

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

LETÍCIA NUNES ROCHA

**AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO DE ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO  
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DA TIREOIDE**

**ARACAJU/SE**

**2019**

LETÍCIA NUNES ROCHA

**AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO DE ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO  
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DA TIROIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite de Farias Brito.

ARACAJU/SE

2019

LETÍCIA NUNES ROCHA

**AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO DE ATÍPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO  
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DA TIREOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite de Farias Brito.

---

Autora: Letícia Nunes Rocha

---

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite de Farias Brito.

ARACAJU/SE

2019

LETÍCIA NUNES ROCHA

**AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO DE ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO  
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DA TIREOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Departamento de Medicina da Universidade  
Federal de Sergipe como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite de Farias  
Brito.

EXAMINADOR

\_\_\_\_\_  
Nota \_\_\_\_\_

Examinador

**ARACAJU/SE**

**2019**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus pelo dom da vida, pela força e determinação para concluir mais uma etapa de minha vida.

Aos meus pais Mariangela e Raimundo, e meu irmão Rômulo, pelo amor incondicional e todo apoio durante a graduação. Sem vocês esse sonho não seria realidade. Vocês fazem parte desta conquista!

Ao professor Dr. Hugo Brito por seus ensinamentos, orientação e disposição para realização dessa pesquisa. Serei sempre grata por esta oportunidade.

Aos meus amigos Kaio Farias, Rose Milena, Flávia Ellen e Camila Couto por toda paciência, incentivo e boas risadas.

Aos meus amigos de curso, em especial André Gomes, Leonardo Souto e José Luiz, obrigada pela convivência e por acreditarem em mim. Vocês tornaram essa jornada mais leve e cheia de vida!

À equipe do Serviço de Patologia do Hospital Universitário, que contribuiu direta ou indiretamente para a realização e concretização deste trabalho.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Abordagem sugerida para paciente com nódulo de tireoide.....	18
--	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Dados da história e exame físico que sugerem maior risco de malignidade do nódulo tireoidiano.....	15
<b>Tabela 2</b> – Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico).....	18

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TPO - Anti-tireoperoxidase

FDG-PET - Tomografia por Emissão de Póstron (fluorodesoxiglicose)

INCA - Instituto Nacional do Câncer

NCI – *National Cancer Institute*

NEM 2 - Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina

PET-CT - Tomografia por Emissão de Póstron

RM – Ressonância Magnética

T4 – Tiroxina

TC – Tomografia Computadorizada

TSH – Hormônio Tireoestimulante

USG – Ultrassonografia

## SUMÁRIO

**AGRADECIMENTOS**

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1 Conceito.....	13
2.2 Epidemiologia.....	13
2.3 Avaliação Clínica.....	14
2.4 Avaliação Citológica.....	19
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>
<b>NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>35</b>
Introdução.....	38
Materiais e Métodos.....	39
Resultados.....	40
Discussão.....	40
Tabelas.....	42
Declaração de Financiamento e Conflitos de Interesse.....	42
Referências.....	43

## 1 INTRODUÇÃO

A doença nodular da tireoide é um achado clínico comum que pode estar relacionado a alterações morfológicas, funcionais ou autoimunes que podem se apresentar, frequentemente, como um aumento de volume à inspeção da região cervical (RODRIGUES; PONTES; ADAN, 2012). Haugen e colaboradores (2016) sugerem que a prevalência de nódulos palpáveis pode chegar à 5% em mulheres e 1% em homens que vivem em áreas suficientes em iodo. À ultrassonografia (USG), este número pode variar de 19-68% na população.

O câncer de tireoide é considerado uma neoplasia rara, entretanto, consiste na neoplasia maligna mais frequente de cabeça e pescoço (RIBEIRO et al., 2018), apresentando bom prognóstico com taxas de mortalidade estimadas de 0,16% para homens e 0,24% para mulheres (RODRIGUES; PONTES; ADAN, 2012). Devido à alta prevalência e a possibilidade de múltiplas causas etiológicas, todas as lesões nodulares devem ser excluídas da possibilidade de malignidade (MAZETO, 2014), que pode ocorrer em 7-15% dos casos (HAUGEN et al., 2016).

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o biênio 2018-2019 sinalizam para a ocorrência de 1.570 novos casos de neoplasia maligna da tireoide no sexo masculino e 8.040 casos no sexo feminino, o que corresponde a um risco de 1,49 casos a cada 100 mil homens e 7,57 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2017). A anamnese detalhada e exame físico completo, em busca de fatores de risco, história familiar, exposição prévia à radiação ionizante ou radioterapia cervical, diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial e síndromes hereditárias auxiliam na elucidação diagnóstica (ROSÁRIO et al., 2013).

Atualmente, a abordagem para complementação diagnóstica de nódulo tireoidiano sugere a realização de provas hormonais, exames de imagem e a punção aspirativa por agulha fina. O Consenso Brasileiro de Avaliação de Nódulos da Tireoide afirma que a ultrassonografia deve ser realizada em todo paciente com nódulo e consiste em um excelente exame, com sensibilidade de 95%, superior a exames mais onerosos e de difícil acesso como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) (ROSÁRIO et al., 2013). Devem ser avaliadas o parênquima quanto a sua homogeneidade, tamanho, localização, margens, presença de calcificações, vascularização, linfonodos cervicais e invasão de estruturas adjacentes (HAUGEN et al., 2016). Características como nódulos hipoeoicos mal delimitados, sem halo, com vascularização central e microcalcificações sugerem maior risco de malignidade (ALMEIDA et al., 2014; HAUGEN et al., 2016).

Diante de nódulo suspeito à ultrassonografia, deve-se prosseguir investigação. Em 1930 foi descrito o uso da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) por Martin e Ellis, exame este indicado como modificador de conduta no diagnóstico de doenças malignas, reduzindo o número de intervenções desnecessárias (GUEDES; GARBACCIO, 2015). É considerado o melhor método para diferenciar nódulos tireoideanos e pode ser executado ambulatorialmente, com baixo custo e poucos riscos de complicações (MAZETO, 2014), apresenta sensibilidade de 68-98% e especificidade de 72-100% (ALMEIDA et al., 2014). Estima-se que, antes da PAAF, a porcentagem de nódulos malignos ressecados era de 14%, com o advento da PAAF essa porcentagem ultrapassou os 50% (CIBAS; ALI, 2009; HO et. al, 2014).

Apesar do impacto importante na avaliação de nódulos da tireoide, os laudos citopatológicos eram ambíguos, confusos e de múltiplas interpretações (HO et al., 2014). Nesse contexto, em 2007, o *National Cancer Institute* (NCI) criou o Sistema Bethesda a fim de padronizar a descrição citopatológica, com melhora significativa da comunicação entre profissionais da saúde (CIBAS; ALI, 2009).

O Sistema Bethesda, possibilita a descrição dos diagnósticos em 6 categorias de I a VI, que significam respectivamente: amostra insatisfatória (1% a 4% de risco de malignidade), benigno (0% a 3% de risco de malignidade), atipias de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (5% a 15% de risco de malignidade), neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular (15% a 30% de risco de malignidade), suspeita de malignidade (60% a 75% de risco de malignidade) e maligno (97% a 99% risco de malignidade) (CIBAS; ALI, 2009).

Segundo Santos et al. (2016), aproximadamente 10% dos nódulos puncionados são classificados como Bethesda III e 20% a 30% dos nódulos são classificados nas categorias IV, V e VI. As categorias III e IV são as que mais geram discussões, em razão da grande variedade e subjetividade na interpretação e classificação das lesões, o que dificulta a padronização terapêutica (RIBEIRO et al., 2018).

Em estudo realizado por Santos et al. (2016), as categorias III e IV apresentaram respectivamente risco de malignidade de 50% e 60%, maior que a estimada pelo NCI. Essa taxa aumentada também foi corroborada no estudo de Ribeiro et al. (2018), em que as categorias III e IV apresentaram respectivamente risco de malignidade de 25% e 50%.

