

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Programa de Residência Médica em Citopatologia**

**EVERTON MESQUITA DIAS**

**O novo Sistema de Classificação de Bethesda para nomenclatura citológica de  
nódulos de tireoide e o surgimento da Neoplasia Folicular Não Invasiva da  
Tireoide com características nucleares Papilífero-*like* (NIFTP)**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**EVERTON MESQUITA DIAS**

**O novo Sistema de Classificação de Bethesda para nomenclatura citológica de nódulos de tireoide e o surgimento da Neoplasia Folicular Não Invasiva da Tireoide com características nucleares Papilífero-*like* (NIFTP)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do programa de Residência Médica Ano Opcional em Citopatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Marilene Filgueira do Nascimento.

Rio de Janeiro

2018

**EVERTON MESQUITA DIAS**

**O novo Sistema de Classificação de Bethesda para nomenclatura citológica de  
nódulos de tireoide e o surgimento da Neoplasia Folicular Não Invasiva da  
Tireoide com características nucleares Papilífero-*like* (NIFTP)**

Avaliado e Aprovado por:

Profa. Dra. Marilene Filgueira do Nascimento – orientadora

Ass. \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg – avaliadora

Ass. \_\_\_\_\_

Profa. Especialista em Citopatologia Luciana Carvalho Costa – avaliadora

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro

2018

*Dedico esta monografia à minha  
querida mãe Maria do Socorro Mesquita  
Dias, grande incentivadora e razão do  
meu viver, e ao meu namorado Alberto  
Lenin, que sempre esteve ao meu lado e  
acreditou no meu sucesso pessoal e  
profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo expressar a minha mais profunda gratidão a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração desta monografia e que foram fundamentais para o desenvolvimento da mesma. Destaco aqui em especial a participação de algumas dessas pessoas:

- a) Profa. Dra. Marilene Filgueira do Nascimento, que muito colaborou em minha formação como especialista e na confecção do presente tratado acadêmico;
- b) Profa. Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg, insigne chefe e pessoa de excelente coração que prestou todos os esclarecimentos necessários para a realização deste trabalho;
- c) Profa. Especialista em Citopatologia Luciana Carvalho Costa, grande amiga e grande incentivadora no árduo caminho da Citopatologia, que teve a generosidade de aceitar avaliar o presente estudo e que auxiliou na revisão do mesmo;
- d) Médica Patologista Adrianna Amaral de Aragão Mendes, pela assessoria na revisão da presente monografia.

## RESUMO

DIAS, Everton Mesquita. **O novo Sistema de Classificação de Bethesda para nomenclatura citológica de nódulos de tireoide e o surgimento da Neoplasia Follicular Não Invasiva da Tireoide com características nucleares Papilífero-like (NIFTP)**. Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O câncer é um problema impactante na saúde pública com estimativa de mais de 20 milhões de casos no mundo para 2025, dentre os quais o de tireoide respondeu em 2012 por 298 mil novos casos, e em 2016, no Brasil, por 6960 casos. Sua principal manifestação é por meio de nódulos na tireoide, que devem ser abordados por PAAF e analisados citologicamente em situações específicas (nódulos frios e maiores que 1 cm) e suspeitas (história clínica favorável, exame físico e exames de imagem com alterações suspeitas) para diferenciar condições benignas (maioria dos nódulos) das malignas (dentre as quais se destacam os carcinomas bem diferenciados), selecionando os casos que merecem seguimento clínico e os que devem ser submetidos à intervenção cirúrgica. A presente revisão da literatura objetivou, nesse contexto, descrever, com base nos estudos vigentes, a aplicação do novo Sistema Bethesda, instituído em 2017 para uniformizar a nomenclatura citológica dos espécimes de tireoide utilizando critérios citomorfológicos e classificando os achados em categorias, bem como falar da nova entidade NIFTP. Assim, detectou-se que o Sistema Bethesda é de grande aceitação e guarda grandes sensibilidade, especificidade e acurácia no diagnóstico citológico. Diversos estudos demonstraram que os riscos estimados de malignidade nas categorias pelo sistema obtiveram correspondência com os resultados de avaliação dos espécimes cirúrgicos. Ademais a utilização do Sistema permitiu a padronização dos diagnósticos, facilitando a comunicação entre os diversos profissionais envolvidos no manejo das doenças da tireoide. E a NIFTP é uma entidade nova de grande impacto na estimativa de risco de malignidade no Sistema e tem um excelente prognóstico.

Palavras-chave: NÓDULO DA GLÂNDULA TIREOIDE; NEOPLASIAS DA GLÂNDULA TIREOIDE; CITOPATOLOGIA; BIÓPSIA POR AGULHA.

## ABSTRACT

DIAS, Everton Mesquita. **The new Bethesda Classification System for cytological nomenclature of thyroid nodules and the appearance of Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)**. Monograph – INCA, Rio de Janeiro, 2018.

Cancer is a striking public health problem with an estimated 20 million cases worldwide in 2025. In 2012, there were 298,000 new cases of thyroid cancer and, in 2016, there were 6,960 cases in Brazil. The main manifestation of this neoplasm is thyroid nodules, which must be approached by FNA and analyzed cytologically in specific situations (cold nodules and nodules greater than 1 cm) or suspicious conditions (favorable clinical history, physical examination and imaging with suspicious alterations), to distinguish benign conditions (most of the nodules) from malignance (among which well differentiated carcinomas plays an important role). The cytological assessment is very useful for selecting cases that deserve surgical intervention from those that should undergo clinical follow-up. The present literature review aimed to describe, based on the current studies, the application of the new Bethesda System, instituted in 2017 to standardize the cytological nomenclature of thyroid specimens using cytomorphological criteria and classifying the findings into categories as well as speaking of the new NIFTP entity. Thus, it was detected that the Bethesda System is highly accepted and maintains great sensitivity, specificity and accuracy in the cytologic diagnosis. Several studies have shown that the estimated risks of malignancy in the categories by the system corresponded to the results of evaluation of the surgical specimens. In addition the use of the System allowed the standardization of the diagnoses, facilitating the communication between the several professionals involved in the management of thyroid diseases. And NIFTP is a new entity with great impact in estimating the risk of malignancy in the System and has an excellent prognosis.

Keywords: THYROID NODULE; THYROID NEOPLASMS; CYTOPATHOLOGY; BIOPSY, NEEDLE.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Algoritmo para conduta em pacientes com um ou mais nódulos da tireoide	10
Figura 2. Ilustração esquemática da técnica de amostragem utilizada na <i>thin core biopsy</i>	13
Figura 3. Amostra obtida por <i>core biopsy</i> de um nódulo não encapsulado	13
Figura 4. Amostra obtida por <i>core biopsy</i> de um nódulo encapsulado	14



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do risco de malignidade em pacientes com doença nodular da tireoide	9
Tabela 2. Esquema de classificação pelo Sistema Bethesda e risco de malignidade por categoria	16
Tabela 3. Correlação entre as terminologias das classificações citológicas de tireoide e o risco de malignidade (RM) por categorias de cada classificação	17
Tabela 4. Critérios citológicos para o diagnóstico de carcinoma papilífero	24

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1	<i>NÓDULOS DE TIREOIDE.....</i>	<i>4</i>
2.2	<i>PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA.....</i>	<i>8</i>
2.3	<i>SISTEMA BETHESDA.....</i>	<i>15</i>
2.4	<i>CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA BETHESDA.....</i>	<i>27</i>
2.5	<i>NEOPLASIA FOLICULAR NÃO INVASIVA DA TIREOIDE...(NIFTP)....</i>	<i>34</i>
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
	REFERÊNCIAS.....	38

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer é, indiscutivelmente, um sério e impactante problema de saúde pública, especialmente nos países subdesenvolvidos onde estima-se que, nas próximas décadas, o mesmo represente 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para o ano de 2025 no mundo todo. No Brasil, em especial, a estimativa é de que 600 mil casos novos de câncer ocorram no ano de 2017, sendo cerca de 180 mil casos de câncer de pele não melanoma e 420 mil dos outros mais diversos tipos de malignidades (INCA, 2015).

Nesse contexto, destaca-se o câncer da glândula tireoide que, embora tido como raro em diversas populações (cerca de 2% a 5% dos cânceres femininos e menos de 2% dos masculinos), foi estimado em 298 mil casos novos de câncer no ano de 2012 ao redor do planeta e 6.960 novos casos no Brasil em 2016 (WHO, 2014; INCA 2015).

Sabe-se que a principal forma de manifestação inicial dos tumores de tireoide é na forma de nódulos, tanto em adultos quanto na faixa etária pediátrica (CARDOSO et al., 2004; VIEIRA & GUEDES, 2005; MAIA et al., 2014), o que não significa que todo nódulo de tireoide deva ser considerado e tratado como neoplasia. Isto porque uma infinidade de doenças da tireoide podem se manifestar como nodulações, dentre as quais se destacam e predominam as condições benignas (90-95% das lesões nodulares) (ROCHA et al., 2007).

Diante da identificação de nodulações na tireoide, seja pelo exame clínico ou por exames de imagens, um problema se impõe aos diferentes especialistas (endocrinologistas, cirurgiões e patologistas): trata-se de uma condição benigna ou é verdadeiramente a manifestação de uma neoplasia maligna do órgão? E este é o principal desafio a ser enfrentado com o objetivo de se adotar a melhor decisão terapêutica para cada paciente (MAIA et al., 2007).

Vale ressaltar que os apurados exame físico, laboratorial e de imagem (especialmente o método ultrassonográfico) embora sejam de extrema ajuda e importância na detecção de nódulos na tireoide e suspeição de malignidade, não são capazes por si só de caracterizá-los como benignos ou malignos (TORRES et al., 2002). E é nessa direção que um importante método propedêutico e diagnóstico

ganha destaque ao possibilitar obter e analisar amostras citológicas dos nódulos, objetivando determinar quais merecem abordagem cirúrgica e quais se beneficiam com acompanhamento: trata-se da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), um método de grande aceitação por sua facilidade de execução, melhor custo-benefício, menores riscos e de grande precisão, com elevadas taxas de sensibilidade e especificidade (MURUSSI et al., 2001; TORRES et al., 2003).

Consonante com este método de obtenção de amostra para diagnóstico está a análise citopatológica da mesma. Esta deve ser realizada por médico patologista com experiência em exames citológicos e deve expressar sucintamente a natureza da lesão nodular puncionada, quando possível. Para tanto, critérios citomorfológicos são observados e enquadrados em terminologias diagnósticas que permitam sua adequada compreensão por parte do médico assistente, aqui se destacando o Sistema Bethesda, idealizado para padronizar a comunicação e orientar as condutas diante dos diferentes nódulos de tireoide (BALOCH et al., 2008).

O referido Sistema foi elaborado em uma conferência científica, no ano de 2007, na cidade de Bethesda, no estado americano de Maryland, organizada pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos e sofreu atualizações que resultaram no novo Sistema Bethesda, cuja publicação é de 2018 (SRBOVA et al., 2015; ALI & CIBAS, 2018). Sua implementação permitiu a padronização de laudos citopatológicos de tireoide e facilitou a realização de estudos de predição de malignidade para os diagnósticos categorizados (THEOHARIS, 2013).

Diante dos dados acima elencados, o presente estudo acadêmico tem por objetivo levantar informações acerca da aplicação e contribuição do Sistema de Classificação de Bethesda no diagnóstico de nódulos de tireoide submetidos à PAAF, além de fornecer um panorama sucinto acerca das possibilidades diagnósticas e dos meios propedêuticos utilizados na investigação de tais nódulos.

Para tanto, adotou-se como método de estudo uma revisão da literatura científica, por meio de pesquisas em bases de dados indexadas (PubMed, Scielo e Portal de Periódicos CAPES), com seleção de artigos que demonstravam alinhamento com o objetivo deste trabalho e forneciam dados relevantes para a confecção do mesmo.

Foram então levantados 60 artigos e publicações diversas por meio dos termos indexadores “nódulo da glândula tireoide”, “neoplasias da tireoide”, e dos termos livres “Sistema Bethesda”, “punção aspirativa por agulha fina de tireoide”,

“neoplasia folicular não invasiva da tireoide com características nucleares papilífero-*like*”, “*NIFTP*” dos quais 18 foram excluídos por não estarem de acordo com os questionamentos levantados neste estudo. Assim, um total de 42 artigos e publicações diversas foram revisados e permitiram a estruturação deste trabalho nos capítulos que seguem.

