

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Nódulos Indeterminados da Tiróide

Helena Margarida Martins da Costa e Silva

M

2021



NÓDULOS INDETERMINADOS DA TIRÓIDE

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Helena Margarida Martins da Costa e Silva

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: helenamargaridasilva.97@gmail.com

Orientador: Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral

Afiliação: Serviço de cirurgia do CHUP

Professor associado convidado do MIM-ICBAS

Endereço: Travessa Senhor de Matosinhos 86, 4400-305 Vila Nova de Gaia

Coorientador: Professora Doutora Ivone Silva

Assistente hospitalar graduada de Angiologia e Cirurgia Vascular

Afiliação: Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do CHUP

Endereço: Travessa Armando Alves Tavares, 228, 4100-010 Porto

Estudante: Helena Margarida Martins da Costa e Silva

Helena Margarida Martins da Costa e Silva

Orientador: Vítor Manuel Correia Valente

Vítor Manuel Correia Valente

Coorientador: Ivone Fernandes Santos Silva

Ivone Fernandes Santos Silva

Porto, maio de 2021

1 AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Vítor Manuel Correia Valente, assistente graduado sénior de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, e Professor associado convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, a quem coube a iniciativa e orientação do presente trabalho, contribuição decisiva para a apresentação da tese.

À Professora Doutora Ivone Silva, Assistente Hospitalar graduada de Angiologia e Cirurgia Vascular do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, pela coorientação da presente tese.

Por fim, agradeço aos meus pais, que durante todo o tempo de elaboração da tese me foram acompanhando e ajudando a ultrapassar as dificuldades com que me deparei.

2 RESUMO

A patologia nodular da tiróide é muito frequente na população. A citologia aspirativa com agulha fina é o exame auxiliar de diagnóstico mais importante para o diagnóstico etiológico dos nódulos da tiróide. Porém, cerca de 25 a 30% dos resultados citológicos são considerados indeterminados, são as classes III e IV da classificação de BETHESDA. Estas classes têm risco de malignidade considerável, pelo que é fundamental o desenvolvimento de estratégias para melhor caracterizar estes nódulos com citologia classificada como indeterminada.

O objetivo deste trabalho é rever a abordagem dos nódulos da tiróide, as novas recomendações existentes e, chegados a uma classificação de nódulo indeterminado, quais as opções diagnósticas e terapêuticas de que dispomos, salientando como se executam, para que servem, quais são as suas indicações e contra-indicações, quais as vantagens e limitações.

A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica de artigos existentes, usando como base de dados para os mesmos o motor de busca Pubmed.

Conclui-se que ainda não há uma solução para o problema dos nódulos indeterminados da tiróide. Propor cirurgia em todos os casos constitui um exagero terapêutico injustificado. Esta constatação sempre irá constituir um estímulo para que, no seio dos grupos que se dedicam ao tratamento desta patologia, se desenvolvam as estratégias atuais, mas também outras que se criem para melhor caracterizar os nódulos indeterminados da tiróide e, conseqüentemente, otimizar o tratamento.

Expressões-chave: “tiróide”, “biópsia por agulha grossa”, “citologia aspirativa por agulha fina”, “marcadores moleculares” e “nódulo indeterminado da tiróide”.

3 ABSTRACT

Nodular thyroid pathology is very common within the population. Fine needle aspiration cytology is the most important diagnostic tool for the etiological diagnosis of thyroid nodules. However, about 25 to 30% of cytological results are classified as undetermined, classes III and IV of the BETHESDA classification. These classes have a considerable risk of malignancy, so it is essential to develop strategies to better characterize these nodules with cytology classified as undetermined.

The objective of this study is to review the approach to thyroid nodules, the new existing recommendations and, having arrived at an indeterminate nodule classification, what are the diagnostic and therapeutic options we have, highlighting how they are performed, what are they for, what are their indications and contraindications, what are the advantages and limitations.

The methodology used was the bibliographic review of existing articles, using the Pubmed search engine as a database for them.

It is concluded that there is still no solution to the problem of undetermined thyroid nodules. Proposing surgery in all cases is an unjustified therapeutic exaggeration. This finding will always constitute a stimulus for the current strategies to develop within the groups that are dedicated to the treatment of this pathology, but also others that are created to better characterize the undetermined thyroid nodules and, consequently, optimize the treatment.

Keywords: "thyroid", "core needle biopsy", "fine needle aspiration", "molecular markers" e "undetermined thyroid nodule".

4 ABREVIATURAS

ATA- *American Thyroid Association* - Associação Americana da Tiróide

AUS – Atipia de significado indeterminado

CAAF – Citologia aspirativa por agulha fina

CCS – Score citomorfológico cumulativo

CNB - “core needle biopsy” – Biópsia por agulha

ETA – *European Thyroid Association* – Associação Europeia da Tiróide

FLUS – Lesão folicular de significado indeterminado.

FNCC – “Fine-needle capillary sampling cytology” – Citologia por agulha fina não aspirativa

NIFTP - tumores foliculares não-invasivos com características nucleares *papillary-like*

OAS – Score de atipia geral

TIRADS - *Thyroid imaging reporting and data system*

TSH – *Hormona tireo-estimulante*

5 ÍNDICE

1	AGRADECIMENTOS.....	i
2	RESUMO	ii
3	ABSTRACT	iii
4	ABREVIATURAS.....	iv
6	INTRODUÇÃO	1
7	METODOLOGIA.....	3
8	PARTE I - ABORDAGEM A UM NÓDULO TIROIDEU	4
8.1	CLÍNICA	4
8.2	TSH	5
8.3	ECOGRAFIA.....	5
8.4	CAAF	6
8.4.1	Descontinuação medicamentosa	7
8.4.2	Escolha da técnica	7
8.4.3	Procedimento e material.....	8
8.4.4	Riscos e complicações	10
8.4.5	Esquema de classificação de BETHESDA para os resultados obtidos	10
8.5	O PROBLEMA.....	13
9	PARTE II - SOLUÇÕES PARA O PROBLEMA.....	15
9.1	CIRURGIA.....	15
9.2	REPETIR CITOLOGIA.....	15
9.3	VIGILÂNCIA.....	16
9.4	BIÓPSIA COM AGULHA GROSSA.....	17
9.5	MARCADORES MOLECULARES	19
9.5.1	Análise mutacional	21
9.5.2	Classificador de sequências genómicas de RNA mensageiro.....	21
9.5.3	Processo combinado	21
9.6	REVISÃO DE CRITÉRIOS CITOMORFOLÓGICOS.....	22
9.7	REVISÃO DE ACHADOS NA ECOGRAFIA E ELASTOGRAFIA.....	23
9.8	PET.....	24
9.9	O PROBLEMA DOS NIFTP.....	25
10	CONCLUSÃO	26
11	BIBLIOGRAFIA.....	27

6 INTRODUÇÃO

A patologia nodular da tiróide é muito frequente, assumindo proporções de pandemia. Causa na população geral preocupação, ansiedade e alarmismo. A maioria dos nódulos são benignos e uma grande percentagem nem justifica investigação. É frequente que os nódulos da tiroide sejam encontrados durante exames realizados por um outro qualquer motivo, como ultrassonografia às artérias carótidas, tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica ou cervical, ressonância magnética nuclear (RMN) à coluna cervical, ou ainda em tomografia de emissão de positrões (PET). Como nenhum utente ou médico fica descansado sem esclarecer a natureza do nódulo ou nódulos da tiróide, leva a que esta patologia absorva muitos recursos do sistema nacional de saúde. A questão premente de resolução é saber se o nódulo é benigno ou maligno.

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) é o exame diagnóstico de eleição, permite concluir pela benignidade ou malignidade dos nódulos da tiróide e deve ser usado no estudo dos nódulos que justificam investigação. Os relatórios citológicos foram desde 2007 padronizados pela classificação de BETHESDA, sendo definidas seis classes.

Numa percentagem significativa, os resultados citológicos são considerados indeterminados, são as classes III e IV da classificação de BETHESDA. O número de resultados indeterminados pode chegar a 38%, mesmo em centros especializados. Tal deve ser diferenciado das amostras inadequadas, (classe I) pois estas não auferem critérios necessários para definir qualquer diagnóstico e nunca uma amostra inadequada pode servir para excluir malignidade.

As lesões classe III (atipia arquitetural, atipia nuclear e transformação oncocítica) têm um risco de malignidade associada até 29%. Enquanto as classes IV (tumor folicular) têm risco de malignidade que pode chegar aos 40%.

Estão em estudo métodos que permitam resolver estes casos indeterminados e evitar cirurgias indevidas ou repetições de citologias com a geração de novos equívocos.

Na literatura encontramos opções como a repetição da citologia com controlo ecográfico, se antes não tinha sido feito, a pesquisa de marcadores moleculares ou a biópsia da tiróide com agulha grossa.

Após um diagnóstico citológico de classe III, o procedimento é repetir a citologia passados meses. Mantendo-se o diagnóstico, o doente tem indicação para lobectomia da tiroide. Em 75 a 95% dos casos operados o resultado histológico é benigno, o que se traduz em exagero terapêutico, que se quer evitar.

A identificação da presença ou ausência de diferentes marcadores, alterações genéticas, nas células colhidas na citologia e a biópsia da tiróide com agulha grossa são os métodos mais

divulgados para resolver a problemática dos nódulos indeterminados da tiróide. Outras soluções são utilizadas com diferentes preferências pelos grupos que se dedicam ao estudo e tratamento da patologia da tiróide. Permitem, numa percentagem ainda não devidamente quantificada de casos, esclarecer da benignidade ou malignidade dos nódulos indeterminados da tiróide, sem ser necessário o recurso a uma “biópsia cirúrgica”.

7 METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica de artigos existentes, usando como base o motor de busca Pubmed. O intervalo temporal considerado para a utilização de artigos foi desde 1952 até ao ano de 2021, por considerar que, nestes anos de intervalo, existia informação relevante a ser considerada para a boa execução do trabalho. Contudo, a grande ênfase da pesquisa foi colocada em artigos posteriores a 2000 por se considerar que são estes aqueles que apresentam a informação mais recente e, conseqüentemente, com os dados mais atualizados possíveis.