Nesse contexto, o presente estudo se propõe a avaliar o seguimento citopatológico de pacientes com diagnóstico de “atipias de significado indeterminado” (Categoria III) no Hospital

Universitário da Universidade Federal de Sergipe entre os anos 2011-2017, observando se houve mudança ou manutenção do diagnóstico anterior após repetição da punção aspirativa por agulha fina.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 CONCEITO**

Os nódulos tireoidianos representam um achado frequente na prática clínica (CORINO et al., 2011). São caracterizados por pequenas lesões na glândula tireoide que são radiologicamente distintas do parênquima adjacente, com crescimento excessivo e modificações estruturais e/ou funcionais (GRAF, 2004; CERATTI et al., 2012).

A fisiopatologia destes nódulos ainda não é totalmente esclarecida. Apesar do hormônio tireoestimulante (TSH) estar implicado como principal modulador da função tireoidiana normal, sua influência como fator de crescimento na formação de nódulos é controversa. A interação entre outros fatores de crescimento e o TSH é complexa e pouco compreendida, porém sugere-se que estes fatores estejam relacionados a mutações genéticas (VILAR, 2016).

### **2.2 EPIDEMIOLOGIA**

Estima-se que 10% dos adultos apresentam nódulos tireoidianos palpáveis (CAMARGO et al., 2009). A prevalência de nódulos durante a palpação e exame físico corresponde a 5% das mulheres e 1% dos homens. À ultrassonografia, essas porcentagens variam entre 19% a 67% da população acima de 40 anos de idade (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016). Segundo Guedes e Garbaccio (2015), quando considerados exames de ultrassonografia e necropsia, a presença de nódulos pode aumentar em até 10 vezes.

Os fatores de risco relacionados ao surgimento de nódulos são: sexo feminino, idade superior a 40 anos, localidades com deficiência na ingestão de iodo e antecedente familiar de nódulo tireoidiano (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

O câncer de tireoide corresponde a cerca de 1% de todas as neoplasias, entretanto, é a mais frequente dentre as neoplasias endócrinas malignas (VILAR, 2016). Aproximadamente 5% dos nódulos são malignos (HO et al., 2014), dos quais 95% correspondem ao carcinoma bem diferenciado (ROSÁRIO et al., 2013).

É considerada a quarta neoplasia maligna mais frequente em mulheres brasileiras, cuja incidência é de aproximadamente 24 casos por 100.000 habitantes, porém essa taxa tende a aumentar nos próximos anos (ROSÁRIO et al., 2013). Em 2017, segundo o INCA José Alencar Gomes da Silva, mais de 7.000 pacientes foram diagnosticados com câncer de tireoide

(MOSCA et al., 2018). A disseminação e o uso indiscriminado dos métodos de imagem, especialmente a ultrassonografia, aumentou a frequência do diagnóstico incidental destes nódulos, principalmente de microcarcinomas (CERATTI et al., 2012).

A maioria dos nódulos solitários de tireoide são condições neoplásicas localizadas ou neoplasias benignas. Estima-se que as neoplasias benignas ocupam uma relação de aproximadamente 10:1 com relação os carcinomas de tireoide. Estes carcinomas são de evolução insidiosa, com ótimo prognóstico e sobrevida de 90% em 20 anos (KUMAR et al., 2010). Em relação ao tipo histológico, o adenocarcinoma é o mais frequente, ocupando 90% de todos os casos (VIANNA et al., 2012).

### **2.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Apesar da alta prevalência, a importância da avaliação clínica destes nódulos deve-se a necessidade de excluir malignidade, o que ocorre em aproximadamente 4% a 6,5% dos casos, a partir de avaliação de status funcional e sintomas compressivos (TAMHANE; GHARIB, 2016).

A doença nodular da tireoide é, em geral, de evolução insidiosa e assintomática, pode se apresentar como nódulos solitários ou bócio multinodular, sendo em sua maioria benignas (VILAR, 2016). Podem ser causados por doenças benignas como bócio coloide, tireoidite de Hashimoto, cisto simples ou hemorrágico, adenoma folicular e tireoidite subaguda, assim como por doenças malignas, a citar: carcinoma papilífero, carcinoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma anaplásico, carcinoma medular, linfoma e metástases de outros cânceres, principalmente renal, pulmonar e cabeça e pescoço (TAMHANE; GHARIB, 2016).

Diante disso, todo paciente com nódulo de tireoide deve ser avaliado. É imprescindível a coleta de anamnese e exame físico detalhados em busca de possíveis fatores associados a um risco maior de malignidade (ROSÁRIO et al., 2013). Além disso, sintomas de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, sintomas compressivos como dificuldades de deglutição, tosse, disfagia, e disфонia devem ser questionados (TAMHANE; GHARIB, 2016).

Tabela 1 - Dados da história e exame físico que sugerem maior risco de malignidade do nódulo tireoidiano.

---

Sexo masculino; idade < 20 anos ou > 70 anos; história de exposição à radiação ionizante ou radioterapia cervical na infância ou adolescência; diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial

História familiar (parente de primeiro grau) de câncer de tireoide; especialmente se  $\geq 2$  membros afetados, no caso de carcinoma diferenciado

Síndromes hereditárias como Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2), síndrome de Cowden, síndrome de Pendren, síndrome de Werner, Complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar

Nódulo com rápido crescimento ou volumoso com sintomas compressivos

Nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel; associado a paralisia ipsilateral de corda vocal; ou linfonodomegalia cervical

Nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET (como captação focal) em pacientes oncológicos

---

Fonte: Rosário (2013).

Ao exame físico, deve-se observar tamanho, consistência, mobilidade e presença de adenopatia cervical. Nódulos de consistência endurecida, aderido aos planos profundos e com comprometimento de linfonodos cervicais são muito sugestivos de câncer, porém não são achados específicos. Em estudos prospectivos e retrospectivos, as taxas de sensibilidade e especificidade para malignidade através de anamnese e exame físico detalhado de pescoço variam de 60% a 80%, respectivamente. Importante ressaltar que a prevalência de câncer entre nódulos palpáveis (5% a 6,5%) e não palpáveis (5,4% a 7,7%) são semelhantes (VILAR, 2016).

Diversos exames podem ser realizados, dentre eles, a dosagem de TSH e T4 livre deve ser solicitada na avaliação inicial em todos os pacientes com nódulos de tireoide. A presença de hipertireoidismo é um achado contra neoplasia maligna (VILAR, 2016). Se o TSH estiver

baixo ou no limite inferior, associado a nódulo hipercaptante em exame de cintilografia, estes nódulos são considerados provavelmente benignos e não necessitam de avaliação complementar. Já nos casos de TSH alto ou no limite superior, é necessário prosseguir investigação com PAAF, pois este hormônio é considerado um fator de crescimento, o que aumenta significativamente as chances de malignidade. (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

Não há uma recomendação específica sobre a avaliação rotineira da calcitonina. Estudos sugerem que a dosagem sérica deste hormônio pode auxiliar na detecção precoce do carcinoma medular de tireoide, entretanto, a interpretação dos valores da calcitonina basal e após estímulo e o custo-benefício do exame é controverso. Em pacientes com suspeita clínica ou história familiar de carcinoma medular ou Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2) deve ser feita a dosagem de calcitonina sérica (ROSÁRIO et al., 2013). Falsos-positivos podem ocorrer em pacientes com hipercalcemia, hipergastrinemia, tumores neuroendócrinos, insuficiência renal, carcinoma papilífero e folicular da tireoide, bócio, tireoidite autoimune e uso prolongado de algumas medicações. Falsos-positivos podem estar presentes em pacientes de carcinoma medular da tireoide que não secretam calcitonina (TAMHANE; GHARIB, 2016).

Com relação à dosagem de tireoglobulina sérica, esta não está indicada, pois não há benefício para diferenciação entre neoplasias benignas e malignas da tireoide. A dosagem de anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) é recomendada para casos no qual o TSH está elevado, a fim de descartar doenças de origem autoimune. (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

A ultrassonografia é o exame de imagem que deve ser realizado em todos os pacientes com nódulos tireoidianos palpados ao exame físico. Sua função é confirmar a presença do nódulo, mensurar suas dimensões, definir a localização, composição, ecogenicidade, margens, presença de microcalcificações, avaliar a vascularização ao doppler e observar se há invasão de estruturas cervicais adjacentes como linfonodos (TAMHANE; GHARIB, 2016). É um exame não invasivo, de baixo custo e capaz de identificar nódulos não palpáveis e nódulos não detectados com outros exames de imagem mais sofisticados, como a TC, RM ou PET-CT. Entretanto, devido à sua alta sensibilidade e baixa especificidade, não deve ser utilizado como exame de rastreio na população (CAMARGO et al., 2009). Importante ressaltar que achados ultrassonográficos isolados não são suficientes para definir a malignidade das lesões (ROSÁRIO et al., 2013).