Acredita-se que a importância deste estudo resida na necessidade de obtenção de informações concisas acerca da aplicação e utilidade do Sistema de Bethesda que permitam orientar e respaldar a sua utilização em nosso meio, bem como a compreensão da nova entidade diagnóstica *NIFTP*.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

*A ciência nunca resolve um problema sem  
criar pelo menos outros dez.  
George Bernard Shaw*

### 2.1 NÓDULOS DE TIREOIDE

Os nódulos de tireoide são achados comuns na população em geral e refletem uma gama de condições patológicas de natureza neoplásica ou não. Acredita-se que mais da metade da população mundial apresente pelo menos um nódulo no órgão, solitário ou em um contexto de multinodularidade (ROSSI et al., 2016; EVRANOS et al., 2016).

Tais nódulos são achados frequentes da prática clínica, especialmente de adultos e pessoas com mais idade, tendo um acréscimo de incidência com o envelhecimento populacional (ELARAJ, STURGEON & NAYAR, 2015; MAIA et al., 2007). Porém, vale ressaltar que, embora menos frequente, os nódulos podem surgir na infância e adolescência com um percentual relativamente alto de malignidade (22% a 50% de carcinomas) (CARDOSO et al., 2004; VIEIRA & GUEDES, 2005).

Mas via de regra, os nódulos são manifestações de alterações benignas (90 a 95% dos casos), com apenas 5 a 10% dos casos com diagnóstico de câncer, especialmente os carcinomas bem diferenciados que representam 90% das malignidades da tireoide (IANNI et al., 2016; MAIA et al., 2007; BRITO, GRAF & COLLAÇO, 2001).

Diversos estudos sinalizam para um percentual de 3% a 7% de mulheres e de 1% de homens adultos com nódulos identificados à palpação (MASTORAKIS et al., 2014; BRITO et al., 2014; MAIA et al., 2007; BEZERRA et al., 2003). Esse percentual aumenta quando da utilização de métodos de imagem, com destaque para a ultrassonografia (USG), para em torno de 19% a 67% (MAIA et al., 2007). E quando estudos de necrópsia são levados em consideração, esse percentual pode chegar a 90% no sexo feminino e a 60% no sexo masculino dos pacientes acima de 70 anos (BEZERRA et al., 2003).

Como observado, há um evidente predomínio de nódulos tireoidianos no sexo feminino, com uma relação estimada de 8:2 (VIEIRA & GUEDES, 2005).

O fato é que com o aumento de expectativa de vida e com o avanço dos métodos de imagem bem como do maior acesso da população a esses métodos, a tendência é que mais nódulos não palpáveis sejam detectados por ano na tireoide (YASSA et al., 2007).

Dentre as doenças que podem se manifestar como nódulos na tireoide, destacam-se as condições benignas, tais como: tireoidite de Hashimoto ou tireoidite linfocítica crônica, tireoidite de Riedel, Doença de Graves, Doença de Plummer, bóciós multinodulares de etiologia desconhecida, dentre outros (VIEIRA & GUEDES, 2005).

A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de bócio em adultos, com prevalência girando em torno de 0,3 a 1,5 caso por 1.000 habitantes, acometendo em especial o sexo feminino. A tireoidite de Riedel é uma condição inflamatória rara, agressiva e frequentemente é confundida clinicamente com um carcinoma de tireoide devido seus sintomas compressivos expressivos e sua consistência pétrea à palpação. As Doenças de Basedow-Graves e de Plummer são tipos de bóciós tóxicos, a primeira difusa e a outra nodular, levando ao hipertireoidismo, com prevalência de cerca de 0,2% a 0,5% na população mundial. A diferença entre essas duas últimas condições reside nas suas formas de apresentação clínica: a Doença de Graves (80-85% dos casos de tireotoxicose) se manifesta pela tríade clássica de tireotoxicose, exoftalmia e bócio difuso; ao passo que a Doença de Plummer (15-20% dos casos de tireotoxicose) exibe bócio uninodular com tireotoxicose associada (VIEIRA & GUEDES, 2005).

Em contrapartida, as malignidades de tireoide que podem se manifestar como nódulo englobam os carcinomas bem diferenciados (90-95% dos casos), os linfomas, o carcinoma anaplásico, o carcinoma pouco diferenciado, o carcinoma medular e menos comumente as metástases de outras localizações primárias e outras neoplasias da glândula de menor frequência (BALOCH et al., 2008).

Dentre os carcinomas bem diferenciados o destaque maior se dá ao carcinoma papilífero (papilar) da tireoide e suas variantes, que correspondem a cerca de 80% dos casos em todas as faixas etárias, sendo mais comum entre adultos abaixo dos 40 anos de idade, com maior frequência em mulheres do que em homens (BALOCH et al., 2008; CARDOSO et al., 2004).

Em crianças e adolescentes, o carcinoma de tireoide é uma condição rara, correspondendo a apenas 0,5% a 3% das neoplasias malignas, apesar de 10% de todos os cânceres de tireoide ocorrerem em pacientes menores de 21 anos e de 22% a 50% dos nódulos de tireoide, explorados cirurgicamente nessa faixa etária, refletirem-se em carcinomas (CARDOSO et al., 2004). E o carcinoma papilífero, assim como em adultos, é o principal diagnóstico, tendo um curso indolente com sobrevida livre de doença prolongada e alta probabilidade de cura, com exceção de algumas de suas variantes (células altas, esclerosante e de células colunares) que exibem comportamento mais agressivo com metástases e curso invariavelmente fatal (BALOCH et al., 2008; EVRANOS et al., 2016).

Segue-se ao carcinoma papilífero o carcinoma folicular, em ordem de frequência, correspondendo a cerca de 10-15% das malignidades da tireoide, cujo diagnóstico exige análise histológica do espécime cirúrgico com evidência de invasão de cápsula e/ou invasão vascular pela neoplasia, o que o diferencia das hiperplasias microfoliculares e dos adenomas foliculares. Sua incidência é alta em áreas geográficas com dietas deficientes em iodo, acometendo mais mulheres e predominando na quinta década de vida (BALOCH et al., 2008; DELELLIS et al., 2004).

O carcinoma medular, não tão menos importante, responde por 3 a 10% dos tumores malignos de tireoide, tendo como origem as células parafoliculares ou células C. Sua apresentação pode se dar na forma esporádica (maioria dos casos e com etiologia não plenamente conhecida, porém com hipóteses aventadas e em 50% dos casos com mutações somáticas do gene *RET*) ou na forma hereditária (20-25% dos casos). Esta última caracteriza-se por mutações ativadoras no proto-oncogene *RET* e está inserida no contexto da síndrome genética de neoplasias endócrinas múltiplas tipos 2A e 2B (NEM 2A e 2B) ou pode se apresentar isoladamente como Carcinoma Medular de Tireoide Familiar (CMTF) (MAIA et al., 2014; DELELLIS et al., 2004).

A forma esporádica do carcinoma medular tem ligeira predileção por mulheres de meia idade (quinta e sexta décadas de vida), com média de apresentação aos 50 anos, dado seu curso indolente e sua apresentação como nódulo único. Já a forma hereditária, geralmente uma condição multicêntrica, costuma manifestar-se durante a infância nos pacientes com NEM 2B e na adolescência tardia ou início da idade adulta nos acometidos pela NEM 2A, ao passo que o CMTF se manifesta em



indivíduos com média de 50 anos de idade (MAIA et al., 2014; DELELLIS et al., 2004).

O carcinoma anaplásico, correspondendo a menos de 5% de todos os cânceres da tireoide, é outra malignidade a ser elencada por sua natureza extremamente agressiva e fatal, tendo predileção por idosos, com apenas 25% dos casos ocorrendo em indivíduos com menos de 60 anos, e sendo extremamente raro na faixa pediátrica. Sua apresentação clínica se dá por uma massa ou formação nodular de crescimento rápido no pescoço, gerando sinais e sintomas compressivos, com altas taxas de metástases no momento do diagnóstico e com mortalidade acima de 90% em seis meses (BALOCH et al., 2008; DELELLIS et al., 2004).

Os carcinomas pouco diferenciado da tireoide, de células escamosas, mucoepidermoide, mucinoso, medular e folicular misto, carcinoma com diferenciação timo-*like* e outros não serão abordados nesta breve revisão em virtude de suas baixas prevalências e escassos relatos na literatura consultada.

O fato é que, diante da diversidade de possibilidades diagnósticas e diante das estatísticas que demonstram serem os nódulos de tireoide em sua grande maioria de natureza benigna, a avaliação e abordagem da doença nodular da tireoide necessita de especial atenção. Antes da década de 1950, quando métodos pouco invasivos de avaliação desses nódulos não estavam disponíveis, quase a totalidade passava por intervenção cirúrgica desnecessária, haja vista que o percentual de malignidade girava em torno de 14%. Isto significa que 86% dos pacientes eram submetidos à tireoidectomia ou à nodulectomia com todos seus riscos inerentes em virtude de condições benignas, plausíveis de acompanhamento clínico e de exames de imagem (MASTORAKIS et al., 2014).

Nesse cenário surgiu a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), um método amplamente utilizado e de grande aceitação na avaliação dos nódulos de tireoide, possibilitando a redução de cirurgias desnecessárias e guardando animadores resultados quanto à sua sensibilidade e especificidade (MASTORAKIS et al., 2014; MURUSSI et al., 2001; TORRES et al., 2003). A ela se somam outras modalidades propedêuticas que acrescem facilidade técnica na identificação dos nódulos não palpáveis e na obtenção de amostras adequadas para a devida avaliação citológica, a exemplo da ultrassonografia (GRANI et al., 2016; ROCHA et al., 2007).

## **2.2 PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA**

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método diagnóstico de grande valia na avaliação de nódulos da tireoide devido ao seu baixo custo, relativa facilidade de execução e capacidade de obtenção de material necessário para o diagnóstico citopatológico, quando bem executada. Sua principal intenção é a de prover uma abordagem racional da doença nodular da tireoide e racionalizar os procedimentos cirúrgicos, destinando-os apenas para as situações necessárias, ou seja, quando condições malignas ou suspeitas são detectadas (BALOCH et al., 2008; THEOHARIS et al., 2013).

Inicialmente implementada em meados da década de 1950, em países escandinavos, a PAAF passou a ter ampla aceitação na Europa e nos Estados Unidos apenas no início dos anos 80, após a documentação de sua utilidade clínica. Desde então, tornou-se mundialmente difundida e é tida como o passo inicial na triagem de quais nódulos devem ser conduzidos à cirurgia (YASSA et al., 2007; POLLER, STELOW & YIANGOU, 2008; LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010).

Sua consagração como técnica dominante para obtenção de material para diagnóstico de nódulos da tireoide veio então em 2007, quando diversas organizações profissionais, capitaneadas pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, resolveram revisar o estado de ciência para o uso da PAAF no manejo de nódulos tireoidianos, sendo as orientações propostas posteriormente ratificadas em um Congresso Europeu de Citologia no ano de 2009. Isso permitiu que as indicações e a técnica adequada da PAAF fossem padronizadas a fim de reduzir erros e potencializar sua capacidade diagnóstica (LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010).

Dessa forma, constatou-se que todo paciente com nódulo de tireoide palpável ou descoberto acidentalmente é candidato à PAAF, devendo ser submetido a uma avaliação mais apurada para determinar se a mesma se justifica. Essa avaliação é composta pela dosagem sérica do Hormônio Tireotrófico (THS) e da realização de ultrassonografia da tireoide (LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010).

Os nódulos denominados frios, com níveis séricos de TSH normais ou elevados, são os de maior preocupação e a ultrassonografia permitirá mensurar seu tamanho e características sugestivas de malignidade. Já os nódulos funcionantes,

na ausência de sinais clínicos significantes, não merecem o alerta e a submissão à PAAF, em virtude do baixíssimo risco de serem condições malignas (LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010; MAIA et al., 2007).

