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

LARISSA FRANCELINA SILVA

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

Aracaju/SE

2018

LARISSA FRANCELINA SILVA

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe – UFS, para encerramento do componente curricular e obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof[a.] Dra. Karla Freire Rezende

Coorientadora: Nathalie Oliveira de Santana

Aracaju/SE

2018

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe – UFS, para encerramento do componente curricular e obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Autora: Larissa Francelina Silva

Orientadora: Prof[a] Dra. Karla Freire Rezende

Aracaju/SE

2018

LARISSA FRANCELINA SILVA

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Sergipe – UFS, para encerramento do componente curricular e obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof[a]. Dra. Karla Freire Rezende

Coorientadora: Nathalie Oliveira de Santana

Aprovada em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

_____Nota_____

1º Examinador

_____Nota_____

2º Examinador

_____Nota_____

3º Examinador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu maravilhoso Deus por me conceder coragem, determinação e foco, ao longo desses seis anos de caminhada. Sem a Tua direção e sabedoria seria impossível a realização desse sonho! Obrigada, meu Pai!

Aos meus amados pais, Edson e Maria Luiza, serei sempre grata pelo amor incondicional e por toda dedicação. Vocês que fizeram infinitas renúncias em prol da realização das minhas vitórias, sabem o tamanho da alegria e gratidão que sentimos com este momento. Obrigada por tudo, amo muito vocês!

À professora Dra. Karla Freire Rezende, agradeço pela orientação na realização deste trabalho. Obrigada por ser minha inspiração como profissional e ser humano, assim como, agradeço por ter confiado em mim a realização deste trabalho!

À querida Dra. Nathalie Oliveira de Santana, uma profissional de excelente competência, sou grata por toda colaboração e empenho que teve, junto comigo, na execução deste trabalho. Sua orientação, dedicação e conselhos foram fundamentais!

À minha colega Marcelle Freire, agradeço pela ajuda na análise estatística do trabalho.

A equipe do Núcleo de Endocrinologia e Diabetes (NED) foi fundamental na realização deste trabalho.

Aos meus amigos de curso, em especial meu grupo de internato, muito obrigada por toda nossa convivência, com certeza, vocês fazem parte disso! Pois, afinal de contas, um sonho que se sonha junto vira realidade!

“Este é o dia em que o Senhor agiu;
alegremo-nos e exultemos neste dia.”
(Salmos 118:24)

LISTA DE TABELAS

TABELAS

Tabela 1. Classificação Etiológica dos Nódulos Tireoidianos – página 19

Tabela 2. Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hipercaptante ou puramente cístico) – página 22

Tabela 3. Classificação de Bethesda e categoria diagnóstica, associada a risco de malignidade – página 24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE - Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos

AET - Associação Europeia de Tireoide

Anti-TPO - Anti-Tireoperoxidase

ATA - Associação Americana de Tireoide

BMNT - Bócio Multinodular Tóxico

CMT – Carcinoma Medular de Tireoide

EGF - Fator de Crescimento Epidérmico

IGF-I - Fator de crescimento semelhante à insulina

L-T4 – Levotiroxina

NEM 2A – Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A

NEM 2B - Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAAF - Punção Aspirativa com Agulha Fina

PET *scan* - Tomografia com Emissão de Pósitrons

TC - Tomografia Computadorizada

TSH - Hormônio Tireoestimulante

T3 - Tri-iodotironina

T4 – Tiroxina

US - Ultrassonografia

VHS - Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

REVISÃO DE LITERATURA 9
1. CONCEITO E FISIOPATOLOGIA 9
2. EPIDEMIOLOGIA 9
3. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA 10
   3.1 Bócios Adenomatosos (lesões hiperplásicas) 10
   3.2 Adenomas Foliculares 11
   3.3 Lesões císticas 12
   3.4 Tireoidites 13
   3.5 Lesões malignas da tireoide 16
4. DIAGNÓSTICO 20
5. TRATAMENTO 24
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 26

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 34

ARTIGO ORIGINAL 42
1. INTRODUÇÃO 45
2. MATERIAIS E MÉTODOS 46
3. RESULTADOS 47
4. DISCUSSÃO 48
5. TABELAS 51
6. AGRADECIMENTOS 54
7. DECLARAÇÃO DE FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE 54
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 55

ANEXO

REVISÃO DE LITERATURA

1. CONCEITO E FISIOPATOLOGIA

Os nódulos tireoidianos se originam do crescimento excessivo e transformação estrutural e/ou funcional de uma ou várias áreas tireoidianas (GRAF, 2004). São encontrados frequentemente na prática clínica e representam a principal manifestação clínica de uma série de doenças tireoidianas (MAIA *et al.*, 2007). A etiologia dos nódulos tireoidianos é multifatorial, compreendendo um espectro que vai desde um pequeno nódulo, achado de forma incidental, até um grande bócio multinodular intratorácico (HEGEDUS *et al.*, 2003). Em qualquer população, a doença nodular da tireoide é o resultado da interação da susceptibilidade genética com os fatores ambientais, como ingesta de iodo e tabagismo (GRAF, 2004).

O mecanismo de formação dos nódulos tireoidianos é pouco entendido. Embora o hormônio tireotrófico (TSH) seja o principal estimulador da célula folicular normal, seu papel como fator de crescimento na doença nodular é controverso. Outros fatores de crescimento, tais como fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), atuam diretamente nas células foliculares, porém a relação entre esses fatores e o TSH é complexa e ainda pouco compreendida. Tais fatores poderiam também causar mutações responsáveis pelo surgimento da doença nodular tireoidiana (VILAR, 2013; MEYER e MAIA, 2009).

2. EPIDEMIOLOGIA

Os nódulos tireoidianos são um achado clínico comum, cuja prevalência estimada baseada na palpação varia de 3 a 7% (VILAR, 2013), podendo chegar a 67% dos casos, quando considerados achados acidentais em estudos ultrassonográficos (SILVA *et al.*, 2011). Além disso, em 20 a 48% dos pacientes com um nódulo tireoidiano palpável, são encontrados outros nódulos na investigação com ultrassonografia. Os nódulos tireoidianos são mais comuns em pessoas idosas, em mulheres, em indivíduos com deficiência de iodo e naqueles com história de exposição à radiação (VILAR, 2013).

A incidência atual do câncer de tireoide é próxima a 24 casos por 100.000 habitantes, mas essa taxa vem aumentando nos últimos anos, já sendo a quarta neoplasia maligna mais

frequente nas mulheres brasileiras. Esse incremento se deve principalmente ao aumento dos diagnósticos de pequenos carcinomas papilíferos (ROSÁRIO *et al*., 2013).

A grande importância no manuseio dos nódulos tireoidianos reside no fato de que, apesar de a maioria representar lesões benignas, é necessário descartar a hipótese de câncer da tireoide, que ocorre em 5 a 10% dos casos nos adultos e em até 26% nas crianças. Esse percentual não difere significativamente se a glândula apresentar nódulo único ou múltiplos nódulos (VILAR, 2013). Nos casos malignos, 95% são por carcinomas bem diferenciados de tireoide (ROSÁRIO *et al*., 2013).

3. CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

A classificação dos nódulos tireoidianos ocorre de acordo com suas características macroscópicas, microscópicas e histológicas, dividindo-se em: lesões hiperplásicas (bócio adenomatoso), adenomas, lesões císticas, tireoidites, lesões malignas (carcinomas, linfomas e lesões metastáticas da tireoide) (MAIA e ZANTUT-WITTMANN, 2012).

3.1 Bócios Adenomatosos (lesões hiperplásicas)

O bócio adenomatoso (bócio nodular atóxico ou bócio coloide nodular ou bócio multinodular) é definido como um aumento da glândula tireoide, secundário à proliferação multifocal dos tireócitos, resultando em estruturas foliculares heterogêneas (MEYER e MAYA, 2009). Os nódulos hiperplásicos são característicos de bócios multinodulares e são causados por hiperplasia celular folicular. Em alguns casos, os nódulos hiperplásicos podem crescer e se tornarem autônomos, mesmo na ausência de estímulos externos (MAIA *et al*., 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência do bócio multinodular é dependente do gênero (relação mulher: homem de 5:1) e da ingestão local de iodo (MEYER e MAIA, 2009). A prevalência do bócio é inversamente proporcional à ingestão de iodo da população. Foi demonstrada uma associação inversa entre a excreção urinária de iodo, melhor indicador da ingestão de iodo, e o volume da tireoide. A deficiência crônica de iodo acarreta aumento da secreção endógena de TSH e, consequentemente, estímulo da função e do crescimento em todas as células foliculares da tireoide (MEYER e MAIA, 2009). Além da ingestão de iodo, outros fatores ambientais têm sido propostos como fatores de risco para o desenvolvimento de bócio, tais como o fumo, exposição à radiação, ingestão de certas plantas

contendo substâncias bociogênicas e drogas como o carbonato de lítio (MEYER e MAIA, 2009).

A fisiopatologia do bócio multinodular tóxico (BMNT) é a mesma do bócio multinodular atóxico, porém os mecanismos para o desenvolvimento de autonomia e consequente hipertireoidismo ainda não estão totalmente esclarecidos. Raramente, um nódulo hiperfuncionante representa uma neoplasia maligna, porém há alguns relatos da concomitância das duas condições na mesma glândula (VILAR, 2013).

O bócio multinodular tóxico é a segunda causa mais comum de hipertireoidismo – precedido pela doença de Graves -, manifestando-se como um ou mais nódulos autônomos hiperfuncionantes. A evolução de um bócio difuso para um bócio multinodular atóxico e deste para um bócio multinodular tóxico é gradual (geralmente muitos anos) e depende, em grande parte, da quantidade diária de iodo ingerida na dieta (SILVA *et al*., 2011). A frequência de progressão para hipertireoidismo, nos casos não tratados, é relatada entre 1 e 5,7% ao ano. Há maior probabilidade de um nódulo se tornar hiperfuncionante em indivíduos com lesões > 3 cm e nos paciente maiores de 60 anos (VILAR, 2013).

3.2 Adenomas Foliculares

Segundo a OMS, adenoma é definido como um tumor encapsulado mostrando diferenciação das células foliculares e sem invasão vascular nem da sua cápsula. Os adenomas são tumores geralmente solitários com cápsula fibrosa bem definida (MACIEL, 1998).

Os adenomas foliculares podem ser subdivididos em: *adenoma macrofolicular* (bócio coloide simples); *adenoma microfolicular* e *adenoma trabecular* – ambos repetem estágios da embriogênese normal da tireoide e *variante de células de Hurthle* (oncocítico) (KUMAR *et al*., 2004; KASPER *et al*., 2006). A menor parte dos adenomas podem ser hiperfuncionantes, produzindo sinais e sintomas de hipertireoidismo (KUMAR *et al*., 2004).

O adenoma tóxico pode se manifestar em qualquer idade, mas em geral acontece em uma faixa etária inferior ao BMNT, tipicamente na terceira ou quarta década de vida, com maior frequência no gênero feminino (VILAR, 2013).

