 13 de junho de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Weissheimer Lauria, Professor do Magistério Superior**, em 13/06/2022, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Cancela e Penna, Coordenador(a)**, em



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**AS CARACTERÍSTICAS ANATÔMICO-CLÍNICAS-ULTRASSONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS  
COM CITOLOGIA BETHESDA III OU IV E ACR TI-RADS 3, 4 OU 5 PODEM REFINAR A INDICAÇÃO DE TESTES  
DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR?**

**CAMILA TEIXEIRA COSTA BARBOSA**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **treze de junho de dois mil e vinte e dois**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

**MARCIO WEISSHEIMER LAURIA**

UFMG

**CAROLINA FERRAZ DA SILVA**

FCMSCSP

**GUSTAVO CANCELA E PENNA** - Coorientador

UFMG

**TARCIZO AFONSO NUNES** - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 13 de junho de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Weissheimer Lauria, Professor do Magistério Superior**, em 13/06/2022, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Cancela e Penna, Coordenador(a)**, em



13/06/2022, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tarcizo Afonso Nunes, Coordenador(a)**, em 13/06/2022, às 16:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Ferraz da Silva, Usuária Externa**, em 15/06/2022, às 08:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1510971** e o código CRC **71667142**.

## RESUMO

**Introdução:** Com o aumento do diagnóstico de nódulos tireoidianos se faz necessário o uso de ferramentas que auxiliem na melhor definição, quanto à suspeição de malignidade ou benignidade, para se evitar cirurgias diagnósticas em nódulos com citologias indeterminadas. Os meios disponíveis para a investigação desses nódulos são a história clínica, características ultrassonográficas e citológicas e, atualmente, os testes moleculares, que têm importante papel na predição de malignidade, mas são pouco acessíveis devido ao seu alto custo. **Objetivo:** Verificar se há associação entre as características clínicas e ultrassonográficas com o risco de malignidade dos pacientes com nódulos tireoidianos e citologia indeterminada Bethesda III e IV, e se essas características podem ajudar na indicação do teste molecular para aprimorar a indicação cirúrgica. **Método:** Análise da associação de malignidade de nódulos tireoidianos Bethesda III ou Bethesda IV com variáveis idade <55 ou ≥ 55 anos, sexo, história familiar de câncer de tireoide, história de irradiação, tamanho do nódulo e classificação ACR TI-RADS e ATA 2015. Foram analisados 62 nódulos tireoidianos dos 62 participantes submetidos à tireoidectomia. **Resultados:** 87,1% (54/62) eram mulheres, 74,2% tinham <55 anos, 95,2% não tinham história familiar de câncer de tireoide, 56,5% tinham nódulos <2 cm, 62,9% eram Bethesda IV e 69,4% eram ACR TI-RADS 4. Trinta e dois pacientes tinham carcinomas de tireoide e 30 tinham histologia benigna. As características da casuística relacionadas ao sexo, idade, história familiar e tamanho do nódulo não mostraram diferença estatística quanto a benignidade e malignidades dos nódulos da amostra. Entre todos os fatores associados à malignidade, apenas a classificação ultrassonográfica ACR-TIRADS 5 e categoria III de Bethesda com atipias nucleares mostraram associação significativa. **Conclusão:** Os nódulos tireoidianos Bethesda III sem atipias nucleares e Bethesda IV com características ultrassonográficas intermediárias para malignidade (ACR TIRADS 3 ou 4), correspondente a 71%, 44/62 nódulos da amostra do estudo, se beneficiariam dos testes de diagnóstico molecular disponíveis, visto que dentre as características clínico-anatomopatológicas e ultrassonográficas analisadas, somente a classificação ultrassonográfica de alto risco para malignidade (ACR TIRADS 5) e citologia Bethesda III com atipias nucleares foram capazes de indicar malignidade.

Palavras-chave: Nódulos tireoidianos. Citologia indeterminada. Testes moleculares.

## ABSTRACT

**Introduction:** With the increase in the diagnosis of thyroid nodules, it is necessary to use tools that help in the best definition, regarding the suspicion of malignancy or benignity, to avoid diagnostic surgeries in nodules with indeterminate cytology. The means available for the investigation of these nodules are the clinical history, ultrasound and cytological characteristics and, currently, molecular tests, which play an important role in the prediction of malignancy, but are not very accessible due to their high cost. **Objective:** To verify if there is an association between clinical and ultrasonographic characteristics with the risk of malignancy in patients with thyroid nodules and indeterminate Bethesda III and IV cytology, and if these characteristics can help in the indication of molecular testing to improve surgical indication. **Method:** Analysis of the association of malignancy of Bethesda III or Bethesda IV thyroid nodules with age variables <55 or  $\geq$  55 years, sex, family history of thyroid cancer, history of irradiation, nodule size, and ACR TI-RADS and ATA 2015 classification. analyzed 62 thyroid nodules from 62 participants who underwent thyroidectomy. **Results:** 87.1% (54/62) were female, 74.2% were <55 years, 95.2% had no family history of thyroid cancer, 56.5% had nodules <2 cm, 62.9% were Bethesda IV and 69.4% were ACR TI-RADS 4. Thirty-two patients had thyroid carcinomas and 30 had benign histology. The sample's characteristics related to sex, age, family history and nodule size did not show any statistical difference in terms of benignity and malignancy of the nodules in the sample. Among all factors associated with malignancy, only ACR-TIRADS 5 ultrasonographic classification and Bethesda category III with nuclear atypia showed a significant association. **Conclusion:** Bethesda III thyroid nodules without nuclear atypia and Bethesda IV thyroid nodules with intermediate sonographic characteristics for malignancy (ACR TIRADS 3 or 4), corresponding to 71%, 44/62 nodules in the study sample, would benefit from available molecular diagnostic tests, since among the clinical-anatomopathological and ultrasonographic characteristics analyzed, only the ultrasonographic classification of high risk for malignancy (ACR TIRADS 5) and Bethesda III cytology with nuclear atypia were able to indicate malignancy.

Keywords: Thyroid Nodules. Indeterminate Cytology. Molecular Tests.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas da população.....	15
TABELA 2 - Características anatômicas, ultrassonográficas e citológicas dos nódulos tireoidianos .....	16
TABELA 3 - Comparação entre as variáveis da população da casuística e a histologia dos nódulos tireoidianos .....	17
TABELA 4 - Comparação entre o tamanho dos nódulos tireoidianos e sua Histologia .....	17
TABELA 5 - Comparação entre Classificação de Bethesda e a histologia dos nódulos tireoidianos .....	18
TABELA 6 - Subanálise da Classificação de Bethesda e a histologia dos nódulos tireoidianos .....	18
TABELA 7 - Comparação entre a classificação ultrassonográfica e a histologia dos nódulos tireoidianos .....	19
TABELA 8 - Comparação entre a subanálise da classificação ultrassonográfica e os resultados anatomopatológicos dos nódulos tireoidianos .....	20
TABELA 9 - Índice de concordância entre a classificação ultrassonográfica ACR TIRADS e ATA 2015 .....	20
TABELA 10 - Classificação dos nódulos tireoidianos citologia Bethesda III e IV de acordo com classificação ultrassonográfica e resultado anatomopatológico.....	25

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODO</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Desenho do estudo</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão</b>	<b>13</b>
<b>3.3 Casuística</b>	<b>13</b>
<b>3.4 Variáveis estudadas e análise estatística</b>	<b>14</b>
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>21</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>31</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>33</b>

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2016.