O exame de cintilografia com radionuclídeos deve ser utilizado para doença nodular associada ao hipertireoidismo, diagnóstico diferencial do adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico (VILAR, 2016). Pode ser realizada com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{123}\text{I}$ ) ou tecnécio pertecnato ( $^{99}\text{Tc}$ ) e objetiva detectar a autonomia funcional de um nódulo (TAMHANE; GHARIB, 2016). Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulos Tireoidianos e Câncer Diferenciado de Tireoide, a cintilografia está indicada na suspeita de nódulo autônomo com TSH suprimido ou no limite inferior da normalidade ou quando a avaliação citológica é sugestiva de neoplasia folicular em pacientes com TSH normal ou elevado (ROSÁRIO et al., 2013).

A cintilografia é um exame de baixa especificidade e, quando utilizado isoladamente, apresenta pouco valor na distinção de lesões malignas de benignas. A maior parte dos nódulos são hipocaptantes (frios) ou normocaptantes ao exame ( $> 90\%$ ), porém apenas cerca de 15% dos nódulos hipocaptantes são malignos. Entretanto, nódulos hipercaptantes raramente são malignos (1% a 2% dos casos) (VILAR, 2016).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é considerada o método mais acurado e com melhor custo benefício para distinção das lesões e é o procedimento de escolha quando clinicamente indicada. Deve ser realizada preferencialmente com USG, pois estudos retrospectivos apontam índices menores de citologias insatisfatórias ou falso-negativos quando guiada por exame de imagem (HAUGEN et al., 2016). É um procedimento de caráter ambulatorial, baixo-custo e com pouco risco de complicações, porém é operador-dependente, não apenas de quem realiza o procedimento, mas também do médico que analisará o material coletado (ROSÁRIO et al., 2013).

As indicações de PAAF tem sofrido mudanças ao longo dos anos, objetivando condutas conservadoras quando possível (TAMHANE; GHARIB, 2016). Deve-se puncionar o nódulo mais suspeito ou, na presença de vários nódulos semelhantes, puncionar o maior destes. Nódulos hipercaptantes à cintilografia não necessitam de punção, pois são raramente malignos (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

Todos os nódulos sólidos  $\geq 1$  cm devem ser avaliados com PAAF. Nódulos  $< 1$  cm devem ser avaliados com punção apenas com características suspeitas ao USG, história familiar de câncer de tireoide, Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2) e irradiação cervical durante a infância, ou seja, quando há fatores de risco associados. Caso haja evolução do crescimento nodular, invasão extracapsular ou presença de linfonodos suspeitos ao USG, este

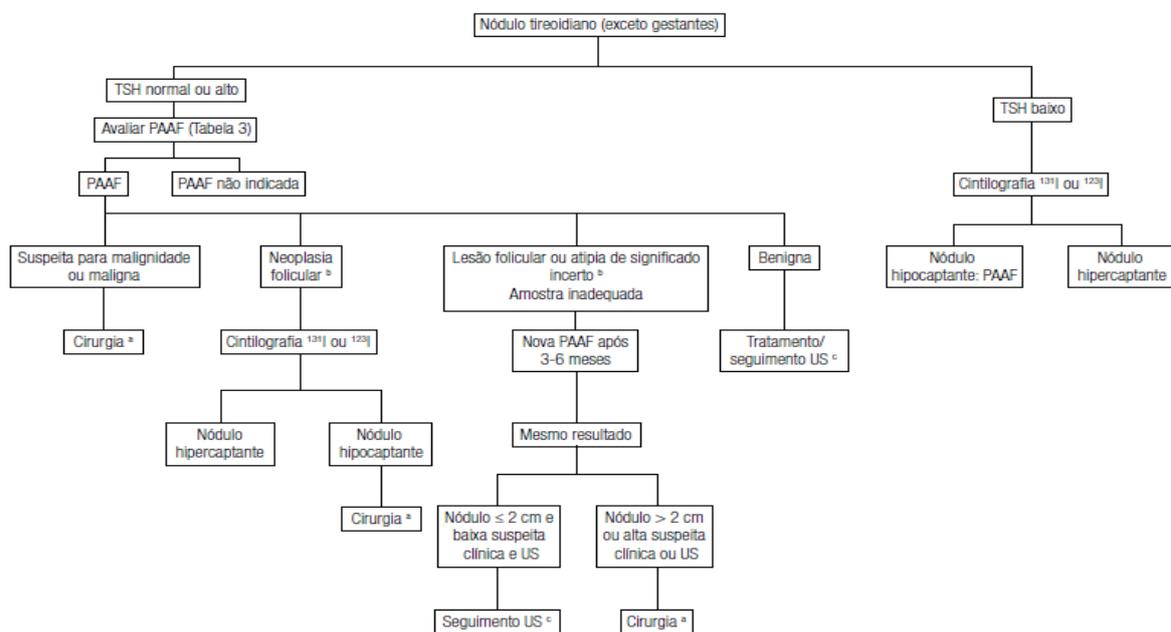
nódulo também deve ser puncionado, independentemente do tamanho (CAMARGO et al., 2009).

Tabela 2 - Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico).

Tamanho do nódulo	Indicação de PAAF
< 5 mm	Não indicada
≥ 5 mm	Pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US
≥ 10 mm	Nódulo sólido hipoeicoico
≥ 15 mm	Nódulo sólido iso- ou hipereicoico
≥ 20 mm	Nódulo complexo ou espongiforme
Nódulo com aparente invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito na US	PAAF do linfonodo

Fonte: Rosário (2013).

Figura 1 - Abordagem sugerida para paciente com nódulo de tireoide.



Fonte: Rosário (2013).

## 2.4 AVALIAÇÃO CITOLÓGICA

O manejo de nódulos tireoidianos evoluiu a partir do desenvolvimento da punção aspirativa por agulha fina (PAAF). É considerada o método com melhor custo benefício, pois concede informações diagnósticas em 85% dos pacientes, com precisão maior que 95% (CERATTI et al., 2012). Além disso, desempenha um papel importante na redução do índice de cirurgias desnecessárias. Antes do uso da PAAF, a porcentagem de nódulos excisados cirurgicamente com exame histopatológico maligno era de 14%, após o uso da punção essa porcentagem ultrapassa 50% (CIBAS; ALI, 2009).

Para realização da punção, o paciente é colocado em decúbito dorsal e posição supina com hiperextensão do pescoço. A região cervical é higienizada com álcool e se necessário, pode ser administrado um anestésico local. É inserido uma agulha, que será retirada rapidamente até pequena quantidade de fluido ou sangue ser observada na ponta. Recomenda-se que sejam realizadas 2 a 3 punções em locais diferentes para melhor representação da lesão. Em seguida, o aspirado é distribuído em lâminas para preparo e encaminhada ao patologista (CERATTI et al., 2012).

É um procedimento ambulatorial de baixo risco para complicações, mas pode ocorrer dor e surgimento de pequenos hematomas. Existem relatos de complicações mais graves como hemorragias, hematomas extensos, edema, infecção, paralisia do nervo laríngeo, reação vagal, perfuração traqueal e disfagia, mas são raras e infrequentes (CERATTI et al., 2012).

A sensibilidade e especificidade da PAAF varia entre 65-99% e 72-100%, respectivamente. Como é um procedimento operador-dependente, a experiência de quem punciona assim como de quem avalia a amostra é fator determinante para esta variação (MOSCA et al., 2018).

É imprescindível a correlação entre dados clínicos do paciente e os achados citopatológicos. Estudo sugere que pacientes cujos tumores não foram detectados pela punção aspirativa tiveram seus tratamentos postergados, com maiores taxas de disseminação vascular e invasão capsular e exibiram risco 2 vezes maior de doença persistente durante seguimento (REDMAN et al., 2006).