As denominações adenoma tóxico ou doença de Plummer são também utilizadas como sinônimos do bócio uninodular tóxico. A doença caracteriza-se pela presença de hipertireoidismo resultante da produção excessiva de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) por um nódulo tireoidiano, de modo autônomo, ou seja, independentemente do estímulo do TSH e do mecanismo de controle de *feedback* negativo tireoide-hipófise (VILAR, 2013).

O TSH exerce seus efeitos por meio do seu receptor acoplado à proteína G, a qual gera uma cascata de sinalização intracelular, quando ativada. A ativação constitutiva do receptor de TSH causada por mutações somáticas no gene deste receptor se associa a adenomas tireoidianos hiperfuncionantes e a sua prevalência pode chegar a 80%, segundo algumas casuísticas (BEZERRA *et al*., 2005).

3.3 Lesões císticas

Os cistos tireoidianos são lesões da tireoide que apresentam parede delimitada, com conteúdo fluido em seu interior, são mais raros do que os nódulos tireoidianos, mas também podem gerar queixas estéticas e sintomas compressivos. Cistos são lesões benignas, por definição e, após o advento da injeção percutânea de etanol, na maioria dos casos, não requerem tratamento cirúrgico (NEGRO *et al*., 2017).

Os cistos do ducto tireoglosso são as anormalidades congênitas mais comuns do pescoço, constituindo cerca de 70% de todas as massas cervicais em crianças e 7% da população adulta (SUDHARSANAN *et al*., 2017). São lesões resultantes da involução incompleta do ducto tireoglosso, à medida que a glândula tireoide migra do forame *cécum*, na base da língua, para a região da tireoide cervical, durante período embriológico (CHOI, 2017).

A ocorrência de carcinoma em um cisto do ducto tireoglosso é muito rara (menos de 1%), a maioria sendo carcinoma papilífero (TACHAMO, 2017). A malignidade do cisto do ducto tireoglosso, geralmente, ocorre na terceira ou quarta década de vida (SUDHARSANAN *et al*., 2017).

Na investigação diagnóstica, deve-se ter certeza da existência de tireoide tópica. A ultrassonografia é o método utilizado para o diagnóstico, com cerca de 90% de acurácia. Em caso de dúvidas, pode-se utilizar a punção aspirativa para o diagnóstico diferencial, este método propicia o diagnóstico correto em até 96% dos casos. O tratamento de escolha é a remoção do cisto e de todo o trajeto até o forame *cecum*, pela técnica de Sistrunk, que inclui a remoção da porção central do corpo do osso hioide. Sem esta medida, o índice de recorrência é de cerca de 85%. Após a padronização da técnica citada, os índices de recorrência diminuíram para menos de 10% (LEHN *et al*., 2007).

3.4 Tireoidites

As tireoidites representam uma gama de patologias correlatas, caracterizadas por um processo inflamatório da tireoide, que podem levar à disfunção tireoidiana transitória e, mais raramente, à disfunção permanente. As alterações parenquimatosas observadas ao ultrassom, nos casos de tireoidite, podem ser interpretadas como pseudonódulos. De acordo com sua evolução clínica, são classificadas em agudas, subagudas e crônicas (VILAR, 2013).

A tireoidite aguda (tireoidite supurativa aguda ou infecciosa) é uma patologia rara, mas sua prevalência tem aumentado, em decorrência da elevação no número de pacientes imunodeprimidos (VILAR, 2013). Esta baixa incidência deve-se a mecanismos de proteção da tireoide, como amplo suprimento sanguíneo e linfático, proteção anatômica exercida por sua cápsula e alta concentração de iodo no parênquima tireoidiano (TORRES *et al*., 2008). Em crianças e adultos jovens, a causa mais comum é a presença do seio piriforme, um remanescente da quarta bolsa branquial, que conecta a orofaringe com a tireoide, localizado predominantemente do lado esquerdo. Portanto, as principais fontes de infecção são anomalias congênitas, como persistência do ducto tireoglosso e fístula do seio piriforme (KASPER *et al*., 2006; TORRES *et al*., 2008). No indivíduo idoso, os fatores de risco incluem bócio de longa duração e degeneração em câncer de tireoide (KASPER *et al*., 2006).

As manifestações clínicas mais comuns são dor na região cervical anterior, aumento de volume da tireoide, podendo estar acompanhado de febre e sinais de compressão local (TORRES *et al*., 2008). O diagnóstico é sugerido por métodos de imagem que incluem ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada (TC). À US, observam-se edema unilobular e/ou formação de abscesso, já a TC é particularmente importante para avaliação das estruturas vizinhas (PAES *et al*., 2010). O diagnóstico da tireoidite aguda é confirmado por punção aspirativa com agulha fina (PAAF), o material retirado é submetido à bacterioscopia e cultura, onde é encontrado um infiltrado de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos, o qual pode vir associado à franca necrose tireoidiana e formação de abscesso (VILAR, 2013).

Os agentes etiológicos mais frequentemente vinculados à tireoidite aguda são as bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae*. Entretanto, os bacilos Gram-negativos, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans*, *Salmonella* spp., *Mycobacterium tuberculosis* e fungos também foram identificados como agentes causais, particularmente, em indivíduos portadores de

imunodeficiência (FONSECA *et al*., 2012). A terapêutica antimicrobiana apropriada dependerá da etiologia microbiológica de cada caso. O tratamento cirúrgico pode variar desde a drenagem até raros casos de tireoidectomia parcial ou total. As fístulas do seio piriforme devem ser removidas para prevenir recorrências da doença (SAI PRASAD *et al*., 2007).

As tireoidites subagudas subdividem-se em: tireoidite granulomatosa subaguda, que caracteristicamente é dolorosa, tireoidite linfocítica subaguda, que é indolor, e tireoidite pós-parto (VILAR, 2013).

A tireoidite granulomatosa subaguda, também chamada de tireoidite de De Quervain, tireoidite granulomatosa ou tireoidite viral (KASPER *et al*., 2006) é um processo inflamatório autolimitado que constitui a causa mais comum de dor cervical de origem tireoidiana. É diagnosticada em até 5% dos pacientes com doença tireoidiana clínica. Pode ocorrer em qualquer idade, mas acomete principalmente indivíduos entre a terceira e a quinta década de vida. Apenas 9% dos casos surgem antes dos 30 anos e crianças raramente são acometidas. A incidência é cinco vezes maior no sexo feminino. Frequentemente, ela surge após infecção aguda do trato respiratório superior e sua incidência é maior no verão, correlacionando-se com o pico de incidência do enterovírus (VILAR, 2013).

A tireoidite granulomatosa subaguda se manifesta como um leve aumento da tireoide, além de sintomas como fortes dores e disfagia (BURMAN, 2007). Caracteristicamente, a evolução da tireoidite granulomatosa subaguda consiste em quatro fases: (1) fase dolorosa aguda inicial com tireotoxicose, (2) eutireoidismo, (3) hipotireoidismo e (4) eutireoidismo. Entretanto, nem todos os pacientes seguem essa evolução, e alguns deles podem cursar apenas com um leve hipertireoidismo, seguido de recuperação funcional da glândula. Além disso, as fases de hiper ou hipotireoidismo podem passar despercebidas ou ter uma duração menor, nos casos menos graves (VILAR, 2013).

Na ultrassonografia, observam-se áreas hipoecoicas irregulares e mal delimitadas localizadas nas regiões subcapsulares. O mapeamento com Doppler colorido mostra vascularização normal ou reduzida, devido ao edema do parênquima (VILAR, 2013). Na tireoidite granulomatosa subaguda, é característico o aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e diminuição da captação tireoidiana do iodo radioativo. O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com doença de Graves e tireoidite linfocítica subaguda (RAMÍREZ *et al*., 2014).

O tratamento da tireoidite granulomatosa subaguda visa, sobretudo, o alívio do quadro doloroso. Quando necessário, devem-se controlar os sintomas de tireotoxicose e tratar o hipotireoidismo (VILAR, 2013).

A tireoidite linfocítica subaguda é observada em pacientes com doença tireoidiana autoimune subjacente. Apresenta evolução clínica semelhante à da tireoide subaguda, exceto que há pouca ou nenhuma queixa dolorosa (KASPER *et al*., 2006).

O quadro clínico da tireoidite linfocítica subaguda é extremamente variável. A exemplo da tireoidite granulomatosa subaguda, a tireoidite linfocítica subaguda também pode cursar com quatro fases: hipertireoidismo inicial, seguido de eutireoidismo, hipotireoidismo e, finalmente, recuperação funcional da glândula. Em virtude do caráter transitório da doença e indolor, a terapêutica da tireoidite subaguda linfocítica é voltada para o controle dos sintomas de tireotoxicose ou tratamento do hipotireoidismo (VILAR, 2013).

As tireoidites crônicas subdividem-se em tireoidite de Hashimoto, de origem autoimune, e a rara tireoidite de Riedel, sem etiologia definida (VILAR, 2013).

A tireoidite de Hashimoto, também chamada de tireoidite linfocítica crônica (CHENG *et al*., 2016), é a principal causa de tireoidite autoimune, além de ser a doença autoimune mais prevalente e a segunda causa mais comum de hipotireoidismo, atrás da insuficiência de iodo. A prevalência entre mulheres é estimada em torno de 2% da população feminina, enquanto nos homens é de apenas 0,2% (SANTORO *et al*., 2017). As doenças da tireoide podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais comuns entre a terceira e a quinta década de vida (MINCER, 2017).

Estudos dinamarqueses demonstraram taxas de concordância da tireoidite autoimune de 55% em gêmeos monozigóticos, em comparação com apenas 3% em gêmeos dizigóticos. Esses dados sugerem que 79% da predisposição se deve a fatores genéticos, alocando 21% para influências ambientais e hormônios sexuais (MINCER, 2017).

A tireoidite autoimune se caracteriza à histopatologia por fibrose, infiltração linfoplasmocítica e degeneração de células foliculares, enquanto clinicamente apresenta rápida progressão para hipotireoidismo e hipoecogenicidade difusa ao ultrassom (YOO e CHUNG, 2016). A evolução clínica pode ser dividida em três fases: inicialmente, o paciente apresenta tireotoxicose transitória. Posteriormente, como resultado da destruição irreversível das células foliculares, hipotireoidismo subclínico e clínico surgem gradualmente (CHENG *et al*., 2016).

O diagnóstico da tireoidite de Hashimoto é baseado em sintomas clínicos correlacionados com resultados laboratoriais de TSH elevado, com níveis de T4 normais a baixos. É interessante notar que, no entanto, não está claro o papel do anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) como agente causal na patogênese da tireoidite autoimune. Os anticorpos anti-TPO podem fixar-se ao complemento e, *in vitro*, ligarem-se às células

foliculares, causando sua destruição. No entanto, em estudos humanos, não foi observada correlação entre a gravidade da doença e o nível sérico de anticorpos anti-TPO. Por outro lado, sabe-se que a presença de anticorpos anti-TPO no soro é um marcador da tireoidite autoimune e se correlaciona com a sua fase ativa (MINCER, 2017).