## 1 INTRODUÇÃO

A avaliação clínica da tireoide deve ser realizada em consulta médica, preferencialmente pelo endocrinologista ou cirurgião de cabeça e pescoço. Mediante a suspeita clínica após palpação cervical ou presença de fatores risco para a presença de câncer ou outra doença tireoidiana, deve-se solicitar ultrassonografia para melhor avaliação desta glândula. A avaliação dos nódulos tireoidianos, sua classificação e indicação de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia seguem as indicações do *American College of Radiology (ACR-TIRADS)* (Apêndice A) (1) e da *American Thyroid Association (ATA)* (Apêndice B) (2).

O diagnóstico de nódulos tireoidianos aumentou consideravelmente nas últimas décadas, em decorrência da expansão do uso da ultrassonografia, o que ocasionou uma "epidemia diagnóstica" destes nódulos (3), no entanto, a maioria deles é benigna. Sabe-se que a ultrassonografia pode estimar a probabilidade de malignidade dos nódulos e selecionar aqueles que apresentam indicação para biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) (1, 2, 4, 5, 6). A análise citológica possibilita a classificação da maioria dos nódulos, mas mesmo assim, o resultado permanece indeterminado em aproximadamente 20% (10-38%) deles, quando faltam características morfológicas específicas para o diagnóstico definitivo (7). Nesse cenário, em que há aumento na detecção de nódulos tireoidianos, há, conseqüentemente, aumento dos nódulos com classificação indeterminada. (8).

O sistema de Bethesda é utilizado para classificação das citologias tireoidianas em seis classificações (Bethesda I a Bethesda VI), sendo Bethesda I correspondente a amostra insatisfatória; Bethesda II a citologia benigna; Bethesda VI a presença de malignidade. O resultado de citologia indeterminada ocorre nas outras três categorias de Bethesda (9): Bethesda III, classificada como atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS); Bethesda IV, presença de neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular ou células de Hurthle (FN / SFN) e Bethesda V, como suspeita de malignidade. Bongiovanni M. e col. mostraram em uma metanálise (10), que o diagnóstico anatomopatológico de malignidade correspondeu a um terço dos nódulos tireoidianos extirpados. No estudo de Paschke R. e col. (11), de todos os nódulos encaminhados para cirurgia, a citologia era indeterminada em 50% de todos eles e dois terços dessas citologias eram de nódulos benignos. Além disso, cerca de 25% dos nódulos tireoidianos biopsiados são

classificados como categorias indeterminadas de Bethesda (III, IV e V), e mais de 75% dos nódulos citológicos Bethesda III ou Bethesda IV têm histologia benigna (3,10). Portanto, ainda hoje, muitos desses nódulos Bethesda III e IV são encaminhados para cirurgia devido ao risco de malignidade, que varia de 10 a 40%. Dessa forma, um número significativo de pacientes é submetido a tireoidectomia total ou a lobectomia, caracterizando assim excesso de tratamento, o que expõe desnecessariamente o paciente a complicações cirúrgicas de curto e longo prazo, além da reposição hormonal permanente com levotiroxina se tireoidectomia total e, quando indicado, após tireoidectomia parcial.

As classificações ultrassonográficas mais usadas para a avaliação de nódulos de tireoide estão em *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer* (2) e *American College Radiology (ACR) Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS)* (ACR TI-RADS) (1), que são concordantes para a maioria dos nódulos tireoidianos (12). A classificação da ATA 2015 consta de cinco categorias: benigno, muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário e alto risco, cujo risco de malignidade varia de <1%, <3%, 5 a 10%, 10 a 20% e > 70 %, respectivamente. A classificação ACR TI-RADS é um sistema que utiliza pontuação de características do nódulo, sendo classificado de ACR TI-RADS 1 a ACR TI-RADS 5. A pontuação varia de 0 a 14 pontos e, quanto maior, aumenta-se o risco de malignidade desse nódulo. As características observadas nessa classificação, são a composição (cística, mista, sólida), ecogenicidade (anecóica, hiperecóica, isoecóica, hipoecóica, marcadamente hipoecóica), forma (mais alta que larga ou mais larga que alta), margens (bem definidas, mal definidas, lobuladas, extensão extratireoidiana), presença de focos ecogênicos (macrocalcificações, calcificações periféricas, focos ecogênicos puntiformes).

De acordo com a 2ª edição da Classificação de Bethesda (2017), o risco de malignidade seria de 10 a 30% para a categoria III, 25 a 40% para a categoria IV e 50 a 75% para a categoria V, desconsiderando a neoplasia tireoidiana folicular não invasiva com características nucleares semelhantes ao papilar (NIFTP), e 6 a 18%, 10 a 40% e 45 a 60%, respectivamente, considerando histologias de NIFTP (9). Há heterogeneidade dentro da categoria III, em que grupos com atipia nuclear têm risco de 2,6 vezes maior (OR 3,63 em Bethesda III; OR 4,38 em Bethesda IV) em

comparação ao grupo com apenas alterações arquitetônicas (11,13). Por fim, Bethesda categoria V, geralmente considerada indeterminada, corresponde a 2-3% de todas as PAAF's (7, 11, 13) e pode apresentar taxa de câncer entre 50-75% (13) e 53-97% (11).

O foco deste estudo, portanto, são as categorias III e IV do sistema Bethesda, onde cada uma delas corresponde a cerca de 10% de todas as PAAF's. Nessas categorias, o uso de testes moleculares tem ganhado importância, visto que se faz necessário o uso de novas ferramentas que auxiliem na definição diagnóstica pré-operatória desses nódulos e evite-se, assim, indicar cirurgias desnecessárias em nódulos indeterminados. Por outro lado, a categoria V apresenta alto risco de malignidade suficiente para indicação cirúrgica na maioria dos casos, devido à alta probabilidade pré-teste (14).

Dessa forma, considera-se que os testes de diagnóstico molecular podem ser úteis para evitar cirurgias desnecessárias em pacientes com nódulos tireoidianos com citologia Bethesda III ou IV, entretanto, o valor preditivo dos testes é influenciado pela prevalência de câncer entre os nódulos, além de ter seu uso limitado devido ao alto custo. Por outro lado, ainda há dúvidas se as características clínicas, citológicas e ultrassonográficas de risco de malignidade, analisadas isoladas ou associadas, seriam suficientes para dispensar o uso de testes diagnósticos moleculares. Diante dessas dúvidas, faz-se necessário aprimorar a indicação destes testes moleculares, motivo pelo qual nos propusemos avaliar se os dados clínicos e o risco de malignidade pela ultrassonografia, disponíveis no pré-operatório, poderiam contribuir para a indicação mais seletiva desses exames nos nódulos tireoidianos Bethesda III ou IV.