Para a pesquisa bibliográfica usou-se as palavras-chave/ expressões-chave “thyroid”, “core needle biopsy”, “fine needle aspiration”, “molecular markers” e “undetermined thyroid nodule”. São incluídos os artigos em inglês e que abordam o tema da tese.

Como alguns estudos realizados a nível mundial, e sendo estes relevantes para a realização desta tese, não foram redigidos em língua inglesa, mas sim em Português do Brasil ou espanhol, foi entendido que a pesquisa não se deveria limitar a artigos de língua inglesa.

8 PARTE I - ABORDAGEM A UM NÓDULO TIROIDEU

8.1 CLÍNICA

A patologia nodular da tiroide é muito frequente. Até 5% das mulheres e 1% dos homens de áreas com elevados níveis de iodo apresentam nódulos tiroideus palpáveis, e, com o advento dos métodos imagiológicos, estima-se que a frequência de nódulos, na população, sejam estes palpáveis ou não, pode chegar a valores entre 19 a 68% (Courtney M. Townsend, 2021). Quando detetados são motivo de ansiedade e apreensão nos doentes. Os médicos devem nesta situação sensibilizar os doentes para o facto de que na grande maioria das situações se trata de patologia benigna sem impacto na sobrevida e na qualidade de vida.

Porém, cerca de 5% dos nódulos são malignos (Ross, 2020) e o seu diagnóstico não é tarefa fácil, pois é necessário identificá-los de entre a verdadeira praga dos nódulos tiroideus, que vai aumentando, devido ao uso crescente da ecografia.

Os nódulos podem evidenciar-se de forma isolada, bócio uninodular, ou múltiplos nódulos na tiróide, bócio multinodular. A possibilidade de malignidade é igual quer se trate de um nódulo único ou em contexto de bócio multinodular (Ross, 2020).

De uma forma geral, os nódulos tiroideus podem ser detetados pelos doentes, pelos médicos, ou por exames auxiliares, seja de forma dirigida ou incidental. Cada vez mais são diagnosticados de forma incidental, como por exemplo por exames solicitados para estudo de sintomas e sinais atribuídos à região cervical, orofaringe e laringe, durante o estudo da doença vascular carotídea, patologias do tórax e do mediastino.

Alguns fatores, quando presentes, podem aumentar a suspeita de malignidade. Destacam-se, com mais ou menos impacto, nódulos em doentes do género masculino, em extremos de idades (abaixo dos 20 ou acima dos 65 anos), com crescimento repentino, com sintomas de invasão local, como disfagia, cervicalgia ou rouquidão, nódulos de consistência pétrea, com aderência às estruturas adjacentes, com mais de 40 mm ou com adenopatias cervicais palpáveis. Indivíduos com história de irradiação da cabeça/pescoço, ou com história familiar de cancro da tiroide ou de síndrome de *Gardner* e com nódulos da tiróide têm risco acrescido de estes nódulos serem malignos. (Favus, et al., 1976).

Várias associações europeias, japonesas, americanas, e mesmo portuguesas, difundiram normas de abordagem dos nódulos e preconizam que após a história clínica detalhada e exame físico cervical, todos os doentes com patologia nodular da tiroide devem fazer um doseamento da hormona tiro-estimulante (TSH) e uma ecografia cervical (Courtney M. Townsend, 2021).

8.2 TSH

Doentes com nódulos da tiroide e TSH frenada têm algoritmos de diagnóstico diferentes dos doentes com TSH normal ou elevada (Haugen, et al., 2016).

Esta diferença tem por base a constatação, efetuada por vários autores, de que níveis crescentes de TSH estão associados a um maior risco de malignidade dos nódulos estudados. E têm usado os níveis de TSH para estratificar o risco de malignidade dos nódulos tiroideus (Courtney M. Townsend, 2021) (Golbert, et al., 2017).

Estudos mostram que, nos casos de cancro da tiroide, um valor mais elevado de TSH está associado com estádios mais avançados da referida neoplasia (Haymart, et al., 2008).

8.3 ECOGRAFIA

A ecografia deve ser utilizada em todos os pacientes com patologia da tiroide, nomeadamente nos com nódulos detetados, quer no exame físico, quer por outros exames de imagem, de maneira incidental. Não deve ser usada como método de rastreio de lesões não palpáveis, (Haugen, et al., 2016) (Force, et al., 2017). A ecografia permite obter mais informações do que as dadas apenas pelo exame físico, e fornece um melhor detalhe anatómico que a cintigrafia (Solbiati, et al., 1985) e TC (Radecki, et al., 1984).

A categorização ecográfica TIRADS, acrónimo para “Thyroid imaging reporting and data system” é um sistema de classificação dos nódulos da tiroide que pretende, à semelhança da categorização BIRADS (B-RC, 2003), utilizada nos nódulos mamários, simplificar a interpretação das ecografias pelos especialistas, permitir uma melhor comunicação com os restantes grupos da equipa multidisciplinar e reduzir o número de procedimentos invasivos desnecessários. Esta classificação sofreu uma evolução histórica, desde que foi inicialmente publicada em 2009 (Horvath, et al., 2009) (Park, et al., 2009). A versão mais utilizada hoje é a do grupo francês de Gilles (Russ, et al., 2011).

As categorias TIRADS, que no modelo final se dividem em dois grupos, são as seguintes:

- I- nódulos com padrões benignos, que inclui as categorias TIRADS 2 e 3;
- II- nódulos com padrões suspeitos, que inclui as categorias 4a, 4b e 5.

A categoria TIRADS 2 é considerado como tendo um risco de malignidade próximo de zero e inclui os quistos simples, os nódulos “espongiformes” os “white knights”, as macrocalcificações isoladas e nódulos isoecogénicos confluentes.

Os nódulos TIRADS 3, com um risco de malignidade atribuído de 0,25%, são os que não têm nenhum sinal de suspeição e a ecoestrutura é isoecogénica ou hiperecogénica.

TIRADS 4a são moderadamente hipoecogénicos, sem nenhum sinal de suspeição, com um risco de malignidade atribuído de 6%.

Os nódulos com um ou dois sinais de suspeição e sem adenopatias suspeitas associadas, pertencem à categoria 4b, com risco de malignidade estimado em 69%.

A presença de três a cinco sinais de suspeição ou de adenopatias suspeitas define a categoria 5, em que o risco de malignidade é de praticamente 100% (Germano, et al., 2017).

A *European Thyroid Association* (ETA), no seu sistema de classificação EU-TIRADS, define como características ecográficas suspeitas dos nódulos da tiróide a presença de microcalcificações, a forma “mais alta do que larga”, os limites irregulares (espiculados ou lobulados) e a hipoecogenicidade marcada (Russ, et al., 2017).

8.4 CAAF

A punção aspirativa por agulha fina surgiu pela primeira vez durante o século XIX, no hospital St. Bartholomew’s no Reino Unido, e foi proposta por dois cirurgiões, para aspiração de uma grande massa hepática, com posterior estudo anátomo-patológico do aspirado, ainda durante o ato cirúrgico (Deeley, 1974). Contudo, só após a publicação de vários estudos realizados no Instituto Karolinska, na Suécia, é que ganhou notoriedade pela comunidade internacional, sendo também definidos os critérios diagnósticos fundamentais e rigor necessários à técnica (Soderstrom, 1952). Por ser um método minimamente invasivo, de fácil execução e com boa relação custo-benefício, é um exame amplamente utilizado para o estudo das patologias de vários órgãos, sendo a tiroide o exemplo maior dos benefícios da citologia, (Schmitt, 2007).

8.4.1 Descontinuação medicamentosa

Antes de realizar uma punção, seja aspirativa ou não aspirativa, para estudo citológico de um nódulo da tiróide, deve investigar-se a história medicamentosa do doente, particularmente a ingestão de medicamentos que interfiram com a coagulação do sangue. Não é de todo desejável que a amostra obtida venha contaminada com sangue, uma vez que esta pode resultar num aspirado não-diagnóstico. Existe também o perigo para o doente de hemorragia (Ross, 2020) (Jung, et al., 2019). Assim, vários fármacos podem ser descontinuados de maneira segura, 5 a 7 dias antes do procedimento, como os anti-inflamatórios não esteroides e o clopidogrel. Não obstante, se o risco da descontinuação é superior aos riscos do procedimento, deve continuar a tomar os mesmos na posologia indicada. Também não é motivo de suspensão do procedimento se o paciente não tiver descontinuado a medicação, (Jung, et al., 2019). Existem relatos na literatura de que efetuar uma punção tiroideia sem descontinuar os novos anticoagulantes orais, como o dabigatrano, é seguro (Ross, 2020) (Lyle, et al., 2015). Em estudos anteriormente realizados onde os doentes estavam a realizar aspirina, clopidogrel, varfarina, rivaroxabano ou ticagrelor, a presença de hematoma verificou-se em 0,89% dos pacientes que não descontinuaram estes fármacos e em 0,49% que o fizeram (Ross, 2020) (Khadra, et al., 2018). Deve, então, ter-se em conta o risco benefício da opção a tomar.

8.4.2 Escolha da técnica

A primeira punção aspirativa a ser realizada tanto pode ser guiada por palpação como por métodos ecográficos. Nos Estados Unidos, mais de 80% dos endocrinologistas utilizam a técnica ecoguiada para os seus procedimentos de rotina (Ross, 2020) (Burch, et al., 2016).

Os dois métodos mais comuns para realizar esta técnica usam ambas agulha fina para colher o material para citologia. Num o material é aspirado com uma seringa durante a punção do nódulo, (CAAF). Noutro não é utilizada aspiração e o material usado é o que fica no lúmen da agulha, (FNCC – “Fine-needle capillary sampling cytology” – Citologia por agulha fina não aspirativa).