Existe associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinomas tireoidianos – papilífero ou folicular - (VILAR, 2013) -, e a doença autoimune pode constituir um fator de risco para malignidade. Há uma série de estudos de pacientes adultos com tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero de tireoide, mas, há um número limitado de dados que demonstram a coexistência dessas duas doenças em pacientes pediátricos (BOI *et al*., 2017). Nessa situação, tais carcinomas parecem ser menos agressivos e ter melhor prognóstico (VILAR, 2013).

Vários pacientes com tireoidite de Hashimoto não requerem tratamento, uma vez que frequentemente são assintomáticos e têm bócio de pequeno volume. A reposição com levotiroxina (L-T4) está indicada para hipotireoidismo manifesto e hipotireoidismo subclínico (TSH elevado, com T3 e T4 normais), com aumento de anticorpos tireoidianos, a fim de normalizar o TSH (VALENTE e VALENTE, 2009).

A dose de LT-4 deve ser suficiente para reduzir o TSH para níveis entre 0,5 e 2,5 mcUI/ Ml ou dentro do limite da normalidade da metodologia utilizada. Uma vez iniciada, a reposição de L-T4, em geral, se faz necessária indefinidamente (VILAR, 2013).

A tireoidite de Riedel é um distúrbio raro, que ocorre tipicamente em mulheres de meia idade. Manifesta-se na forma de bócio indolor e insidioso, com sintomas locais causados por compressão do esôfago, da traqueia, das veias do pescoço ou dos nervos laríngeos recorrentes. A fibrose densa desorganiza a arquitetura normal da glândula e pode estender-se fora da cápsula tireóidea. Apesar dessas extensas alterações histológicas, é incomum a ocorrência de disfunção tireóidea. O bócio é duro, indolor, frequentemente assimétrico e fixo, levando à suspeita de câncer. O tratamento visa o alívio cirúrgico dos sintomas compressivos (KASPER *et al*., 2006).

3.5 Lesões malignas da tireoide

O carcinoma de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, apesar de ser considerado um câncer raro (GOLBERT *et al*., 2005; PACINI *et al*., 2003). Os tumores malignos derivados do epitélio folicular são classificados de acordo com suas características histológicas (KASPER *et al*., 2006).

As neoplasias malignas tireoidianas podem se originar a partir de três diferentes tipos de células: as foliculares, as parafoliculares e as não tireoidianas. Os tumores malignos da tireoide apresentam evolução clínica bastante variável (VILAR, 2013). Os carcinomas de tireoide bem diferenciados (mais de 90%) são subdivididos em dois grupos: os papilíferos e os foliculares, os quais são associados, geralmente, a um bom prognóstico (MAIA e ZANTUT-WITTMANN, 2012). São denominados diferenciados por manterem semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal, tendo sua origem nas células foliculares da tireoide (NOBREGA, 2008).

Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos constituem menos de 5% dos carcinomas tireoidianos. Por outro lado, os carcinomas medulares de tireoide (CMT) são derivados das células parafoliculares, produtoras de calcitonina, e representam cerca de 5% dos carcinomas tireoidianos, e podem ser esporádicos ou, menos comumente, familiares. Dentre os tumores malignos originários de células não tireoidianas, destacam-se os linfomas, os carcinossarcomas, as lesões metastáticas, os teratomas e os hemangioendoteliomas (VILAR, 2013).

O carcinoma papilífero de tireoide representa o tipo mais comum de malignidade da tireoide com um prognóstico, geralmente, melhor do que os outros carcinomas (MONAPPA e KUDVA, 2017). Constitui-se em uma lesão de crescimento lento que se propaga através da cápsula tireoidiana aos linfáticos intraglandulares, evoluindo do foco inicial para as outras partes da tireoide e linfonodos cervicais, portanto, a disseminação hematogênica é incomum. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém predomina em indivíduos mais jovens (30-40 anos). O prognóstico depende da idade do paciente, do envolvimento linfonodal e da presença de metástases à distância. Seu aparecimento está relacionado a áreas geográficas ricas em iodo (RAMÍREZ *et al*., 2014).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método bem aceito para diagnóstico, com uma precisão estimada de aproximadamente 94% (MONAPPA e KUDVA, 2017).

O carcinoma folicular de tireoide representa, aproximadamente, 10% de todos os carcinomas tireoidianos (VILAR, 2013). É mais comum em regiões com dietas insuficientes em iodo e apresenta disseminação hematogênica, resultando em metástases ósseas, pulmonares e no sistema nervoso central. As taxas de mortalidade são maiores do que o carcinoma papilífero, em parte deve-se a maior parte dos pacientes apresentarem a doença no estadio IV (KASPER *et al*., 2006). Os carcinomas diferenciados estão entre as neoplasias malignas com maior índice de cura. Em 10 anos, a taxa de sobrevida para os carcinomas papilífero e folicular é de 93% e 85%, respectivamente (NOBREGA, 2008).

O carcinoma anaplásico é altamente agressivo, apresenta proliferação muito rápida, resistência a apoptose e invasão rápida a estruturas adjacentes, com metastização generalizada. As metástases cervicais estão presentes, na maioria dos casos, no diagnóstico. A invasão traqueal está presente em 25% dos pacientes e as metástases pulmonares encontram-se em metade dos pacientes, no momento do diagnóstico (MARTINS *et al*., 2004). Cerca de 80% dos carcinomas anaplásicos de tireoide possuem mutações no gene supressor p53 e como não está presente no componente diferenciado, sugere que estas mutações ocorram após o desenvolvimento do tumor original e possam ter um papel importante na desdiferenciação (PORTELLA *et al*., 2002; YANG *et al*., 2003; AIN, 2000).

O carcinoma medular de tireoide, tumor neuroendócrino, representa 5% dos tumores malignos tireoidianos (ROSÁRIO *et al*., 2007). Cerca de 75% dos carcinomas medulares de tireoide são de origem esporádica, enquanto 25% fazem parte de doenças familiares transmitidas de modo autossômico dominante, onde, geralmente, está associado a outras patologias, como parte das neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2A e 2B (NEM 2A e NEM 2B) (VILAR, 2013; EZABELLA *et al*., 1998). Os pacientes com CMT, seja da forma esporádica ou familiar, apresentam-se geralmente com um nódulo palpável, duro, localizado nos dois terços superiores da tireoide, onde estão a maior quantidade de células parafoliculares. Metástases linfonodais ocorrem em 50% dos pacientes ao diagnóstico e podem ser o primeiro achado no exame físico. Metástases para o fígado, pulmão e ossos são observadas em 20% dos pacientes ao diagnóstico (VILAR, 2013).

Os linfomas de tireoide são tumores raros, correspondem a cerca de 1% dos tumores tireoidianos, apresentam pico de incidência na sexta década de vida e, habitualmente, ocorre em mulheres com tireoidite de Hashimoto e, na maioria das vezes, é do tipo não-Hodgkin (VILAR, 2013; BELINO *et al*., 2010). Clinicamente, o linfoma se apresenta como uma massa cervical de crescimento rápido em 2 a 3 meses, associada a sintomas obstrutivos como disfagia, dispneia e rouquidão. No entanto, nos tumores menos agressivos, pode haver uma história de crescimento tumoral mais prolongada, de meses a anos (SAMMAN e ORDOÑEZ, 1990).

O diagnóstico do linfoma se baseia na citologia aspirativa com agulha fina e o diagnóstico diferencial, que deve ser feito com tireoidite linfocítica, pode ser difícil, sendo necessário o uso de técnicas de biologia molecular (BELINO *et al*., 2010).

Apesar de a tireoide ter um suprimento sanguíneo intenso, metástases para essa glândula não são frequentes. As neoplasias mais comumente envolvidas são melanoma, câncer de mama, carcinoma renal, câncer de pulmão e cânceres de cabeça e pescoço. Ocasionalmente, o

aspecto citológico das metástases pode mimetizar o do câncer tireoidiano primário, sendo a imuno-histoquímica importante nessa distinção (VILAR, 2013).

Tabela 1 – Classificação Etiológica dos Nódulos Tireoidianos.

Classificação	Subtipos
Lesões Hiperplásicas	• Bócio adenomatoso
Adenomas	• Macrofolicular (coloide simples) • Microfolicular (fetal) • Trabecular • Variante de células de Hürthle (oncocítico) • Adenoma atípico
Lesões Císticas	• Cisto simples
Tireoidites (pseudonódulos)	• Tireoidite aguda • Tireoidite subaguda • Tireoidite granulomatosa subaguda • Tireoidite linfocítica subaguda • Tireoidites crônicas (tireoidite de Hashimoto e tireoidite de Riedel)
Lesões Malignas	• Carcinoma Papilífero • Carcinoma Folicular • Carcinoma Medular • Carcinoma Anaplásico • Linfoma • Lesões metastáticas (pele, mama, rim e pulmão)

Fonte: Harrison Medicina Interna, v.2. 16ª. Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

4. DIAGNÓSTICO

Os nódulos tireoidianos mostram-se, em geral, de evolução insidiosa e assintomática, sendo frequentemente descobertos em exame clínico de rotina, ou acidentalmente, em avaliações por imagens da região cervical anterior, caracterizando os chamados incidentalomas tireoidianos (<1 cm) (VILAR, 2013).

Diante de um paciente com nódulo tireoidiano, anamnese e exame físico detalhados devem ser obtidos, visando, principalmente, a definição das características do nódulo e a avaliação da presença de adenomegalia cervical (ROSÁRIO *et al*., 2013; MAIA *et al*., 2007). Apesar de o exame clínico, na maioria das vezes, não ser sensível nem específico, existem alguns dados que se associam a um maior risco de malignidade do nódulo, tais como: gênero masculino, idade < 20 anos ou > 70 anos, história de exposição à radiação ionizante, história familiar de câncer de tireoide, dentre outros (ROSÁRIO *et al*., 2013). O risco de câncer é semelhante em pacientes com nódulos palpáveis ou incidentalmente detectados por métodos diagnósticos por imagem, os chamados incidentalomas (PAPINI *et al*., 2002).

Os nódulos são, muitas vezes, descobertos pelo paciente como um nódulo visível, ou incidentalmente, durante um exame físico. Apesar de a palpação ser o principal componente do exame físico da tireoide, esta, pode ser insensível e imprecisa, a depender da habilidade do examinador (WELKER e ORLOV, 2003). Há substancial variação entre os profissionais na avaliação dos nódulos tireoidianos, uma descoberta que pode explicar o número crescente de especialistas em tireoide usando imagens como parte da avaliação (HEGEDUS, 2004).