## 2 OBJETIVOS

- a) Verificar se há associação entre as características clínicas e ultrassonográficas com o risco de malignidade dos pacientes com nódulos tireoidianos e citologia indeterminada Bethesda III e IV.
- b) Identificar quais pacientes com nódulos tireoidianos, a partir de suas características clínicas e ultrassonográficas, se beneficiariam da realização do teste molecular, para aprimorar a indicação cirúrgica.
- c) Avaliar o índice de concordância na nossa amostra entre as classificações ultrassonográficas da ATA 2015 e ACR TIRADS.
- d) Avaliar a prevalência de nódulos NIFTIP em nossa amostra.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo coorte transversal com coleta de dados realizada a partir de pacientes provenientes da Clínica Spectra Diagnóstico por Imagem e de consultório médico particular do endocrinologista co-orientador desse projeto, que realizaram PAAF de nódulo tireoidiano. Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C) que foi apresentado aos pacientes na Clínica Spectra e no consultório médico. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE nº 17794719.9.0000.5149). Posteriormente, foi realizado contato com esses pacientes para coleta das informações clínicas necessárias e acesso aos resultados anatomopatológicos.

#### **3.2 Critérios de inclusão e não inclusão**

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de nódulos tireoidianos e citologia III e IV de Bethesda, que foram encaminhados pelo médico assistente para realização de tireoidectomia total ou parcial e que foi possível o acesso ao resultado anatomopatológico do nódulo.

Não foram incluídos pacientes que não possuíam descrição ultrassonográfica do nódulo tireoidiano antes da extirpação ou que não foi possível ter acesso ao resultado anatomopatológico.

#### **3.3 Casuística**

A casuística foi composta por uma coorte de 62 participantes, cuja média de idade foi 45,27 anos. Todos os nódulos apresentavam citologia das categorias III e IV de Bethesda e classificação ultrassonográfica ACR TI-RADS 3, 4 ou 5 e ATA 2015 baixo risco, risco intermediário ou alto risco. Três nódulos apresentaram resultado anatomopatológico NIFTIP (sendo 2 com citologia Bethesda IV e 1 com citologia Bethesda III), sendo todos considerados lesões malignas. Foi realizado o teste

molecular mirthype em um nódulo maligno, com resultado positivo para malignidade e em outros dois nódulos benignos, sendo um com resultado positivo e outro negativo para malignidade.

### **3.4 Variáveis estudadas e análise estatística**

Analisou-se a associação de malignidade dos nódulos tireoidianos com as seguintes variáveis: sexo (feminino; masculino), idade (<55 anos;  $\geq$  55 anos), história familiar de câncer de tireoide - presença de câncer de tireoide em 2 ou mais parentes de primeiro grau (positiva; negativa), história de radiação cervical, tamanho do nódulo de tireoide (<2 cm; 2 a 4 cm; > 4cm), classificação de Bethesda (Bethesda III com alterações arquitetônicas, Bethesda III com alterações nucleares sem fendas ou pseudoinclusões, Bethesda III com alterações nucleares com fendas ou pseudoinclusões e Bethesda IV), classificação ultrassonográfica ACR TI-RADS (ACR TI-RADS 3, ACR TI-RADS 4 e ACR TI-RADS 5) e classificação ultrassonográfica ATA 2015 (baixo risco, risco intermediário e alto risco). As variáveis foram descritas em termos de frequência absoluta e relativa. A regressão logística foi usada para avaliar os fatores associados à malignidade. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo estatisticamente.

Assumindo prevalência de malignidade de 0,20 entre os nódulos ACR TIRADS 3 e 4, o poder do teste é de 0,783 para um OR de 4,5.

## 4 RESULTADOS

62 pacientes foram avaliados, sendo 87,1% (54) mulheres, 74,2% (46) menores de 55 anos, 95,2% (59) sem histórico familiar de câncer de tireoide, sendo analisado somente um nódulo de cada participante. Apenas três pacientes apresentavam historia familiar positiva para câncer de tireoide e nenhum havia histórico de radiação cervical prévia (Tabela 1). Entre os 62 nódulos estudados, 32 tiveram diagnóstico anatomopatológico de carcinoma e 30 de benignidade, dentre eles 56,5% (35) eram < 2cm e 9,7% (6) > 4cm, 62,9% eram Bethesda IV, 69,4% eram ACR TI-RADS 4, 64,5% eram de risco intermediário pela ATA 2015 (Tabela 2).

**Tabela 1** – Características demográficas da população.

Variáveis da população	Pacientes (n, %)
<b>Sexo</b>	
Feminino	54 (87,1)
Masculino	8 (22,9)
<b>Idade</b>	
< 55 anos	46 (74,2)
≥ 55 anos	16 (25,8)
<b>História familiar</b>	
Negativa	29 (49)
Positiva	1 (33)
<b>Radiação cervical</b>	
Negativa	62 (100)
Positiva	0 (0)

Fonte: Elaborada pelos autores.

**Tabela 2** – Características anatômicas, ultrassonográficas e citológicas dos nódulos tireoidianos.

<b>Variáveis dos nódulos</b>	<b>Pacientes (n, %)</b>
<b>Tamanho</b>	
Menor que 2 cm	35 (56,5)
Entre 2 e 4 cm	21 (33,9)
Acima de 4 cm	6 (9,7)
<b>ACR TIRADS</b>	
ACR TIRADS 3	13 (21,0)
ACR TIRADS 4	43 (69,3)
ACR TIRADS 5	6 (9,7)
<b>ATA 2015</b>	
Baixo risco	17 (33,9)
Risco intermediário	40 (64,5)
Alto risco	5 (8,1)
<b>Classificação Bethesda</b>	
Bethesda III com alterações arquiteturais	3 (4,8)
Bethesda III com alterações nucleares	20 (32,3)
Bethesda IV	39 (62,9)

Fonte: Elaborada pelos autores.

As características da casuística relacionadas ao sexo, idade, história familiar e história de radiação não mostraram diferença estatística quanto à associação com a benignidade e malignidades dos nódulos ( $p=0,1006$ ,  $p=0,8809$ ,  $p=0,5888$ ), respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3** – Comparação entre as variáveis da população da casuística e a histologia dos nódulos tireoidianos.

<b>Variáveis da população</b>	<b>Benigno (n, %)</b>	<b>Maligno (n, %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo</b>			
<b>Feminino</b>	24 (44)	30 (56)	0,1006 <sup>s</sup>
<b>Masculino</b>	6 (75)	2 (25)	
<b>Idade</b>			
<b>&lt; 55 anos</b>	22 (48)	24 (52)	0,8809 <sup>s</sup>
<b>≥ 55 anos</b>	8 (50)	8 (50)	
<b>História familiar</b>			
<b>Negativa</b>	29 (49)	30 (51)	0,5888 <sup>s</sup>
<b>Positiva</b>	1 (33)	2 (67)	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quanto ao tamanho dos nódulos tireoidianos, em relação aos resultados anatomopatológicos, verificou-se que o tamanho dos nódulos não se associou com a presença de malignidade ou benignidade ( $p=0,1708$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** – Comparação entre o tamanho dos nódulos tireoidianos e sua histologia.

<b>Tamanho dos nódulos</b>	<b>Benigno (n, %)</b>	<b>Maligno (n, %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Menor que 2 cm</b>	16 (46)	19 (54)	0,1708 <sup>s</sup>
<b>Entre 2 e 4 cm</b>	9 (43)	12 (57)	
<b>Acima de 4 cm</b>	5 (83)	1 (17)	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Na comparação entre as associações das classificações de Bethesda e o resultado anatomopatológico dos nódulos tireoidianos, as variáveis das classificações se comportaram de maneira diferente. O resultado obtido foi de 100% de benignidade nos nódulos classificados como categoria III de Bethesda com apenas alterações

arquitetônicas. Nos nódulos categoria III com alterações nucleares, houve predomínio de casos malignos (80% malignos x 20% benigno), especialmente naqueles com fendas ou pseudoinclusões (86% malignos x 14% benigno), ou seja, houve diferença estatística ( $p=0,0040$ ). (Tabela 5).