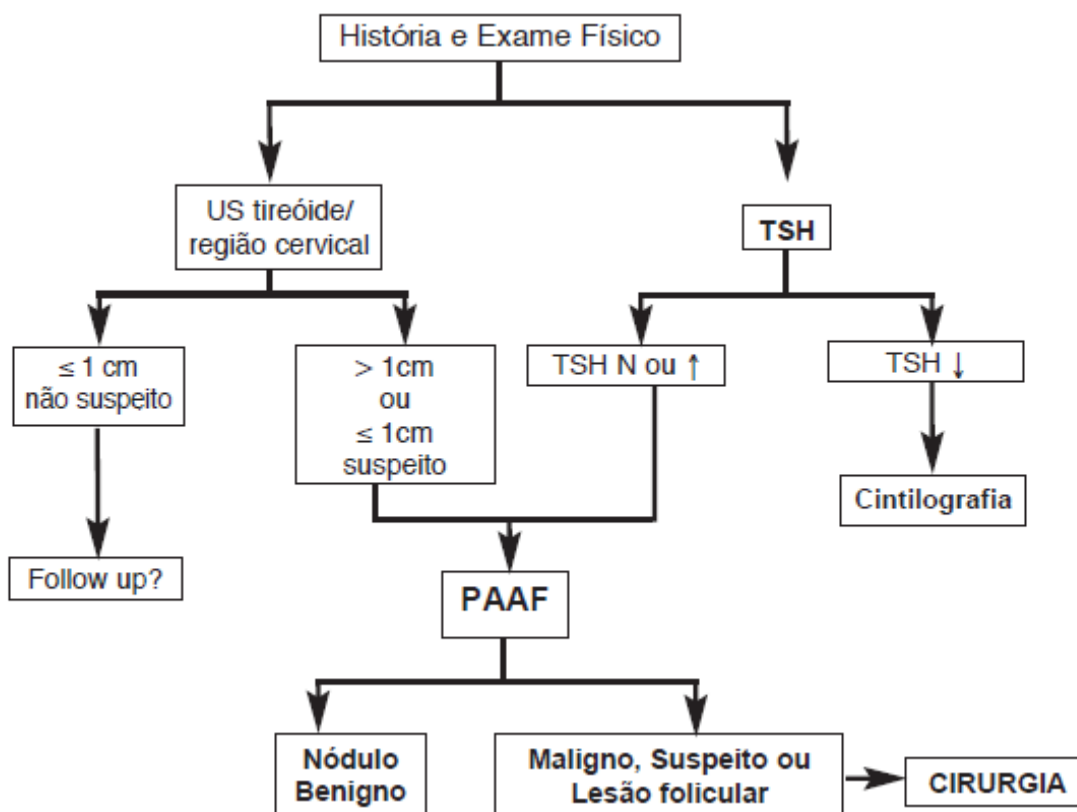
Assim posto, tem-se que nódulos não funcionantes, especialmente aqueles com diâmetro maior que 1,0-1,5 cm devem ser elencados à PAAF. A esses, somam-se os nódulos menores de 1,0 cm de diâmetro que exibem características ultrassonográficas suspeitas ou sugestivas de malignidade, aqui listadas e amplamente abordadas em variados estudos científicos: microcalcificações, nódulos sólidos hipoecogênicos, contornos irregulares ou lobulados, vascularização intranodular com fluxo sanguíneo aumentado visualizado pelo Doppler, aumento do diâmetro ântero-posterior em relação ao transversal em nódulo não palpável e, em especial, a presença de adenomegalia cervical como manifestação de metástase nodal e/ou sinais de invasão de estruturas extratireoidianas (KIM et al., 2008; PECCIN et al., 2003; CAMARGO & TOMIMORI, 1998; MAIA et al., 2007; LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010). Na vigência de sinais clínicos de malignidade ou de história clínica favorável (ver tabela 1), a PAAF também se justifica (MAIA et al., 2007). Em contramão, os cistos simples e os cistos septados sem evidências de áreas sólidas não suscitam grandes preocupações (LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010).

**Tabela 1.** Avaliação do risco de malignidade em pacientes com doença nodular da tireoide

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

Fonte: MAIA, A.L. et al. Nódulos de Tireoide e Câncer Diferenciado de Tireoide: Consenso Brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 51, n. 5, p. 867-893, 2007.

A seguir, a figura 1, obtida do Consenso Brasileiro sobre Nódulos de Tireoide e Câncer Diferenciado de Tireoide (2007), resume por meio de um algoritmo as condutas a serem adotadas diante de nódulos da tireoide:



**Figura 1:** Algoritmo para conduta em pacientes com um ou mais nódulos da tireoide. Nota: Se a ultrassonografia cervical mostrar nódulo menor do que 1 cm e não houver qualquer fator de suspeita, seja na história e exame físico, seja na ultrassonografia, o paciente poderá ser seguido apenas clinicamente. Nódulos acima de 1 cm ou suspeitos à clínica e/ou ultrassonografia devem ser sempre puncionados. Pacientes com TSH diminuído ou suprimido e nódulo hipercaptante não precisam ser puncionados. Fonte: MAIA, A.L. et al. Nódulos de Tireoide e Câncer Diferenciado de Tireoide: Consenso Brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 51, n. 5, p. 867-893, 2007.

Diversos estudos conduzidos em diversas partes do mundo têm demonstrado que a PAAF guarda consigo grandes sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica, com taxas variando de 69% a 100%, 62% a 99,5% e 72,7% a 98,5%, respectivamente, quando seus resultados citológicos são comparados com o exame histopatológico das peças cirúrgicas. Os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) giraram em torno de 45,9% a 95,2% e 87,9% a 100% (MURUSSI et al., 2001; TORRES et al., 2002; PECCIN et al., 2003; VIEIRA & GUEDES, 2005; ROCHA et al., 2007; BEZERRA et al., 2003; MASTORAKIS et al., 2014).

Vale ressaltar que, embora a PAAF com sua análise citopatológica seja a modalidade de escolha no manejo inicial de nódulos elegíveis à investigação, é o exame histopatológico que determina o diagnóstico definitivo, sendo então o exame “padrão-ouro” na determinação da natureza benigna ou maligna dos nódulos de tireoide e deve servir como base de comparação para os estudos que buscam comprovar a eficiência de qualquer outro método de investigação pré-cirúrgica (MURUSSI et al., 2001; TORRES et al., 2002).

Outro ponto a ser destacado é a grande limitação da PAAF no diagnóstico das patologias de tireoide no que tange à insatisfatoriedade/inadequabilidade das amostras obtidas. Isso se deve a numerosos fatores, dentre os quais se destacam os erros na técnica do procedimento, a inabilidade do médico puncionador, a confecção inadequada dos esfregaços convencionais nas lâminas, os problemas na fixação da amostra, dentre outros. Ademais, o percentual de amostras insatisfatórias para diagnóstico é ainda maior quando a PAAF é realizada conduzida apenas pela palpação e imobilização digital dos nódulos. Isso decorre da falta de precisão da área a ser puncionada, gerando amostras muitas vezes não representativas (MURUSSI et al., 2001; TORRES et al., 2002; ROCHA et al., 2007).

Visando reduzir esse percentual de amostras inadequadas, recomenda-se amplamente na literatura examinada a utilização da ultrassonografia (USG) como método de imagem preferencial no auxílio ao procedimento, com acréscimos de sensibilidade e acurácia diagnósticas (CAMARGO & TOMIMORI, 1998; ROCHA et al., 2007; KIM et al., 2008; MAIA et al., 2007; PECCIN et al., 2003).

Quando a PAAF é guiada pela USG ocorre uma redução na dificuldade técnica do procedimento e ainda permite a punção de nódulos pequenos ou de difícil palpação e possibilita a escolha da região do nódulo a ser puncionada, sobretudo naqueles mistos (sólido e cístico) ou que tenham área de degeneração cística (YASSA et al., 2007; CAMARGO & TOMIMORI, 1998).

Além de guiar a PAAF, a USG também fornece dados imprescindíveis para a suspeição de malignidades, como outrora debatido. Porém, uma metanálise desenvolvida por Brito et al. (2014) acerca da acurácia da USG em predizer câncer de tireoide concluiu que evidências de baixa a moderada qualidade sugerem que as características ultrassonográficas isoladas não são preditores acurados. Dessa forma, sua associação à PAAF é salutar, inclusive com estudos desenvolvidos por Ianni et al. (2016) e Grani et al. (2016) propondo sistemas de escores

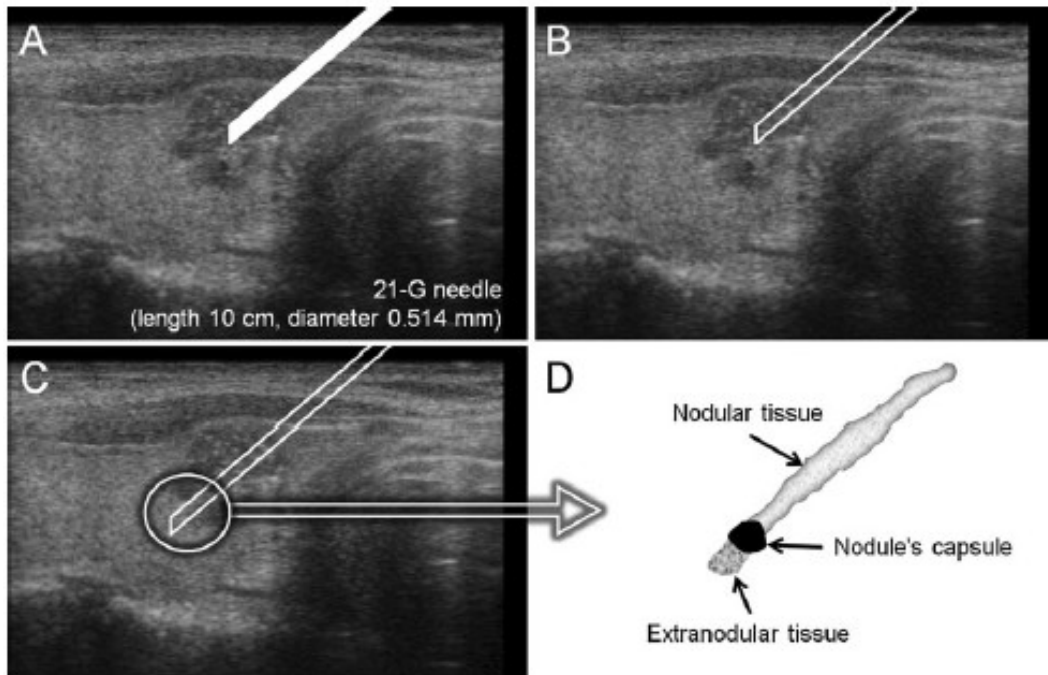
ultrassonográficos e combinados (USG e PAAF) para a avaliação de nódulos tireoidianos.

Alguns outros estudos têm sugerido outras modalidades em substituição ou complementar à PAAF na obtenção das amostras. Em um deles, Torres et al. (2003) aborda a punção não-aspirativa por agulha fina (PNAAF) ou punção por capilaridade, técnica criada em 1970 e que, de acordo com os autores, traz bons resultados em relação à qualidade do material coletado, com menores índices de obscurecimento por sangue e com menos casos falso-positivos e falso-negativos. Entretanto, os próprios autores concluem que a técnica não-aspirativa é semelhante à técnica aspirativa quanto à obtenção de material adequado para diagnóstico e sugere que as mesmas sejam utilizadas de modo complementar.

Um segundo estudo, de autoria de Nasrollah et al. (2013), considerando a zona cinzenta da PAAF que diz respeito às amostras que reúnem condições “indeterminadas” para um diagnóstico definitivo, em especial as lesões foliculares, sugere a adoção da técnica denominada “thin core biopsy” (biópsia por agulha fina, em tradução livre). Tal técnica consiste na introdução de uma agulha fina de biópsia no nódulo, guiada por USG, avançando além dele até o tecido perinodular (ver figura 2). A mesma objetiva obter tecido para análise histológica e determinar se o nódulo exibe ou não cápsula fibrosa circunjacente, o que o caracterizaria como lesão encapsulada com indicação para cirurgia (ver figuras 3 e 4). Nessa situação apenas o exame detalhado da peça cirúrgica pode promover o diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma folicular.

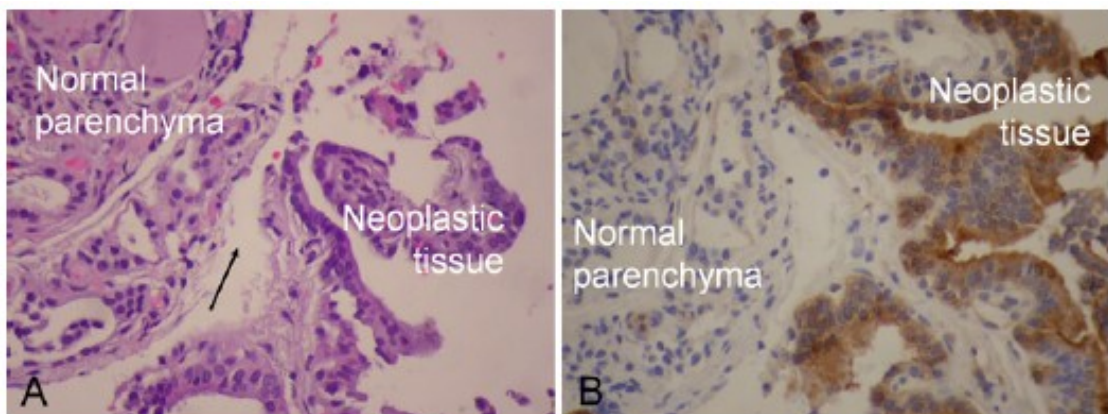
Apesar de as duas técnicas outrora descritas exibirem concepções inovadoras e de grande ajuda, a PAAF continua sendo o método de escolha e que mantém grande concordância com os resultados histopatológicos.