Como a avaliação clínica nem sempre é sensível para detectar uma disfunção tireoidiana, principalmente no idoso, a dosagem de TSH deve ser solicitada (MAIA *et al*., 2007). Se a concentração de TSH estiver baixa, a concentração de T4 e T3 deverá ser solicitada para pesquisa de hipertireoidismo, observando sempre que diversas situações ou drogas podem levar à supressão dos níveis de TSH (MACIEL *et al*., 2005). Se for detectada hiperfunção, mesmo subclínica, a cintilografia da tireoide, preferencialmente com iodo radioativo, está indicada para determinar se o nódulo é hipercaptante (quente) (ROSÁRIO *et al*., 2013). Aproximadamente 10% dos pacientes com nódulos solitários apresentam TSH suprimido e nódulo hiperfuncionante. Nestes casos, não é necessária a realização da PAAF, pois esses nódulos quentes raramente são malignos (WONG e WHEELER, 2000).

Se a concentração do TSH estiver elevada, a dosagem do anticorpo anti-TPO e T4 livre deve ser realizada para confirmar a hipótese de tireoidite de Hashimoto (HEGEDUS, 2004). Caso haja um nódulo bem definido à ultrassonografia, a PAAF deve ser realizada de acordo

com os critérios discutidos à frente, para afastar a coexistência de um câncer diferenciado de tireoide ou mesmo de um linfoma, que, apesar de ser raro e representar menos de 5% das neoplasias malignas da tireoide, é frequentemente associado a tireoidites (PASIEKA, 2000).

A elevação da calcitonina é o achado mais característico do carcinoma medular da tireoide (CMT). A mensuração de rotina da calcitonina sérica em todos os pacientes com nódulos tireoidianos não selecionados ainda é motivo de debate, principalmente devido à raridade do CMT e possibilidade de dosagens falso-positivas (VILAR, 2013). Atualmente, a diretriz brasileira não recomenda a dosagem de calcitonina na avaliação de nódulos tireoidianos, exceto se história familiar de CMT ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (ROSÁRIO *et al*., 2013).

A US é um excelente método para a detecção de nódulos tireoidianos, com sensibilidade de aproximadamente 95%, superior a outros métodos de imagem mais sofisticados, como a TC e a ressonância magnética (ROSÁRIO *et al*., 2013). Além disso, não raramente, modifica a conduta clínica baseada apenas no exame da palpação tireoidiana (VILAR, 2013). Portanto, a US apresenta as seguintes vantagens: permite avaliação do tamanho do nódulo ou do bócio, localização e características sugestivas de malignidades, detecção de nódulos não palpáveis e guia a PAAF, além de ser um método livre de radiação (MAIA e WITTMANN, 2012; GRAF, 2004).

Há características ultrassonográficas associadas a maior risco de malignidade, como hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, aumento do fluxo intranodular visualizado pelo Doppler, diâmetro anteroposterior maior que o transverso e linfonodos cervicais com características suspeitas, como degeneração cística, formato arredondado e calcificações (HEGEDUS, 2004; ROSÁRIO *et al*., 2013).

A hipoecogenicidade isolada tem valor preditivo positivo para malignidade de 50 a 63%. Os nódulos sólidos isoecoicos, que representam 3 a 25% dos nódulos, são malignos em 7 a 25% dos casos. Já os nódulos sólidos hiperecoicos, que representam 20% das lesões nodulares, são malignos em 1,3 a 4% dos casos. Os carcinomas bem diferenciados totalmente sólidos são hipoecoicos em 55 a 95% dos casos (VILAR, 2013).

A classificação proposta por Chammas *et al*.(2005) separa os nódulos em cinco padrões, de acordo com os achados do Doppler colorido: (1) ausência de vascularização (padrão I); (2) apenas vascularização periférica (padrão II); (3) vascularização periférica maior ou igual à central (padrão III); (4) vascularização central maior do que periférica (padrão IV); e (5) apenas vascularização central (padrão V). Os padrões I e II são característicos das lesões

benignas, enquanto os padrões IV e V têm maior probabilidade de malignidade (VILAR, 2013).

Apesar de as microcalcificações apresentarem especificidade de até 95%, elas podem estar presentes à US em nódulos que representem bócio adenomatoso, tireoidite de Hashimoto e neoplasias benignas (VILAR, 2013). Entretanto, as características ultrassonográficas isoladamente não permitem uma distinção absoluta entre lesões benignas e malignas, logo, devem ser analisadas em conjunto (HEGEDUS, 2004; ROSÁRIO *et al*., 2013).

Nódulos muito volumosos (≥ 4 cm) são considerados preditores independentes para malignidade. Classicamente, nódulos císticos são considerados benignos. Contudo, a presença de nódulos mistos, onde existe vegetação sólida, vascularizada e de localização intracística pode indicar malignidade em cerca de 50% dos casos. Além disso, aproximadamente 25% dos carcinomas papilíferos contêm elementos císticos em seu interior (VILAR, 2013).

Os incidentalomas tireoidianos são nódulos assintomáticos descobertos acidentalmente durante exames de imagem indicados por outras razões (WILHELM, 2014). Estima-se a prevalência desses incidentalomas entre 50 e 67%, sendo a maioria benignos. Eles são principalmente benignos. No entanto, o risco de malignidade pode variar de 10 a 15%, dependendo do método de amostragem e das características dos nódulos (MOIFO *et al*., 2017).

A PAAF é o método mais acurado disponível no momento para distinguir nódulos benignos dos malignos (HEGEDUS, 2004). Apresenta alta sensibilidade (65 a 98%) e especificidade (72 a 100%) (MAIA e WITTMANN, 2012), assim como, taxa média de falso negativo de 1 a 2% e resultados falso-positivos variam de menos de 1 a 7,7%, sendo o carcinoma papilífero o diagnóstico falso-positivo mais comum (VILAR, 2013). Além disso, é um procedimento ambulatorial fácil, de baixo custo e, praticamente, sem risco de complicações sérias (ROSÁRIO *et al*., 2013).

De acordo com o último consenso brasileiro, a PAAF deve ser realizada de acordo com os dados clínicos, tamanho do nódulo e características ultrassonográficas (Tabela 2) (ROSÁRIO *et al*., 2013).

Tabela 2 – Indicações de PAAF em pacientes com nódulo tireoidiano (exceto hiperfuncionantes ou puramente císticos).

Tamanho do nódulo	Indicação de PAAF
< 5mm	Não indicada

≥5 mm	Pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US (considerar seguimento com US na ausência de invasão e de linfonodos suspeitos)
≥10 mm	Nódulo sólido hipoecoico (mesmo sem achados suspeitos ao US)
≥ 15 mm	Nódulo sólido iso- ou hiperecoico
≥ 20 mm	Nódulo complexo ou espongiforme
Nódulo com aparente invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito ao US	PAAF do linfonodo

Fonte: Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro, 2013.

Na literatura, há diferentes recomendações em relação à indicação da PAAF para os incidentalomas: a Associação Americana de Tireoide (ATA) recomenda PAAF apenas para nódulos tireoidianos de alto risco ≥ 1 cm. A Sociedade de Radiologistas em Ultrassonografia considera que não há benefício na indicação de PAAF para incidentalomas, enquanto a Associação Europeia de Tireoide (ETA) recomenda PAAF para nódulos tireoidianos < 1 cm, especialmente na presença de história clínica suspeita (HAUGEN *et al*., 2015; FRATES *et al*., 2005; RUSS *et al*., 2017)

O sistema de classificação Bethesda, criado em 2007, serve para orientar os diagnósticos citopatológicos e consiste em um sistema de classificação de seis categorias associado com maior risco de malignidade, baseado em uma análise de 3207 amostras de PAAF de 2468 pacientes. (MAIA e WITTMANN, 2012; GUO *et al*., 2017). Este sistema de classificação garante a uniformidade no diagnóstico citológico dos nódulos tireoidianos, permitindo assim a conduta mais adequada (GARG *et al*., 2017; MAIA e WITTMANN, 2012).

O sistema Bethesda fornece uma estimativa do risco de câncer em cada uma das seis categorias (CIBAS e ALI, 2009) (Tabela 3). A maioria (60 a 80%) dos resultados das PAAF é classificada como benigna. Quanto ao restante, 10 a 20% são de lesão ou neoplasia folicular; 3,5 a 10% são malignos; 2,5 a 10% são suspeitos; e 10 a 15% são não diagnósticos (VILAR, 2013).

Tabela 3 – Classificação de Bethesda e categoria diagnóstica, associada a risco de malignidade.

Citologia	Risco estimado de malignidade	Categoria diagnóstica
Bethesda I	1–4%	Não diagnóstico/insatisfatório Conteúdo cístico
Bethesda II	0–3%	Benigno Tireoidite linfocítica crônica
Bethesda III	5–15%	Atipia/lesão folicular de significado indeterminado
Bethesda IV	15–30%	Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular Padrão folicular Tumor de células de Hurthle
Bethesda V	60–75%	Suspeito para malignidade
Bethesda VI	97–99%	Maligno

Fonte: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, Vol. 26, Number 1, 2016.

A TC ou ressonância magnética não permitem diferenciar lesões benignas de malignas com o mesmo desempenho da US, e são raramente indicadas na avaliação do nódulo tireoidiano. Porém, esses métodos são úteis na avaliação de bócios mergulhantes com compressão ou de carcinomas invasivos (ROSÁRIO *et al*., 2013).

Embora o FDG [18F]-PET/TC não faça parte da rotina de avaliação dos nódulos, pode ser detectada anormalidade tireoidiana neste exame durante sua realização para outro fim. Esta detecção incidental pode ser encontrada de forma focal ou difusa e pode chegar até 2% dos exames realizados. Caso a captação seja focal, deve-se prosseguir a investigação do nódulo tireoidiano, com US e PAAF para nódulos >1 cm, pois este achado aumenta risco de malignidade em 33%. Já a captação difusa na tireoide sugere tireoidite linfocítica crônica e a principio não requer PAAF ou investigação adicional (HAUGEN *et al*., 2015).

5. TRATAMENTO

A categoria I de Bethesda é representada por amostra inadequada para análise citológica, principalmente, devido a lesões com conteúdo cístico ou muito vascularizada.

Nestes casos, recomenda-se a repetição da PAAF guiada por US. Se a citologia insuficiente persiste, a cirurgia está indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo > 2 cm. Pacientes com nódulo ≤ 2 cm e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica para malignidade devem ser acompanhados (VILAR, 2013; ROSÁRIO *et al*., 2013).

Os pacientes que possuem nódulos com citologia benigna (Bethesda II) devem ser seguidos a intervalos regulares, com realização de ultrassonografias, que podem ser ampliados com o passar do tempo (ROSÁRIO *et al*., 2013; MAIA *et al*., 2007). As diretrizes atuais da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) e da Associação Europeia de Tireoide (AET), são mais favoráveis ao seguimento clínico, com realização de US 6 a 18 meses após a PAAF inicial, repetindo-se o procedimento apenas se o nódulo aumentar em mais de 20% ou caso apareçam características ultrassonográficas indicativas de malignidade (VILAR, 2013).