Alguns autores referem que ambos os métodos apresentam o mesmo nível de acuidade diagnóstica, (Tublin, et al., 2007). Um estudo subsequente veio refutar estes resultados, pois de 104 amostras citológicas obtidas, foram classificadas como não-diagnósticas 16% das obtidas com aspiração versus 9% obtidas sem aspiração, (Ross, 2020) (Romitelli, et al., 2009).

Com a FNCC há menos contaminação com sangue, menos trauma celular e a arquitetura celular fica melhor preservada. Apesar da evidencia favorecer o método não aspirativo e alguns grupos usarem os dois métodos a citologia com aspiração é a mais divulgada e mais citada nas normas de orientação.

8.4.3 Procedimento e material

Material

O procedimento pode ser feito com ou sem anestesia da pele (Ross, 2020) (Gursoy, et al., 2007). A punção é realizada com uma agulha de 23 a 27G, embora mais comumente seja utilizado o calibre de 25 G. Esta está acoplada a uma seringa de 10 mL que pode estar inserida num dispositivo que permite uma melhor sucção intermitente ou constante. Posteriormente o material é colocado numa lâmina ou num contentor com um meio líquido (ver “Preparação da lâmina”).

Com a experiência, amostras adequadas podem ser obtidas em 90 a 97% das aspirações de nódulos sólidos (Ross, 2020) (Boey, et al., 1984) (Nishiyama, et al., 1986) (Gharib, et al., 1993) (Baloch, et al., 2008) (Yassa, et al., 2007).

A FNCC é obtida com uma agulha do mesmo calibre, 25G. (Ross, 2020) (Mair, et al., 1989) (Kate, et al., 1998). Ao remover a agulha do nódulo, utiliza-se uma seringa com ar para empurrar a amostra do lúmen da agulha para uma lâmina, o restante processo é em tudo semelhante ao da CAAF (Ross, 2020).

Utilização de ecografia

É recomendada a utilização de métodos ecográficos para orientar a punção da maioria dos nódulos. Não obstante, esta é fundamental nas seguintes situações:

- Nódulos não palpáveis ou de palpação difícil;
- Nódulos predominantemente quísticos;
- Citologia prévia não-diagnóstica após CAAF guiada por palpação;
- Nódulos pequenos e na proximidade de estruturas vasculares (Ross, 2020) (Rausch, et al., 2001).

Nos casos de bócio multinodular, em que muitas vezes há heterogeneidade das características físicas dos nódulos, como sejam a dureza ou tamanho, e diferentes graus de suspeição ecográfica, torna praticamente obrigatório a realização de citologia com controlo ecográfico (Ross, 2020) (Rausch, et al., 2001).

Utilizando a ecografia, o controle da progressão da agulha pode fazer-se pela técnica “freehand” ou com esta ligada ao transdutor, sendo que a primeira oferece maior liberdade de movimentos. Na altura da colheita da amostra, é fundamental verificar que a agulha se encontra posicionada corretamente dentro do nódulo e no local que se pensa ser mais representativo (Ross, 2020) (Rausch, et al., 2001).

A utilização de eco-doppler é útil para evitar a perfuração de vasos sanguíneos, aumentando as hipóteses de que a amostra colhida seja viável para análise (Ross, 2020) (Rausch, et al., 2001).

Alem do seu valor no diagnóstico dos nódulos tiroideus e na orientação da punção por agulha fina, a ecografia tem também um papel muito importante no estudo dos gânglios cervicais e igualmente na orientação da punção aspirativa, dos suspeitos com colheita de material para citologia e doseamento de tiroglobulina. (Ross, 2020) (Zhu, et al., 2020).

Preparação da lâmina

Após a extração, o material é prontamente colocado numa lâmina e gentilmente espalhado, faz-se um esfregaço que de seguida é fixado. Ou então é coletado num líquido conservante, e a partir daí são feitas as preparações necessárias (Ross, 2020) (Baloch, et al., 2000). Este último método é mais eficaz para identificar detalhes celulares, como alterações nucleares. A maioria dos laboratórios citopatológicos utilizam uma combinação dos dois métodos, acima descritos (Ross, 2020).

O material obtido deve, se possível, ser avaliado de imediato por microscopia ótica, o que pode potencialmente diminuir a taxa de amostras inadequadas de 20% para 1% (Nasuti, et al., 2002). A combinação de CAAF guiada por ecografia com a avaliação imediata da qualidade da amostra pelo patologista resultou na diminuição significativa do número de amostras inadequadas. No estudo realizado por Dray, quando se cumpriram as recomendações anteriores, houve uma redução de 84% de amostras inadequadas (Dray, et al., 2000).

8.4.4 Riscos e complicações

As complicações mais comuns decorrentes da realização da CAAF. São a dor e a formação de hematomas, outros eventos severos são muito raros. Isto foi constatado numa revisão sistemática de 13 estudos que incluíram 18,156 indivíduos que foram submetidos a CAAF (Polyzos, et al., 2009) (Polyzos, et al., 2010). Foram reportados os seguintes resultados:

-Dor local e desconforto foram achados menores, passageiros, bem-tolerados, embora alguns estudos apresentassem pacientes (2 a 8%) que permaneciam com dor mesmo após alguns dias. As queixas foram mais frequentes quando os nódulos eram mais profundos.

-A taxa de aparecimento de hematomas reportada nestes estudos foi muito variável, desde 0,3 a 26%; a maior parte foi controlada com compressas frias e quase sempre resolveram espontaneamente num espaço de poucos dias. Apenas em alguns casos foram relatados hematomas severos que provocaram obstrução da via aérea;

-Outras complicações, muito raras incluem o edema transitório da tiroide, infecção, perfuração da traqueia, e lesão do nervo laríngeo recorrente, sendo que este ocorreu em 4 de 10974 casos (0,036%), resolvendo todos os casos num período máximo de seis meses (Tomoda, et al., 2006).

8.4.5 Esquema de classificação de BETHESDA para os resultados obtidos

O “The National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference”, mais conhecido como a Conferência de Bethesda, sugeriu a divisão dos resultados obtidos na citologia em seis categorias, sendo cada uma indicativa de avaliação e orientação subsequentes diferentes (Ross, 2020) (Ross, 2020) (Baloch, et al., 2008) (Cibas, et al., 2017):

I. Não-diagnóstico

Uma amostra é considerada não diagnóstica quando é inadequada para processamento, seja por número de células insuficiente, apenas fluído de cisto ou até amostra contaminada com sangue (Ross, 2020) (Cibas, et al., 2017). Nos centros mais experientes a taxa de amostras não diagnósticas varia entre 3 a 10%. É importante compreender que a não obtenção de células malignas não deve ser interpretada como uma biópsia negativa se o tecido folicular obtido não existe ou é insuficiente (Ross, 2020) (Haugen, et al., 2016).

Quando é obtida esta classe, está indicado repetir a CAAF com controlo ecográfico, de acordo com o recomendado pela ATA (Ross, 2020) (Haugen, et al., 2016).

II. Benigno

Amostras classificadas como benignas podem corresponder a vários tipos de tecido. Estes dividem-se nos seguintes: tecido tiroideu normal; nódulos provenientes de bócio multinodular ou adenomatoso; tiroidite linfocítica crónica, também designada por tiroidite de Hashimoto; e ainda tiroidite subaguda granulomatosa (Ross, 2020) (Ross, 2020).

III. Lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (FLUS ou AUS)

Nesta classe são incluídas lesões que nem são claramente benignas, mas também não têm características de neoplasia folicular nem são altamente suspeitas de malignidade. (Ross, 2020) (Ross, 2020).

A atipia de significado indeterminado (AUS) inclui lesões com atipia nuclear moderada e lesões com extensas mudanças oncocíticas, designadas por células de Hürthle, mas em que a atipia não é suficiente para serem designadas como tumor de células de Hürthle. Podem também ser descritas como atipias nucleares ou atipias oncocíticas (Ross, 2020).

As lesões foliculares de significado indeterminado, (FLUS) incluem padrões com mistura de características micro e macrofoliculares, onde as proporções de micro e macrofoliculos são semelhantes. Podem também ser descritas como atipia arquitetural (Ross, 2020).

Ao criar esta classificação, a conferência entendeu que não cairiam nesta categoria mais de 7% das amostras obtidas. Contudo, não foi o que se verificou, e alguns centros reportaram percentagens de Classe III que chegam a 29% das citologias (Ross, 2020) (Cibas, et al., 2017) (Layfield, et al., 2009). Noutros centros verificou-se que a criação desta classe resultou num aumento drástico nas referências cirúrgicas, passando de 9 para 37% (Ross, 2020) (Cibas, et al., 2017) (Bongionvanni, et al., 2012). A introdução dos marcadores moleculares levou a uma redução de 10% da referência cirúrgica (Ross, 2020) (Cibas, et al., 2017) (Duick, et al., 2012).

O risco de malignidade da classe III varia entre 5 a 32% (Ross, 2020) (Baloch, et al., 2008) (Olson, et al., 2011). Esta classe inclui dois termos (AUS e FLUS) na mesma categoria, e alguns autores dizem que podem ser usados independentemente (Ross, 2020) (Cibas, et al., 2017). Contudo, outras análises sugerem que existe um maior risco de malignidade em AUS do que

em FLUS (Ross, 2020) (Olson, et al., 2011) (Valderrabano, et al., 2018). Questiona-se a verdadeira utilidade desta classe III, (Ross, 2020) (Layfield, et al., 2009), até porque que existe alguma variabilidade entre citopatologistas no que toca a considerar as amostras como pertencentes a esta classe (Ross, 2020) (Cibas, et al., 2013).

IV. Tumor folicular

Esta categoria inclui tumores representativos de várias entidades, adenomas foliculares benignos, adenomas benignos tóxicos, (Walfish, et al., 1985), carcinoma folicular, variante folicular de carcinoma papilar da tiroide e a neoplasia folicular não invasiva, capsulada (NIFTP) (Ross, 2020).