**Tabela 5** – Comparação entre Classificação de Bethesda e a histologia dos nódulos tireoidianos.

<b>Classificação de Bethesda</b>	<b>Benigno (n, %)</b>	<b>Maligno (n, %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Bethesda III com alterações arquiteturais</b>	3 (100)	0 (0)	0,0040 <sup>s</sup>
<b>Bethesda III com atipias nucleares (com fendas ou pseudoinclusões)</b>	1 (14)	6 (86)	
<b>Bethesda III com atipias nucleares (sem fendas ou pseudoinclusões)</b>	3 (23)	10 (77)	
<b>Bethesda IV</b>	23 (59)	16 (41)	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Ao simplificar a análise incluindo apenas Bethesda III com atipias nucleares, verificou-se redução no valor de p de 0,0040 para 0,0014, sugerindo maior associação estatística com malignidade (Tabela 6).

**Tabela 6** – Subanálise da Classificação de Bethesda e a histologia dos nódulos tireoidianos.

<b>Classificação de Bethesda</b>	<b>Benigno (n, %)</b>	<b>Maligno (n, %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Bethesda III com alterações arquiteturais</b>	3 (100)	0 (0)	0,001454 <sup>s</sup>
<b>Bethesda III com alterações nucleares</b>	4 (20)	16 (80)	
<b>Bethesda IV</b>	23 (59)	16 (41)	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Os nódulos classificados como ACR TI-RADS 5 e como “alto risco” na classificação ATA 2015, mostraram 100% de malignidade à histologia. Houve uma pequena diferença na classificação dos nódulos ACR TI-RADS 3 e ACR TI-RADS 4, em que predominou nódulos benignos, em relação a ATA 2015 de baixo risco com predomínio de nódulos malignos. Por meio da análise ultrassonográfica, verificou-se

que tanto as variáveis da classificação ACR TIRADS quanto da ATA 2015 apresentaram-se de forma diferente, com significância estatística ( $p = 0,01398$  e  $p = 0,01574$ , respectivamente) (Tabela 7).

**Tabela 7** – Comparação entre a classificação ultrassonográfica (ACR TIRADS e ATA 2015) e a histologia dos nódulos tireoidianos.

<b>Classificação ultrassonográfica</b>	<b>Benigno (n, %)</b>	<b>Maligno (n, %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>ACR TIRADS</b>			
<b>ACR TIRADS 3</b>	7 (54)	6 (46)	0,01398 <sup>§</sup>
<b>ACR TIRADS 4</b>	23 (53)	20 (47)	
<b>ACR TIRADS 5</b>	0 (0)	6 (100)	
<b>ATA 2015</b>			
<b>Baixo risco</b>	7 (41)	10 (59)	0,01574 <sup>§</sup>
<b>Risco intermediário</b>	23 (57)	17 (43)	
<b>Alto risco</b>	0 (0)	5 (100)	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Ao agrupar “baixo risco/risco intermediário” e “ACR TI-RADS 3/ACR TI-RADS 4” em uma mesma categoria, verificou-se que a diferença na classificação dos nódulos mostrou maior diferença estatística significativa quanto a malignidade associada ao ACR TI-RADS 5 e ATA de alto risco 2015 ( $p 0,003475$  e  $0,008038$ , respectivamente) (Tabela 8).



## 5 DISCUSSÃO

Fatores de risco para câncer de tireoide como história familiar positiva para câncer de tireoide, história de radiação cervical, idade, sexo, tamanho do nódulo, classificação citológica de Bethesda e ultrassonográfica ACR TI-RADS e ATA 2015 (15, 16, 17) foram analisados para saber quais características clínicas e ultrassonográficas, isoladas ou associadas, seriam capazes de prever malignidade ou benignidade do nódulo Bethesda III ou Bethesda IV, no período pré-operatório, aprimorando a indicação de testes moleculares. As características clínicas não se mostraram suficientes para prever o risco de malignidade. Entretanto, nódulos com citologia Bethesda III com atipias nucleares e nódulos ACR TIRADS 5 ou ATA 2015 alto risco mostraram maior risco para malignidade.

As características epidemiológicas dos nódulos tireoidianos nos participantes se mostraram semelhantes às encontradas na literatura, com predomínio no sexo feminino e idade inferior a 55 anos. Foi observada história familiar positiva para câncer de tireoide somente em 3 pacientes, com predomínio de malignidade, mas sem relevância estatística, que pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes. Também não foi encontrada relevância estatística em relação ao tamanho dos nódulos, quando analisados em menos de 2 centímetros, entre 2 e 4 centímetros e maior que 4 centímetros, conforme sugerido em outro estudo (18).

Os subtipos da classificação III de Bethesda (Bethesda III apenas com alterações arquitetônicas, Bethesda III com alterações nucleares que não sejam fendas ou pseudoinclusões e Bethesda III com alterações nucleares de fendas ou pseudoinclusões) foram descritos na última edição da Bethesda 2017. Na classificação de atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS), a atipia nuclear foi definida como a presença de núcleos volumosos e proeminentes com cromatina pálida e contornos nucleares irregulares (11). Nessa classificação, admite-se a presença de raras pseudoinclusões nucleares, as quais, se associadas a outra característica do carcinoma papilífero, devem ser classificadas como suspeito de malignidade (SUS). Nos grupos AUS/FLUS com atipia nuclear houve um risco 2,6 vezes maior em relação ao grupo que apresenta apenas alterações arquitetônicas (3, 13). Os resultados obtidos no estudo foram concordantes

ao descrito na literatura. Nos nódulos com alterações nucleares, houve predomínio de casos malignos, principalmente nos casos com fendas e pseudoinclusões.

A alta taxa de malignidade encontrada (32/62, 51,6%) no estudo das categorias Bethesda III e Bethesda IV, é justificada pela indicação cirúrgica criteriosa para todos os pacientes (ACR TI-RADS 5 e Bethesda III ou Bethesda IV com algum fator de risco para malignidade). Em relação ao alto índice de malignidade na categoria Bethesda III com alterações nucleares, em torno de 80%, o resultado foi surpreendente e pode ser justificado pela ausência de critérios bem definidos para essa categoria. De acordo com a última classificação de Bethesda em 2017 (9), o diagnóstico de atipia de significado indeterminado é reservado para espécies contendo células (foliculares, linfoides ou outras) com atipia arquitetônica e/ou atipia nucleares que não sejam suficientes para serem classificadas como suspeita de neoplasia folicular, suspeita de malignidade ou malignidade confirmada (categorias Bethesda IV, V e VI respectivamente), porém mais acentuadas do que as atribuídas de forma convincente às citologias benignas. Os critérios para definir Bethesda III são variáveis: atipia citológica, atipia arquitetônica ou ambas, presença de células de Hurthle, atipia não especificada em outra categoria, atipia com células linfoides, sendo descartado linfoma. Essa definição ampla possibilita que a subjetividade do examinador (dependendo de sua experiência e da experiência do serviço em que se encontra) seja relevante na determinação dessa classificação. Embora todos os casos deste estudo tenham sido examinados por patologistas com alto volume de análises de exames de tireoide, onde os casos duvidosos são revisados por pares, antes de definir o diagnóstico, uma hipótese que propomos seria a de que parte desses nódulos classificados como categoria Bethesda III com atipias nucleares são, na verdade, categoria Bethesda V, e esse é um risco que existe e já foi descrito na literatura (18, 19, 20, 21, 22, 23). Pretendemos, em uma segunda etapa futura, revisar esses casos da categoria Bethesda III, às cegas, em outro serviço de referência, para avaliar qual será a concordância e discutir essa possível “armadilha” para classificação da categoria III de Bethesda. A taxa de malignidade em pacientes da categoria IV (41% maligno) foi ligeiramente superior à taxa encontrada na literatura para esta mesma categoria (15% a 30%). A indicação seletiva de cirurgia nos casos de categoria IV de maior risco (quando há fatores de risco clínicos, citológicos, ultrassonográficos) pode justificar esse achado.