Nesse contexto, é imprescindível que os resultados descritos contenham uma linguagem objetiva, sem ambiguidades e seja clinicamente relevante. Observou-se que havia muita variação descritiva nos laudos, o que gerava confusão e perda de informações clínicas. Em

2007, na cidade de Bethesda (EUA), o *National Cancer Institute* (NCI) organizou “*NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference*” com o objetivo de discutir acerca de uma terminologia uniforme, clara e universal. Isso facilitaria a comunicação entre centros médicos, citopatologistas e a equipe multidisciplinar e permitiria melhor correlação citohistopatológica das doenças da tireoide. Surge então o Sistema Bethesda para citopatologia da tireoide (CIBAS; ALI, 2009).

A categoria I de Bethesda (não diagnóstico/insatisfatório) descreve nódulos cuja punção é insatisfatória devido a presença de material hemorrágico, esfregaço espesso ou aspirado insuficiente, isto é, com número inadequado de células foliculares. Esse resultado ocorre em aproximadamente de 2% a 20% dos casos, porém deveria ser limitada em até 10% das PAAF e apresenta risco de malignidade entre 1% a 4% (CIBAS; ALI, 2009). Um grande número de punções guiadas por USG permanece com resultados não diagnósticos, principalmente quando se trata de nódulos císticos (REDMAN et al., 2006).

A categoria II de Bethesda (benigno) ocorre em 60% a 70% dos casos e é reflexo do principal benefício da PAAF: a possibilidade de um diagnóstico confiável de benignidade sem abordagem cirúrgica, com taxa de falso-negativo entre 0-3%. A grande maioria corresponde à bócio multinodular ou adenoma folicular, mas pode representar doenças como tireoidite linfocítica, tireoidite granulomatosa, condições infecciosas e reativas, bócio amiloide e nódulo colóide. (CIBAS; ALI, 2009).

A categoria III de Bethesda (atípicas/lesão folicular de significado indeterminado) representa uma condição onde não é possível classificar com certeza uma punção como benigna, suspeita ou maligna. Ocorre quando há uma população considerável de microfolículos em um aspirado que não pode ser categorizado como Bethesda IV, predominância de células de Hürthle em aspirado de pouca celularidade e coloide escasso, interpretação de atipia folicular dificultada por artefatos de técnica, características nucleares sugestivas de carcinoma papilífero mas aparência similar à doenças benignas, pequena quantidade de células foliculares com aumento nuclear e nucléolo proeminente, entre outros (CIBAS; ALI, 2009).

A porcentagem de nódulos Bethesda III pode variar segundo técnica de punção, uso da USG, preparo do esfregaço (em ar fresco ou fixação com álcool) e artefatos de técnica como ampliação nuclear e irregularidade da membrana nuclear (DINCER et al., 2012). Cibas e Ali (2009) afirmam que esse resultado é obtido em 3% a 6% das punções de tireoide, porém estudo realizado por Dincer et al. (2012) aponta que na literatura essa taxa varia entre 2-18%.

Como essa categoria envolve diversas lesões com diferentes características, ela é frequentemente utilizada, resultando em um grande número de nódulos classificados como Bethesda III, entretanto com desfechos muito diferentes. Isso resulta da subjetividade de interpretação do médico patologista e a dificuldade do diagnóstico citológico das lesões foliculares (MOSCA et al., 2018).

O risco de malignidade das atipias de significado indeterminado é difícil de estimar, pois a maioria dos casos seguem conduta expectante. Paciente cirurgicamente tratados, com resultados seriados de atipia ou características clínicas e ultrassonográficas suspeitas apresentam 20-25% de malignidade, embora seja um risco superestimado. O Sistema Bethesda prevê um risco de malignidade em torno de 5-15%. Essa classificação deve ser utilizada em último recurso, limitando sua frequência a 7% das punções (CIBAS; ALI, 2009).

Por outro lado, estudo conduzido por Vázquez et al. (2015) encontrou em sua amostra taxa de malignidade para nódulos Bethesda III entre 42,9% e 48%, muito superior às reportadas pelo NCI, o que demonstra que o risco de malignidade para a categoria III varia entre os estudos, persistindo como fonte de controvérsias sobre seguimento adequado.

Estima-se que 60% de todas as punções são consideradas benignas, enquanto 10% apresentam critérios de malignidade e 30% não podem ser classificadas apenas por critérios citológicos. Destes, a categoria III ocupa a maior parte dos casos indeterminados (MOSCA et al., 2018).

A categoria IV de Bethesda (neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular) objetiva o rastreio de possíveis carcinomas foliculares. A PAAF é capaz de distinguir o carcinoma folicular de outras condições benignas, no entanto, não permite diferenciá-lo do adenoma folicular, sendo classificado, portanto, como neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular. Ao exame anátomo-patológico, cerca de 35% destes nódulos não são neoplasias, mas hiperplasias proliferativas, principalmente bócio multinodular. O esfregaço apresenta alta celularidade com coloide escasso ou ausente, no qual a característica mais marcante é a desorganização na arquitetura celular, com células foliculares organizadas em microfóliculos ou em arranjos trabeculares. Para esta categoria, o risco de malignidade varia entre 15-30% (CIBAS; ALI, 2009).

As categorias III e IV representam um desafio para o citopatologista, pois engloba um grande espectro de lesões, desde causas benignas como adenoma folicular, adenoma de células

de Hürthle, hiperplasias, até causas malignas como carcinoma folicular, variantes de carcinoma papilífero e carcinoma de células de Hürthle (CERATTI et al., 2012).

A PAAF propicia o diagnóstico de diversas doenças malignas da tireoide, especialmente o carcinoma papilífero, que ocupa 60% a 75% dos casos. Porém, algumas alterações citológicas destes carcinomas são sutis e/ou focais, outros podem estar incompletamente representados ou com poucas células suspeitas. Nessas situações, nas quais não há alterações difusas por todas as células foliculares ou o esfregaço é pobremente celular, o diagnóstico de malignidade não pode ser assegurado, sendo classificados como categoria V de Bethesda (suspeita de malignidade). O risco de malignidade para esta categoria é de 60-75% (CIBAS; ALI, 2009).

A categoria VI de Bethesda (maligno) abrange nódulos com características citológicas conclusivas de malignidade. Cerca de 3-7% de todas as punções são categorizadas como malignas e em sua maioria são carcinomas papilíferos, com alto risco de malignidade entre 97% a 99%. A conduta costuma ser tireoidectomia, exceto em tumores metastáticos, Linfomas Não-Hodgkin e carcinomas indiferenciados (CIBAS; ALI, 2009).

De acordo com Ceratti et al. (2012), não há consenso acerca do número de punções necessárias para um diagnóstico conclusivo. Neste mesmo estudo, a primeira, segunda e terceira punção obtiveram resultado conclusivo em 78,7%, 81,6% e 78,1% dos casos, respectivamente. Com relação a chance de um resultado conclusivo a cada repetição de punção, observou-se que 89,5% dos pacientes apresentaram pelo menos um resultado conclusivo na segunda punção, e 90% dos pacientes apresentaram pelo menos um resultado conclusivo na terceira punção. A segunda punção aumentou a chance de um resultado conclusivo em 10,8%, porém a terceira punção aumentou em apenas 1,1%, o que demonstra que duas punções foram suficientes na maioria dos casos.

Em estudo realizado por Graciano et al. (2014), a principal indicação para repetição da punção foi citologia insatisfatória (57,5%), seguida por citologia benigna e citologia indeterminada, com porcentagens de 36,8% e 5,6% respectivamente. Dos pacientes categoria III, 43,5% foram considerados benignos após repunção e 21,7% permaneceram na mesma categoria, o que sinaliza que a repetição da punção é válida em casos de citologia insatisfatória ou indeterminada, pois auxilia diretamente na decisão entre uma conduta conservadora ou abordagem cirúrgica.