Nesta classe incluem-se entre 15 a 30% das citologias (Ross, 2020) (Baloch, et al., 2008) (Cibas, et al., 2017) (Yassa, et al., 2007) (Yang, et al., 2007) (Hegedus, 2004)

A confirmação da benignidade ou da malignidade nos tumores foliculares só é feita após exame histológico. É necessária a excisão cirúrgica, de pelo menos um lobo da tiroide, para permitir excluir ou confirmar invasão capsular ou invasão vascular, características que quando presentes traduzem malignidade. Basta que haja invasão mínima da cápsula para ser considerado carcinoma (Ross, 2020).

Após a excisão cirúrgica, a taxa de malignidade nas lesões classe IV, varia entre 6 a 30% (Ross, 2020) (Nayar, et al., 2009) (Ohori, et al., 2010). Há dificuldade em diagnosticar com precisão estas lesões foliculares. Numa revisão de 185 peças cirúrgicas de tiroidectomia em que a indicação cirúrgica foi a presença de um tumor folicular, 25% sofreram uma mudança diagnóstica: 35 passaram de benignos a malignos e 11 de malignos a benignos, sendo a mudança mais comum a passagem de benigno a carcinoma papilar variante folicular (Widder, et al., 2008).

Os tumores de células de Hürthle, também designadas células oxifílicas, pertencem á classe dos tumores foliculares. O risco de malignidade nos tumores de células oxifílicas, microfoliculares é duas vezes superior ao dos tumores foliculares sem células oxifílicas. Alterações focais com células de Hürthle podem ser vistas em lesões degenerativas macrofoliculares e em tiroidites de Hashimoto. Devido às limitações existentes na observação de amostras obtidas por CAAF, estas alterações podem de forma errada sugerir o em diagnóstico de tumor de células de Hürthle (Ross, 2020).

V. Suspeição de malignidade

Esta categoria inclui lesões com algumas características sugestivas de neoplasia maligna da tireoide, mas não definidoras da mesma. De acordo com a literatura, 50 a 75% das amostras citológicas denominadas Classe V têm risco de malignidade. Este risco é suficientemente alto para justificar a ressecção cirúrgica (Ross, 2020).

VI. Maligno

A informação de maligno inclui o carcinoma papilar, o carcinoma medular, o linfoma tireoideu, o carcinoma anaplástico, e o carcinoma metastático na tireoide. Esta categoria não inclui o carcinoma folicular nem o carcinoma de células de Hürthle. Estes últimos diagnósticos, tal como referido anteriormente, exigem uma observação microscópica da invasão da cápsula ou vascular, o que não pode ser observado numa amostra citológica. (Ross, 2020).

8.5 O PROBLEMA

Quando a CAAF apresenta como resultado citológico AUS/FLUS (classe III da classificação de Bethesda) ou um tumor folicular (classe IV da classificação de Bethesda), as amostras são consideradas como resultados indeterminados, (podem ser benignos ou malignos). A percentagem de nódulos classificados como indeterminados após CAAF varia entre 15 a 25%. (Khalil, et al., 2018), e o risco de malignidade varia entre 10 a 40% (Ross, 2020) (Baloch, et al., 2008) (Nayar, et al., 2009) (Otori, et al., 2010), sendo de 6% a 18% para a classe III e de 10% a 40% para a classe IV (Almqvist, et al., 2019) (Cibas, et al., 2017).

Temos então um problema para resolver: quais são os nódulos benignos ou malignos?

Na patologia benigna motivam atitudes terapêuticas os nódulos volumosos causadores de sintomas compressivos e os nódulos hiperfuncionantes. Os restantes devem ser só vigiados.

Os nódulos malignos salvo muito raras exceções têm indicação cirúrgica.

No grupo de doentes com nódulos tireoideus cuja CAAF é classe III ou IV, têm sido estudadas estratégias para diminuir a percentagem de diagnósticos indeterminados. O objetivo é evitar cirurgias indevidas em nódulos benignos e diagnosticar os nódulos malignos.

A abordagem praticada por cada centro de cirurgia endócrina é variável e dependente da disponibilidade de recursos e da experiência acumulada (Ross, 2020), (Steward, et al., 2019) (Chudova, et al., 2010) (Alexander, et al., 2012).

9 PARTE II - SOLUÇÕES PARA O PROBLEMA

9.1 CIRURGIA

Quando não há possibilidade de realizar biopsia da tireoide com agulha grossa ou testar marcadores moleculares a solução para os nódulos indeterminados da tireoide é a lobectomia da tireoide, dependendo sempre das características do nódulo e da preferência do doente (Patel, et al., 2018) (Steward, et al., 2019) (Chudova, et al., 2010) (Alexander, et al., 2012).

A recomendação para realizar lobectomia nos casos de nódulos indeterminados é da ATA revisão de 2015, antes desta revisão em muitas destas situações era proposta tireoidectomia total. Após implementação da recomendação verificou-se que o número de cânceros da tireoide diagnosticados é inferior em pacientes tratados com lobectomia, comparativamente com aqueles que são sujeitos a tireoidectomia total (12,5% vs 21, 8% nos com classe em III e 15,3% vs 32% nos com classe IV) (Del Rio, et al., 2017). Com esta alteração o risco de malignidade inerente a cada uma das classes III e IV diminuiu 50%.

Nos casos de citologia indeterminada, a presença de fatores de risco como a história familiar de cancro da tireoide ou os antecedentes de exposição a radiações ionizantes e ainda o volume dos nódulos, podem ser determinantes para propor cirurgia sem optar por melhor caracterização.

9.2 REPETIR CITOLOGIA

Quando a amostra é inadequada e não diagnóstica a CAAF deve ser repetida com orientação ecográfica quatro a seis semanas depois. Desta forma cerca de 75% dos nódulos sólidos e 50% dos nódulos císticos passam a ter diagnóstico. (Ross, 2020) (Alexander, et al., 2002). Alguns autores preconizam também repetir a CAAF com controle ecográfico se a citologia previa foi compatível com AUS. Já se o diagnóstico for FLUS ou tumor folicular preconizam uma avaliação da TSH (Baloch, et al., 2008) (Singh, et al., 2011).

Quando os valores de TSH são subnormais, a TSH está frenada, traduzindo hipertiroidismo subclínico, deve ser pedido um cintilograma da tireoide. Estes nódulos hiperfuncionantes raramente são malignos não sendo necessário repetir a CAAF, (Ross, 2020) (Noto, et al., 2020).

Nos casos em que na repetição da CAAF se obtém um resultado benigno não é necessário realizar estudo molecular (Ross, 2020). Caso volte a ser classificada como AUS/FLUS, ou tumor folicular, a amostra colhida ao mesmo tempo que a amostra que foi utilizada para esta segunda classificação pode ser utilizada para estudos moleculares.

De acordo com um estudo realizado em 2019 (Allen, et al., 2019), amostras classe I e classe III da classificação de Bethesda, devem repetir citologia. Os riscos de malignidade nestas classes são 1 a 4% e 5 a 15%, respetivamente (Cibas, et al., 2009). Após repetição da CAAF, obtém-se a mesma classificação em 17 a 47% dos casos da classe I e em 19 a 31% dos casos classe III. Dos nódulos classe III quando se repete a citologia, 1 a 7% passam a pertencer à categoria I (Na, et al., 2012). Concluíram, assim, que a repetição da citologia alterou em 40% dos casos a classe inicialmente atribuída, mantendo-se a mesma na maioria, 60%.

Já num estudo de 2011, se verificou que a repetição da CAAF após um diagnóstico de classe III apresenta benefícios mínimos, pois a taxa de malignidade constatada, em casos onde se fizeram duas citologias e onde se fez apenas uma, não variou consideravelmente (VanderLaan, et al., 2011).

A ATA recomenda que, na presença de características suspeitas, repetir a citologia ou prosseguir para cirurgia, são ambas decisões válidas.

9.3 VIGILÂNCIA

Pode haver indicação em doentes com citologias classe III e classe IV para vigilância apertada. Para essa decisão deve ter-se em conta as comorbilidades, a preferência do doente, os dados epidemiológicos e os resultados dos exames auxiliares de diagnóstico; valor da TSH e dados da ecografia (Almquist, et al., 2019).

Se o diagnóstico for FLUS e apenas com atipia arquitetural moderada, sem características suspeitas à ecografia, e em que não existem fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia da tiroide, monitorizar pode ser a opção de escolha, com uma nova avaliação ecográfica no espaço de 12 meses (Ross, 2020).

Como já foi referido está previsto um risco de malignidade de 6% a 18% para a classe III e de 10% a 40% para a classe da classificação de Bethesda IV (Almquist, et al., 2019) (Cibas, et al., 2017). Porém este risco varia de instituição para instituição e este facto deve ser considerado quando se coloca a indicação de vigilância. Os dados do serviço de citopatologia da instituição devem ser reportados pois existem amplas variações das taxas de risco de malignidade para

AUS/FLUS de 8% (Eszlinger, et al., 2017) até 38%. Ocorrendo as taxas mais elevadas nas unidades mais diferenciadas (Ho, et al., 2014). Assim, as taxas de risco de malignidade para as classes III e IV de Bethesda devem ser validadas individualmente em cada serviço onde são realizadas (Almqvist, et al., 2019).

9.4 BIÓPSIA COM AGULHA GROSSA

Anteriormente à introdução da biópsia, a maioria dos pacientes com resultados indeterminados em duas CAAF sucessivas eram submetidos a cirurgia diagnóstica. Não obstante, 75 a 95% dos pacientes foram operados desnecessariamente, pois apresentavam uma doença benigna (Ross, 2020).

A biópsia, referida na literatura como “*Core-needle biopsy*”, (CNB) surgiu como um método diagnóstico adicional para complementar as limitações diagnósticas da CAAF, particularmente os resultados não-diagnósticos ou indeterminados. Pretende-se evitar a repetição da CAAF ou a realização de uma cirurgia. (Yeon, et al., 2013) (Na, et al., 2012) (Choi, et al., 2014) (Sung, et al., 2012) (Park, et al., 2011) (Samir, et al., 2012).