Se a citologia revela lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (Bethesda III), recomenda- se a repetição da PAAF. Se esse resultado persiste, a conduta se assemelha ao Bethesda I, com indicação cirúrgica nos casos suspeitos e conservadora nos demais (ROSÁRIO *et al*., 2013).

Nos casos com resultado Bethesda IV, não é possível diferenciar benignidade de malignidade por meio da citologia, pois a diferenciação entre adenomas e carcinomas foliculares ou de células de Hürthle somente pode ser realizada por meio da avaliação histopatológica da presença de invasão vascular ou de cápsula. Portanto, nesses casos, há indicação de lobectomia ou tireoidectomia total para fins diagnósticos. Entretanto, algumas diretrizes indicam a realização de cintilografia de tireoide nos casos com citologia Bethesda IV, visto que pode se tratar de adenoma folicular hiperfuncionante, cuja benignidade ficaria clara neste exame e dispensaria a cirurgia (VILAR, 2013).

A cirurgia é sempre recomendada se a citologia for suspeita para malignidade (Bethesda V) ou maligna (Bethesda VI) (ROSÁRIO *et al*., 2013).

Com o uso mais difundido da US e PAAF, o diagnóstico de "incidentalomas" tem aumentado. Os incidentalomas constituem exemplos do termo epidemiológico "*overdiagnosis*", o qual se refere ao crescente número de diagnósticos decorrentes de uma detecção mais efetiva da doença, mas que não teria causado sintomas ou morte, se não fosse detectada (LEE *et al*., 2017; MORRIS *et al*., 2013).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIN, Keneth B. Management of undifferentiated thyroid cancer. **Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2000 Dec;14(4):615-29.

BELINO, Daniela Laserra; SÁ, Érika Bettini de; ANDRETA, Luana Silveira; VIEIRA, Alexandre Eduardo Franzin; QUILICI, Maria Teresa Verrone. Thyroid lymphoma: diagnostic and treatment. **RBM Rev. Bras. Med.**; 67(esp.3), set. 2010.

BEZERRA, Milena Gurgel Teles; LATRONICO, Ana Claudia; FRAGOSO, Maria Candido B. V. Tumores Endócrinos Associados às Mutações das Proteínas Gsδ e Gi2δ. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** vol 49 nº 5 Outubro 2005.

BOI, F.; PANI, F.; MARIOTTI, S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies. **Eur Thyroid J**. 2017 Jul;6(4):178-186.

BRYAN R. H.; ERIK, K. A.; KEITH C. B. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. Volume 26, Number 1, 2016.

BURMAN, K.D.: Subacute granulomatous thyroiditis. **UpToDat**e v 15.3, August 2007.

CHAMMAS, M.C.; GERHARD, R.; OLIVEIRA, I.R.S; WIDMAN, A.; BARROS, N.; DURAZZO, M. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2005; 132(6):874-82.

CHENG, Xiangwen; WEI, Zixiao; ZHANG, Guangde; SHAO, Xin; LI, Bo; GAO, Rui. A systematic review of combinatorial treatment with warming and invigorating drugs and levothyroxine for hypothyroidism caused by Hashimoto disease. **Ann Transl Med**. 2016 Dec;4(23):459.

CHOI, Hyoung In; CHOI, Young Hun; CHEON, Jung-Eun; KIM, Woo Sun; KIM, In-One. Ultrasonographic features differentiating thyroglossal duct cysts from dermoid cysts. **Ultrasonography**. 2017 May 24.

CIBAS, E.S.; ALI, S.Z. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. **Am J Clin Pathol**. 2009 Nov; 132(5): 658-65.

EZABELLA, Marilza C.L.; HAYASHIDA, César Y.; ABELIN, Neusa M.A.; TOLEDO, Sérgio P.A. Carcinoma medular da tireoide. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol.42 no.4 São Paulo Aug. 1998.

FRATES, MC; BENSON, CB; CHARBONEAU, JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. **Radiology** 2005; 237: 794–800

FONSECA, Izabela Fernandes Alves; AVVAD, Cristina Kayat; SANCHEZ, Eduardo Guilherme; HENRIQUES, Jodélia Lima Martins; LEÃO, Lenora M. Camarate S. M. Tireoidite supurativa aguda com múltiplas complicações. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2012; 56/6.

GARG, S; NAIK, L.P.; KOTHARI, K.S.; FERNANDES, G.C.; AGNIHOTRI, M.A.; GOKHALE, J.C. Evaluation of thyroid nodules classified as Bethesda category III on FNAC. **J Cytol**. 2017 Jan-Mar; 34(1): 5-9.

GOLBERT, L.; WAJNER, S.M.; ROCHA, A.P.; MAIA, A.L., GROSS, J.L. Carcinoma diferenciado da tireoide: avaliação inicial e acompanhamento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49: 701-710.

GRAF, Hans. Doença nodular de tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab** [online]. 2004, vol.48, n.1, pp.93-104.

GUO, Aili; KAMINOH, Yuuki; FORWARD, Terra; SCHWARTZ, Frank L.; JENKINSON, Scott. Fine Needle Aspiration of Thyroid Nodules Using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: An Institutional Experience in a Rural Setting. **Int J Endocrinol**. 2017.

HAUGEN, Bryan R.; ALEXANDER, Erik K.; BIBLE, Keith C.; DOHERTY, Gerard M.; MANDEL, Susan J.; NIKIFOROV, Yuri E.; PACINI, Furio; RANDOLPH, Gregory W.; SAWKA, Anna M.; SCHLUMBERGER, Martin; SCHUFF, Kathryn G.; SHERMAN, Steven I.; SOSA, Julie Ann; STEWARD, David L.; TUTTLE, R. Michael; WARTOFSKY, Leonard. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**. Volume 26, Number 1, 2016.

HEGEDUS, L; BONNEMA, S.J.; BENNEDBAEK, F.N. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. **Endocr Ver**, 2003; 24:102-132.

HEGEDUS, Laszlo. The Thyroid Nodule. **The New England Jornal Of Medicine**, 2004.

KASPER, D.L. et al. **Harrison Medicina Interna**, v.2. 16ª. Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. Cap. 320, p.2223,2224,2228.

KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N; **Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 24, p.1126-1127.

LEE, Kang-Lung; CHEN, Tzeng-Ji; WON, Ging-Shing; CHOU, Yi-Hong; CHIOU, Hong-Jen; WANG, Hsin-Kai; LAI, Yi-Chen; LIN, Yung-Hui; WANG, Jane. The use of fine needle aspiration and trends in incidence of thyroid cancer in Taiwan. **Journal of the Chinese Medical Association**, 2017.

LEHN, Carlos N.; CHEDID, Helma M.; CORREA, Luiz A.C., MAGALHÃES, Marcos R.; CURIONI, Otávio A.. Diretriz: Tumores Congênitos do Pescoço. **Rev. Assoc. Med. Bras**. vol.53 no.4 São Paulo July/Aug. 2007.

MACIEL, Léa M. Z. Adenoma tireoideano tóxico: aspectos clínicos e conduta. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol.42 no.4 São Paulo Aug, 1998.

MACIEL, R.M.B.; CHIAMOLERA, M.I; ANDREONI, D.M. Avaliação da função tireoidiana. In: Antunes-Rodrigues JMA, Elias LLK, Castro M (eds). **Neuroendocrinologia Básica e Aplicada**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005. p.262-278.

MAIA, Ana Luiza et al.Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab** [online]. 2007, vol.51, n.5, pp.867-893.

MAIA, Frederico F. R.; ZANTUT-WITTMANN, Denise Engelbrecht. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. **Clinics** [online]. 2012, vol.67, n.8, pp.945-954.

MARTINS, Teresa D.; CARRILHO, Francisco; LEITÃO, Patrícia; LEMOS, Manuel C.; CAMPOS, Maria V., GERALDES, Elizabete, CARVALHEIRO, Manuela. Carcinoma anaplásico da tiroide - Análise Retrospectiva de 12 Casos. **Acta Médica Portuguesa**, 2004.

MEYER, Erika Souza; MAIA, Ana Luiza. Aspectos patogênicos e clínicos do bócio multinodular - Pathogenic and clinical aspects of multinodular goiter. **Rev HCPA**, 2009; 29(3): 246-254.

MINCER, Dana L. Hashimoto Thyroiditis. **Thyroid**, 2017.

MOIFO, Boniface; TAPOUH, Jean Roger Moulion; FOMEKONG, Sylviane Dongmo; DJOMOU, François; WANKIE, Emmanuella Manka. Ultrasonographic prevalence and characteristics of non-palpable thyroid incidentalomas in a hospital-based population in a sub-Saharan country. **BMC Med Imaging**. 2017; 17: 21.

MONAPPA, Vidya; KUDVA, Ranjini . Cytomorphologic Diversity of Papillary Thyroid Carcinoma**. J Cytol**. 2017 Oct-Dec; 34(4):183-187. 2017.

MORRIS, Luc G.T.; SIKORA, Andrew G.; TOSTESON, Tor D.; DAVIES, Louise. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. **Thyroid**, Volume 23, Number 7, 2013.

NEGRO, Roberto; COLOSIMO, Ermenegildo; GRECO, Gabriele. Outcome, Pain Perception, and Health-Related Quality of Life in Patients Submitted to Percutaneous Ethanol Injection for Simple Thyroid Cysts. **Journal of Thyroid Research**, Volume 2017.

NOBREGA, Heloisa Marques Moreira. Estudo do carcinoma folicular da tireoide: análise comparativa com carcinoma papilífero. Rio de Janeiro, 2008.

PACINI, F; MOLINARO, E; CASTAGNA, M.G.; AGATE, L.; ELISEI, R.; CECCARELLI, C. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroiglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivy in monotoring differentiated thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88: 3668-3673.

PAES, J.E.; BURMAN, K.D.; COHEN, J.; FRANKLYN, J., MCHENRY, C.R., SHOHAM, S. , Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. **Thyroid**. 2010; 20:247-55.

PAPINI, E; GUGLIELMI, R; BIANCHINI, A; CRESCENZI, A; TACCOGNA, S.; NARDI, F; PANUNZI, C.; RINALDI, R.; TOSCANO, V.; PACELLA, C.M. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. **J Clin Endocrinol Metab**. 2002 May; 87(5):1941-6.

PASIEKA, J.L. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon. **World J. Surgeon**, 2000, 24: 966-70.

PORTELLA, G; SCALA, S; VITAGLIANO, D. ONYX-015, an E1B Gene-defective adenovirus, induces cell death in human anaplastic thyroid carcinoma cell lines. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87: 2525-31.

RAMÍREZ et al.**Manual CTO de Medicina y Cirurgia**. 1 edição. México, 2014. Cap. 3, p.55-57.

ROSÁRIO, Pedro Weslley Souza do; PURISCH, Saulo; BORGES, Michelle Aparecido Ribeiro. Carcinoma medular de tireoide: abordagem para prática clínica - Medullary thyroid carcinoma: an approach to clinical practice. **Rev. méd. Minas Gerais**; 17(3/4): 132-139, jul.-dez. 2007.