As características ultrassonográficas influenciam o valor pré-teste do risco de malignidade na citologia de um nódulo, conforme relatado por Rosario et al. (21) em estudo prospectivo. Segundo ele, na categoria de atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado, a análise ultrassonográfica apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 79,4%, 90,5%, 71% e 93,75%, respectivamente, na predição da malignidade dos nódulos. Nódulos sólidos marcadamente hipoecogênicos ou com presença de microcalcificações, ou hipoecogênicos associados a outra característica suspeita (margens irregulares/microlobuladas, diâmetro anteroposterior maior que transversal ou vascularização central) foram considerados “suspeitos”. De maneira concordante, nódulos de alta suspeição para malignidade à ultrassonografia (“alto risco” ATA 2015 e ACR TIRADS 5) apresentaram alta probabilidade de malignidade ao convergir para “baixo risco/risco intermediário” e “ACR TI-RADS 3 / ACR TI-RADS 4” em uma categoria ( $p$  0,003475 e 0,008038, respectivamente), conforme previsto na literatura (2,1). A concordância entre a classificação ACR TI-RADS e ATA 2015 foi avaliada pelo índice Kappa com valor de 0,848, evidenciando concordância substancial entre eles.

Para avaliar os fatores de risco do câncer de tireoide e seu prognóstico, nomogramas já foram descritos para validar o uso clínico (24, 25, 26). Porém, o poder preditivo desses fatores de risco não foi comparado ao poder preditivo dos testes moleculares a ponto de dispensar a indicação desses. Semelhante à análise deste estudo, pesquisadores do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) (27), notaram um comportamento menos agressivo de alguns nódulos classificados como ACR TI-RADS 4 (TR4). Além disso, os autores dividiram esta categoria em TR4a (4 pontos), TR4b (5 pontos) e TR4c (6 pontos), onde TR4a foi compatível com risco intermediário no ATA 2015 (27). Esse estudo mostrou um valor preditivo negativo elevado em Bethesda III associado a uma ultrassonografia “favorável” (TR2, TR3, TR4a / ATA 2015, risco muito baixo a risco intermediário), semelhantes aos apresentados nos testes moleculares. As características que mostraram significância estatística foram: tamanho do nódulo, marcadamente hipoecóico, mais alto do que largo, margens irregulares e presença de microcalcificações, sem significância entre idade e sexo, como encontrado neste nosso estudo.

Em 2021, foi publicado um estudo da Universidade Federal do Rio de Janeiro (28) que reforçou sobre a variabilidade do risco de malignidade (RoM – risk of malignancy) da categoria III de Bethesda, e incluiu como possíveis explicações o viés de seleção (pacientes com características clínicas suspeitas encaminhados para cirurgias), viés de referência (centros de referências tendem a receber maior número de casos malignos) e o nível de experiência dos patologistas. O estudo estratificou a classificação citológica dos nódulos indeterminados (Bethesda III e IV) e analisou sua combinação com as características ultrassonográficas. A conclusão foi que nódulos indeterminados, com citologia apresentando atipias nucleares, e ultrassonografia com características de alto risco para malignidade, necessitam de uma gestão padronizada específica pelo maior risco de malignidade, o qual ultrapassa o limite implícito para a categoria suspeito de malignidade (categoria Bethesda V).

Como limitação do presente estudo, consideramos a casuística pequena, o que pode justificar a não associação de fatores de risco conhecidos para câncer de tireoide relacionados à malignidade, tais como idade, sexo, história familiar e exposição prévia à radiação. No entanto, apresenta-se associação estatisticamente significativa entre citologia Bethesda III, com destaque para as alterações nucleares (que eram mais evidentes com alterações nucleares de fissuras e/ou pseudoinclusões), IV e ultrassonografia com alto risco de malignidade, semelhante à análise encontrada na literatura (15).

Kyle A. Zanocco et al. (29) sugeriram que os testes moleculares são custo-efetivos em nódulos de citologia Bethesda III ou Bethesda IV com o American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (ACR TI-RADS) 3 ou 4 classificação ultrassonográfica e probabilidade pré-teste de benignidade acima de 31% (alguns ACR TI-RADS 2 com outros fatores de risco e ACR TI-RADS 3 e ACR TI-RADS 4), pois em nódulos com alta suspeita ultrassonográfica (ACR TI-RADS 5), os exames mostraram benignidade em apenas 8,3 % dos nódulos, não sendo custo-efetivo nesses casos (30, 31). Os nódulos ACR TI-RADS 2 e ACR TI-RADS 5 já apresentam alta probabilidade pré-teste de benignidade e malignidade, respectivamente. Normalmente, o teste molecular não modificará a definição da conduta, exceto nos nódulos ACR TI-RADS 2 com vários outros fatores de risco para malignidade (idade, sexo, tamanho, história de irradiação anterior, história familiar positiva, crescimento no período de acompanhamento) ou em nódulos ACR TI-RADS

5 (<1,5 cm, sem a presença de nenhum dos outros fatores de risco citados anteriormente).

Apesar do pequeno número de participantes, em 71% (44/62) desses nódulos tireoidianos (nódulos ACR TI-RADS 3 ou ACR TI-RADS 4 classificados como Bethesda III sem atipias nucleares ou Bethesda IV) os testes moleculares existentes poderiam trazer benefícios na indicação da cirurgia, dada a incapacidade da maioria das características clínico-anatômicas analisadas, isoladamente ou associadas, em prever malignidade ou benignidade, com significância estatística. A exceção seriam os nódulos já de alto risco na ultrassonografia - ACR TI-RADS 5 (neste estudo, eram todos malignos à histologia) e, se confirmados em novos estudos, ACR TI-RADS 3 e ACR TI-RADS 4 Bethesda III com alterações nucleares (16/20 eram malignos).