A técnica agora mais difundida a nível mundial foi iniciada na Coreia. Estudos locais demonstraram que a CNB apresentava maior especificidade e sensibilidade do que CAAF, obtendo menos falsos negativos e menos resultados não-diagnósticos (Suh, et al., 2017).

Antes de iniciar o procedimento, tal como referido para a CAAF, é importante avaliar as características macroscópicas do nódulo. Estão definidas quatro vias de abordagem: a trans-ístmica, a lateral, a longitudinal e a oblíqua, sendo a primeira considerada como a mais conveniente pela maioria dos técnicos. Tal como a CAAF, para uma maior acuidade, deve ser realizada sob controle ecográfico (Na, et al., 2017).

Antes do anos 2000, eram utilizadas agulhas de 14G. Mais recentemente têm sido substituídas por agulhas mais finas que variam entre os 18 e 21G (Na, et al., 2017) (Na, et al., 2012) (Baek, 2017) (Del Cura, et al., 2010) (Harvey, et al., 2005). Estas agulhas são, na realidade, compostas por duas agulhas: o estilete e a cânula de corte (Na, et al., 2017) (Na, et al., 2012) (Del Cura, et al., 2010). Os equipamentos estão divididos em automáticos e semi-automáticos, dependendo do seu mecanismo de ação (Na, et al., 2017), e da necessidade ou não da ativação por parte do operador.

A quantidade de tecido obtido é dependente da espessura da agulha e do comprimento da amostra (Jung, et al., 2017) (Lopez, et al., 2013).

O procedimento é efetuado com o doente em decúbito dorsal, e sob anestesia local. Após a inserção da agulha, é recomendada a visualização da mesma em toda a sua extensão durante todo o procedimento. Fazer um mapeamento com doppler é importante, para evitar perfurar vasos, e aumentar a segurança do procedimento (Na, et al., 2017).

O número de amostras a obter é variável de autor para autor. Uns sugerem duas amostras, uma do tecido nodular, e outra da cápsula (Hahn, et al., 2017). Uma só amostra não parece diminuir a acuidade diagnóstica e quanto menor o número de punções menor o risco de complicações do procedimento (Suh, et al., 2016).

O biopsia da tiroide é um procedimento globalmente bem tolerado com baixa taxa de complicações, quando realizadas por pessoal especializado, (Na, et al., 2017) (Na, et al., 2012) (Baloch, et al., 2008) (Screaton, et al., 2003), requer bom conhecimento, da anatomia, das possíveis variações anatómicas e das complicações potenciais da técnica. (Ha, et al., 2015). A taxa destas complicações ronda os 4,1%, o hematoma é a complicação mais comum, ocorre em 1,9% dos casos. (Paja, et al., 2019), (Park, et al., 2011) (Harvey, et al., 2005) , (Nasrollah, et al., 2013) (Yoon, et al., 2014) (Khoo, et al., 2008). Outras complicações reportadas são: alterações vocais, infeção, hemoptises, edema (Na, et al., 2012) (Sung, et al., 2012) (Yeon, et al., 2013), reações vaso-vagais e disfagia (Khoo, et al., 2008).

Embora a realização da biópsia esteja globalmente associada a dor e desconforto, a utilização de abordagem com auxílio ecográfico e o uso de agulha de calibre adequado podem reduzir a dor e as complicações anteriormente mencionadas (Na, et al., 2017). Existem vários estudos que comparam a CAAF e a CNB em termos de dor e tolerância ao procedimento, concluindo todos que apresentam resultados semelhantes. (Nasrollah, et al., 2013) (Jeong, et al., 2018) (Kim, et al., 2019). Um estudo mais recente referiu também que, de acordo com scores de satisfação aplicados duas semanas após a realização dos procedimentos não diferem significativamente (Kim, et al., 2019).

A formação de abscessos é uma complicação muito rara após a CNB devido à elevada vascularização e drenagem linfática, bem como alto teor de iodo na tiroide (Na, et al., 2017) (Quinn, et al., 1994). Por esse motivo, a realização de antibioterapia profilática não é recomendada antes da CNB.

Em nódulos localizados na margem postero-medial da tiróide, antes da CNB devem-se excluir os divertículos faríngeo-esofágicos ou esofágicos (Na, et al., 2017) (Ha, et al., 2015) (Choi, et al.,

2014). A lesão direta da traqueia pode levar a tosse ou hemoptises (Screaton, et al., 2003). O zumbido, uma complicação rara, foi atribuído a lesões da artéria vertebral e da veia, seguida por uma fístula arteriovenosa (Bergeron, et al., 2014). A disseminação do tumor após CNB não foi relatada, mas é possível. (Shah, et al., 2016).

Embora várias associações recomendem a CNB para o estudo de nódulos tiroideus, a ATA não o recomenda. De acordo com (Hong, et al., 2017), a biópsia é mais eficaz do que a CAAF para se chegar a um diagnóstico nos nódulos da tiroide, mas em geral há acordo que o primeiro exame a realizar é a CAAF. A CNB terá maior acuidade em nódulos maiores do que 2 cm e TIRADS 4.

Numa meta-análise realizada em 2019, a taxa de resultados não diagnósticos ou inconclusivos na CNB foi de 5,5% e 8.0%, respetivamente, enquanto que, para a CAAF, a mesma taxa foi de 22,6% e 40.2%, respetivamente (Jung, et al., 2019).

Numa outra meta-análise, focalizada na avaliação das citologias não diagnósticas, a repetição da citologia conduziu a novos resultados não diagnósticos em 36% enquanto que, quando se fez CNB, esta taxa foi de 6,4%. Em geral, a taxa de falsos negativos da CNB foi de 1 a 3% (Jung, et al., 2019).

Um estudo prospetivo revelou que a incidência de resultados não-diagnósticos ou AUS/FLUS foi menor quando se usou CNB em vez de se repetir CAAF (Na, et al., 2012).

Baseados na evidência atual, a CNB é sugerida como método de diagnóstico para os resultados não diagnósticos da CAAF, para os AUS/FLUS e para suspeitas clínicas de neoplasias raras da tiróide, como metástases ou linfoma (Jung, et al., 2019).

Porém, apesar de com a CNB ser possível diferenciar nódulos não tumorais de tumores foliculares capsulados, não é possível diferenciar adenoma folicular de carcinoma folicular (Na, et al., 2017).

9.5 MARCADORES MOLECULARES

O principal interesse dos testes moleculares nas amostras de citologia classificadas como indeterminadas é identificar de forma correta os nódulos benignos, evitando assim tiroidectomias diagnósticas. O conhecimento das anomalias genéticas relacionadas com o cancro da tiroide, pode ser usado para melhorar os resultados terapêuticos, mas também servirem para esclarecimento de

diagnóstico. Desta forma, os testes moleculares podem ser classificados em testes que confirmam malignidade ou testes que excluem malignidade (Danilovic, et al., 2018).

(Ferraz, 2018) propõe que um teste que confirme malignidade tenha um elevado valor preditivo positivo (Valor preditivo positivo: probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser realmente doente) por outro lado um teste que confirme benignidade deve ter um alto valor preditivo negativo (Valor preditivo negativo: probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado negativo ser realmente normal).

A capacidade de cada teste molecular deve então ser baseado nas suas características como a sensibilidade, (probabilidade de um indivíduo avaliado e doente de ter um teste positivo) especificidade (probabilidade de um indivíduo avaliado e normal ter um teste negativo) e valor preditivo. Concretamente, o valor preditivo positivo (PPV) é a percentagem de cancro da tireoide entre os resultados de teste positivos e o valor preditivo negativo (VPN) é a percentagem de nódulos benignos entre os resultados negativos para neoplasia maligna, ambos dependentes da prevalência de cancro na população estudada, aspeto este que deve ser sempre considerado (Danilovic, et al., 2018).

Um dos primeiros testes disponíveis foi a pesquisa no DNA da mutação BRAF, e os autores avaliaram a presença da mutação p.V600E do gene BRAF, e também mutações N-RAS, H-RAS, K-RAS, em citologias das classes III e IV de Bethesda (Danilovic, et al., 2014). A mutação BRAF foi detetada em 65% dos carcinomas incluídos na análise. Este teste simples obteve especificidade de 100% e VPP de 100% nas categorias III e IV da Bethesda, mas a sensibilidade do mesmo foi baixa. Assim, se for pedido um teste pesquisa de mutação BRAF, um resultado positivo garante 100% de possibilidade de se tratar de um cancro da tiróide, mas, se for negativo, o nódulo continua a ser considerado indeterminado e vai ser necessária uma cirurgia diagnóstica (Danilovic, et al., 2018).

Mais recentemente e após revisão ampla da literatura, (Almquist, et al., 2019) refere que os testes mais estudados e usados são o Afirma[®] Gene Expression Classifier (GEC) e o Thyrosec[®] V2 (8). (Alexander, et al., 2012) reportam para o Afirma[®] GEC uma alta sensibilidade (92%) e um valor preditivo negativo de (93%), sendo assim e de acordo com o descrito, um teste usado para excluir malignidade. Também o teste Thyrosec[®] V2 (Nikiforov, et al., 2015) (Nikiforov, et al., 2011) tem alta sensibilidade e especificidade e valores preditivo positivo e negativo elevados.

(ESTA REPETIDA MAIS Á FRENTE)Existem atualmente três métodos disponíveis.