O aumento do número de punções realizadas associado à força exercida para o procedimento pode induzir alterações reativas como hiperplasia endotelial papilar, hemorragia,

fibrose, alterações císticas, proliferação vascular, trombose e infarto nodular (REDMAN et al., 2006). Em estudo realizado por Yoo et al. (2015), 27,6% dos nódulos categorizados como Bethesda III na primeira punção persistiram nessa categoria em punção subsequente. Observou-se também que nódulos com esta evolução repercutem na ansiedade do paciente, aumenta o custo e atrasa o diagnóstico conclusivo. Ainda não há consenso ou recomendação específica para nódulos com esse comportamento.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, D. R. P. de et al. Lesão folicular: correlação entre achados da punção aspirativa por agulha fina de tireoide e exame anatomopatológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, [S.l.], v. 12, n. 1, p.31-34, jan/mar. 2014.
- Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- CAMARGO, R. et al. Recomendações da Sociedade Latino-Americana de Tireoide no manejo de nódulos tireoideos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.l.], v. 53, n. 9, p.1167-1175, 2009.
- CERATTI, S. et al. Punção aspirativa com agulha fina guiada pelo ultrassom em nódulos de tireoide: avaliação do número ideal de punções. **Radiologia Brasileira**, [S.l.], v. 45, n. 3, p.145-148, 2012.
- CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **American Journal of Clinical Pathology**, [S.l.], v. 132, n. 5, p.658-665, nov. 2009.
- CORINO, M. et al. Programa nacional de bocio nodular (PRONBONO) Estudio multicéntrico de bocio nodular único palpable. **Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo**, [S.l.], v. 48, n. 3, p.149-157, 2011.
- DINCER, N. et al. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. **Cytopathology**, [S.l.], v. 24, n. 6, p.385-390, 18 out. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cyt.12021>.
- GRACIANO, A. J. et al. Repeated fine-needle aspiration cytology for the diagnosis and follow-up of thyroid nodules. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [S.l.], v. 80, n. 5, p.422-427, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.07.002>.
- GRAF, H. Doença Nodular de Tireóide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.l.], v. 48, n. 1, p.93-104, fev. 2004.
- GUEDES, V. R.; GARBACCIO, J. L. Punção aspirativa por agulha fina, uma reavaliação dos benefícios. **Revista de Patologia do Tocantins**, [S.l.], v. 2, n. 1, p.12-21, 2015.

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, [S.l.], v. 26, n. 1, p.1-133, jan. 2016. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.

HO, A. S. et al. Malignancy Rate in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). **Thyroid**, [S.l.], v. 24, n. 5, p.832-839, mai. 2014. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0317>.

KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran - Patologia: Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1504 p.

MAZETO, G. M. F. S. Nódulo da tireoide: quando e como investigar. **Prática Hospitalar**, ano XVI, n. 95, p 7-12, set/out. 2014.

MOSCA, L. et al. Malignancy rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). **Clinics**, [S.l.], v. 73, e370, p.1-5, 2018. Fundação Faculdade de Medicina. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e370>.

REDMAN, R. et al. The Impact of Assessing Specimen Adequacy and Number of Needle Passes for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. **Thyroid**, [S.l.], v. 16, n. 1, p.55-60, 2006.

RIBEIRO, F. R.; et.al. Nódulos de Tireoide: Valor da PAAF no Diagnóstico de Câncer. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 03, ed. 04, v. 05, p. 05-15, abr. 2018.

RODRIGUES, H. G. C.; PONTES, A. A. N. de; ADAN, L. F. Doença nodular da tireoide: dificuldades e perspectivas no diagnóstico pré-operatório. **RBM- Revista Brasileira de Medicina**, [S. l.], v. 72, n. 1/2, p.44-48, 2012.

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

SALES, P; HALPERN, A; CERCATO, C. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 816 p.

SANTOS, H. C. M. N. dos et al. Estudo de punções de nódulos tireoidianos Bethesda III e IV versus confirmação histológica de malignidade. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, [S.l.], v. 45, n. 1, p.33-38, jan/fev/mar. 2016.

TAMHANE, S.; GHARIB, H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. **Clinical Diabetes And Endocrinology**, [S.l.], v. 2, n. 17, p.1-10, 3 out. 2016. Springer Nature.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>.

VÁZQUEZ, Y. L. et al. Risk of malignancy in thyroid nodules with atypia of undetermined significance. **Endocrinología y Nutrición**, [S.l.], v. 62, p.507-510, 2015.

VIANNA, D. M. et al. A raridade histológica no câncer da tireoide. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [S.l.], v. 78, n. 4, p.48-51, 2012.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1092 p.

YOO, M. R. et al. Repeat Diagnoses of Bethesda Category III Thyroid Nodules: What To Do Next?. **Plos One**, [S.l.], v. 10, n. 6, p.1-10, 26 jun. 2015. Public Library of Science (PLoS).  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130138>.

## **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

### **AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DA TIREOIDE**

Esse artigo será submetido ao *Archives of Endocrinology and Metabolism* na Revista da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

#### **Regras para publicação no *Archives of Endocrinology and Metabolism***

##### **Artigos originais**

O Artigo Original é um relato científico dos resultados de pesquisas originais que não foram publicadas ou enviadas para publicação em outros periódicos (impresso ou eletrônico). O Artigo Original representa um trabalho clínico ou laboratorial substancial. Em geral, Artigos Originais não devem exceder 3600 palavras no texto principal, e não devem ter mais de seis figuras ou tabelas e mais de 35 referências.

##### **Preparação do manuscrito**

##### **Formato Geral**

Todos os manuscritos devem ser apresentados com o texto em uma única coluna, de acordo com as diretrizes abaixo:

- O manuscrito deve estar em formato de MS-Word.
- Todo o texto deve ser apresentado em espaço duplo com margens de 2 cm em ambos os lados e fonte Times Roman ou Arial tamanho 11.

- Todas as linhas devem ser numeradas ao longo de todo o manuscrito e o documento inteiro deve ter suas páginas numeradas.
- Todas as tabelas e figuras devem ter título e devem ser colocadas depois do texto.
- Os artigos devem estar completos, incluindo uma página de título, resumo, figuras e tabelas.
- Os artigos que não tenham todos estes componentes serão colocados em espera até que o manuscrito seja completado.

**Todas as submissões devem incluir:**

- Uma carta de apresentação requerendo a avaliação do manuscrito para publicação nos AE&M e quaisquer outras informações relevantes sobre o artigo.
- Em outro ponto do formulário de submissão, os autores podem sugerir até três revisores específicos e/ou requerer a exclusão de até três outros.

**O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:**

1. Página de título
2. Resumo estruturado (ou sumário, para os relatos de caso)
3. Texto principal
4. Tabelas e Figuras, citadas no texto principal em ordem numérica
5. Agradecimentos
6. Declaração sobre financiamento, conflito de interesses ou quaisquer bolsas relacionadas com o artigo
7. Lista de referências

**Página de título**

A página de título deve conter as seguintes informações:

1. Título do artigo (declaração concisa do conteúdo principal do artigo).

2. Nomes completos de todos os coautores, com seus departamentos, instituições, cidade e país.
3. Nome completo, endereço de correspondência, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.
4. Título abreviado com não mais de 40 caracteres para os cabeçalhos das páginas.
5. Até cinco palavras-chave ou frases adequadas para o uso em um índice. (recomendamos o uso de termos MeSH).
6. Número de palavras – excluindo a página de título, o resumo, as referências e as figuras/tabelas e suas legendas.
7. Tipo de artigo.

### **Resumos estruturados**

Todos os Artigos Originais, Comunicações Breves, Revisões e Relatos de Caso devem ser enviados com resumos estruturados de não mais que 250 palavras. O resumo deve ser independente e claro sem necessidade de referência ao texto, e deve ser escrito para o típico leitor do periódico. O resumo deve incluir quatro seções que mostrem as divisões do texto principal. Todas as informações que estejam no resumo devem aparecer no manuscrito. Devem ser usadas frases completas em todas as seções o resumo.

### **Introdução**

O artigo deve começar com uma breve introdução que coloque o estudo em perspectiva histórica e que explique seu objetivo e sua importância.

### **Materiais e Métodos**

Os Materiais e Métodos devem ser descritos e referenciados em detalhe suficiente para que outros pesquisadores possam repetir o estudo. Devem ser apresentados os fornecedores de hormônios, produtos químicos, reagentes e equipamentos. Para métodos modificados, apenas as modificações devem ser descritas.