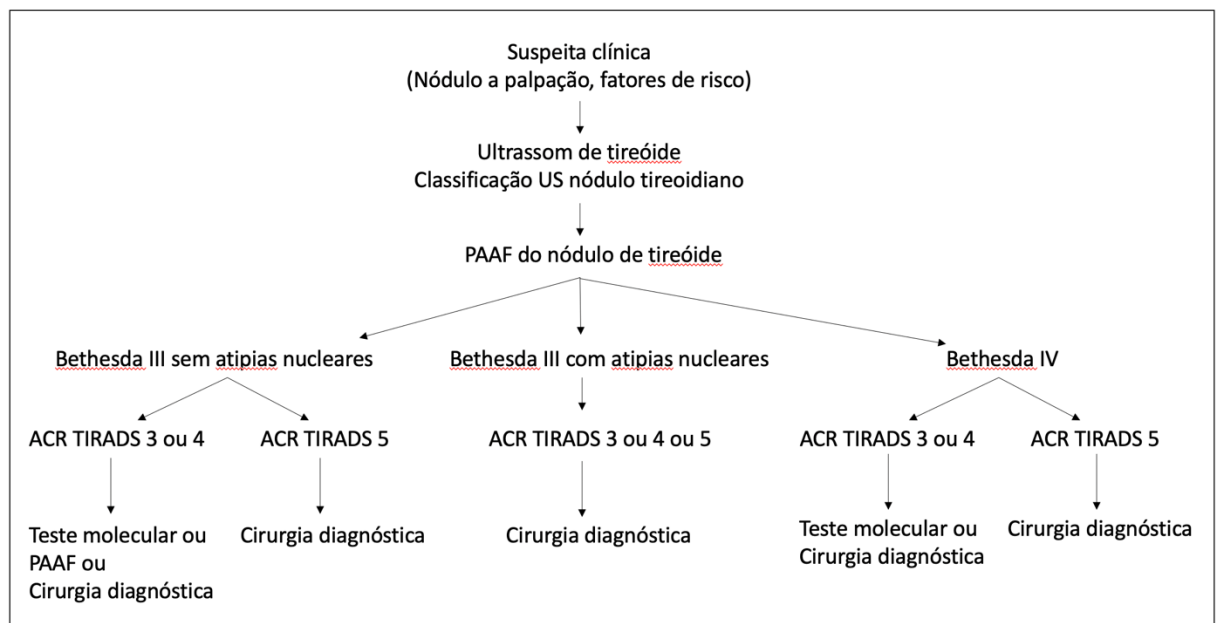
**Tabela 10** – Classificação dos nódulos tireoidianos citologia Bethesda III e IV de acordo com classificação ultrassonográfica e resultado anatomopatológico

ACR TIRADS	Bethesda III com alterações arquiteturais		Bethesda III com atipias nucleares		Bethesda IV		TOTAL
	Benigno	Maligno	Benigno	Maligno	Benigno	Maligno	
<b>ACR TIRADS 3</b>	-	-	-	2	7	4	13
<b>ACR TIRADS 4</b>	3	-	4	8	16	12	43
<b>ACR TIRADS 5</b>	-	-	-	6	-	-	6
<b>TOTAL</b>	3	0	4	16	23	16	62

Fonte: Elaborada pelos autores.

Portanto, independentemente de reforçar a importância do uso de testes moleculares, quando bem indicados (ou seja, nódulos com categoria Bethesda III sem atipias nucleares ou categoria IV e ACR TI-RADS 3 ou ACR TI-RADS 4), devemos sempre lembrar de individualizar cada caso, principalmente pelo alto custo desses exames. Devemos também analisar continuamente as categorias III e IV de Bethesda antes de decidir sobre a indicação de um teste molecular, como as características ultrassonográficas (ACR TI-RADS 2 e ACR TI-RADS 5, geralmente já apresentam uma probabilidade pré-teste de benignidade e malignidade, respectivamente, dispensando o teste molecular), história familiar positiva (três ou mais parentes de

primeiro grau afetados por câncer de tireoide), sexo (risco aumentado de malignidade em homens), nódulos que mostram um crescimento significativo à ultrassonografia seriada (se realizada e disponível), história de irradiação anterior de cabeça e pescoço ou de corpo inteiro, presença ou não de alterações nucleares. É necessário avaliar as possibilidades de, antes de utilizar o painel molecular, revisar a lâmina e/ou a nova PAAF na categoria Bethesda III em atipias nucleares. Somente após analisar todas as características clínicas, citológicas e ultrassonográficas, deve-se considerar se o teste molecular pode auxiliar na decisão terapêutica. Por fim, todos os fatores analisados neste estudo possibilitaram chegar às conclusões já mencionadas sobre os benefícios dos testes moleculares nos nódulos tireoidianos ACR TI-RADS 3 ou ACR TI-RADS 4 e categorias Bethesda III sem atipias nucleares ou Bethesda IV e que nódulos ACRTIRADS 5 ou citologia Bethesda III com atipias nucleares devem ser encaminhados para a cirurgia (Fluxograma 1).



Fluxograma 1.

## 5 CONCLUSÃO

- a) Pacientes com nódulos tireoidianos Bethesda III sem atipias nucleares ou Bethesda IV e com características ultrassonográficas compatíveis com ACR-TIRADS 3 e ACR-TIRADS 4 se beneficiam da realização dos testes moleculares para aprimorar a indicação cirúrgica. Pacientes com nódulos tireoidianos Bethesda III com atipias nucleares e/ou ACR TIRADS 5 devem ser encaminhados para cirurgia.
  
- b) As características clínico-anatômicas dos nódulos tireoidianos com citologia indeterminada não se mostraram suficientes para prever malignidade na maioria dos nódulos desse estudo, portanto não sendo úteis, nesses, para refinar a indicação dos testes moleculares, excetuando-se os nódulos classificados ao ultrassom como ACR TI-RADS 5 e nódulos ACR TI-RADS 3 e ACR TI-RADS 4 Bethesda III com atipias nucleares.
  
- c) As classificações ultrassonográficas ACR TIRADS e ATA 2015 se mostraram concordantes na classificação da maioria dos nódulos tireoidianos.

## REFERÊNCIAS

1. TESSLER, Franklin N. et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. **Journal of the American college of radiology**, v. 14, n. 5, p. 587-595, 2017.
2. HAUGEN, Bryan R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016.
3. VALDERRABANO, Pablo; MCIVER, Bryan. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis. **Cancer Control**, v. 24, n. 5, p. 1-14, 2017.
4. TANG, Alice L. et al. Validation of American Thyroid Association ultrasound risk assessment of thyroid nodules selected for ultrasound fine-needle aspiration. **Thyroid**, v. 27, n. 8, p. 1077-1082, 2017.
5. RUSS, Gilles et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. **European thyroid journal**, v. 6, n. 5, p. 225-237, 2017.
6. GHARIB, Hossein et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. **Journal of endocrinological investigation**, v. 33, n. 5, p. 287-291, 2010.
7. BALOCH, Zubair W. et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. **Diagnostic cytopathology**, v. 36, n. 6, p. 425-437, 2008.
8. MANNING, Amy M. et al. Thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology results: observed increase in indeterminate rate over the past decade. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 156, n. 4, p. 611-615, 2017.
9. CIBAS, Edmund S.; ALI, Syed Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Thyroid**, v. 19, n. 11, p. 1159-1165, 2009.
10. BONGIOVANNI, Massimo et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. **Acta cytologica**, v. 56, n. 4, p. 333-339, 2012.
11. PASCHKE, Ralf et al. European thyroid association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. **European thyroid journal**, v. 6, n. 3, p. 115-129, 2017.