ROSÁRIO, Pedro Weslley Souza do; WARD, Laura S., CARVALHO, Gisah A., GRAF, Hans, MACIEL, Rui M. B., MACIEL, Léa Maria Z., MAIA, Ana Luiza, VAISMAN, Mário. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2013.

RUSS, Gilles ; BONNEMA, Steen J; ERDOGAN, Murat Faik; DURANTE, Cosimo; NGU, Rose; LEENHARDT, Laurence. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. **Eur Thyroid J** 2017; 6:225–237.

SAI PRASAD, T.R.S; CHONG, C.L.; MANI, A; CHUI, C.H.; TAN, C.E.; TEE, W.S. Acute suppurative thyroiditis in children secondary to pyriform sinus fistula. **Pediatr Surg Int**. 2007; 23(8):779-83.

SAMMAN, N.A.; ORDOÑEZ, N.G. Uncommon types of thyroid câncer. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 1990; 19(3):637-647.

SANTORO, D; VADALÀ, C; SILIGATO, R; BUEMI, M; BENVENGA, S. Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2017.

SILVA, Anderson Soares, MACIEL, Léa Maria Zanini, MELLO, Luane Marques, MAGALHÃES, Patrícia Kunzle Ribeiro, NUNES, Altacílio Aparecido. Main thyroid disorders and their approaches in primary health care.- Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde, **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 55 (4): 380-388, out.-dez. 2011.

SUDHARSANAN, Sundaramurthi; VIJAYAKUMAR, Chellappa; DHARANYA, Srinivasan; ELAMURUGAN, T.P., MANWAR, Ali S. A rare case of carcinoma in the thyroglossal duct cyst of an elderly patient monitoring. **Cureus** v.9 (6); 2017.

TACHAMO, Niranjan; LE, Brian; DRIBEN, Jeffrey; MAGAJI, Vasudev. Locally Advanced Thyroglossal Duct Cyst Carcinoma Presenting as a Neck Mass **Case Rep Endocrinol**, 2017.

TORRES, Maria Rosineide dos S.; MEDEIROS, Carla C. M.; NETO, Sebastião Horácio Nobrega; SOUZA, Lincoln S.; RODRIGUES, Mônica L. C.; SILVA, Maria Nelice M.; MAIOR, Lyzandra de H. C. S.; AVELINO, Márcia C.; MOURÃO, Germana T. F.. Forma atípica de tireoidite supurativa aguda em paciente pediátrico: relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab** [online]. 2008, vol.52, n.4, pp.701-706.

VALENTE, Orsine; VALENTE, Flávia de Oliveira Facuri. Tratamento do hipotireoidismo baseado em evidência. **Arq Bras Endocrinol Metab** [online]. 2009; 14(1): 5-8.

VILLAR, Lúcio. **Endocrinologia Clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2013. Cap. 22, 23, 30.

WELKER, Mary Jo; ORLOV, Diane. Thyroid Nodules. **Am Fam Physician**. 2003 Feb 1; 67(3):559-66.

WILHELM, S. Evaluation of thyroid incidentaloma. **Surg Clin North Am**. 2014; 94(3): 485–97.

WONG, C.K.; WHEELER, M.H. Thyroid Nodules: rational management. **World J. Surgery**, 2000; 24: 934-41.

YANG, H; PAN, J.X.; SUN. L. P21 Waf-1 (Cip-1) enhances apoptosis induced by manumycin and paclitaxel in anaplastic thyroid cancer cells. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88: 763- 72. 5.

YOO, Won Sang; CHUNG, Hyun Kyung . Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. **Endocrinol Metab (Seoul).** 2016.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

Esse artigo será submetido aos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia na Revista da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Regras para publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia

Preparação do manuscrito

Formato Geral

Os ABE&M exige que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.
- Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir:

- Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE &M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. 1. Página de título.
2. 2. Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).
3. 3. Texto principal.
4. 4. Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.
5. 5. Agradecimentos.
6. 6. Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho
7. 7. Referências.

Página de Título

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

1. 1. Título do artigo.
2. 2. Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.
3. 3. Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência
4. 4. Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página
5. 5. Palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5).
6. 6. Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.

7. 7. Tipo do manuscrito

Resumos

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

Introdução

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

Materiais e Métodos

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

Resultados e Discussão

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos,

concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão, devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

Autoria

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Co - autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

- concepção e desenho, análise ou interpretação de dados
- redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual
- aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

Conflito de interesses

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

Agradecimentos

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa

listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

Referências

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

Tabelas

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto- explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as analises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

Gráficos e Figuras

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

Fotografias

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

Unidades de Medida

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

Abreviaturas padrão

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

Pacientes

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente. As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem

ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas. Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

Animais de Experimentação

Deve ser incluída uma declaração confirmando que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

Descrição Genética Molecular

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs . Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al .J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

Nomenclaturas

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - (http://www.genenames.org/~~V).

Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridos pela Sociedade Human Genome Variation (http://www.hgvs.org/mutnomen/)

- Fornecer e discutir os dados do equlibrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilibrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

- Fornecer as frequências originais dos genótipos,dos alelos e dos haplotipos

- Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.

- Siglas devem ser usados com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

Trabalhos Apresentados Em Inglês

O MS deve ser escrito em Inglês claro e conciso. Evite jargões e neologismos. A revista não está preparada para realizar grandes correções de linguagem, o que é de responsabilidade do autor. Se o Inglês não é a primeira língua dos autores, o MS deve ser revisado por um especialista em língua inglesa ou um nativo. Para os não-nativos da língua inglesa e autores internacionais que gostariam de assistência com a sua escrita antes da apresentação, sugerimos o serviço de edição científica do American Journal Experts (http://www.journalexperts.com/index.php) ou o PaperCheck (http:/ / www.papercheck.com/).

ARTIGO ORIGINAL

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

COMPARISON OF THE CYTOLOGICAL PATTERN OF INCIDENTALOMAS IN RELATION TO CLINICALLY RELEVANT THYROID NODULES

Larissa Francelina Silva[1], Nathalie Oliveira de Santana[2], Karla Freire Rezende[1]

1 Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

2 Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Aracaju, SE, Brasil

Correspondência para:

Larissa Francelina Silva

Rua Reginaldo Passos Pina, 747, apt. 501, Inácio Barbosa

49040-720 – Aracaju, SE, Brasil

larafs1301@hotmail.com

(79) 99651-2770

Título abreviado: Padrão citológico de incidentalomas tireoidianos.

Palavras-chave: Nódulo tireoidiano. Punção Aspirativa por Agulha Fina. Bethesda.

Número de palavras: 1869

Tipo de artigo: Artigo Original.

RESUMO

Introdução: O espectro clínico dos nódulos tireoidianos varia desde o nódulo incidental e assintomático, em que a exclusão do câncer é a maior preocupação, até o nódulo clinicamente relevante (≥ 1 cm) com sintomas compressivos. O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas, ultrassonográficas e citológicas dos incidentalomas tireoidianos com os nódulos clinicamente relevantes (≥ 1 cm). **Materiais e Métodos:** Estudo transversal e retrospectivo, incluiu 812 pacientes portadores de nódulos tireoidianos submetidos à ultrassonografia da tireoide e Punção Aspirativa por Agulha Fina, no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2013. Foram levantadas características clínicas e ultrassonográficas. A citologia foi expressa de acordo com a classificação Bethesda. **Resultados:** Dos 812 pacientes, 32,1% apresentaram incidentalomas (< 1 cm). Os incidentalomas apresentaram-se como nódulos sólidos, hipoecogênicos e com vascularização periférica, enquanto os nódulos ≥ 1 cm eram mais frequentemente mistos, hiperecogênicos, com vascularização central e periférica. A classe Bethesda I foi mais encontrada no grupo dos incidentalomas, enquanto a Bethesda II no dos clinicamente relevantes. A frequência de citologias malignas (Bethesda V e VI) foi baixa em ambos os grupos. **Conclusão:** Apesar de os incidentalomas apresentarem características ultrassonográficas tidas como suspeitas, estes não apresentaram maior frequência de citologias suspeitas ou malignas, mas sim de resultados insuficientes, o que reforça a tendência atual de valorizar as características ultrassonográficas suspeitas em conjunto e considerar a possibilidade de seguimento ultrassonográfico dos nódulos subcentimétricos.

Palavras-Chave: Nódulo tireoidiano. Punção Aspirativa por Agulha Fina. Citologia.

ABSTRACT

Introduction: The clinical spectrum of thyroid nodules vary from an incidental and asymptomatic nodule, in which cancer is the major concern, to clinically relevant nodules (≥ 1 cm) with compressive symptoms. This study aims to compare clinical, ultrasonographic and cytological features of thyroid incidentalomas with **Materials and Methods**: This cross-sectional retrospective study included 812 patients with thyroid nodules, who underwent thyroid ultrasonography and Fine Needle Aspiration from January 2007 to December 2013. We collected clinical and sonographic characteristics, and cytology was expressed according to the Bethesda classification. **Results:** Of the 812 patients, 32.1% presented incidentalomas (< 1 cm). Thyroid incidentalomas presented as solid hypoechogenic and with peripheral vascularization lesions, while nodules ≥ 1 cm were mixed, hyperechogenic, with central and peripheral vascularization. Bethesda I class was most commonly found among incidentalomas, and Bethesda II in the clinically relevant nodules' group. The frequency of malignant cytologies (Bethesda V and VI) was low in both groups. **Conclusion:** Despite the ultrasound characteristics found in thyroid incidentalomas, they did not present a higher frequency of suspicious or malignant cytologies. Instead, insufficient results were more frequent in this group, which reinforces the current tendency to value suspicious sonographic characteristics altogether and consider the possibility of follow-up of subcentimetric nodules.

Keywords: Thyroid Nodule. Fine Needle Aspiration. Cytology.

ARTIGO ORIGINAL

COMPARAÇÃO DO PADRÃO CITOLÓGICO DE INCIDENTALOMAS EM RELAÇÃO A NÓDULOS TIREOIDIANOS CLINICAMENTE RELEVANTES

INTRODUÇÃO

Os nódulos tireoidianos representam uma das doenças endócrinas mais comuns no mundo (1). A frequência dos nódulos tireoidianos palpáveis se situa em torno de 4 a 7% das mulheres e 1% dos homens (2,3). Os nódulos de tireoide são quatro vezes mais comuns em mulheres do que em homens (2), além de possuir frequência relacionada com aumento da idade, atingindo frequência de 30 a 40% em indivíduos acima de 50 anos (4).

Apesar de a maioria dos nódulos palpáveis ser benigna, a malignidade é encontrada em aproximadamente 5 a 10% dos casos a depender da idade, sexo, exposição à radiação e histórico familiar (5).

O espectro clínico dos nódulos tireoidianos varia desde o nódulo incidental, assintomático, pequeno e solitário, em que a exclusão do câncer é a maior preocupação, até o nódulo grande, parcialmente intratorácico e com sintomas compressivos (6). Como a maioria dos pacientes apresentam nódulos tireoidianos assintomáticos, os fatores de risco e a ultrassonografia de tireoide são rotineiramente revistos para determinar a necessidade de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (5).