## **Resultados e Discussão**

A seção Resultados deve apresentar, de forma breve, os dados experimentais em texto, tabelas e /ou figuras. Veja abaixo os detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras.

A Discussão deve ter como foco a interpretação e significância dos achados, com comentários objetivos e concisos que descrevam a relação destes achados com outros estudos na área. A Discussão não deve repetir os Resultados.

## **Autoria**

Os AE&M seguem as diretrizes de autoria e contribuição definidas pelo International Committee of Medical Journal Editors ([www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)). Permite-se a autoria conjunta irrestrita e um máximo de dois autores para correspondência.

Os requerimentos uniformes para manuscritos submetidos a periódicos médicos declaram que o crédito pela autoria deve se basear apenas em contribuições substanciais:

1. à concepção e desenho ou a análise e interpretação dos dados.
2. à composição do artigo ou sua revisão crítica com relação ao conteúdo intelectual relevante.
3. à aprovação final da versão a ser publicada.

Todas estas condições devem ser respeitadas. O autor para correspondência é responsável por garantir que todos aqueles que contribuíram adequadamente sejam listados como autores, e que todos os autores tenham concordado com o conteúdo do manuscrito e sua submissão aos AE&M.

## **Conflitos de interesse**

Deve ser incluída, no documento principal, uma declaração de conflito de interesse para todos os autores, colocada logo após o texto, na seção Agradecimentos. Se os autores não tiverem conflitos de interesse relevantes a serem declarados, isto também deve ser indicado na seção Agradecimentos.

## **Agradecimentos**

A seção de agradecimentos deve incluir os nomes de todas as pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atenderam aos requerimentos necessários para a autoria. O autor para correspondência é responsável por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos que ela foi incluída. Ele(a) também é responsável por fornecer a elas uma descrição da contribuição, de forma que estas pessoas saibam a atividade pela qual foram consideradas responsáveis. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso do seu nome. Estas informações são de responsabilidade do autor para correspondência.

## **Referências**

As referências à literatura devem ser citadas em ordem numérica (entre parênteses) no texto, e devem ser listadas na mesma ordem numérica ao final do manuscrito, em uma ou mais página separadas. O autor é responsável pela exatidão das referências. O número de referências a serem citadas é limitado para cada categoria de artigo e está indicado acima.

## **Tabelas**

As tabelas devem ser enviadas no mesmo formato do artigo (Word) e não em outro formato. Nota: não podemos aceitar tabelas em Excel no manuscrito. As tabelas devem ser autoexplicativas e os dados que contêm não devem ser duplicados no texto ou nas figuras. As tabelas devem ser construídas da forma mais simples possível e devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Pode-se apresentar uma descrição das condições experimentais junto com as notas no rodapé da tabela. As tabelas não podem simplesmente duplicar o texto ou as figuras.

## **Figuras e legendas**

Todas as figuras devem ser numeradas. Tamanho da figura: O autor é responsável por fornecer imagens de tamanho adequado e cortadas corretamente, e com espaço adequado entre elas. Figuras coloridas serão reproduzidas em cores na edição online sem custo adicional. Os autores

devem pagar a reprodução de figuras coloridas na edição impressa (o editor vai fornecer o orçamento no momento do aceite do manuscrito).

### **Fotografias**

Os AE&M prefere publicar fotos de pacientes sem máscara. Recomendamos a todos os autores interessados que trabalhem com as famílias antes da submissão e abordem o assunto da permissão para revisão e possível publicação de imagens de pacientes. Se seu artigo contém QUALQUER imagem identificável de paciente ou outra informação de saúde confidencial, É OBRIGATÓRIA a permissão do paciente (ou do seu responsável ou representante legal) por escrito antes que o material específico circule entre os editores, revisores e funcionários para a possível publicação nos AE&M. Se for necessário identificar algum paciente, recomenda-se o uso de números (por exemplo, Paciente 1), ao invés de qualquer outro tipo de indicação, como iniciais.

### **Unidades de medida**

Os resultados devem ser expressos em unidades métricas. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e o horário, em relógio de 24 horas (por exemplo, 08:00h, 15:00 h).

### **Padronização das abreviaturas**

Todas as abreviaturas devem ser imediatamente definidas depois de apresentadas pela primeira vez no texto.

### **Sujeitos de pesquisa experimental**

Para serem consideradas para publicação, todas as investigações clínicas descritas nos manuscritos devem ser conduzidas de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinkí, e devem ter sido formalmente aprovadas pelo comitê institucional de revisão ou seu equivalente.

A população estudada deve ser descrita em detalhes.

Os sujeitos devem ser identificados apenas com números ou letras, não por iniciais ou nomes. As fotografias dos rostos de pacientes devem ser incluídas apenas se forem significativas em termos científicos. Para o uso de fotografias, os autores devem apresentar o consentimento dos pacientes por escrito. Para mais detalhes, veja as Diretrizes Éticas.

Os sujeitos de pesquisa devem ser informados sobre os potenciais conflitos de interesse relacionados ao estudo e a descrição de que isso foi feito deve estar apresentada no manuscrito.

### **Experimentos com animais**

Deve ser incluída no manuscrito uma declaração confirmando que todos os experimentos com animais descritos foram conduzidos de acordo com os padrões aceitos de bem-estar animal, como descritos nas Diretrizes Éticas.

### **Descrições em genética molecular**

Use a terminologia padrão para variantes, apresentando os números rs para todas as variantes relatadas. Estes podem ser facilmente determinados para novas variantes descobertas no estudo. Onde forem fornecidos números rs, os detalhes do ensaio (sequência de primers, condições de PCR, etc.) devem ser apresentados de forma concisa.

Os pedigrees devem ser determinados de acordo com padrões publicados (Veja Bennett et al. *J Genet Counsel* (2008) 17:424-433 -DOI 10.1007/s10897-008-9169-9).

### **Nomenclaturas**

Use a notação genética e os símbolos aprovados pelo HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) –(<http://www.genenames.org/>) para os genes.

Para a nomenclatura de mutações, use as diretrizes sugeridas pela Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Forneça informações e uma discussão sobre derivações do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). o cálculo do HWE pode ajudar a mostrar erros de genotipagem e o impacto em métodos analíticos downstream que considerem o HWE.

Ofereça frequências genótípicas assim com a frequência alélica. Também é desejável que as frequências dos haplótipos sejam fornecidas

Sempre que possível, os medicamentos devem ser indicados pelo seu nome genérico. Quando o nome comercial for usado, ele deve se iniciar com letra maiúscula.

As abreviaturas devem ser usadas apenas quando estritamente necessário e explicadas na primeira vez em que forem apresentadas no texto.

Os artigos devem ser escritos em inglês claro e conciso.

Evite os jargões e neologismos. Não faremos grandes correções de gramática e ortografia, o que é responsabilidade do autor. Se o inglês não for a língua nativa dos autores, o artigo deve ser revisado por um revisor nativo de língua inglesa.

Para não nativos de língua inglesa e autores internacionais que necessitem de assistência na escrita do manuscrito antes da submissão, sugerimos os serviços da Voxmed Medical Communications, American Journal Experts ou PaperCheck.

1 **ARTIGO ORIGINAL**

2

3

4 **AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO**  
5 **DE ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA**  
6 **FINA DA TIREOIDE**

7 **CYTOPATHOLOGIC FOLLOW-UP EVALUATION IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF ATYPIA OF**  
8 **UNDETERMINED SIGNIFICANCE ON THYROID FINE-NEEDLE ASPIRATION**

9

10 Letícia Nunes Rocha<sup>1</sup>, Hugo Leite de Farias Brito<sup>1</sup>, Marcelle Vieira Freire<sup>1</sup>, Erika de Abreu Costa Brito<sup>1</sup>,

11 <sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

12

13 **Correspondência para:**

14 Letícia Nunes Rocha

15 Avenida Oceânica, 2151, Ed. Madrid, Apt. 702, Coroa do Meio

16 49035-655 – Aracaju, SE, Brasil

17 nunes.letty@gmail.com

18 (79) 991470766

19

20 **Título abreviado:** Seguimento citopatológico de A/FLUS

21 **Palavras-chave:** Nódulo da Glândula Tireoide. Biópsia por Agulha. Citologia.