9.5.1 Análise mutacional

A análise mutacional identifica marcadores moleculares de malignidade. Utilizar testes cada vez mais amplos em termos de número de alterações genéticas detetadas permite aumentar o valor preditivo negativo do teste e, consequentemente, fazer com que pacientes com nódulos benignos não sejam sujeitos a cirurgia (Ross, 2020). Versões mais antigas (Nikiforov, et al., 2011) (Nikiforov, et al., 2014) (Nikiforov, et al., 2015) de testes foram substituídas pelo *ThyroSeq v3*, que testa mutações, inserções/deleções, fusões, expressão genética e variações de números de cópias em 112 genes relacionados com a tiroide. Em estudos validados com 257 casos analisados, a sensibilidade obtida foi de 94%, a especificidade de 82%, valor preditivo negativo de 97%, e valor preditivo positivo de 66% (Ross, 2020) (Steward, et al., 2019). Num outro estudo de validação foram obtidas sensibilidade de 94% e especificidade de 89% (Ross, 2020) (Nikiforova, et al., 2018).

9.5.2 Classificador de sequências genómicas de RNA mensageiro

A primeira versão do teste *Afirma*, foi chamada de classificador de expressão genética (Chudova, et al., 2010) (Alexander, et al., 2012) (McIver, et al., 2014). O uso deste teste permitiu que menos 60% dos pacientes que iriam ser sujeitos a cirurgia o fossem (Li, et al., 2011).

A segunda versão do *Afirma*, já melhorada, foi nomeada como classificadora de sequências genómicas, que adiciona ao teste anterior uma cascata de classificadores que utilizam vários milhares de genes para melhor distinguir tumores de células de Hurthle de lesões com de células de Hurthle não-neoplásticas. Permitem também a identificação de carcinoma medular, lesões das paratiróides e mutações do *BRAF V600E* (Ross, 2020).

O estudo de validação deste novo teste foi realizado com as mesmas amostras utilizadas para validar a primeira versão do *Afirma* (Patel, et al., 2018). A sensibilidade foi de 91% e a especificidade de 68%, com valor preditivo negativo de 96% e positivo de 47%, com uma prevalência de 24% de malignidade (Ross, 2020).

9.5.3 Processo combinado

Este teste é designado como classificador de RNA mensageiro, e é um teste baseado no nível de expressão de 10 genes de mRNA e análise mutacional para detetar a presença de 8 oncogenes. É comercialmente designado por ThyraMIR e ThyGenX (Ross, 2020). Num estudo realizado com uma amostra de 109 nódulos com citologia de resultado indeterminado, o valor preditivo negativo foi de 97% para FLUS/AUS e de 91% para tumores foliculares, e o valor preditivo positivo para malignidade foi de 68% e 82%, respetivamente (Ross, 2020) (Labourier, et al., 2015).

Os estudos de validação que existem para os testes moleculares baseiam-se em amostras bastante pequenas de nódulos (Ross, 2020) (Nishino, 2016). O custo dos testes é elevado, e o seu uso deve ser criterioso. Para decidir aplicar um teste molecular deve ter-se em conta o tamanho do nódulo e o grau de suspeição na ecografia. Os valores preditivos negativos e positivos são também altamente dependentes da prevalência de cancro da tiroide na população em que se está a usar o teste (Ross, 2020).

A decisão de colocar um doente em vigilância ecográfica, quando tem um perfil benigno, deve ser reavaliada à medida que mais dados sobre estes testes forem ficando disponíveis. A convicção atual é a de que a combinação dos resultados obtidos na CAAF com os estudos moleculares permite uma melhor estratificação do risco e reduz a necessidade de cirurgia. (Ross, 2020).

De momento, o uso dos testes moleculares só alterou a decisão terapêutica em cerca de 7.9% a 8.2% de casos (Nourelidine, et al., 2016), questionando-se então a sua aplicabilidade clínica. Vários estudos constataam muitas variações na performance dos testes (Sahli, et al., 2018), contudo continuam a ser referidos nas guidelines da ATA.

9.6 REVISÃO DE CRITÉRIOS CITOMORFOLÓGICOS

Em 2019 (Shahi, et al., 2019), foi efetuado um estudo que correlacionava características citomorfológicas com os perfis moleculares obtidos nos testes moleculares. Pretendia-se identificar achados morfológicos preditores de alterações aberrantes a nível molecular. Em 189 casos considerados pela classificação de BETHESDA, como classe III ou IV, foram avaliadas as seguintes características morfológicas: celularidade, alterações nas células de Hürthle, microfoliculos, alongação nuclear, invaginações do invólucro nuclear, alargamento do núcleo, atipia nuclear e a presença de colóide. Com base nesta avaliação, foram aplicados dois scores em todas as amostras, o CCS (Score citomorfológico cumulativo) e o OAS (Score de atipia geral). Estes scores, foram construídos para permitirem correlacionar os achados morfológicos com as alterações mutacionais.

Assim, de 189 nódulos estudados, 33,3% (63 nódulos) apresentaram, pelo menos, uma mutação, sendo as mais comuns a RAS (em 34 nódulos - 18%) e a BRAF (em 13 nódulos – 6,9%). Ambos os scores mostraram associação com a presença de mutações, e com a presença destas em particular, ou seja, achados morfológicos com maior risco de malignidade são mais frequentes em amostras que apresentam, pelo menos, uma das mutações elencadas.

Concluindo, foi demonstrada uma associação entre valores nos scores CCS e OAS e a presença de mutações, como a BRAF e a RAS; quanto maior o valor de score, maior a probabilidade de a amostra apresentar uma alteração mutacional e, consequentemente, maior a probabilidade de ser maligna. Esta é mais uma ferramenta que permite que menos nódulos fiquem com o rótulo de indeterminado. Não obstante, é necessária uma implementação mais objetiva destes scores para os tornar reproduzíveis fora de estudos restritos.

9.7 REVISÃO DE ACHADOS NA ECOGRAFIA E ELASTOGRAFIA

Em 2015, um grupo de autores tentou estabelecer um método prático e simplificado para análise de nódulos tiroideus, de modo a estabelecer algo que fosse corretamente preditivo. Para tal, desenvolveram e validaram um modelo simples, que utiliza as características ecográficas dos nódulos, de modo a estratificar o seu risco de malignidade (Choi, et al., 2015).

Os parâmetros utilizados para a construção deste modelo foram os seguintes: conteúdo interno sólido, forma “mais alta do que larga”, hipoeogenicidade marcada, margens espiculadas ou mal definidas, e presença de calcificações, considerando estes como preditores de malignidade. Para o estabelecimento do estudo foi utilizado um universo de 849 nódulos, sendo 453 destes validados (Choi, et al., 2015).

Assim, desenvolveram um modelo de score de malignidade com 14 pontos, onde o risco de malignidade destas amostras variou entre 3,8% a 97,4%. O risco de malignidade foi associado com uma maior pontuação no score. Assim pela revisão das características ecográficas é possível estratificar os nódulos tiroideus, por níveis de risco de malignidade (Choi, et al., 2015).

Numa revisão, realizada em 2019, verificou-se que a classificação TIRADS de Kwak tem alta sensibilidade, mas baixa especificidade para realizar o diagnóstico diferencial entre nódulos

benignos e malignos quando na citologia se obteve classes III ou IV da classificação de BETHESDA (Migda, et al., 2019).

A elastografia é uma técnica de imagem baseada na ecografia, na qual são avaliadas as propriedades viscoelásticas dos tecidos. Quando aplicada á tiroide verificou-se a sua validade como método auxiliar na caracterização dos nódulos tiroideus, (Magri, et al., 2016).

A realização de elastografia especificamente em nódulos com CAAF classes III e IV da classificação de BETHESDA originaram 5 categorias de classificação de elastografia (I a V). Como conclusão, padrões V são 100% malignos, e II e III são 100% benignos, ficando apenas a categoria IV com achados quer benignos, quer malignos. No global, a elastografia apresentou uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 97%, com valor preditivo positivo de 91% e um valor preditivo negativo de 100% para o diagnostico de malignidade (Ríos, et al., 2017).

(Trimboli, et al., 2012) observou, num estudo prospetivo, que ao complementar os dados da ecografia com os achados da elastografia aumentou-se a sensibilidade para deteção de malignidade.

Em conclusão, a elastografia apresenta-se como uma ferramenta diagnóstica adjuvante da ecografia em pacientes com classes III e IV da classificação BETHESDA. (Ríos, et al., 2017).

9.8 PET

Um nódulo tiroideu detetado de forma incidental numa PET deve ser estudado pois evidencia um risco de malignidade acrescido. Este facto estimulou a avaliação do papel da PET no estudo dos nódulos indeterminados.

Em 2019, foi efetuada uma revisão sistemática para se perceber a capacidade da PET no diagnóstico dos nódulos malignos. Concluíram que a PET tem uma capacidade moderada de distinguir lesões benignas de malignas, e pode representar uma opção a considerar para reduzir o número de cirurgias diagnósticas. Não obstante são necessários mais estudos onde se utilizem critérios standard para a interpretação dos achados imagiológicos, de forma a poderem ser reprodutíveis (Castellana, et al., 2019). Ou seja, não é um estudo a propor como por rotina.

9.9 O PROBLEMA DOS NIFTP

O diagnóstico de neoplasia folicular não invasiva, capsulada e com características nucleares de carcinoma papilar da tireóide, (NIFTP) é histológico. Portanto só pode ser obtido após análise de uma peça operatória. É atualmente considerada uma neoplasia benigna, já que não há invasão capsular ou vascular.

Como as percentagens de risco de malignidade inerentes a algumas classes da classificação de BETHESDA foram determinadas antes da caracterização desta nova entidade, é de prever que evidenciem algum grau de incorreção.

Um estudo avaliou este problema, e concluiu que a reclassificação dos NIFTP fez com que a taxa de risco de malignidade diminuísse de 14% para 12,5%, na classe III, e de 26,7% para 25% na classe IV. Os NIFTP compreendem atualmente 9,5% do que antes era diagnosticado como carcinoma, (Rosenblum, et al., 2019).

10 CONCLUSÃO

Os nódulos cujas amostras citológicas pertencem às classes III ou IV da classificação de BETHESDA podem ser malignos. De entre os nódulos classificados como indeterminados, é difícil saber quais os que são benignos, que na maioria das situações só necessitam de vigilância, e os malignos, que têm indicação cirúrgica. Optar por cirurgia em todos os casos leva a exagero terapêutico com exposição dos doentes a riscos e à sobrecarga do sistema de saúde de forma inaceitável.