O incidentaloma tireoidiano é definido como nódulo tireoidiano não suspeito e assintomático, descoberto durante investigação de uma condição não relacionada à tireoide (4). São tipicamente nódulos não palpáveis encontrados durante avaliação radiográfica, como ultrassonografia (US) de pescoço tomografia computadorizada (TC) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) (4). De acordo com Russ *et al*.(2014), a prevalência de incidentalomas tireoidianos ao US foi em torno de 67%, 15% à TC ou RM de pescoço e 1 a 2% à PET (4). Na ausência de exposição à radiação ou câncer de tireoide na família, o risco de malignidade em incidentalomas tireoidianos diagnosticados por US, TC ou RM é cerca de 5 a 13% (7,8). Os incidentalomas representam, portanto, um desafio e uma fonte de ansiedade para os pacientes, devido à necessidade de o clínico investigar a presença de fatores de risco clínicos e ultrassonográficos para definição de investigação adicional (5).

Sendo assim, este estudo se propõe a comparar as características clínicas, ultrassonográficas e citológicas dos incidentalomas tireoidianos com os nódulos maiores ou iguais a 1 cm, descritos aqui como clinicamente relevantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal descritivo e retrospectivo realizado através da revisão de prontuários de 812 pacientes, no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2013. Foram avaliadas as ultrassonografias da tireoide e as citologias aspirativas sequenciais, realizadas por meio da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). Todos os exames foram realizados em um centro de Endocrinologia do estado de Sergipe, que faz parte da rede de saúde suplementar, e a indicação do exame foi feita pelo médico assistente. Todas as punções foram realizadas pela mesma equipe composta de dois endocrinologistas e dois radiologistas. Os exames citopatológicos foram realizados por duas equipes e foi utilizado sistema de Bethesda para classificação dos nódulos tireoidianos (9). O diagnóstico de incidentaloma foi firmado quando o maior diâmetro do nódulo tireoidiano era menor que 1 cm.

Os critérios de exclusão foram casos com variáveis do estudo incompletas, seja dado clínico ou de exame complementar, sendo 180 pacientes excluídos. A pesquisa atende as normas éticas exigidas pela Resolução 416/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe e aprovada sob o número do CAAE 79858317.4.0000.5546.

Foram coletadas as seguintes variáveis de cada paciente: nome, idade, gênero, uso de hormônio tireoidiano, história familiar de doença tireoidiana, história familiar de câncer de tireoide, citologia prévia e resultado de acordo com a classificação Bethesda. Foram observadas características ultrassonográficas da glândula tireoide: presença de parênquima heterogêneo e padrão ultrassonográfico sugestivo de tireoidite crônica, e dos nódulos tireoidianos: volume, maior diâmetro (cm), localização, textura, ecogenicidade, margens regulares ou irregulares, calcificação e padrão da vascularização. O diagnóstico citológico foi expresso de acordo com Bethesda.

Os pacientes foram divididos quanto ao tamanho do nódulo tireoidiano em incidentalomas (nódulos menores que 1 cm) e nódulos clinicamente relevantes (maiores ou iguais a 1 cm).

Os dados foram analisados com o auxílio do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 22.0. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão. Para sumarizar as variáveis categóricas, foram utilizadas frequências absolutas e relativas. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para análise das variáveis quantitativas, enquanto o teste z para proporções foi usado para comparar a distribuição proporcional entre os dois grupos de nódulos tireoidianos das diferentes variáveis categóricas, enquanto que tabulações cruzadas foram usadas para realizar análises bivariadas entre variáveis categóricas, com significância estatística baseada no teste qui-quadrado de Pearson. O p-valor foi considerado significativo se $\leq 0,05$.

RESULTADOS

A população do estudo foi constituída por 812 pacientes com nódulos tireoidianos, dos quais 750 (92,2%) foram do sexo feminino. A idade variou de 12 a 90 anos, sendo a média de 49,57 ±14,58 anos.

Havia 254 (32,1%) pacientes no grupo de incidentalomas e 537 (67,8%) no grupo de nódulos clinicamente relevantes. Entre as variáveis clínicas, houve diferença entre os grupos apenas em relação à presença de citologia prévia, mais frequente no grupo de nódulos clinicamente relevantes (p=0,02) (Tabela 1).

A dimensão média de incidentalomas e de nódulos clinicamente relevantes foi de 0,74 ± 0,14 cm e 1,83 ± 0,94 cm, respectivamente. Ao analisar as características ultrassonográficas, predominaram entre os incidentalomas nódulos sólidos, hipoecogênicos e com vascularização periférica, enquanto os nódulos ≥ 1 cm eram mais frequentemente mistos, hiperecogênicos e com vascularização central e periférica (Tabela 2).

Em relação à citologia, a classe Bethesda I foi mais encontrada no grupo dos incidentalomas, enquanto o Bethesda II no dos clinicamente relevantes. A frequência das demais categoriais foi semelhante entre os grupos. A prevalência de citologias malignas (Bethesda V e VI) foi baixa em ambos os grupos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo revelou uma frequência de 32,1% de nódulos < 1 cm, numa amostra de pacientes encaminhados para PAAF. Conforme descrito em diversos outros estudos, o gênero feminino foi predominante na nossa amostra (4,10), apesar de não ter sido encontrada diferença entre os grupos.

O padrão ultrassonográfico encontrado entre os incidentalomas foi de nódulos sólidos, hipoecogênicos com vascularização periférica, enquanto que os nódulos ≥ 1 cm se apresentavam, mais frequentemente, como mistos, hiperecogênicos e com vascularização central e periférica. Houve um predomínio de resultados com citologia insuficiente (Bethesda I) entre os incidentalomas e benigno (Bethesda II) entre os nódulos ≥ 1 cm. A frequência de resultados malignos em ambos os grupos foi baixa.

As características ultrassonográficas, isoladamente, não definem adequadamente o risco de malignidade. Nódulos benignos < 1 cm são mais propensos a serem hipoecoicos do que nódulos clinicamente relevantes (11), conforme foi encontrado no nosso estudo. Além disso, cerca de 55% dos nódulos tireoidianos benignos são hipoecogênicos em relação ao parênquima tireoidiano, o que reduz a especificidade da hipoecogenicidade (11). A grande maioria dos carcinomas de tireoide são sólidos ao US (12), sendo que em nossa casuística este aspecto predominou entre os incidentalomas.

Microcalcificações e margens irregulares apresentam alta especificidade para malignidade, especialmente carcinomas papilíferos, mas com sensibilidade menor (11 - 16). Em nossa amostra, tanto as microcalcificações, como as grosseiras e em casca foram pouco frequentes e sem diferença entre os grupos. Nódulos com margens irregulares foram observados em pouco mais de 10% dos nódulos, em ambos os grupos.

A vascularização central ou intranodular dos nódulos tireoidianos como preditora de malignidade tem apresentado resultados conflitantes na literatura (17). De acordo com os resultados mais recentes, este padrão de vascularização se mostrou mais relevante em populações com maior proporção de carcinomas foliculares (14, 18, 19). Houve baixa frequência de vascularização intranodular, em ambos os grupos, no presente estudo, enquanto o padrão periférico, que é associado à benignidade, foi mais frequente entre os incidentalomas.

Apesar da importância das características ultrassonográficas suspeitas descritas, os carcinomas foliculares e os papilíferos variante folicular tendem a apresentar padrão distinto ao ultrassom, sendo mais

frequentemente nódulos iso ou hiperecoicos, sem calcificações e com margens regulares (20, 21). Além disso, metástases são raramente encontradas em carcinomas foliculares < 2 cm (22). Portanto, o predomínio de um padrão ultrassonográfico como o observado neste estudo – maior parte dos nódulos como um todo sem calcificações com margens regulares e das lesões ≥ 1 cm hiperecogênicas – não exclui malignidade, mas aponta para um ponto de corte mais elevado em relação à dimensão do nódulo, conforme orientam as diretrizes atuais (3, 23).

No presente estudo, a classe Bethesda I foi significativamente mais frequente entre os incidentalomas quando comparados aos nódulos ≥ 1 cm. Outro estudo demonstrou que o achado de material citológico insuficiente foi mais comum em PAAFs de nódulos subcentimétricos (31% vs. 15%) (24).

Em nossa amostra, houve baixa frequência de citologias com resultado Bethesda IV a VI em ambos os grupos. Esses achados foram compatíveis com os observados em estudos prévios, tais como Santos *et al.* (2013), que identificou 4,2% dos casos de Bethesda IV, 1,4% Bethesda V e 4,7% Bethesda VI, ao passo que Mehra e Verma (2015) encontraram citologia Bethesda V em 3,6% dos casos e Bethesda VI em 2,2% (25, 26).

Sabe-se que a prevalência de carcinomas papilíferos clinicamente manifestos varia de 1,9 a 11,7 para cada 100.000 mulheres, enquanto microcarcinomas papilíferos é aproximadamente mil vezes maior, podendo se situar entre 0,5 a 5,2% (27, 28, 29). No entanto, microcarcinomas papilíferos subcentimétricos sem evidência de extensão extratireoidiana ou de linfonodos cervicais metastáticos tendem a apresentar curso indolente. No seguimento conservador de 1235 pacientes com microcarcinoma papilífero durante 10 anos, a incidência de aumento do nódulo, surgimento de metástases linfonodais e progressão para doença clínica foi de 8, 3,8 e 6,8% dos casos, respectivamente, sendo a idade < 40 anos um preditor de progressão tumoral (30).

Portanto, a presença de mais de 30% dos casos de incidentalomas, em nossa casuística, indica uma tendência de investigação de nódulos que, mesmo se malignos, não representam um perfil agressivo do carcinoma de tireoide e poderiam ser observados com acompanhamento ultrassonográfico.

Segundo Raymon H. Grogan *et al.*(2016), não se tem tido aumento da incidência do próprio câncer de tireoide, mas sim do diagnóstico de câncer de tireoide. Esta teoria se baseia na premissa de que esses cânceres sempre estiveram presentes na população afetada, mas começaram a serem identificados devido ao maior acesso aos métodos de diagnóstico por imagem (31).

Um programa coreano de rastreio, ao longo de cerca de 20 anos, demonstrou um aumento de 15 vezes na detecção do câncer de tireoide, principalmente atribuído à forma papilar, porém a taxa de mortalidade permaneceu estável, indicando o diagnóstico excessivo (32). Consequentemente, o excesso de solicitações de exames de imagem e a não observância das recomendações das diretrizes podem resultar em maior detecção da doença, sem aparente benefício na sobrevida dos pacientes (33).

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o levantamento de dados retrospectivos e ausência de dados referentes ao diagnóstico histopatológico dos pacientes submetidos à cirurgia.