12. KOC, Ali Murat et al. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. **European Journal of Radiology**, v. 133, p. 109390, 2020.
13. VALDERRABANO, Pablo et al. Cancer risk associated with nuclear atypia in cytologically indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, v. 28, n. 2, p. 210-219, 2018.
14. NICHOLSON, Kristina J.; YIP, Linwah. An update on the status of molecular testing for the indeterminate thyroid nodule and risk stratification of differentiated thyroid cancer. **Current Opinion in Oncology**, v. 30, n. 1, p. 8-15, 2018.
15. TUTTLE, R. Michael; LEMAR, Homer; BURCH, Henry B. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. **Thyroid**, v. 8, n. 5, p. 377-383, 1998.
16. SCHLINKERT, Richard T. et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 1997. p. 913-916.
17. MEHTA, Rohtesh S. et al. Nodule size is an independent predictor of malignancy in mutation-negative nodules with follicular lesion of undetermined significance cytology. **Surgery**, v. 154, n. 4, p. 730-738, 2013.
18. ZHU, Yi et al. Deep neural networks could differentiate Bethesda class III versus class IV/V/VI. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 11, 2019.
19. MOSCA, Leticia et al. Malignancy rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). **Clinics**, v. 73, 2018.
20. ROSARIO, Pedro Wesley; CALSOLARI, Maria Regina. Importance of cytological subclassification of thyroid nodules with Bethesda category III cytology (AUS/FLUS) into architectural atypia only and nuclear atypia: A prospective study. **Diagnostic Cytopathology**, v. 45, n. 7, p. 604-607, 2017.
21. ROSARIO, Pedro Wesley. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory. **Thyroid**, v. 24, n. 7, p. 1115-1120, 2014.
22. KIM, S. J. et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Cytopathology**, v. 28, n. 1, p. 65-73, 2017.
23. CHOI, Young Jun et al. Differences in risk of malignancy and management recommendations in subcategories of thyroid nodules with atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: the role of ultrasound-guided core-needle biopsy. **Thyroid**, v. 24, n. 3, p. 494-501, 2014.

24. LANG, Brian Hung-Hin; WONG, Carlos KH. Validation and comparison of nomograms in predicting disease-specific survival for papillary thyroid carcinoma. **World journal of surgery**, v. 39, n. 8, p. 1951-1958, 2015.
25. YANG, Limin; SHEN, Weidong; SAKAMOTO, Naoko. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. **Journal of clinical oncology**, v. 31, n. 4, p. 468-474, 2013.
26. PATHAK, K. Alok et al. Prognostic nomograms to predict oncological outcome of thyroid cancers. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4768-4775, 2013.
27. BARBOSA, Thayse Lozovoy Madsen et al. ACR TI-RADS and ATA US scores are helpful for the management of thyroid nodules with indeterminate cytology. **BMC Endocrine Disorders**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.
28. LARCHER DE ALMEIDA, Aline Machado et al. Combining the American Thyroid Association's ultrasound classification with cytological subcategorization improves the assessment of malignancy risk in indeterminate thyroid nodules. **Thyroid**, v. 31, n. 6, p. 922-932, 2021.
29. ZANOCCO, Kyle A. et al. Selective use of molecular testing based on sonographic features of cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analysis. **World Journal of Surgery**, v. 44, n. 2, p. 393-401, 2020.

# ANEXOS

## Anexo A – Classificação ACR TIRADS

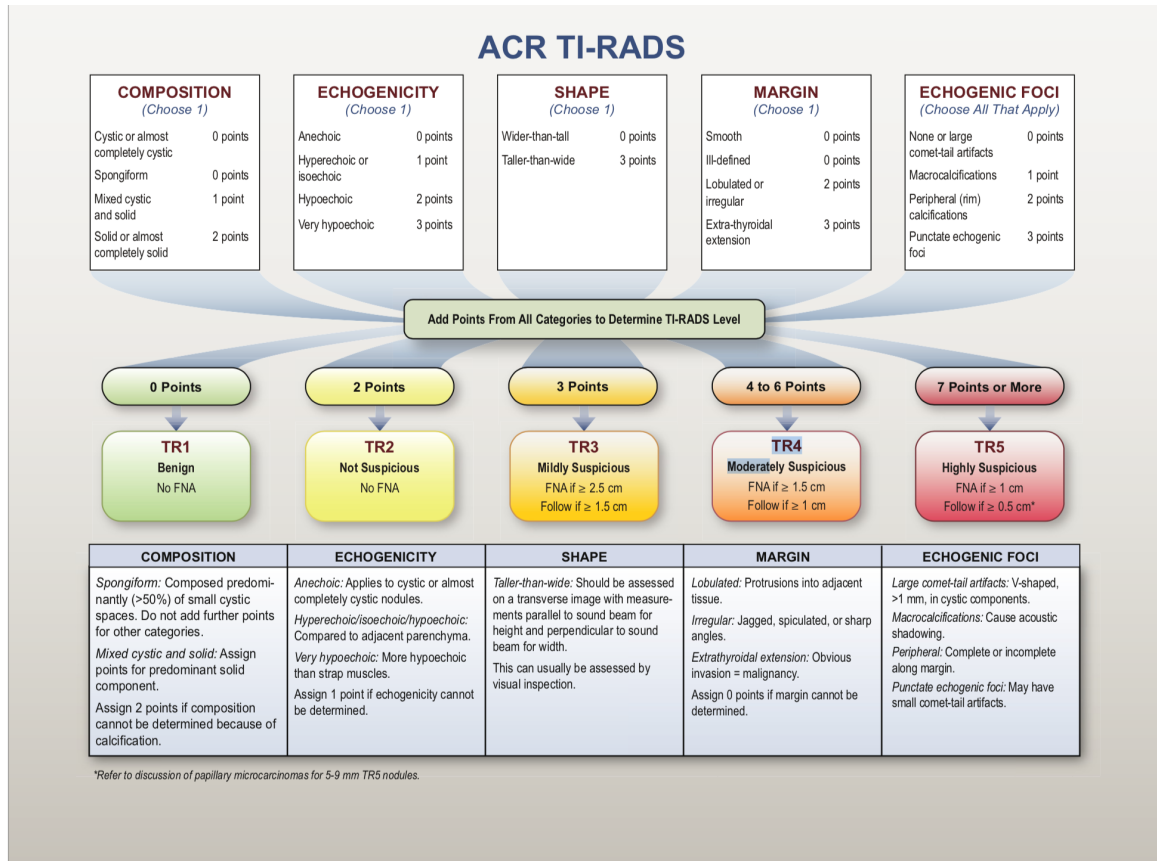
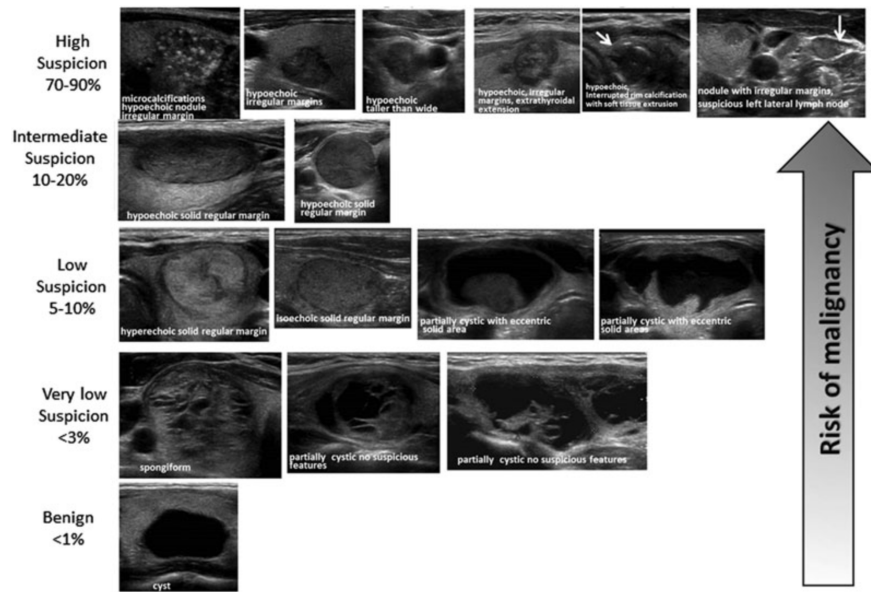