Foram estudadas e desenvolvidas por vários grupos que se dedicam ao tratamento da patologia da tiróide, soluções para esclarecer a natureza dos nódulos com citologia indeterminada. As mais divulgadas são a biópsia dos nódulos com agulha grossa, testes moleculares nas células colhidas na citologia e a reavaliação ecográfica dos nódulos para se detetarem sinais de suspeição.

Acredita-se que a aplicabilidade dos meios descritos não é uniforme entre os vários centros, e a preferência depende da experiência e dos recursos. As soluções descritas no texto ainda se verificam como sendo muito dependentes do operador e do local onde são utilizadas apresentando os locais com mais prática na sua utilização, resultados mais promissores. Por este motivo, surge também como fundamental uma maior globalização no acesso a todas as técnicas disponíveis. Também os utilizadores devem estar familiarizados com todos eles, para puder escolher aquele que se apresenta como mais, adequado ao doente e à sua situação clínica.

Pode dizer-se que as taxas de malignidade associadas aos nódulos classificados com indeterminados têm diminuído. Para isso também contribuiu a reclassificação dos NIFTP e as novas orientações da ATA, que defendem a opção pela lobectomia quando há indicação para cirurgia nos nódulos com citologia considerada como indeterminada. Recomenda-se que as taxas de risco de malignidade para as classes III e IV de BETHESDA sejam validadas individualmente, em cada serviço dedicado ao estudo e tratamento das doenças da tiróide.

Não obstante tudo aquilo que já se conseguiu, é de salientar que mais avanços terão de ser feitos, quer seja na descoberta de novos métodos, quer seja no aprimorar dos métodos já existentes, tornando-os mais exigentes, mais confiáveis, mais sensíveis e mais específicos.

11 BIBLIOGRAFIA

- Alexander, E.K., et al. 2002.** Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87:4924.
- Alexander, E.K., et al. 2012.** Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012, 367:705.
- Allen, L., et al. 2019.** The role of repeat fine needle aspiration in managing indeterminate thyroid nodules. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery.* 2019, 48:16.
- Almquist, M. e Muth, A. 2019.** Surgical management of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surgery.* 2019.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid, N. e al., et. 2009.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009, 1167-1214.
- Baek, J.H. 2017.** Current status of core needle biopsy of the thyroid. *Ultrasonography.* 2017, 36:83.
- Baloch, Z.W., Cibas, E.S., Clark, D.P. e al., et. 2008.** The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal.* 2008, 5:6.
- Baloch, Z.W., et al. 2008.** 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. *Diagn Cytopathol.* 2008, 36:425.
- Baloch, Z.W., et al. 2000.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol.* 2000, 23:425.
- Bergeron, M. e Beaudoin, D. 2014.** Simple core-needle biopsy for thyroid nodule, complicated tinnitus. *Eur Thyroid J.* 2014, 3:130.
- Boey, J., et al. 1984.** A prospective controlled study of fine-needle aspiration and Tru-cut needle biopsy of dominant nodules. *World J Surg.* 1984, 8:458.
- Boi, F., et al. 2006.** The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Endocrinol Metab.* 2006, 91:1364.
- Bongionvanni, M., et al. 2012.** Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol.* 2012, 22:996.
- B-RC, American College of Radiology. 2003.** ACR BI-RADS breast imaging and reporting data system: breast imaging atlas. *ACR BI-RADS.* 2003.
- Burch, H.B., Burman, K.D., Cooper, D.S. e al., et. 2016.** A 2015 survey of clinical practice patterns in the management of thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2016, Vol. 101:2853.
- Castellana, M., et al. 2019.** Performance of 18 F-FDG PET/CT in Selecting Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytology for Surgery. A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019, 28:1333.

- Choi, S.H. e al., et. 2014.** Thyroid nodules with initially non-diagnostic fine-needle aspiration results: comparison of core-needle biopsy and repeated fine-needle aspiration. *Eur Radiol.* 2014, 2819:2826.
- Choi, Y.J., et al. 2015.** Web-based malignancy risk estimation for thyroid nodules using ultrasonography characteristics: development and validation of a predictive model. *Thyroid.* 2015.
- Chudova, D., et al. 2010.** Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionally genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95:5296.
- Cibas, E.S. e Ali, S.Z. 2017.** The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017, 27:1341.
- . **2009.** The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2009, 1159:1165.
- Cibas, E.S., et al. 2013.** A prospective assesment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med.* 2013, 159:325.
- Courtney M. Townsend, JR. 2021.** *Sabiston Textbook of Surgery.* s.l. : Elsevier, 2021.
- Danilovic, D.L. e Marui, S. 2018.** Critical analysis of molecular tests in indeterminate thyroid nodules. *Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.* 2018.
- Danilovic, D.L., et al. 2014.** Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2014, 170:619.
- Deeley, T.J. 1974.** Needle biopsy. *London:Butterworths.* 1974.
- Del Cura, J.L., Zabala, R. e Corta, I. 2010.** US-guided interventional procedures: what a radiologist needs to know. *Radiologia.* 2010, 198:207.
- Del Rio, P., et al. 2017.** The surgical approach to nodule THYR 3-4 after the 2.2014 NCCN and 2015 ATA guidelines. *International Journal of Surgery.* 2017, 41.
- Dray, M., Mayall, F. e Darlington, A. 2000.** Improved fine needle aspiration (FNA) cytology results with a near patient diagnosis service for breast lesions. *Cytopathology.* 2000, 11:32-37.
- Duick, D.S., et al. 2012.** The impact of benign gene expression classifier test results on the endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid.* 2012, 22:996.
- Eszlinger, M., et al. 2017.** Low Malignancy Rates in Fine-Needle Aspiration Cytologies in a Primary Care Setting in Germany. *Thyroid.* 2017, 27:1385.
- Favus, M.J., et al. 1976.** Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med.* 1976, 294:1019-1025.
- Ferraz, C. 2018.** Can current molecular tests help in the diagnosis of indeterminate thyroid nodule FNAB? *Arch Endocrinol Metab.* 2018, 62:576.
- Force, US Preventive Services Task, et al. 2017.** Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017, 317:1882.
- . **2017.** Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017, 317:1882.

Germano, A., et al. 2017. Categorização TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2017, 12:14.

Gharib, H. e al., et. 2016. American association of clinical endocrinologists, associazione medici endocrinologi, and european thyroid association medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and management of thyroid nodules- 2016 update. *Endocr Pract.* 2016, 622:639.

—. **2010.** American association of clinical endocrinologists, associazione medici endocrinologi, and european thyroid association medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and management of thyroid nodules:executive summary of recomendations. *J Endocrinol.* 2010, 51:56.

Gharib, H. e Goellner, J.R. 1993. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993, 118:282.

Golbert, L., et al. 2017. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One.* 2017.

Gursoy, A., et al. 2007. Needle-free delivery of lidocaine for reducing the pain associated with the fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: time-saving and efficacious procedure. *Thyroid.* 2007, 17:317.

Ha, E.J., Baek, J.H. e Lee, J.H. 2015. Ultrasonography-based thyroidal and perithyroidal anatomy and its clinical significance. *Korean J Radiol.* 2015, 16:749.

Hahn, S.Y., et al. 2020. Comparison between fine needle aspiration and core needle biopsy for the diagnosis of thyroid nodules: effective indications according to US findings. *Nature.* 18 de March de 2020.

Hahn, S.Y., Shin, J.H. e Oh, Y.L. 2017. What is the ideal core number for ultrasonography-guided thyroid biopsy of cytologically inconclusive nodules? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017, 38:777.

Harvey, J.N., et al. 2005. Sonographically guided core biopsy in the assessment of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound.* 2005, 57:62.

Haugen, B.R., et al. 2016. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016, 26:1.

Haymart, M.R., et al. 2008. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 3:809.

Hegedus, L. 2004. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Eng J Med.* 2004, 351:1764.

Ho, A.S., et al. 2014. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid.* 2014, 24:832.

Hong, M.J., et al. 2017. Role of core needle biopsy as a first-line. *Ultrasonography.* 2017, 37:244.

Horvath, E., et al. 2009. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94:1748.

- Jeong, E.J., et al. 2018.** A comparison of ultrasound-guided fine needle aspiration versus core needle biopsy for thyroid nodules: pain, tolerability, and complications. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018, 33:114.
- Jung, C.K. e al., et. 2015.** Pathology reporting of thyroid core needle biopsy: a proposal of the korean endocrine pathology thyroid core needle biopsy study group. *J Pathol Transl Med*. 2015, 288:299.
- Jung, C.K. e Baek, J.H. 2017.** Recent advances in core needle biopsy for thyroid nodules. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017, 32:407.
- Jung, C.K. e Baek, J.H., Na, D.G. et al. 2019.** Practice guidelines for thyroid core needle biopsy: a report of the clinical practice guidelines development committee of the korean thyroid association. *Pathol Transl Med*. 2019, Vol. 54, 64.
- Kate, M.S., et al. 1998.** Evaluation of the fine needle capillary sampling in superficial and deep-seated lesions. An analysis of 670 cases. *Acta Cytol*. 1998, 42:679.
- Khadra, H., et al. 2018.** Do anticoagulant medications increase the risk of haematoma in ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid lesions? *Cytopathology*. 2018, Vol. 29:565.
- Khalil, A.B., et al. 2018.** Indeterminate Thyroid Nodules: A Pragmatic Approach. *Eur Thyroid J*. 2018, 7:39.
- Khoo, T.K., et al. 2008.** Comparison of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with core-needle biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2008, 14:426.
- Kim, H.J., et al. 2019.** Thyroid core needle biopsy: patients' pain and satisfaction compared to fine needle aspiration. *Endocrine*. 2019, 65:365.
- Kitano, M., et al. 2012.** Evaluation of candidate diagnostic microRNAs in thyroid fine-needle aspiration biopsy samples. *Thyroid*. 2012, 22:285.
- Labourier, E., et al. 2015.** Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Endocrinol Metab*. 2015, 100:2743.
- Layfield, L.J., et al. 2009.** Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of "follicular lesion of undetermined significance": a five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol*. 2009, 37:710.
- Li, H., et al. 2011.** Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96:1719.
- Lopez, J.I., Zabala, R. e Del Cura, J.L. 2013.** Histological diagnosis of thyroid disease using ultrasound-guided core biopsies. *Eur Thyroid J*. 2013, 2:29.
- Lyle, M.A. e Dean, D.S. 2015.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. *Thyroid*. 2015, Vol. 25:373.
- Magri, F., Chytris, S. e Chiovato, L. 2016.** The elastography in thyroid ultrasonography. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016, 23:416.
- Mair, S., et al. 1989.** Fine needle cytology: is aspiration suction necessary? A study of 100 masses in various sites. *Acta Cytol*. 1989, 33:809.