Portanto, nossos dados mostraram que, apesar de os incidentalomas tireoidianos se apresentarem mais frequentemente como nódulos sólidos e hipoecogênicos ao US, estes não apresentaram maior frequência de citologias suspeitas ou malignas, mas sim de resultados insuficientes, o que reforça a tendência atual de valorizar as características ultrassonográficas suspeitas em conjunto e considerar a possibilidade de seguimento ultrassonográfico dos nódulos subcentimétricos.

TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas dos nódulos tireoidianos, de acordo com o tamanho. Aracaju, 2017.

Variáveis	Incidentalomas (< 1 cm) (n=254)	Nódulos clinicamente relevantes (≥1 cm) (n=537)	p
Gênero Feminino	235 (92,5%)	496 (92,3%)	0,939
Idade (anos)	49,9 ± 14,9	48,7 ± 13,6	0,065
Uso do hormônio tireoidiano	39 (15,6%)	78 (14,8%)	0,762
História familiar de doença tireoidiana	113 (46,1%)	265 (50,8%)	0,221
História familiar de câncer de tireoide	32 (13,5%)	61 (12,1%)	0,612
Citologia prévia	43 (18,8%)	122 (26,8%)	0,022

Tabela 2 – Características ultrassonográficas dos nódulos tireoidianos, de acordo com o tamanho. Aracaju, 2017.

Características Ultrassonográficas	Incidentalomas (< 1 cm) n (%)	Nódulos clinicamente relevantes (≥ 1 cm) n (%)	p
Maior diâmetro (cm)	0,74 ± 0,14	1,83 ± 0,94	
Parênquima glandular heterogêneo	77 (78,6%)	151 (72,2%)	0,237
Tireoidite	65 (71,4%)	122 (65,2%)	0,382
Localização			0,333
Lobo Direito	157 (62,3%)	346 (64,9%)	
Lobo Esquerdo	87 (34,5%)	161 (30,2%)	
Istmo	8 (3,2%)	26 (4,9%)	
Textura			
Sólido*	139 (58,6%)	237 (45,5%)	
Cístico*	9 (3,7%)	22 (4,2%)	
Misto*	89 (37,6%)	261 (50,1%)	
Ecogenicidade			
Hipoecoico*	206 (86,9%)	381 (77,6%)	
Hiperecoico*	21 (8,9%)	82 (16,7%)	
Isoecoico	10 (4,2%)	28 (5,7%)	
Margens irregulares	29 (11,9%)	60 (11,7%)	0,917
Calcificação			
Microcalcificação	4 (1,6%)	10 (1,9%)	
Grosseira	8 (3,2%)	28 (5,4%)	
“Casca”	5 (2%)	3 (0,6%)	
Vascularização			
Central	2 (1%)	4 (0,9%)	
Periférica*	56 (29%)	72 (17,4%)	
Central e Periférica*	57 (29,5%)	282 (68,3%)	

* categorias cujas proporções entre os grupos diferem significativamente ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Citologias dos nódulos tireoidianos, de acordo com o tamanho. Aracaju, 2017.

Citologia	Incidentalomas (< 1 cm) (n=202)	Nódulos clinicamente relevantes (≥ 1 cm) (n=451)
Bethesda I*	59 (29,2%)	80 (17,7%)
Bethesda II*	123 (60,8%)	326 (72,2%)
Bethesda III	5 (2,4%)	15 (3,3%)
Bethesda IV	6 (2,9%)	18 (3,9%)
Bethesda V	6 (2,9%)	5 (1,1%)
Bethesda VI	3 (1,4%)	7 (1,5%)

* categorias cujas proporções entre os grupos diferem significativamente ($p < 0,05$).

AGRADECIMENTOS

À equipe do Núcleo de Endocrinologia e Diabetes (NED) que foi essencial para realização dessa pesquisa.

DECLARAÇÃO DE FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE

O presente estudo não teve financiamento. Declaro não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mazzaferri, Ernest L. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553–559.
2. Mazzaglia, Peter J. Endocrine Surgery, An Issue of Surgical Clinics. Elsevier, vol. 94-3, 1ª edição, 2014.
3. Rosário, Pedro Weslley Souza do et al.Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab, 2013.
4. Russ, Gilles; Leboulleux, Sophie; Leenhardt, Laurence; Hegedüs, Laszlo. Thyroid Incidentalomas: Epidemiology, Risk Stratification with Ultrasound and Workup. Eur Thyroid J. 2014 Sep; 3(3): 154–163.
5. Moifo, Boniface; Tapouh, Jean Roger Moulion; Fomekong, Sylviane Dongmo; Djomou, François; Wankie, Emmanuella Manka'a. Ultrasonographic prevalence and characteristics of non-palpable thyroid incidentalomas in a hospital-based population in a sub-Saharan country. BMC Med Imaging. 2017; 17: 21.
6. Hegedüs, L.; Bonnema, SJ; Bennedbæk, FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003; 24:102-32.
7. Shetty, SK; Maher, MM; Hahn, PF; Halpern, EF; Aquino, SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. AJR Am J Roentgenol 2006; 187: 1349–1356.
8. Leenhardt, L; Hejblum, G; Franc, B; Fediaevsky, LD; Delbot, T; Le Guillouzic, D; Menegaux, F; Guillausseau, C; Hoang, C; Turpin, G; Aurengo, A. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 24–28.
9. Cibas, ES; Ali, SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009 Nov;132(5):658-65.
10. Uppal, Abhineet; White, Michael G; Nagar, Sapna; Aschebrook-Kilfoy, Briseis; Chang, Paul J.; Angelos, Peter; Kaplan, Edwin L.; Grogan, Raymon H. Benign and Malignant Thyroid Incidentalomas are Rare in Routine Clinical Practice: A Review of 97,908 Imaging Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 September ; 24(9): 1327–1331.

11. Moon, WJ; Jung, SL; Lee, JH; Na, DG; Baek, JH; Lee, YH; Kim, J; Kim, HS; Byun, JS; Lee, DH. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. 2008, Radiology 247:762–770.
12. Kwak, JY; Han, KH; Yoon, JH; Moon, HJ; Son, EJ; Park, SH; Jung, HK; Choi, JS; Kim, BM; Kim, EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. 2011, Radiology 260:892–899.
13. Salmaslioglu, A; Erbil, Y; Dural, C; Issever, H; Kapran, Y; Ozarmagan, S; Tezelman, S. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. 2008, World J Surg 32:1948–1954.
14. Papini, E; Guglielmi, R; Bianchini, A; Crescenzi, A; Taccogna, S; Nardi, F; Panunzi, C; Rinaldi, R; Toscano, V; Pacella, CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. 2002, J Clin Endocrinol Metab 87:1941–1946.
15. Gul, K; Ersoy, R; Dirikoc, A; Korukluoglu, B; Ersoy, PE; Aydin, R; Ugras, SN; Belenli, OK; Cakir, B. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. 2009, Endocrine 36:464–472.
16. Frates, MC; Benson, CB; Doubilet, PM; Kunreuther, E; Contreras, M; Cibas, ES; Orcutt, J; Moore, FD Jr; Larsen, PR; Marqusee, E; Alexander, EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. 2006, J Clin Endocrinol Metab 91:3411–3417.
17. Moon, HJ; Kwak, JY; Kim, MJ; Son, EJ; Kim, EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? 2010, Radiology 255:260–269.
18. Brito, JP; Gionfriddo, MR; Al, NA; Boehmer, KR; Leppin, AL; Reading, C; Callstrom, M; Elraiyah, TA; Prokop, LJ; Stan, MN; Murad, MH; Morris, JC; Montori, VM. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. 2014, J Clin Endocrinol Metab 99:1253–1263.
19. Cappelli, C; Castellano, M; Pirola, I; Cumetti, D; Agosti, B; Gandossi, E; Agabiti, Rosei E. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. 2007, QJM 100:29–35.
20. Kim, DS; Kim, JH; Na, DG; Park, SH; Kim, E; Chang, KH; Sohn, CH; Choi, YH. Sonographic features of folicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. 2009, J Ultrasound Med 28:1685–1692.

21. Jeh, SK; Jung, SL; Kim, BS; Lee, YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and folicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. 2007, Korean J Radiol 8:192–197.
22. Machens, A; Holzhausen, HJ; Dralle, H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and folicular thyroid carcinoma. 2005, Cancer 103:2269–2273.
23. Bryan R. Haugen; Erik K. Alexander; Keith C. Bible *et al.*2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. Volume 26, Number 1, 2016.
24. Leenhardt, L; Hejblum, G; Franc, B; Du, Pasquier Fédiaevsky L; Delbot, T; Le Guillouzic, D; Ménégaux, F; Guillausseau, C; Hoang, C; Turpin, G; Aurengo, A. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 24–28.
25. Mondal, Santosh Kumar; Sinha, Simanti; Basak, Bijan; Roy, Dipanwita Nag; Sinha, Swapan Kumar. The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. J Cytol. 2013 Apr-Jun; 30(2): 94–99.
26. Mehra, Payal; Verma, Anand Kumar. Thyroid Cytopathology Reporting by the Bethesda System: A Two-Year Prospective Study in an Academic Institution. Patholog Res Int. 2015; 2015: 240505.
27. Ito, Y; Tomoda, C; Uruno, T *et al* . Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. 2006, World J Surg 30:780–786.
28. Harach, HR; Franssila, KO; Wasenius, VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a ‘‘normal’’ finding in Finland. A systematic autopsy study. 1985, Cancer 56:531–538.
29. Samson, RJ. Prevalence and significant of occult thyroid cancer. In: DeGroot LJ (ed) Radiation-associated thyroid carcinoma. Grune & Stratton, 1977, New York, pp 137–153 10.
30. Ito, Y; Miyauchi, A; Kihara, M; Higashiyama, T; Kobayashi, K; Miya, A. Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation. Thyroid. 2014 Jan;24(1):27-34.
31. Raymon H Grogan; Briseis Aschebrook-Kilfoy; Michael G White; Edwin L Kaplan; Peter Angelos. Thyroid incidentalomas and the overdiagnosis conundrum. Int. J. Endo. Oncol. (2016) 3(3), 193–196.

436 32. Ahn, HS; Kim, HJ; Welch, HG. Korea's Thyroid-Cancer “Epidemic” — Screening and Overdiagnosis.
437 New England Journal of Medicine 2014; 371(19):1765-7.
438 33. Luc G.T. Morris; Andrew G. Sikora; Tor D. Tosteson; Louise Davies. The Increasing Incidence of
439 Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. Thyroid, Volume 23, Number 7, 2013.
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452

453 **ANEXO**

núcleo de endocrinologia e diabetes

TERMO DE ANUÊNCIA

AUTORIZO A UTILIZAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES ASSISTIDOS NESSA INSTITUIÇÃO E QUE REALIZARAM PUNÇÃO ASPIRATIVA DE TIREOIDE PARA FINS DE PESQUISA JUNTO À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE.

ARACAJU, 03 DE NOVEMBRO DE 2017

NAIRA HORTA MELO
SOCIA ADMINTRATIVA

Tel 79 3023.8363 | 9940.2413 | 9134.159