Vale ainda ressaltar que o material obtido por PAAF pode ser utilizado para estudos de microscopia eletrônica, citometria de fluxo, próton-ressonância magnética, imuno-histoquímica e biologia molecular (BEZERRA et al., 2003). Esta última, inclusive, cada vez mais em evidência devido ao desenvolvimento de testes moleculares que possibilitam detectar mutações e alterações gênicas em lesões foliculares, lesões suspeitas de malignidade e carcinoma medular, auxiliando na tomada de decisões clínicas baseadas em seus resultados (ELARAJ, STURGEON & NAYAR, 2015).



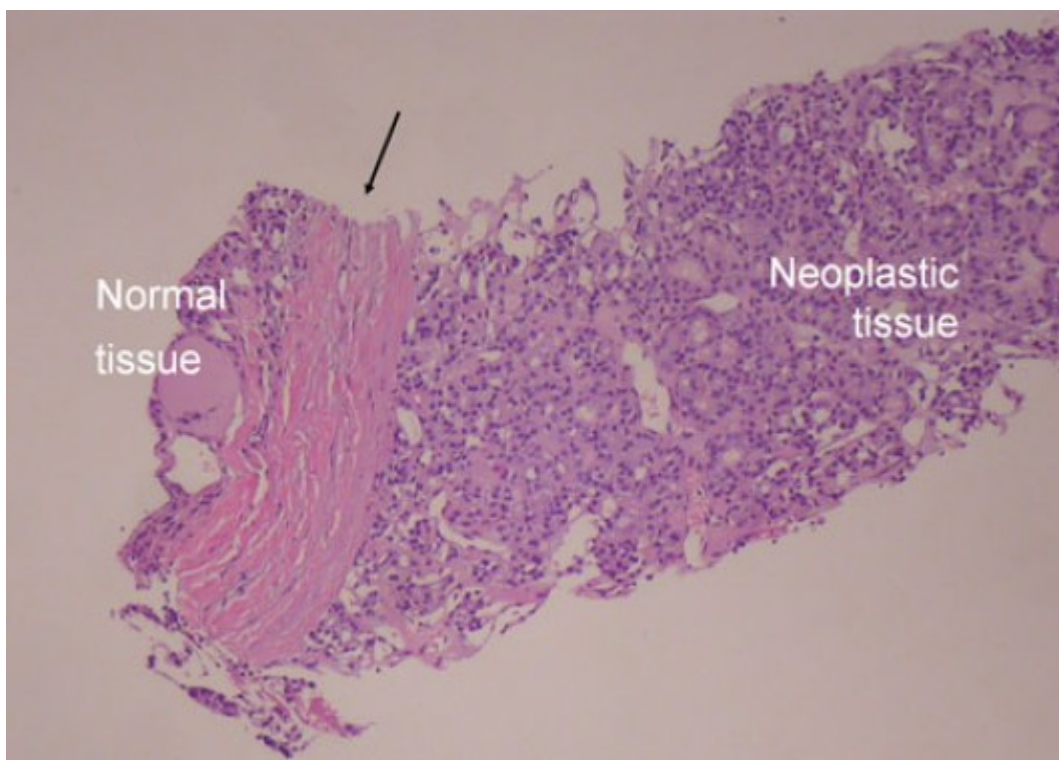
**Figura 2:** Ilustração esquemática da técnica de amostragem utilizada na *thin core biopsy*: a agulha de corte Menghini 21-G é inserida no nódulo (a); O mandril é removido (b); A agulha é avançada dentro do nódulo e movida adiante através da margem do nódulo, alcançando o tecido extranodular (c); A agulha é removida e a amostra obtida consiste em tecido nodular, parênquima extranodular e cápsula do nódulo quando presente (d).

Fonte: NASROLLAH, N. et al. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. *Endocrine*, v. 43, p. 659-665, 2013.



**Figura 3:** Amostra obtida por *core biopsy* de um nódulo não encapsulado. Um diagnóstico de variante folicular de carcinoma papilífero foi feito com base na morfologia nuclear (coloração pelo HE). A seta indica a ausência da cápsula fibrosa do nódulo (A). Mesmo caso testado com imuno-histoquímica para galectina-3, demonstrando positividade (B).

Fonte: NASROLLAH, N. et al. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. *Endocrine*, v. 43, p. 659-665, 2013.



**Figura 4:** Amostra obtida por *core biopsy* de um nódulo encapsulado. A cápsula fibrosa (seta) separa a proliferação microfolicular neoplásica do parênquima circundante normal (coloração pela HE).

Fonte: NASROLLAH, N. et al. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. *Endocrine*, v. 43, p. 659-665, 2013.

Para concluir essa breve discussão acerca da PAAF, vale a pena citar o trabalho de Brito, Graf e Collaço (2001) sobre o valor da repunção aspirativa quando o diagnóstico de uma primeira punção foi benigno. A preocupação dos autores em seu trabalho foi com os casos falso-negativos (benignos na citologia, porém malignos na histologia) e o quão uma nova punção poderia minimizar esse risco. Suas conclusões, no entanto, foram de que a repunção não acrescenta dados suficientes para mudar o diagnóstico inicial de uma primeira PAAF benigna e de que a PAAF é um método seguro para a determinação da natureza citopatológica do nódulo tireoidiano quando bem conduzida e interpretada.

E no que tange à interpretação do material obtido de uma PAAF é necessário salientar a importância de uma nomenclatura citopatológica adequada, de fácil compreensão e que reflita uma perfeita comunicação entre o citopatologista e os demais especialistas responsáveis pelo acompanhamento do paciente. Nesse contexto foi introduzido o Sistema Bethesda para terminologia diagnóstica baseada



em critérios citomorfológicos das lesões de tireoide, em 2007 e atualizado em 2018 (BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2018).

## **2.3 SISTEMA BETHESDA**

Com o objetivo de padronizar a terminologia diagnóstica para as análises citológicas de material obtido de nódulos de tireoide, o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos propôs, em 2007, após uma conferência consensual de diversas entidades especializadas, um sistema de nomenclatura com critérios bem definidos e notas explanatórias exaustivas: o Sistema Bethesda (LAYFIELD, CIBAS & BALOCH, 2010; EVRANOS et al., 2016; NARDI et al., 2014).

Tal sistema engloba em seis categorias diagnósticas os achados citomorfológicos e estratifica o risco de malignidade dessas categorias, baseado na correlação cito-histológica, a saber: não diagnóstica (ND) ou insatisfatória (categoria I), com risco de malignidade variando de 5 a 10%; benigna (categoria II), com menos de 1% a 3% de risco para malignidade; lesão (ou atipia) folicular de significado indeterminado (categoria III), com cerca de 10-30% de risco para malignidade, se a nova entidade NIFTP for considerada como carcinoma (CA) e 6-18% se a mesma não for considerada carcinoma (CA); neoplasia folicular/ suspeito para neoplasia folicular (categoria IV), com 25-40% de risco para malignidade, se NIFTP for considerada CA e 10-40% se a mesma não for considerada CA; suspeito para malignidade (categoria V), com 50-75% de risco para malignidade, se NIFTP for considerada CA e 45-60% se a mesma não for considerada CA; e maligno (categoria VI), com 97-99% de risco de malignidade, se NIFTP for considerada CA e 94-96% se a mesma não for considerada CA. Tais informações encontram-se sumarizadas na tabela 2, adaptada de Baloch et al (2008), Layfield, Cibas e Baloch (2010) e da publicação do Sistema Bethesda editada por Ali e Cibas (2010) e atualizada em 2018 (ALI & CIBAS, 2018), reforçada no artigo de atualização de Cibas e Ali (2017):

**Tabela 2.** Esquema de classificação pelo Sistema Bethesda e risco de malignidade por categoria

<b>Categorias diagnósticas</b>	<b>Termos categóricos alternativos</b>	<b>Risco de malignidade se NIFTP = CA</b>	<b>Risco de malignidade se NIFTP ≠ CA</b>
I - Não diagnóstica	Insatisfatória	5-10%	5-10%
II - Benigna	-----	0-3%	0-3%
III - Lesão folicular de significado indeterminado	Atipia de significado indeterminado	~10-30%	6-18%
IV - Neoplasia folicular Neoplasia de células de Hürthle	Suspeito para neoplasia folicular Suspeito para neoplasia de células de Hürthle	25-40%	10-40%
V - Suspeita para malignidade	----	50-75%	45-60%
VI - Maligna	----	97-99%	94-96%

Fonte: Adaptada de BALOCH, Z. W. et al. Diagnostic Terminology and Morphologic Criteria for Cytologic Diagnosis of Thyroid Lesions: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of The Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, v. 36, n. 6, p. 425-437, 2008; LAYFIELD, L. J.; CIBAS, E. S.; BALOCH, Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium. *Cytopathology*, v. 21, p. 75-85, 2010; ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. New York: Springer, 2010, p. 3; ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 2 ed. New York: Springer, 2018, p. 3.; CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*, v. 6, p. 217-222, 2017.

Vale aqui ressaltar que o Sistema Bethesda, amplamente utilizado em diversos países, não é o único com a finalidade de reportar os diagnósticos de nódulos tireoidianos. De acordo com a revisão conduzida por Wise e Howard (2016), há, pelo menos, outras quatro classificações de utilização costumeira no mundo: o *Royal College of Pathologists (RCPATH) guidelines for reporting thyroid FNA* (com atualizações em 2016); o sistema australiano, de 2014; o sistema italiano, que sofreu uma atualização em 2014 com incorporação de uma nova categoria em seu sistema de cinco categorias de 2007; e o sistema japonês, publicado em 2013.

A tabela 3 demonstra a correlação entre os sistemas de classificação acima citados, com os respectivos riscos de malignidade:

**Tabela 3.** Correlação entre as terminologias das classificações citológicas de tireoide e o risco de malignidade (RM) por categorias de cada classificação

Bethesda	RCPATH	Italiano	Australiano	Japonês
<p>I. Não diagnóstica ou insatisfatória: espécime virtualmente acelular ou outros (obscurecido por sangue, contendo artefatos, etc.); cistos apenas fluidos. RM: 5-10%</p>	<p>Thy 1 não diagnóstica Thy 1c não diagnóstica lesão cística RM: 0-10%</p>	<p>TIR 1 não diagnóstica TIR 1c Não diagnóstica – cística RM: Não definido</p>	<p>1. Não diagnóstica RM: 0-10%</p>	<p>1. Inadequada RM: 10%</p>
<p>II. Benigna: consistente com nódulo folicular benigno (adenomatoide, coloide, etc.); tireoidite linfocítica; tireoidite granulomatosa; outros. RM: 0-3%</p>	<p>Thy 2 não neoplásica Thy 2c lesão cística não neoplásica RM: 0-3%</p>	<p>TIR 2 não maligno RM: &lt;3%</p>	<p>2. Benigna RM: 0-3%</p>	<p>2. Normal ou Benigna RM: &lt;1%</p>
<p>III. Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado RM: 10-30% (se NIFTP=CA), 6-18% (se NIFTP≠CA)</p>	<p>Thy 3a Possível neoplasia – atipia/ não diagnóstica RM: 5-15%</p>	<p>TIR 3A Lesão indeterminada de baixo risco RM: &lt;10%</p>	<p>3. Indeterminada ou lesão folicular de significado indeterminado RM: 5-15%</p>	<p>3. Indeterminada B Outras RM: 40-60%</p>

**Continuação Tabela 3**

<b>Bethesda</b>	<b>RCPATH</b>	<b>Italiano</b>	<b>Australiano</b>	<b>Japonês</b>
<p>IV. Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular. Especificar se do tipo células de Hürthle.</p> <p>RM: 25-40%(se NIFTP=CA), 10-40% (se NIFTP≠CA)</p>	<p>Thy 3f Possível neoplasia, sugestiva de neoplasia folicular</p> <p>RM: 15-30%</p>	<p>TIR 3B Lesão indeterminada de alto risco</p> <p>RM: 15-30%</p>	<p>4. Sugestivo de neoplasia folicular</p> <p>RM: 15-30%</p>	<p>3. Indeterminada A.neoplasia folicular A1.provavelmente benigno (RM:&lt;15%) A2.boderline (RM: 15-30%) A3.provavelmente maligno (RM:40-60%)</p>
<p>V.Suspeita para malignidade Suspeita para carcinomas papilífero, medular, metastático, suspeito para linfomas, outros.</p> <p>RM: 50-75%(se NIFTP=CA), 45-60% (se NIFTP≠CA)</p>	<p>Thy 4 Suspeito de malignidade</p> <p>RM: 60-75%</p>	<p>TIR 4 Suspeito de malignidade</p> <p>RM: 60-80%</p>	<p>5. Suspeito de malignidade</p> <p>RM: 60-75%</p>	<p>4. Malignidade suspeitada</p> <p>RM: &gt;80%</p>
<p>VI. Maligna Carcinomas papilífero, medular, pouco diferenciado, anaplásico, de células escamosas, com características mistas, metastático; Linfomas; Outros</p>	<p>Thy 5 Maligna</p>	<p>TIR 5 Maligna</p>	<p>6. Maligna</p>	<p>5. Maligna</p>

**Continuação Tabela 3**

<b>Bethesda</b>	<b>RCPATH</b>	<b>Italiano</b>	<b>Australiano</b>	<b>Japonês</b>
RM: 97-99%(se NIFTP=CA), 94-96% (se NIFTP≠CA)%	RM: 97-99%	RM: >95%	RM: 97-99%	RM: >99%

Fonte: Adaptada de WISE, O.; HOWARD, R. Thyroid cytology: a review of current international reporting systems and emerging developments. *Cytopathology*, v. 27, p. 161–167, 2016; CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*, v. 6, p. 217-222, 2017.