Marchetti, I., et al. 2012. Detection of the BRAF (V600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macrodissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis. *Thyroid*. 2012, 22:292.

McIver, B., et al. 2014. An independent study of a gene expression classifier (Afirma) in the evaluation of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99:4069.

Migda, B., Migda, M. e Migda, M.S. 2019. A systematic review and meta-analysis of the Kwak TIRADS for the diagnostic assessment of indeterminate thyroid nodules. *Clinical Radiology*. 2019, 74:123.

Na, D.G. e al., et. 2017. Core needle biopsy of the thyroid:2016 consensus statement and recommendations from Korean Society of thyroid radiology. *Korean J Radiol*. 2017, 217:237.

Na, D.G., et al. 2012. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2012, Vol. 22, 5.

Nasrollah, N., et al. 2013. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate: a new sampling technique. *Endocrine*. 2013, 43:659.

Nasuti, J.F., Gupta, J.W. e Baloch, Z.W. 2002. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine needle aspiration specimens: review of 5688 cases. *Diagn Cytopathol*. 2002, 27:1-4.

Nayar, R. e Ivanovic, M. 2009. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration:experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer*. 2009, 117:195.

Nikiforov, Y.E., et al. 2014. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014, 120:3627.

Nikiforov, Y.E., et al. 2011. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Endocrinol Metab*. 2011, 96:3390.

Nikiforov, Y.E., et al. 2015. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid*. 2015, 25:1217.

Nikiforova, M.N., et al. 2018. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer*. 2018, 124:1682.

Nishino, M. 2016. Molecular cytopathology for thyroid nodules: A review of methodology and test performance. *Cancer Cytopathol*. 2016, 124:14.

Nishiyama, R.H., et al. 1986. The efficacy of simultaneous fine-needle aspiration and large-needle biopsy of the thyroid gland. *Surgery*. 1986, 100:1133.

Noto, B., et al. 2020. Prevalence of hyperfunctioning thyroid nodules among those in need of fine needle aspiration cytology according to ATA 2015, EU-TIRADS and ACR-TIRADS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020, 47:1518.

- Noureldine, S.I., et al. 2016.** Evaluation of the Effect of Diagnostic Molecular Testing on the Surgical Decision-Making Process for Patients With Thyroid Nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* . 2016, 142:676.
- Ogori, N.P., et al. 2010.** Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance". *Cancer Cytopathol*. 2010, 117:195.
- Olson, M.T., et al. 2011.** Spectrum of risk of malignancy in subcategories of "atypia of undetermined significance". *Acta Cytol*. 2011, 55:518.
- Paja, M., Del Cura, J.L. e Zabala, R. 2019.** Coreneedle biopsy in thyroid nodules: performance, accuracy, and complications. *Eur Radiol*. 2019, 29:4889.
- Park, J.Y., et al. 2009.** A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009, 19:1257.
- Park, K.T. e al., et. 2011.** Role of core-needle biopsy and ultrasonographic finding in management of indeterminate thyroid nodules. *Head Neck*. 2011, 160:165.
- Patel, N.K., et al. 2018.** Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg*. 2018, 153:817.
- Pisani, T., et al. 1999.** Cytological and immunocytochemical analysis of laterocervical lymph nodes in patients with previous thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 1999, 19:3527.
- Polyzos, S.A. e Anastasilakis, A.D. 2009.** Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009, 71:157.
- . **2010.** Systematic review of cases reporting blood extravasion-related complications after thyroid fine-needle biopsy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010, 39:532.
- Prasad, N.B., et al. 2012.** Three-gene molecular diagnostic model for thyroid cancer. *Thyroid*. 2012, 22:275.
- Quinn, S.F., Nelson, H.A. e Demlow, T.A. 1994.** Thyroid biopsies: fine-needle aspiration biopsy versus spring-activated core biopsy needle in 102 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 1994, 5:619.
- Radecki, P.D., et al. 1984.** Thyroid imaging: comparison of high-resolution real-time ultrasound and computed tomography. *Radiology*. 1984, 153:145.
- Rausch, P., Nowels, K. e Jeffrey, R.,B., Jr. 2001.** Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique. *J Ultrasound Med*. 2001, 20:79.
- Ríos, A., et al. 2017.** Utilidad de la elastografía en los nódulos tiroideos con citología indeterminada o sospechosa de malignidad. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017, 64:180.
- Romitelli, F., et al. 2009.** A comparative study of fine needle aspiration and fine needle non-aspiration biopsy on suspected thyroid nodules. *Endrocr Pathol*. 2009, 20:108.
- Rosenblum, R.C., et al. 2019.** Indeterminate nodules by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in Israel: frequency, and risk of malignancy after reclassification of follicular thyroid neoplasm with papillary-like features. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019, 45:1182.
- Ross, D.S. 2020.** Atlas of thyroid cytopathology. August de 2020.

—. **2020.** Evaluation and management of thyroid nodules with indeterminate cytology. August de 2020.

—. **2020.** Thyroid biopsy. August de 2020.

Russ, G., et al. 2017. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017, 6:225.

Russ, G., et al. 2011. The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol.* 2011, 90:701.

Sahli, Z.T., et al. 2018. Preoperative Molecular Markers in Thyroid Nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018, 9:179.

Samir, A.E. e al., et. 2012. Ultrasound-guided percutaneous thyroid nodule core-biopsy: clinical utility in patients with prior non diagnostic fine-needle aspirate. *Thyroid.* 2012, 461-467.

Sangalli, G., Serio, G. e Zampatti, C., et al. 2006. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology.* 2006, 17:245.

Schmitt, F.C. 2007. Punção aspirativa por agulha fina da tireóide: a precisão e solidez de um método diagnóstico. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2007, 1:5-7.

Screaton, N.J., Berman, L.H. e Grant, J.W. 2003. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology.* 2003, 226:827.

Shah, K.S. e Ethunandan, M. 2016. Tumour seeding after fine-needle aspiration and core biopsy of the head and neck: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016, 54:260.

Shahi, M., et al. 2019. Semiquantitative assessment of cytomorphologic features can predict mutation status of thyroid nodules with indeterminate cytologic diagnosis. *Human Pathology.* 2019, Vol. 93, 81:89.

Shin, J.H. e al., et. 2016. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2016, 370-395.

Singh, R.S. e Wang, H.H. 2011. Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol.* 2011, 55:544.

Soderstrom, N. 1952. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand.* 1952, 134:237-244.

Solbiati, L., et al. 1985. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology.* 1985, 155:187.

Steward, D.L., et al. 2019. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019, 5:204.

Suh, C.H. e al., et. 2017. Efficacy and safety of core-needle biopsy in initially detected thyroid nodules via propensity score analysis. *Sci Rep.* 2017, 8242.

Suh, C.H., et al. 2016. The role of core-needle biopsy as a first-line diagnostic tool for initially detected thyroid nodules. *Thyroid.* 2016, 26:395.

- Sung, J.Y. e al., et. 2012.** Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration versus core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort. *Eur Radiol.* 2012, 1564:1572.
- Tessler, F.N. e al., et. 2017.** ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol.* 2017, 587:595.
- Tomoda, C., et al. 2006.** Transient vocal cord paralysis after fine-needle aspiration biopsy of thyroid tumor. *Thyroid.* 2006, 16:697.
- Trimboli, P., et al. 2014.** The use of core needle biopsy as first-line in diagnosis of thyroid nodules reduces false negative and inconclusive data reported by fine-needle aspiration. *World Journal of Surgical Oncology.* 2014, Vol. 12, 61.
- Trimboli, P., et al. 2012.** Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97:4524.
- Tublin, M.E., et al. 2007.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration versus fine-needle capillary sampling biopsy of thyroid nodules: does technique matter? *J Ultrasound Med.* 2007, 26:1697.
- Valderrabano, P., et al. 2018.** Cancer risk associated with nuclear atypia in cytologically indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2018, 28:210.
- VanderLaan, P.A., Marqusee, E. e Krane, J.F. 2011.** Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2011, 335:770.
- Walfish, P.G., Strawbridge, H.T. e Rosen, I.B. 1985.** Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery.* 1985, 98:1179.
- Widder, S., et al. 2008.** A pathologic re-review of follicular thyroid neoplasms: the impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2008, 144:80.
- Yang, J., et al. 2007.** Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007, 111:306.
- Yassa, L., et al. 2017.** Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2017, 111:508.
- . 2007. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodules diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007, 111:508.
- Yeon, J.S., et al. 2013.** Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. *Radiology.* July de 2013, Vol. 268, 1.
- Yip, L., et al. 2014.** A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy. *Ann Surg.* 2014, 260:163.
- Yoon, R.G., Baek, J.H. e Lee, J.H., et al. 2014.** Diagnosis of thyroid follicular neoplasm: fine-needle aspiration versus core-needle biopsy. *Thyroid.* 2014, 24:1612.
- Zhu, X.H., et al. 2020.** Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. *Endocr J.* 2020, 67:113.