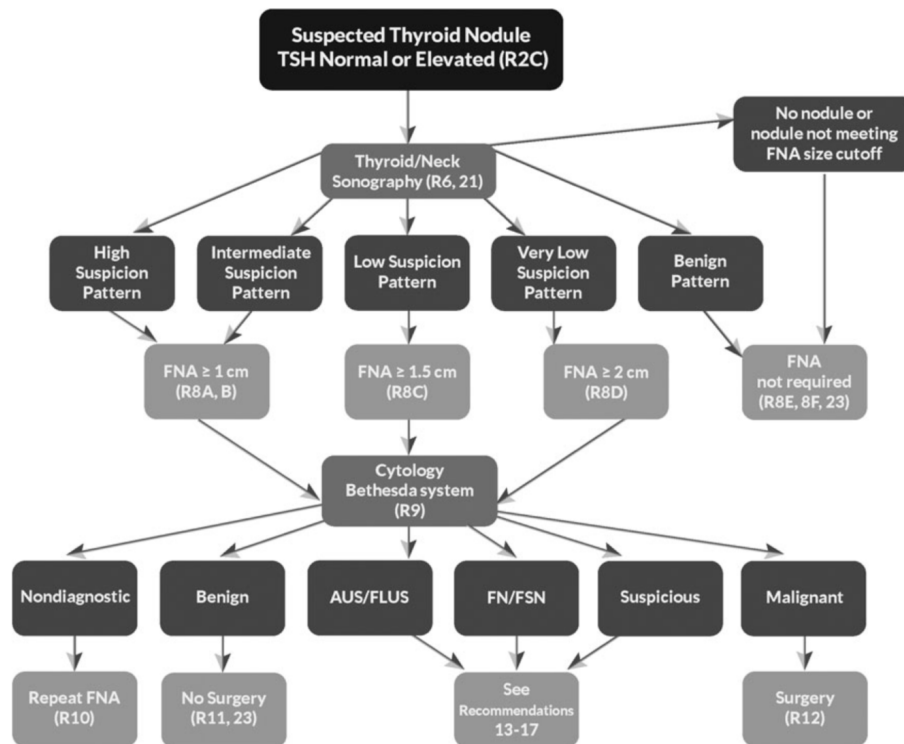
Fig 1. Chart showing five categories on the basis of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS) lexicon, TR levels, and criteria for fine-needle aspiration or follow-up ultrasound. Explanatory notes appear at the bottom.

Fonte: TESSLER, Franklin N. et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. **Journal of the American college of radiology**, v. 14, n. 5, p. 587-595, 2017

### Anexo B – Classificação ATA 2015



Fonte: HAUGEN, Bryan R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016.



**FIG. 1.** Algorithm for evaluation and management of patients with thyroid nodules based on US pattern and FNA cytology. R, recommendation in text.

Fonte: HAUGEN, Bryan R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016.

## APÊNDICES

### Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Avaliação da performance do painel de marcadores moleculares na predição de malignidade em nódulos tireoidianos categoria III e IV de Bethesda”**. Pedimos a sua autorização para a utilização e descarte **de uma das lâminas (caso disponível mais de uma lâmina com a lesão representativa) proveniente da sua punção de nódulo tireoidiano**. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos **realizar estudos genéticos (estudo de mutações nesse material de sua punção)**, caso você preencha os critérios de inclusão no estudo, os quais são: **maiores de 18 anos, citologia III e IV de Bethesda, realização de tireoidectomia total ou parcial por indicação futura de seu médico assistente. A análise da presença de mutações (alterações em alguns genes) poderá ajudar na definição se o nódulo, que tem o diagnóstico indeterminado (não definido), é maligno ou benigno**. Para esta pesquisa adotaremos como único procedimento, que envolve sua participação, a sua autorização em ceder uma das lâminas confeccionadas com seu material da punção no laboratório de anatomia patológica, para que sejam utilizados para os testes moleculares, bem como autorizar acesso ao resultado da biópsia do seu nódulo, ao resultado da biópsia da sua cirurgia (caso venha a realizá-la) e dados anátomo-clínicos relacionados ao seu nódulo de tireoide. **NENHUM PROCEDIMENTO ADICIONAL AO QUE JÁ IRIA SE SUBMETER, POR DECISÃO ÚNICA E EXCLUSIVA DO SEU MÉDICO ASSISTENTE, ACONTECERÁ POR CONTA DO PRESENTE ESTUDO**. Sua participação nesse estudo é segura, mas, como **toda pesquisa que envolve seres humanos envolve algum risco**, os possíveis riscos desse estudo para os participantes serão a possibilidade de quebra do sigilo e privacidade dos participantes. A sistematização de coleta de dados e contato constante dos pesquisadores envolvidos será feita afim de evitar possíveis falhas no sigilo das informações. Além disso, é possível que em algumas laminas haja material insuficiente para realizar o teste molecular, o que impossibilite de realizá-lo. Autorizando sua participação, **você poderá estar contribuindo com a ciência e com**

**possibilidade de ajudar PACIENTES NO FUTURO, com diagnóstico de nódulos de tireoide classificados com indeterminados à punção, que poderão se beneficiar das descobertas desse nosso estudo.** Os avanços nas áreas de saúde ocorrem através de estudos como este; por isso sua participação é importante. Os participantes da pesquisa, serão prontamente comunicados da presença de mutações relevantes, conhecidamente associadas ao câncer de tireoide, caso as apresente nos nosso teste, e deverão apresentá-las ao seu médico assistente. Além disso, informaremos aos participantes outras possíveis mutações do painel que forem encontradas em sua amostra, as quais isoladamente, até o momento, não apresentem importância clínica (presença de mutações de significado indeterminado). Não será fornecida indicação de malignidade ou benignidade do resultado, visto que o painel está em fase de validação com esse estudo.

Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções No 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa "**Avaliação da performance do painel de marcadores moleculares na predição de malignidade em nódulos tireoidianos categoria III e IV de Bethesda**", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

- ( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.  
 ( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

---

Nome completo do participante

Data

---

Assinatura do participante

**Nome completo do Pesquisador Responsável: Gustavo Cancela Penna**

Telefones:(31)3248-9300

E-mail: [gustavocpenna@gmail.com](mailto:gustavocpenna@gmail.com)

---

Assinatura do pesquisador responsável

**Nome completo do Pesquisador: Camila Teixeira Costa**

Telefones:(31)98518-2828

E-mail: [endocrinocamilacosta@gmail.com](mailto:endocrinocamilacosta@gmail.com)

---

Assinatura do pesquisador (mestranda)

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

**COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2o andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.  
E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Tel: 34094592.