Todos os sistemas de classificação foram desenvolvidos com o objetivo comum de triar os pacientes que devem ser submetidos à intervenção cirúrgica e os que se beneficiam do acompanhamento clínico. Ademais, eles guardam semelhanças entre si com relação às terminologias e critérios utilizados para as categorias não diagnóstica, benigna, maligna e suspeita para malignidade, diferindo apenas quanto ao uso e critérios da categoria indeterminada que exhibe pouca reprodutividade entre os sistemas distintos (WISE & HOWARD, 2016; PIANA et al., 2011).

O fato é que o Sistema Bethesda tem sido o de maior aceitação e aplicabilidade dentre os listados, expandido-se além das fronteiras de seu país de origem e sendo utilizado em todo o mundo, inclusive no Brasil. Seu esquema de classificação e interpretação em seis categorias é assim colocado e resumidamente explicado:

Categoria I – Não diagnóstica/ insatisfatória: compreende os aspirados que não preenchem o critério de adequabilidade, ou seja, exibem menos de seis grupos de dez células foliculares por grupo, bem coradas, bem preservadas e sem obscurecimentos (celularidade limitada ou não possuem células foliculares). Aqui cabem algumas exceções, nas quais o número mínimo de células foliculares não é requerido para determinar a amostra como satisfatória: nódulos sólidos que exibem à avaliação atípicas citológicas significantes; nódulos sólidos com inflamação que exibem à citologia abundantes células inflamatórias; e os nódulos coloides que conferem ao espécime a presença de abundante coloide espesso (BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018).

Quando a amostra é inadequada para diagnóstico, recomenda-se a repetição da PAAF após 3 meses do procedimento inicial, devendo-se guiar por ultrassonografia, observando-se os fatores que contribuem para obtenção de amostras insatisfatórias e corrigindo-os quando presentes (BALOCH et al., 2008).

Categoria II – Benigna: agrupa as lesões benignas, tais como bócio nodular, tireoidite linfocítica crônica, nódulo adenomatoide/hiperplásico, nódulo coloide e outras tireoidites. Os critérios citológicos utilizados para tais situações são os que seguem: no bócio nodular (aumento nodular e/ou difuso da tireoide) podem ser observados a presença de coloide aquoso abundante com células foliculares pequenas, redondas a ovais, com núcleos escuros e dispostas em monocamadas, por vezes formando folículos, além de macrófagos, por vezes com grânulos de hemossiderina, quando algum componente cístico está presente; os aspirados de nódulos adenomatoides/hiperplásicos apresentam celularidade aumentada, composta por uma mistura de células foliculares sem atipias e células de Hürthle, arrumadas em monocamada com um fundo de coloide aquoso e macrófagos; nas tireoidites em geral notam-se características similares ao do bócio hiperplásico, com aumento de celularidade às custas, sobretudo, de células inflamatórias (linfócitos nas tireoidites linfocíticas, neutrófilos nas tireoidites agudas, células gigantes nas granulomatosas, etc.) em meio às células foliculares, que podem exibir aumento celular e algumas atipias nucleares brandas, e células de Hürthle (BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018).

Pacientes incluídos nessa categoria geralmente são acompanhados clinicamente e com USG, em intervalos de 6-8 meses, com indicação de repetição da PAAF somente na vigência de crescimento nodular ou surgimento de alterações suspeitas no exame de imagem (margens irregulares, microcalcificações, hipervascularização intranodular, hipoecogenicidade nas áreas sólidas, etc.). Sinais clínicos sugestivos de malignidade também devem ser levados em conta para se decidir pela nova punção (BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018).

Cabe aqui ressaltar que nódulos de tireoide com citologia benigna podem corresponder em menos de 1% a 3% dos casos à neoplasia maligna (resultado falso-negativo do exame citológico). No entanto, essa taxa não é precisa e tem variado de acordo com as instituições, pois uma minoria dos pacientes com citologia benigna são submetidos à cirurgia (cerca de 10%) e, portanto, tem seu diagnóstico

citológico comparado com o histopatológico. De qualquer forma, recomenda-se que as instituições mantenham suas taxas de falso-negativo abaixo de 2-3% (ALI & CIBAS, 2010; BALOCH et al., 2008).

Categoria III – Lesão folicular de significado indeterminado/ atipia de significado indeterminado: uma categoria heterogênea que, por definição, é reservado para espécimes que contêm células (foliculares, linfóides ou outras) com atipias arquiteturais e/ou nucleares que não são suficientes para serem classificadas como suspeito para neoplasia folicular (categoria IV), suspeito para malignidade (categoria V), maligno (categoria VI) ou atipias brandas de algumas alterações benignas (ALI & CIBAS, 2010; BALOCH et al., 2008). A heterogeneidade dessa categoria torna presumível uma série de possibilidades etiológicas e de diagnóstico, cuja abordagem tornaria essa breve revisão enfadonha e destoante do seu objetivo central. E é justamente nessa categoria que reside a grande zona cinzenta do diagnóstico citopatológico, conferindo aos sistemas de nomenclatura, aqui incluída a de Bethesda, uma de suas maiores limitações. Recomenda-se cautela no uso dessa categoria a fim de se manter em torno de 7% dos resultados da análise das PAAF's de uma instituição (ALI & CIBAS, 2010).

Estima-se em 10 a 30% ou 6-18% (dependendo se a NIFTP é considerada ou não um CA) o risco de malignidade quando atipia de significado indeterminado é o diagnóstico citológico conferido e a repetição da PAAF em um intervalo adequado é altamente recomendada, também sendo considerada a possibilidade de realização de testes moleculares para pesquisa de mutações de carcinomas ou a lobectomia, especialmente se esse resultado de atipia de significado indeterminado se repete em PAAF's subsequentes (ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

Categoria IV – Neoplasia folicular/ suspeito para neoplasia folicular: consiste nos aspirados celulares composto por células foliculares arranjadas em um padrão arquitetural característico com marcante amoldamento celular, formação de microfóliculos e células dispersas isoladas, com coloide escasso ou ausente. As células foliculares exibem núcleos redondos, levemente hipercromáticos com nucléolo inconspícuo, podendo ainda exibir algum grau de atipia com aumento variável do tamanho nuclear e o surgimento de nucléolo proeminente. Se presença de características nucleares focais de carcinoma papilífero estão presentes, a possibilidade de NIFTP deve ser aventada e a amostra pode ser categorizada dentro deste item, de preferência com a seguinte nota: “embora as características

arquiteturais sugeriram uma neoplasia folicular, algumas características nucleares aventam a possibilidade de se tratar de uma variante folicular invasiva do carcinoma papilífero ou então da recentemente descrita NIFTP, sendo que a distinção definitiva entre essas duas entidades não é possível de ser feita em material citológico (ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

Dessa forma, nessa categoria estão incluídas as lesões/neoplasias foliculares e as lesões/neoplasias de células de Hürthle (onde o aspirado é constituído exclusivamente ou quase exclusivamente por células de Hürthle), de naturezas benigna (adenomas e nódulos adenomatoides não encapsulados) e maligna (carcinomas), bem como a atualmente descrita NIFTP. Aqui cabe reforçar a fragilidade da avaliação citológica em definir benignidade ou malignidade, uma vez que o exame histológico é mandatório para detectar as características de malignidade (presença de cápsula e sua consequente infiltração pela neoplasia, invasão angiolinfática, extensão extratireoidiana e/ou metástase nodal), bem como não consegue fazer a distinção entre NIFTP e a variante folicular invasiva do carcinoma papilífero, que depende de criteriosa avaliação histológica. Em decorrência dessa limitação da citologia é que alguns autores e sistemas de classificação consideram as lesões foliculares como pertencentes a uma categoria de neoplasias de natureza diagnóstica indeterminada/imprecisa, expondo mais uma área cinzenta na avaliação nodular por PAAF (BALOCH et al., 2008; NASROLLAH et al., 2013; WISE & HOWARD, 2016).

Sabe-se, porém, que o risco de malignidade nessa categoria gira em torno de 25-40% ou 10-40% (dependendo se a NIFTP é considerada ou não um CA) e, portanto, a cirurgia é recomendada (lobectomia ou hemitireoidectomia), sobretudo para diferenciar histologicamente as condições benignas dos carcinomas. Outra possibilidade é a realização de testes moleculares para detecção de alterações características de carcinoma e definição de conduta cirúrgica precisa (BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

Categoria V – Suspeita para malignidade: as lesões cujos aspirados demonstram algumas características de malignidade, porém não suficientes para uma conclusão diagnóstica, são agrupadas nesta categoria. Especial destaque se dá à suspeita de carcinoma papilífero, onde os critérios morfológicos nucleares são determinantes, porém a parcialidade dos mesmos e/ou da qualidade das alterações não permite que a certeza de malignidade seja estabelecida. Também são incluídas



nesta categoria as suspeitas de carcinoma medular, de linfoma e de outras malignidades não especificadas ou as metastáticas, não sendo incluídas nesta categoria as lesões foliculares suspeitas ou indeterminadas (ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

O risco de malignidade nessa categoria é elevado (50-75% ou 45-60%, dependendo se a NIFTP é considerada ou não um CA). Independente da malignidade suspeitada, a indicação de intervenção cirúrgica é consensual, sendo realizada habitualmente a tireoidectomia subtotal ou a lobectomia, recomendando-se ainda a ativa participação do patologista durante o procedimento por meio do exame intraoperatório de congelação ou pela própria citologia, auxiliando na definição diagnóstica e na conduta cirúrgica definitiva a ser tomada. Entretanto, quando a suspeita é de metástase para tireoide de tumores de outras localizações, a cirurgia pode não ser indicada. Já na suspeita de linfoma, deve-se proceder a investigação com citometria de fluxo ao invés de submeter o paciente à cirurgia (ALI & CIBAS, 2010; BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

Categoria VI – Maligna: nesta categoria estão os aspirados com achados citológicos que não deixam dúvida quanto à sua natureza maligna. E as lesões de tireoide que podem ser classificadas nessa categoria com base na citologia são: carcinoma papilífero e suas variantes, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, carcinoma pouco diferenciado, linfoma, metástases e outros carcinomas (carcinoma escamoso, carcinoma com características mistas, etc.). A publicação do Sistema Bethesda destina seções específicas para cada uma das malignidades outrora listadas e estima o risco de malignidade em 97 a 99% ou 94 a 96%, dependendo se a NIFTP é considerada ou não um CA (BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

O carcinoma papilífero, malignidade mais frequente da tireoide, é a única cujo diagnóstico é determinado com base na morfologia nuclear, independente de suas características citoplasmáticas, imunocitoquímicas dentre outras. A tabela 4, adaptada de uma extensa revisão da literatura de Baloch et al. (2008), lista os principais critérios citológicos do carcinoma papilífero. Resumidamente, os aspirados são celulares com grupamentos papilíferos, ninhos tridimensionais ou células isoladas, muitas vezes com combinação desses três padrões, podendo exibir um *background* com coloide espesso (formando depósitos redondos a ovais), debris nucleares ou calcificados, macrófagos (em especial nos nódulos com componente

cístico) e fragmentos estromais (material eosinofílico circundado por células ou desprovido delas). As características nucleares englobam o aumento de tamanho com irregularidades do núcleo, espessamento da membrana nuclear, palidez nuclear (núcleo vazado ou claro), *grooves* nucleares longitudinais e pseudoinclusões intranucleares. As pseudoinclusões podem exibir variados tamanhos e ocupam posição central ou excêntrica no núcleo, assim como os micronúcleolos que podem estar presentes em diferentes proporções.