22 **Número de palavras:** 1365

23 **Tipo de artigo:** Artigo Original.

**RESUMO**

24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48

**Introdução:** A avaliação citopatológica da tireoide pelo Sistema Bethesda permitiu uma melhor correlação entre as diversas categorias e os resultados anatomopatológicos. O risco de malignidade nos pacientes categoria III (atipias de significado indeterminado) é de aproximadamente 5 a 15% e recomenda-se nova punção após três meses. Entretanto, esta conduta não é observada em todos os casos e muitos pacientes são submetidos a tireoidectomia. Esta conduta é corroborada por alguns estudos que sugerem risco maior de malignidade e discutem a possibilidade de cirurgia imediata nestes casos. O presente estudo objetivou avaliar o uso da repunção aspirativa por agulha fina em pacientes categoria III. **Material e Métodos:** Estudo descritivo, observacional e retrospectivo de 1339 pacientes submetidos à punção aspirativa por agulha fina no período de maio de 2011 a maio de 2017. Foram selecionados pacientes categoria III submetidos a nova punção aspirativa após diagnóstico inicial. A identificação de novo exame de punção aspirativa da tireoide em data subsequente ao exame inicial caracterizou a repunção. **Resultados:** Foram identificados 88 pacientes Categoria III (6,57%), dos quais 30 (34,09%) foram submetidos a repetição da punção e foram classificados em: Categoria I: 21,9%; Categoria II: 50%; Categoria III: 15,6%; Categoria IV: 3,1%; Categoria V: 9,4% respectivamente. **Conclusão:** A repunção de nódulos da tireoide categoria III permitiu o diagnóstico definitivo na maioria dos pacientes, e 50% destes casos apresentaram diagnóstico benigno (Categoria II) na repunção. Estes dados corroboram conduta conservadora em nódulos Bethesda III e desfavorecem a cirurgia imediata após este diagnóstico.

**Palavras-chave:** Nódulo da Glândula Tireoide. Biópsia por Agulha. Citologia.

**ABSTRACT**

49

50

51 **Introduction:** The cytopathologic evaluation of the thyroid by the Bethesda System has allowed a better  
52 correlation between the categories and anatomopathological results. The risk of malignancy in Bethesda III  
53 patients (atypia of undetermined significance) is approximately 5 to 15% and a new puncture is recommended  
54 after three months. However, this practice is not observed in all cases and many patients undergo  
55 thyroidectomy. This practice is corroborated by some studies which suggest a greater risk of malignance and  
56 discuss the possibility of immediate surgery in these cases. The present research aimed to evaluate the use of  
57 repeated fine-needle aspiration in category III patients. **Materials and Methods:** This is a descriptive,  
58 observational and retrospective study of 1339 patients submitted to fine-needle aspiration from May 2011 to  
59 May 2017. It was selected category III patients submitted to new puncture after the initial diagnosis. The  
60 identification of a new fine-needle aspiration cytology after the initial diagnosis characterized the repeated  
61 puncture. **Results:** It was identified 88 Bethesda III patients (6.57%), of which 30 (34.09%) were submitted to  
62 repeated fine-needle aspiration and were classified as: Category I: 21.9%; Category II: 50%; Category III:  
63 15,6%, Category IV: 3.1%; Category V: 9.4%, respectively. **Conclusion:** The repeated fine-needle aspiration  
64 of category III thyroid nodules enabled the definitive diagnosis in most patients and 50% of them presented a  
65 benign cytology after new puncture. These data corroborate non-invasive medical management for Bethesda  
66 III nodules and do not suggest immediate surgery after this diagnosis.

67

68 **Keywords:** Thyroid nodule. Fine-Needle Aspiration. Cytology.

69

70

71

72

73

**ARTIGO ORIGINAL**

74

75

76 AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CITOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE  
77 ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO EM PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA  
78 DA TIREOIDE

**79 INTRODUÇÃO**

80 Os nódulos tireoidianos representam um achado frequente na prática clínica (1). Haugen e  
81 colaboradores (2016) sugerem que a prevalência de nódulos palpáveis pode chegar à 5% em mulheres e 1%  
82 em homens que vivem em áreas suficientes em iodo (2). Apesar da alta prevalência, a importância da avaliação  
83 clínica destes nódulos deve-se a necessidade de excluir malignidade, o que ocorre em aproximadamente 4% a  
84 6,5% dos casos (3).

85 O câncer de tireoide corresponde a cerca de 1% de todas as neoplasias, entretanto, é a mais frequente  
86 dentre as neoplasias endócrinas malignas (4). Aproximadamente 5% dos nódulos são malignos (5), dos quais  
87 95% correspondem ao carcinoma bem diferenciado (6). É considerada a quarta neoplasia maligna mais  
88 frequente em mulheres brasileiras, cuja incidência é de aproximadamente 24 casos por 100.000 habitantes,  
89 porém essa taxa tende a aumentar nos próximos anos (6). Em 2017, segundo o INCA José Alencar Gomes da  
90 Silva, mais de 7.000 pacientes foram diagnosticados com câncer de tireoide (7).

91 A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) desempenha um papel importante na redução do índice  
92 de cirurgias desnecessárias (8). A sensibilidade e especificidade da PAAF varia entre 65-99% e 72-100%,  
93 respectivamente (7). O Sistema Bethesda, possibilita a descrição dos diagnósticos em 6 categorias de I a VI e  
94 permite melhor correlação cito-histopatológica das doenças da tireoide (8).

95 Estima-se que 60% de todas as punções são consideradas benignas, enquanto 10% apresentam critérios  
96 de malignidade e 30% não podem ser classificadas apenas por critérios citológicos. Destes, a categoria III  
97 ocupa a maior parte dos casos indeterminados (7). As categorias III e IV representam um desafio para o  
98 citopatologista, pois engloba um grande espectro de lesões, desde causas benignas a causas malignas (9).

99            Nesse contexto, o presente estudo se propõe a avaliar o seguimento citopatológico de pacientes com  
100 diagnóstico de “atípias de significado indeterminado” (Categoria III) no Hospital Universitário da  
101 Universidade Federal de Sergipe entre os anos 2011-2017, e determinar se houve mudança ou manutenção do  
102 diagnóstico anterior após repetição da punção aspirativa por agulha fina.

103

## 104 **MATERIAIS E MÉTODOS**

105            Trata-se de um estudo descritivo, observacional e retrospectivo de 1339 pacientes submetidos à punção  
106 aspirativa por agulha fina, a partir de laudos de exames citopatológicos obtidos do arquivo do Serviço de  
107 Patologia do Hospital Universitário de Sergipe (HU/UFS), realizados no período de maio de 2011 a maio de  
108 2017. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal  
109 de Sergipe, segundo normas éticas exigidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada  
110 sob o número CAAE 19470513.2.0000.5546. Por se tratar de estudo realizado por meio da análise de  
111 prontuários dos arquivos, é dispensável a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE),  
112 sendo garantido o sigilo, o anonimato e a privacidade e os dados utilizados apenas para a realização dessa  
113 pesquisa.

114            Os diagnósticos citopatológicos foram agrupados de acordo com as seis categorias do Sistema  
115 Bethesda e incluídos para comparação os resultados citopatológicos dos pacientes enquadrados como atípias  
116 de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado, definido como categoria III de  
117 Bethesda.

118            Os casos com repunção foram identificados a partir de consulta aos prontuários dos pacientes ou aos  
119 arquivos de laudos do Serviço de Patologia do HU/UFS. A identificação de novo exame de punção aspirativa  
120 da tireoide em data subsequente ao exame inicial foi caracterizado como repunção. Para fins de avaliação da  
121 frequência das categorias após repetição da punção, foi considerado a última punção diagnóstica. Os critérios  
122 de exclusão foram pacientes sem punção subsequente após o diagnóstico de categoria III.

123            A análise estatística descritiva foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de  
124 tendência central e variabilidade. Todos os cálculos estatísticos foram realizados usando o Microsoft Excel  
125 2010 (Microsoft Corporation, Seattle, WA, Estados Unidos).