Algo importante a se salientar nesse ponto é que tanto as pseudoinclusões quanto os *grooves* não são exclusivos do carcinoma papilífero, podendo ser vistos em carcinoma medular, neoplasias de células de Hürthle, adenoma trabecular hialinizado, tireoidite de Hashimoto, bócio nodular, dentre outros. Dessa forma, recomenda-se cautela na avaliação de critérios nucleares isolados e o diagnóstico de carcinoma papilífero só deve ser determinado com a combinação das diversas características outrora descritas. A incerteza diagnóstica deve alertar o patologista para a busca de estreita correlação com os dados clínicos e de imagem, antes que um resultado falso-positivo seja confeccionado (BALOCH et al., 2008).

**Tabela 4.** Critérios citológicos para o diagnóstico de carcinoma papilífero

<b>Critérios diagnósticos maiores</b>	<b>Critérios diagnósticos menores</b>
Núcleo oval e irregular, aumentado	Citoarquitetura papilar
Micronúcleolo excêntrico, frequentemente múltiplo	Monocamadas sinciais
<i>Grooves</i> nucleares longitudinais	Citoplasma escamoide denso
Pseudoinclusões intranucleares	Coloide espesso tipo “goma de mascar”
	Corpos de psammoma
	Células gigantes multinucleadas
	Células histiocitoides
	Redemoinhos celulares

Fonte: BALOCH, Z. W. et al. Diagnostic Terminology and Morphologic Criteria for Cytologic Diagnosis of Thyroid Lesions: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of The Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, v. 36, n. 6, p. 425-437, 2008.

As variantes do carcinoma papilífero podem ser sugeridas pelos achados citológicos, porém sua classificação definitiva deve ser estabelecida no espécime cirúrgico, por meio do exame histológico detalhado e da aplicação de critérios

morfológicos que necessitam da visualização completa da lesão. A variante folicular do carcinoma papilífero pode ser de difícil diagnóstico na citologia com grande variabilidade e discordância interobservador, reunindo características comuns às lesões foliculares (formação de microfolículos, sobreposição citológica, coloide menos espesso de fundo, etc.), porém com alterações nucleares típicas do carcinoma papilífero. Confusão diagnóstica se faz com a NIFTP, uma neoplasia de comportamento folicular que exhibe características nucleares focais e brandas a médias de carcinoma papilífero e cujo diagnóstico e diferenciação da variante folicular invasiva do carcinoma papilífero só é possível pela reunião de diversos critérios histológicos, impondo à citologia uma importante limitação na precisão diagnóstica (BALOCH et al., 2008; WISE & HOWARD, 2016; MALETTA et al., 2016; FAQUIN et al., 2016; SEETHALA et al., 2018).

Outras variantes que merecem o devido destaque são a de células altas e a *Warthin-like*, caracterizadas por células com citoplasma mais abundante e atipias nucleares de carcinoma papilífero, sendo que a última exhibe citoplasma de aspecto oncócítico e tem os grupos celulares neoplásicos infiltrados por linfócitos e plasmócitos (BALOCH et al., 2008).

O carcinoma medular de tireoide, originado das células parafoliculares, exhibe aspirados com moderada a alta celularidade e padrões morfológicos variados, indo desde células plasmocitoides, passando por células poligonais e redondas até células fusiformes com prolongamentos celulares longos em alguns casos. As células neoplásicas podem exhibir pleomorfismo leve a moderado e, habitualmente, apresentam-se isoladas em combinação com grupamentos celulares coesos. Os núcleos tendem a ser excêntricos com cromatina em “sal e pimenta” e pseudoinclusões nucleares podem ser ocasionalmente vistas. Ademais, binucleação e multinucleação são comuns com raras células gigantes bizarras detectadas. O citoplasma é granular e seu volume é variável. Outra característica é a frequente presença de amiloide no espécime, visto como um material amorfo/acelular denso, por vezes confundido com coloide espesso, mas que cora pela técnica histoquímica do vermelho-congo. A confirmação diagnóstica pode ser feita por imunocitoquímica, através da imunomarcagem para calcitonina, cromogranina, sinaptofisina e TTF1, com imunonegatividade para tireoglobulina (BALOCH et al., 2008; MAIA et al., 2007; MAIA et al., 2014; ALI & CIBAS, 2010).

O carcinoma pouco diferenciado da tireoide, uma entidade rara dentre os diagnósticos citológicos, originada de células foliculares que se organizam em um padrão sólido, insular e/ou trabecular com marcantes características de pouca diferenciação (mitoses, necrose, núcleo pequeno convoluto, etc.). Os aspirados exibem uma população uniforme de células foliculares com citoplasma escasso ou algumas vezes plasmocitoide, com alta relação núcleo-citoplasma e variável atipia nuclear. Apoptose, necrose e alta atividade mitótica também são observadas (ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018).

O carcinoma anaplásico é uma malignidade de alto grau, pleomórfica e com células de aspecto epitelióide e fusiforme. Seu diagnóstico citológico não impõe dificuldades. Isto porque os aspirados têm celularidade variável com marcantes características de anaplasia. Os núcleos são aumentados, irregulares, pleomórficos, com nucléolos proeminente e, inclusões intranucleares. Células multinucleadas são frequentemente vistas e células gigantes osteoclasto-*like* (não-neoplásicas) são facilmente notadas em alguns casos. Além disso, necrose, células inflamatórias abundantes (especialmente neutrófilos que infiltram o citoplasma das células tumorais) e/ou tecido conectivo fibroso podem estar presentes, juntamente com figuras de mitose abundantes e atípicas (ALI & CIBAS, 2010; BALOCH et al., 2008; ALI & CIBAS, 2018).

Os linfomas podem surgir como neoplasia primária da tireoide ou como um envolvimento secundário da glândula. Os aspirados têm celularidade marcante com células não coesas redondas a levemente ovais, e o *background* é composto de numerosos corpos linfoglandulares. O tamanho e características finas celulares é variável, dependendo do tipo de linfoma. Já os carcinomas metastáticos exibem características citológicas distintas e relacionadas à localização primária da malignidade (ALI & CIBAS, 2010; ALI & CIBAS, 2018).

Diante da explanação sucinta das categorias diagnósticas do Sistema Bethesda e dos critérios citológicos para aplicação, cabe salientar que os laudos citopatológicos devem não apenas conter a categorização, mas sim devem descrever claramente os achados citomorfológicos que permitam distinguir dentro das categorias o diagnóstico mais adequado para o aspirado examinado. Dessa forma, o médico assistente poderá compreender a linha de raciocínio diagnóstica do patologista, abraçar a nomenclatura conferida e adotar condutas direcionadas. E

nesse sentido, o Sistema Bethesda tem contribuído imensamente, com resultados na literatura que demonstram sua boa aplicabilidade.

## **2.4 CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA BETHESDA**

Com a introdução do Sistema Bethesda a partir de 2007, uma série de instituições ao redor do mundo passou a adotá-lo. Seus resultados animadores têm aumentado sua aceitação, inclusive em instituições europeias onde sistemas próprios de denominação dos diagnósticos em tireoide foram desenvolvidos. Isso se deve aos diversos trabalhos na literatura que demonstram ser o Sistema Bethesda eficaz no seu papel de padronização de diagnósticos e comunicação clara dos mesmos.

Um estudo conduzido por Evranos et al. (2016) em um hospital da Universidade Yildirim Beyazit da Turquia, objetivando determinar o risco de malignidade em 5784 nódulos com diferentes resultados na citologia, utilizando a classificação de Bethesda e comparando os resultados citológicos com as da histopatologia, detectou que a taxa de malignidade foram de 6,3%, 3,2%, 20,7%, 33,3%, 74,2% e 95,6% nos nódulos classificados como não-diagnóstico, benigno, atipia de significado indeterminado, neoplasia folicular/suspeito para neoplasia folicular, suspeito para malignidade e maligno, respectivamente. A taxa de falso negativo foi da ordem de 15,6% e a de falso-positivo foi de 0,13%. Os resultados obtidos, especialmente nas categorias I, II, III e IV, estão próximas às determinadas pelas estatísticas do Sistema Bethesda e em demais estudos na literatura, embora levemente mais elevadas. Já nas categorias V e VI, os resultados guardaram a devida correspondência com os riscos de malignidade estimados para essas categorias no Sistema Bethesda.

Ainda no mesmo estudo, os autores buscaram avaliar em quais categorias diagnósticas do Sistema Bethesda as variantes do carcinoma papilífero da tireoide foram reportadas. Para tanto, compararam os resultados da classificação histológica com a citologia prévia de cada variante diagnosticada.

Assim, com base no exame histopatológico, Evranos et al. (2016) detectaram que no geral o carcinoma papilífero de tireoide foi detectado em 10% (576/5784) dos nódulos, sendo 65,1% (375/576) da variante convencional/clássica, 26,4% (152/576) da variante folicular (sendo dentro desse grupo 72% (109/152) da variante folicular encapsulada não invasiva), 4,3% (25/576) das variantes agressivas (células altas, difusa esclerosante e células colunares) e 4,2% (24/576) de outras variantes (oncocítica, sólida/trabecular e Warthin-like). Ao verificarem a correspondência com as categorias citológicas, os autores observaram que os carcinomas papilíferos convencionais foram diagnosticados na análise citomorfológica pré-operatória como categoria não diagnóstica em 12,5% (47/375) dos casos, benigna em 12% (45/375), atipia de significado indeterminado em 17,3% (65/375), neoplasia folicular/suspeito para neoplasia folicular em 1,6% (6/375), suspeito para malignidade ou maligno em 56,6% (212/375) dos casos. Nos carcinomas papilíferos variante folicular essa distribuição pelas categorias I, II, III, IV e V/VI foi de 21,7% (33/152), 25,7% (39/152), 22,4% (34/152), 5,9% (9/152) e 24,3% (37/152), respectivamente. No grupo das variantes agressivas 4% dos nódulos haviam sido reportados como categoria I (1/25), 4% (1/25) como categoria III e 92% (23/25) como categorias V e VI. Nas outras variantes a distribuição foi: 12,5% (3/24) eram categoria I, 8,3% (2/24) categoria II, 33,3% (8/24) categoria III, 4,2% (1/24) categoria IV e 41,7% (10/24) categoria V/VI. De uma forma resumida, citologias altamente suspeitas (categorias V e VI) estavam presentes em 56,6%, 24,3%, 92,0% e 41,7% dos nódulos histologicamente classificados como carcinomas papilíferos variante clássica, variante folicular, variantes agressivas e outras variantes, respectivamente.

Os resultados acima evidenciam, dentre outras coisas no contexto desse estudo, que muitos dos nódulos não diagnósticos pelo critério do Sistema Bethesda e que por motivos outros são submetidos à cirurgia podem esconder malignidades por trás de amostras insatisfatórias (84 carcinomas papilíferos de um total de 576 diagnosticados histologicamente foram, à citologia, categoria I de Bethesda). Assim, a recomendação de repetição da PAAF em nódulos com amostras inapropriadas em uma primeira abordagem é altamente salutar.

Outra questão a ser levantada é que o índice de falso-negativo para o carcinoma papilífero (malignos à histologia, porém categorizados como benignos na citologia) no estudo em questão foi elevado, o que gera questionamentos quanto à qualidade da avaliação citológica no centro onde o estudo foi desenvolvido tendo em

vista que os critérios citológicos para carcinoma papilífero de tireoide são bem descritos no Sistema Bethesda e a presença dos mesmos, por mais que de forma parcial, deve direcionar o diagnóstico no mínimo para a categoria VI (suspeito) ao invés de benigno. Vale, no entanto, ressaltar que a maioria dos resultados falso-negativos de carcinomas papilíferos se deu na variante folicular com a histologia demonstrando que grande parte dos casos era da variante folicular encapsulada não invasiva, cuja natureza como lesão maligna (carcinoma) tem sido questionada em estudos recentes e já abordados na presente revisão. Desse modo, identifica-se aqui um ponto de conflito entre o Sistema de Bethesda e os estudos mais recentes: quais critérios citomorfológicos e em qual categoria enquadrar a atual entidade histológica sugerida de neoplasia folicular não invasiva com características nucleares papilífero-*like* e qual conduta tomar diante dessa situação.

Por fim, Evranos et al. (2016) concluem com seu estudo que a classificação de Bethesda é altamente confiável e que se mostrou eficaz sobretudo na detecção de variantes agressivas do carcinoma papilífero de tireoide, tendo em vista que 92% dos carcinomas dessas variantes foram adequadamente categorizadas como suspeita ou malignas na avaliação citológica. Entretanto, os autores ratificam a posição de que o valor diagnóstico da classificação de Bethesda para a variante folicular é limitado, com resultados falso-negativos comparativamente mais frequentes do que nas outras variantes.

Um outro estudo, desenvolvido em duas instituições gregas, um grande hospital regional em Herakleion (grupo A) e um hospital universitário em Atenas (grupo B), buscou relatar a experiência da utilização do Sistema Bethesda nos dois centros. Para tanto, Mastorakis et al. (2014) fizeram a correlação entre os achados histopatológicos e citopatológicos (classificados conforme as recomendações de Bethesda) de 500 tireoidectomias de cada centro. Os seguintes resultados foram encontrados: no grupo A, 3% (15/500) das amostras foram categorizadas como não diagnósticas, 49% (245/500) como benignas, 9,4% (47/500) como atípicas de significado indeterminado, 1,2% (6/500) como neoplasias folicular/suspeitas para neoplasia folicular, 10,6% (53/500) como suspeitas para malignidade e 26,8% (134/500) como malignas. Já na avaliação histológica, os tumores malignos foram encontrados em 42,2% (211/500) nas peças cirúrgicas do grupo A. Estabelecendo-se a correlação entre os resultados os autores observaram que 33,3% (5/15) dos nódulos com resultado insatisfatório exibiam malignidade à análise histológica,

assim como 3,7% (9/245) dos benignos, 23,4% (11/47) dos que exibiam atipias de significado indeterminado, 33,3% (2/6) dos suspeitos para neoplasia folicular/neoplasia folicular, 96,2% (51/53) dos suspeitos para malignidade e 99,3% (133/134) dos malignos.

No Hospital Universitário de Atenas (grupo B) 5,2% (26/500) dos aspirados foram não diagnósticos, 72,2% (361/500) benignos, 5% (25/500) exibiam atipias de significado indeterminado, 2,2% (11/500) exibiam neoplasia folicular/suspeita para neoplasia folicular, 3,2% (16/500) eram suspeitos para malignidade e 12,2% (61/500) eram malignos. Já na avaliação histológica, os tumores malignos foram encontrados em 16,2% (81/500) das peças cirúrgicas do grupo B. Correlacionando-se os resultados: 3,8% (1/26) dos nódulos com resultado insatisfatório exibiam malignidade à análise histológica, assim como 0,8% (3/361) dos benignos, 8% (2/25) dos que exibiam atipias de significado indeterminado, 0% (0/11) dos suspeitos para neoplasia folicular/neoplasia folicular, 87,5% (14/16) dos suspeitos para malignidade e 100% (61/61) dos malignos.

Com base nos resultados obtidos, os autores constataram que a aplicação do Sistema Bethesda nos dois centros obteve concordância com as variações no risco de malignidade para cada categoria estabelecidas na literatura vigente, embora o grupo A tenha demonstrado maiores índices de amostras insatisfatórias, benignas e com atipia de significado indeterminado que se revelaram maligna posteriormente. Ademais a sensibilidade, especificidade e acurácia do Sistema em relação às categorias suspeita para malignidade e maligna em correlação com os achados histopatológicos foram, respectivamente, 89,3%, 98,9%, 94,8% no grupo A, e 93,7%, 99,5% e 98,5% no grupo B. Assim, Mastorakis et al. (2014) suportam que o Sistema Bethesda é extremamente útil e tem boa reprodutibilidade no diagnóstico pré-operatório dos nódulos tireoidianos.

Nos Estados Unidos, um estudo conduzido por Theoraris et al. (2013) analisou o impacto da implementação do Sistema Bethesda em uma instituição acadêmica de New Haven, em Connecticut, comparando os resultados de 5897 amostras de PAAF de tireoide, das quais 3207 eram do ano de 2008 (logo após a implementação do sistema) e 2690 eram do período de 2007 imediatamente antes da divulgação do sistema. Os pesquisadores então observaram que o percentual de aspirados tidos como não diagnósticos diminuiu de 13,1% para 11,1% após a implementação do sistema. Também houve redução dos casos com o diagnóstico de



neoplasia folicular de 8,6% para 5,5%. Os espécimes negativos para malignidade aumentaram de 68,2% para 73,8%, enquanto as outras categorias permaneceram sem grandes variações ou com variações sem significância estatística. Ademais, os autores ainda constataram que a adoção de uma padronização dos diagnósticos, como proposto pelo Sistema Bethesda, reduziu significativamente o número de diagnósticos descritivos inconclusivos, ou seja, que não estabelecia um diagnóstico claro que pudesse pautar a conduta a ser posteriormente seguida.

Dessa forma, Theoraris et al. (2013) concluíram então que a implementação do Sistema Bethesda resultou em uma melhora da performance diagnóstica nas PAAFs de nódulos tireoidianos e tornou mais consistente e uniforme os critérios classificatórios e as descrições diagnósticas, permitindo uma redução dos casos não diagnósticos.

Em outra mão, na República Tcheca, Srbova et al. (2015) resolveram avaliar se a aplicação do Sistema Bethesda na reclassificação de citologias outrora classificadas por outros sistemas influenciava na acurácia diagnóstica. Para tanto, os autores revisaram 1310 casos de PAAF realizadas entre os anos de 2001 e 2012 que tinham correlação histológica e reclassificaram os mesmos em conformidade com as categorias de Bethesda. Sumariamente o estudo detectou que o valor preditivo positivo para malignidade e para neoplasia folicular (carcinoma + adenoma folicular) nas categorias de I a VI, de acordo com a aplicação do Sistema Bethesda, foi de 5,7% e 11,3% para categoria I, 2,6% e 55,5% para a categoria II, 14,4% e 34,2% para a categoria III, 23,6% e 55% para a categoria IV, 57% e 64,5% para a categoria V, e 92,2 e 94,2% para a categoria VI, respectivamente. Tais resultados, no entanto, não demonstraram diferença significativa com os do sistema já utilizado no diagnóstico prévio das amostras do estudo. Desse modo, os autores concluíram que na instituição em que trabalham a aplicação do Sistema Bethesda não melhorou a precisão diagnóstica na detecção de malignidades em comparação com as práticas da instituição.

No tocante aos diagnósticos citológicos benignos, um estudo, desenvolvido por meio de parceria entre a Mayo Clinic nos Estados Unidos e o Hospital “Agostino Gemelli” da Universidade Católica de Roma na Itália, buscou avaliar se o diagnóstico citológico “benigno” poderia ser considerado seguro quando emitido. Rossi et al. (2016), autores do estudo, avaliaram 506 casos de citologias benignas que tiveram segmento cirúrgico em um universo de 15850 espécimes categorizadas como

benigna pelos Sistemas de Bethesda e pela Classificação do Grupo de Trabalho Italiano SIAPEC-IAP. Aqui cabe uma pausa para enfatizar que a categoria diagnóstica benigna guarda semelhanças nos dois sistemas, com critérios que permitem agrupar no mesmo trabalho os diagnósticos benignos de ambas as classificações. Ainda é importante frisar que os 506 casos benignos à citologia submetidos à cirurgia o foram por motivos outros que não o diagnóstico citológico.

Isso posto, o estudo observou que dos 506 casos, 493 (97,43%) foram realmente benignos ao exame histopatológico da peça cirúrgica e 13 (2,57%) foram lesões malignas, das quais quatro carcinomas foliculares, duas variantes clássicas do carcinoma papilífero, um carcinoma papilífero macrofolicular e seis variantes foliculares do carcinoma papilífero. Em suma, a taxa de malignidade para a categoria benigna reportada pelo Sistema Bethesda e pelo sistema italiano foi de 2,5% e Rossi et al. (2016) concluíram ser a categoria citológica benigna pelos critérios de ambos os sistemas um diagnóstico robusto e confiável.

Estudo similar foi realizado na Turquia, porém com as categorias indeterminadas, consideradas como as que não permitem um diagnóstico definitivo de benignidade ou malignidade. A pesquisa encabeçada por Önder, Firat e Ates (2014) buscou determinar a taxa de malignidade nos casos indeterminados, que compreendiam as atipias ou lesões foliculares de significado indeterminado (categoria III de Bethesda), neoplasia folicular ou suspeita para neoplasia folicular (categoria IV) e suspeita para malignidade (categoria V). Foram analisados 6310 casos de PAAF do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Hacettepe, dos quais 655 eram de categorias tidas como indeterminadas pelo estudo. As taxas de malignidade distribuídas pelas categorias III, IV e V foram de 18,9%, 45,7% e 71%, respectivamente. Ao subcategorizar as atipias ou lesões de significado indeterminado em padrões de carcinoma papilífero, padrão microfolicular, padrão de células atípicas e padrão de células de Hürthle as taxas de malignidade foram assim distribuídas: 28%, 6,9%, 22,2% e 0%, respectivamente. Os autores então concluíram que a categorização do Sistema Bethesda e os riscos de malignidade associados a cada categoria é reprodutível, embora o estudo tenha demonstrado que o risco de malignidade na categoria III tenha sido mais elevada do que o estimado pelo Sistema.

O fato é que, com base nas pesquisas aqui abordadas, o Sistema Bethesda demonstrou ser uma excelente ferramenta de comunicação com resultados

exaltadores de sua capacidade em predizer o risco de malignidade nas categorias estabelecidas, bem como permitiu a padronização de critérios que facilitaram a objetividade diagnóstica.

Um estudo multicêntrico desenvolvido em duas instituições suecas e três instituições americanas abordaram o impacto da reclassificação da variante folicular do carcinoma papilífero de tireoide de padrão não invasivo como neoplasia, em vez de carcinoma, no Sistema Bethesda. Faquin et al. (2016) analisaram especialmente o impacto no risco de malignidade para as categorias quando essa entidade passou a ser considerada de natureza não maligna.

Para tanto os autores analisaram 6943 casos de PAAF de tireoide, dos quais 1827 casos tiveram seguimento cirúrgico. Dentre os que tiveram segmento cirúrgico, foram comparados os resultados da citologia com a as da histologia para determinar a taxa de malignidade por categoria. Posteriormente, os casos diagnosticados outrora como carcinoma papilífero variante folicular foram revisados histologicamente e reclassificados de acordo com as novas proposições diagnósticas. Então, uma nova comparação foi realizada entre os resultados citológicos e os histológicos pós-reclassificação e a taxa de malignidade recalculada.

Por fim, os autores comparam as taxas de malignidade antes e após a reclassificação histológica para determinar o comportamento do risco de malignidade e do risco global de malignidade pelas categorias e expressaram esse risco como uma variação entre o menor e o maior valor obtido. Assim, detectaram que a combinação do risco de malignidade e do risco global de malignidade sofreu um pronunciado e estatisticamente significativo decréscimo nas categorias tidas como indeterminadas, que não concluem o diagnóstico em benigno ou maligno (III, IV e V), após a reclassificação. Na categoria de atipias de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado houve uma redução de 5,2% a 13,6% no risco. A categoria de neoplasia folicular/suspeito para neoplasia folicular contabilizou uma redução de 9,9% a 15,1% e a de suspeita para malignidade a redução de 17,6% a 23,4% no risco. Já as categorias benigna (II) e maligna (VI) experimentaram uma redução menos acentuada nos riscos com a reclassificação: 0,3% a 3,5% e 2,5% a 3,3%, respectivamente. Portanto, Faquin et al. (2016) concluíram que a reclassificação teve importante e significativo impacto no Sistema Bethesda no que tange aos riscos de malignidade, especialmente das categorias indeterminadas. E esses achados serviram de embasamento para a determinação do novo risco de

malignidade das categorias na recente atualização do Sistema Bethesda (ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

O Sistema Bethesda continua sendo, portanto, o de predileção para reportar os diagnósticos citológicos de nódulos de tireoide em diversos países e incorporou uma recente entidade que será objeto de breve discussão no item que segue. Trata-se da Neoplasia folicular não invasiva da tireoide com características nucleares papilífero-*like* (NIFTP).

## **2.5 NEOPLASIA FOLICULAR NÃO INVASIVA DA TIREOIDE COM CARACTERÍSTICAS NUCLEARES PAPILÍFERO-LIKE**

A variante folicular do carcinoma papilífero sempre foi um tema desafiador para os estudiosos da tireoide. Isso porque ao longo de décadas o seu comportamento clínico tem demonstrado variações de acordo com os aspectos histológicos, especialmente sua clara demarcação ou não, seu padrão não invasivo ou invasivo e suas alterações nucleares brandas ou não (SEETHALA et al., 2018).