## 126 **RESULTADOS**

127           Foram identificados 88 (6,57%) pacientes classificados como categoria III de Bethesda, dos quais 85  
128 (96,59%) eram do sexo feminino e 3 (3,41%) do sexo masculino, com média de idade de 51,91±13,12 anos.  
129 Destes, 30 (34,09%) foram submetidos a repunção, sendo 27 do sexo feminino (90%) e 3 (10%) do sexo  
130 masculino. Dois pacientes repuncionados apresentavam 2 nódulos categoria III, completando um total de 32  
131 nódulos Bethesda III na amostra.

132           A frequência das categorias após repetição da punção está representada na Tabela 1, em que houve  
133 predomínio da Categoria Bethesda II quando comparado as demais categorias.

134           Seis pacientes foram submetidos a mais de uma repunção, dos quais 3 (três) pacientes apresentaram  
135 diagnóstico conclusivo de benignidade na primeira repunção e 2 (dois) pacientes apresentaram diagnóstico  
136 conclusivo de benignidade na segunda e terceira repunção, respectivamente. Um paciente persistiu como  
137 categoria III após segunda repunção.

138

## 139 **DISCUSSÃO**

140           O presente estudo identificou uma frequência de 6,57% de punções aspirativas por agulha fina da  
141 tireoide classificadas como categoria III. Conforme previsto pelo sistema Bethesda, a categoria III deve ser  
142 utilizada em último recurso, limitando-se a 7% das punções (8). Entretanto, estudo realizado por Dincer et al.  
143 (2012) aponta que na literatura essa frequência varia entre 2-18% (10).

144           Dentre os fatores de risco relacionados ao surgimento de nódulos tireoidianos estão o sexo feminino e  
145 idade superior a 40 anos (11). Em nossa amostra houve predomínio do sexo feminino com média de idade de  
146 51,91 anos.

147           De acordo com Ceratti et al. (2012), não há consenso relacionado ao número de punções necessárias  
148 para um diagnóstico conclusivo. Neste mesmo estudo, a primeira, segunda e terceira punção obtiveram  
149 resultado conclusivo em 78,7%, 81,6% e 78,1% dos casos, respectivamente. Com relação a chance de um  
150 resultado conclusivo a cada repetição de punção, observou-se que 89,5% dos pacientes apresentaram pelo  
151 menos um resultado conclusivo na segunda punção, e 90% dos pacientes apresentaram pelo menos um

152 resultado conclusivo na terceira punção. A segunda punção aumentou a chance de um resultado conclusivo em  
153 10,8%, porém a terceira punção aumentou em apenas 1,1%, o que demonstra que duas punções foram  
154 suficientes na maioria dos casos (9).

155 Dos nódulos categoria III de Bethesda, 50% foram diagnosticados com citologia benigna após  
156 repunção, o que é consistente com estudo realizado por Graciano et al. (2014), no qual 43,5% dos pacientes  
157 categoria III foram considerados benignos após repunção. Isso sinaliza que a repetição da punção é válida em  
158 casos de citologia insatisfatória ou indeterminada, pois auxilia diretamente na decisão entre uma conduta  
159 conservadora ou abordagem cirúrgica (12).

160 Em estudo realizado por Yoo et al. (2015), 27,6% dos nódulos categorizados como Bethesda III na  
161 primeira punção persistiram nessa categoria em punção subsequente. Observou-se também que nódulos com  
162 esta evolução repercutem na ansiedade do paciente, aumenta o custo e atrasa o diagnóstico conclusivo (13).  
163 Em nosso estudo, foi detectado uma taxa inferior de 15,6%. Ainda não há consenso ou recomendação  
164 específica para nódulos com esse comportamento, o que indica a necessidade de novos estudos (13).

165 O risco de malignidade das atipias de significado indeterminado é difícil de estimar, pois a maioria  
166 dos casos seguem conduta expectante. O Sistema Bethesda prevê um risco de malignidade em torno de 5-15%.  
167 (8). Em nosso estudo, 9,4% dos nódulos categoria III foram caracterizados como suspeitos para malignidade  
168 (Categoria V) após repunção. Por outro lado, estudo conduzido por Vázquez et al. (2015) encontrou em sua  
169 amostra taxa de malignidade para nódulos Bethesda III entre 42,9% e 48%, muito superior às reportadas pelo  
170 *National Cancer Institute* (NCI) e aos encontrados em nossa amostra, o que demonstra que o risco de  
171 malignidade para a categoria III varia entre os estudos, persistindo como fonte de controvérsias sobre  
172 seguimento adequado (14).

173 Estima-se que 60% de todas as punções são consideradas benignas, enquanto 10% apresentam critérios  
174 de malignidade e 30% não podem ser classificadas apenas por critérios citológicos. Destes, a categoria III  
175 ocupa a maior parte dos casos indeterminados (7).

176 Portanto, a repunção de nódulos da tireoide categoria III permitiu o diagnóstico definitivo na maioria  
177 dos pacientes na amostra estudada, e 50% destes casos apresentaram diagnóstico benigno (Categoria II) na

178 repunção. Estes dados corroboram conduta conservadora em nódulos Bethesda III e desfavorecem a cirurgia  
 179 imediata após este diagnóstico.

180

181 **TABELAS**

182 Tabela 1 – Frequência das categorias de Bethesda após repetição da PAAF. Hospital da Universidade Federal  
 183 de Sergipe (SE) 2011-2017.

<b>Categoria</b>	<b>FA</b>	<b>FR</b>
<b>I</b>	7	21,9%
<b>II</b>	16	50%
<b>III</b>	5	15,6%
<b>IV</b>	1	3,1%
<b>V</b>	3	9,4%
<b>VI</b>	0	0%

184 FA= Frequência absoluta

185 FR= Frequência relativa

186

187 **DECLARAÇÃO DE FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE**

188 O presente estudo não teve fontes de financiamento. Declaramos não haver conflitos de interesse.

189

190

191

192

193

194

195

196

197 **REFERÊNCIAS**

- 198 1. Corino M, Faure E, Sala M, Deutsch S, Abalovich M, Alcaraz G et al. Programa nacional de bocio  
199 nodular (PRONBONO) Estudio multicéntrico de bocio nodular único palpable. RAEM.  
200 2011;48(3):149-157.
- 201 2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. 2015 American  
202 Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and  
203 Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid  
204 Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- 205 3. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clinical Diabetes and*  
206 *Endocrinology*. 2016;2(17):1-10.
- 207 4. Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- 208 5. Ho AS, Sarti EE, Jain KS, Wang H, Nixon IJ, Shaha AR et al. Malignancy Rate in Thyroid Nodules  
209 Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014;24(5):832-829.
- 210 6. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ et al. Nódulo tireoidiano e  
211 câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*.  
212 2013;57(4):240-264.
- 213 7. Mosca L, Silva LFF, Carneiro PC, Chacon DA, Araujo-Neto VJF, Araujo-Filho VJF et al. Malignancy  
214 rates for Bethesda III subcategories in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB). *Clinics*.  
215 2018;73(e370):1-5.
- 216 8. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*.  
217 2009;132(5):658-665.
- 218 9. Ceratti S, Giannini P, Souza RAS, Junior OFR. Punção aspirativa com agulha fina guiada pelo  
219 ultrassom em nódulos de tireoide: avaliação do número ideal de punções. *Radiol Bras*.  
220 2012;45(3):145-148.
- 221 10. Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B et al. Follow-up of atypia and follicular  
222 lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*.  
223 2012;24(6): 385-390.
- 224 11. Sales P, Halpern A, Cercato C. *O essencial em Endocrinologia*. Rio de Janeiro: Roca; 2016.

- 225 12. Graciano AJ, Chone CT, Fischer CA, Bublitz GS, Peixoto AJA. Repeated fine-needle aspiration  
226 cytology for the diagnosis and follow-up of thyroid nodules. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(5):  
227 422-427.
- 228 13. Yoo MR, Gweon HM, Park AY, Cho KE, Kim JA, Youk JH et al. Repeat Diagnoses of Bethesda  
229 Category III Thyroid Nodules: What To Do Next?. *Plos One.* 2015;10(6):1-10.
- 230 14. Vázquez YL, Álvarez MP, Fraile PSM, Pérez MB. Risk of malignancy in thyroid nodules with atypia  
231 of undetermined significance. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:507-510.

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247