Dentro do carcinoma papilífero variante folicular podia ser observado dois padrões histológicos essenciais: lesões claramente invasivas/pouco demarcadas e as lesões não invasivas, com boa demarcação, tendo cápsula ou não. O fato é que esses dois padrões pareciam se comportar clinicamente de forma diferente. E isso embasou a realização de estudos sequenciais objetivando comprovar que a variante não invasiva parecia ser uma entidade a parte e que merecia deixar de ser considerada como um carcinoma (SEETHALA et al., 2018).

Recentemente um grupo internacional multidisciplinar desenvolveu um trabalho detalhado correlacionando o comportamento biológico com o padrão histológico e a sobrevida de pacientes que apresentavam o então carcinoma papilífero variante folicular encapsulado/ não invasivo e, então propuseram uma nova nomenclatura para essa entidade, baseado na detecção de que a mesma tem um bom prognóstico e não se comporta como um carcinoma (SEETHALA et al., 2018; NIKIFOROV et al., 2016).

Surgiu, então a neoplasia folicular não invasiva da tireoide com características nucleares papilífero-*like* (NIFTP), uma condição que parece ter comportamento

mais próximo das neoplasias foliculares, especialmente o adenoma folicular. Já as neoplasias invasivas/ sem boa demarcação continuaram sendo chamadas de variante folicular do carcinoma papilífero, por apresentarem o mesmo comportamento biológico do carcinoma papilífero clássico, como propensão à metástase linfática e para linfonodos locorregionais (SEETHALA et al., 2018).

Essa distinção a respeito do comportamento clínico tem sido ratificado por meio de achados do ponto de vista molecular. Enquanto a variante folicular invasiva do carcinoma papilífero apresenta um perfil molecular que se assemelha ao do carcinoma papilífero clássico (mutação no *BRAF V600E*, principalmente), a variante não invasiva/ encapsulada aproxima-se mais das alterações vistas nas neoplasias foliculares (mutações *RAS - N, H E K-RAS*) (THOMPSON, 2016; SEETHALA et al., 2018).

O fato é que a NIFTP tem demonstrado um comportamento indolente, sem metástases e com uma excelente sobrevida livre de doença, o que fortalece o postulado de que a mesma não é um carcinoma.

Vale ressaltar que para que o diagnóstico de NIFTP seja performado é necessário uma série de critérios histopatológicos. Esses são divididos em critérios de inclusão e critérios de exclusão e apenas podemos chamar de NIFTP a lesão que reúne todos os critérios de inclusão e que não tenha nenhum dos critérios de exclusão.

Os critérios de inclusão a saber são: padrão de crescimento predominantemente folicular (macro e/ou microfolicular); características citomorf nucleares semelhantes ao do carcinoma papilífero, porém mais brandos; encapsulação ou clara demarcação. Os critérios de exclusão são: qualquer invasão capsular, vascular e/ou do tecido tireoidiano adjacente (bordas infiltrativas); estruturas papilares verdadeiras ultrapassando 1% do volume do tumor; padrão sólido, trabecular ou insular ultrapassando 30% do volume do tumor; corpos psamomatosos; necrose tumoral (não associada com PAAF prévia); índice mitótico maior do que 3 mitoses por 10 campos de grande aumento; características celulares e morfológicas de qualquer outra variante de carcinoma papilífero que não seja a folicular (células altas, células colunares, cribiforme-morular, esclerosante difusa, oncócítica, etc.) (SEETHALA et al., 2018).

Como pode-se notar, para o diagnóstico preciso de NIFTP é necessário o exame detalhado do espécime cirúrgico, tendo em vista que os critérios são quase

que exclusivamente histológicos. Entretanto um dos mais importantes critérios do NIFTP é de ordem citomorfológica e diz respeito às alterações nucleares papilífero-*like*. O exame citopatológico permite detectar essas alterações e permite identificar esfregaços de padrão microfolicular suspeito para neoplasia folicular, entretanto não permite que o diagnóstico de NIFTP seja realizado, pois não consegue identificar os outros critérios de inclusão necessários nem descartar os critérios de exclusão (SEETHALA et al., 2018; ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

Desse modo, o novo Sistema Bethesda orienta que o diagnóstico de NIFTP não seja realizado em esfregaços citológicos, mas que sejam suspeitados e notificados quando esfregaços de padrão microfolicular e que exibem características nucleares brandas de carcinoma papilífero se impõem ao citopatologista (ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

Essa notificação deve ser feita após a categorização do esfregaço, salientando que as alterações observadas podem estar no contexto tanto da NIFTP quanto na de uma variante folicular invasiva do carcinoma papilífero de tireoide e que o exame citopatológico é limitado e não permite fazer essa distinção com precisão (ALI & CIBAS, 2018; CIBAS & ALI, 2017).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sumariamente, a presente revisão detectou que o câncer de tireoide manifesta-se principalmente na forma nodular, com os tipos histológicos bem diferenciados predominando em relação às neoplasias menos diferenciadas, acometendo mais mulheres adultas de meia-idade.

Ademais, constatou-se que uma infinidade de condições benignas da tireoide podem se manifestar como doença nodular, inclusive predominando sobre as neoplasias malignas, sendo, portanto, de extrema importância o manejo adequado dos casos a fim de distinguir entre essas situações e evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias. Esse manejo passa, sobretudo, pela PAAF que, quando guiada por ultrassonografia, demonstrou nos diversos estudos altas sensibilidade, especificidade e acurácia no diagnóstico dos nódulos de tireoide.

No tocante ao papel do Sistema de classificação de Bethesda no diagnóstico de nódulos de tireoide submetidos à PAAF, conclui-se que a sua aplicação baseia-se em claros critérios citomorfológicos e deve ser, sempre que possível, associada aos dados clínicos e de imagem dos pacientes, especialmente nos casos que suscitam dúvidas e nos quais as categorias indeterminadas são aventadas.

Notou-se ainda que sua adequada aplicação consegue, além de fornecer diagnósticos padronizados, predizer o risco de malignidade para cada categoria diagnóstica e assim orientar no manejo e seguimento dos pacientes. Dessa forma, a introdução e utilização do Sistema Bethesda contribuiu com substanciais melhorias na comunicação dos diagnósticos e deve ter seu uso estimulado nas diversas instituições.

Por fim, o surgimento da NIFTP gerou grande impacto no risco de malignidade do novo Sistema Bethesda e essa entidade deve ser suspeitada e notificada quando esfregaços reúnem características comuns às neoplasias foliculares e às alterações nucleares de carcinoma papilífero.

## REFERÊNCIAS

ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes**. New York: Springer, 2010.

ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes**. 2 ed. New York: Springer, 2018.

BALOCH, Z. W. et al. Diagnostic Terminology and Morphologic Criteria for Cytologic Diagnosis of Thyroid Lesions: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. **Diagnostic Cytopathology**, v. 36, n. 6, p. 425-437, 2008.

BEZERRA, C. F. S. et al. Punção Aspirativa por Agulha Fina em Lesão Nodular de Tireoide. **Rev. Col. Bras. Cir.** v. 30, n. 3, p. 164-169, 2003.

BRITO, D. H.; GRAF, H.; COLLAÇO, L. M. Valor da Repunção Aspirativa na Doença Nodular Benigna de Tireoide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 45, n. 3, p. 246-251, 2001.

BRITO, J. P. et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 4, p. 1253–1263, 2014.

CAMARGO, R. Y. A.; TOMIMORI, E. K. Diagnóstico dos Nódulos Tireoideos Baseado na Avaliação Ultra-Sonográfica e Citológica Combinada. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 42, n. 4, p. 273-276, 1998.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Journal of the American Society of Cytopathology**, v. 6, p. 217-222, 2017

CARDOSO, A. A. et al. Câncer de Tireoide na Infância e Adolescência – Relato de 15 Casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 48, n. 6, p. 835- 841, 2004.

DELELLIS, A. et al. **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs**. Lyon: IARC, 2004.

ELARAJ, D; STURGEON, C.; NAYAR, R. Utility of molecular testing in the management of thyroid nodules – a clinical perspective. **Cytopathology**, v. 26. p. 284-287, 2015.

EVANOS, B. et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. **Cytopathology**, doi:10.1111/cyt.12384, 2016.



FAQUIN, W. C. et al. Impact of Reclassifying Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma on the Risk of Malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Cancer Cytopathol**, v. 124, p. 181–187, 2016.

GRANI, G. et al. Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. **Endocrine**, doi:10.1007/s12020-016-1148-6, 2016.

IANNI, F. et al. A meta-analysis-derived proposal for a clinical, ultrasonographic, and cytological scoring system to evaluate thyroid nodules: the “CUT” score. **Endocrine**, v. 52, p. 331-321, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

KIM, M. F. et al. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. **RadioGraphics**, v. 28, p. 1869–1889, 2008.

LAYFIELD, L. J.; CIBAS, E. S.; BALOCH, Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium. **Cytopathology**, v. 21, p. 75–85, 2010.

MAIA, A. L. et al. Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Carcinoma Medular de Tireoide: Recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 7, p. 667-700, 2014.

MAIA, A. L. et al. Nódulos de Tireoide e Câncer Diferenciado de Tireoide: Consenso Brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 5, p. 867-893, 2007.

MALETTA, F. et al. Cytological features of “noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” and their correlation with tumor histology. **Human Pathology**, v. 54, p. 134–142, 2016.

MASTORAKIS, E. et al. Fine needle aspiration cytology of nodular thyroid lesions: a 2-year experience of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in a large regional and a university hospital, with histological correlation. **Cytopathology**, v. 25, p. 120–128, 2014.

MURUSSI, M. et al. Punção Aspirativa de Tireoide com Agulha Fina em Um Hospital Geral: Estudo de 754 Punções. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 45/6, p. 576-583, 2001.

NARDI, F. et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. **J Endocrinol Invest**, v. 37, p. 593-599, 2014.

NASROLLAH, N. et al. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. **Endocrine**, v. 43, p. 659-665, 2013.

NIKIFOROV, Y. E. et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. **JAMA Oncol**, v. 2, n. 8, p.1023-1029, 2016.

ÖNDER, S.; FIRAT, P.; ATES, D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience of the outcome of indeterminate categories. **Cytopathology**, v. 25, p. 177–184, 2014.

PECCIN, S. et al. Nódulos de Tireoide: Valor da Ultra-sonografia e da Biópsia Aspirativa no Diagnóstico de Câncer. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n 2, p. 145-149, 2003.

PIANA, S. et al. Is a five-category reporting scheme for thyroid fine needle aspiration cytology accurate? Experience of over 18 000 FNAs reported at the same institution during 1998–2007. **Cytopathology**, v. 22, p. 164–173, 2011.

POLLER, D. N.; STELOW, E. B.; YIANGOU, C. Thyroid FNAC cytology: can we do it better? **Cytopathology**, v. 19, p. 4–10, 2008.

ROCHA, R. P. et al. Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultra-sonografia para nódulos tireoidianos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 36, n. 4, p. 186 -190, 2007.

ROSSI, E. D. et al. The cytological diagnosis of a ‘benign thyroid lesion’: is it a real safe diagnosis for the patient? **Cytopathology**, v. 27, p. 168–175, 2016.

SEETHALA, R. R. et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. **Modern Pathology**, v. 31, p. 31, 39–55, 2018.

SRBOVA, L. et al. Results of retrospective classification of thyroid FNAs according to the Bethesda system: would this have improved accuracy? **Cytopathology**, v. 26, p. 231–237, 2015.

THEOHARIS, C. et al. The Impact of Implementing the Bethesda System for Reporting of Thyroid FNA at an Academic Center. **Diagnostic Cytopathology**, v. 41, n. 10, p. 858-863, 2013.

THOMPSON, L. D. R. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. **Modern Pathology**, v. 29, p. 698–707, 2016.

TORRES, O. J. M. et al. Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em nódulo da Tireoide: análise de 61 casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 511-515, 2002.

TORRES, M. R. S. et al. Punção de Tireoide: Valor da Associação de Duas Técnicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 6, p. 705-710, 2003.

VIEIRA, J. A. C.; GUEDES, A. L. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes da Região da AMUREL, submetidos a tratamento cirúrgico de doença da glândula tireoide. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 34, n. 3, p. 26-32, 2005.

WISE, O.; HOWARD, R. Thyroid cytology: a review of current international reporting systems and emerging developments. **Cytopathology**, v. 27, p. 161–167, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer Report 2014**. Lyon: IARC, 2014.

YASSA, L. et al. Long-term Assessment of a Multidisciplinary Approach to Thyroid Nodule Diagnostic Evaluation. **Cancer (Cancer Cytopathol)**, v. 111, p. 508–516, 2007.