

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ

ANTONIO MERHY SELEME NETO

BERNARDO LACERDA MICHELOTTO

**APLICAÇÃO DA ATUALIZAÇÃO DO SISTEMA BETHESDA PARA  
CITOPATOLOGIA DE TIREOIDE: AVALIAÇÃO DA CLASSE III EM HOSPITAL DE  
CURITIBA**

CURITIBA

2020

ANTONIO MERHY SELEME NETO  
BERNARDO LACERDA MICHELOTTO

**APLICAÇÃO DA ATUALIZAÇÃO DO SISTEMA BETHESDA PARA  
CITOPATOLOGIA DE TIREOIDE: AVALIAÇÃO DA CLASSE III EM HOSPITAL DE  
CURITIBA**

Trabalho Científico de Curso apresentado ao curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, como requisito parcial ao título de médico.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Martins Collaço

CURITIBA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

S229 Seleme Neto, Antonio Merhy.

Aplicação da atualização do Sistema Bethesda para citopatologia de tireóide : avaliação da classe III em hospital de Curitiba /Antonio Merhy Seleme Neto, Bernardo Lacerda Michelotto — Curitiba, 2020.

Orientador : Prof. Dr. Luiz Martins Collaço.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2020.

1. Glândula tireóide. 2. Nódulo da glândula tireóide. 3. Patologia.  
4. Ultrassonografia. I. Michelotto, Bernardo Lacerda. II. Título.

CDD 616.44

Eu, Antonio Merhy Seleme Neto, dedico o seguinte trabalho à toda minha família, especialmente ao meu pai, Merhy Bechara Seleme Neto, e minha mãe, Claudia Marise Preissler Seleme, pelo apoio incondicional na trajetória percorrida ante realização deste trabalho.

Eu, Bernardo Lacerda Michelotto, dedico o seguinte trabalho aos meus familiares, principalmente ao meu pai, Pedro Vicente Michelotto Júnior, e à minha mãe, Ana Lúcia Lacerda Michelotto, que sempre estiveram presentes como ponto de apoio e porto seguro durante a realização do presente estudo. Além disso, devo satisfação aos meus avós, especialmente ao meu avô, Pedro Vicente Michelotto, do qual tenho a honra de receber conselhos e aprendizados da minha futura profissão. Sou imensamente grato ao Prof. Dr. Luiz Martins Collaço, nosso professor orientador, pela forte colaboração na planificação do trabalho pelo constante incentivo durante à pesquisa. Além disso, não posso deixar de mencionar o apoio imutável e irremissível provindo dos meus amigos e da minha namorada, Nicoli Gueno Risetto, os quais sempre estiveram presentes transmitindo boas energias, contentamento e compartilhando conhecimento, fazendo-me crescer e me impulsionando no decorrer, não só do presente estudo, mas sim de todo o curso. Finalizo afirmando que, na ausência de quaisquer dos supracitados, o caminho teria sido muito mais árduo e, parafraseando Isaac Newton: se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei sobre os ombros de gigantes.

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com o amparo de algumas pessoas e instituições, dentre as quais agradecemos:

À Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, a qual nos deu estrutura para prosseguir com a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Luiz Martins Collaço pela honra de ser nosso orientador e disponibilizar seu precioso tempo em prol do desenvolvimento do presente estudo.

Ao Centro de Patologia de Curitiba, em nome do Prof. Dr. Luiz Martins Collaço, por nos disponibilizar acesso ao banco de dados para a realização do estudo.

Ao Prof. Dr. Aristides Schier da Cruz, por toda atenção, disponibilidade e tempo dedicados na elaboração dos resultados e análise estatística.

Ao Igor Leonardo Lessack Silva, que se fez presente e esteve disposto a auxiliar na análise dos dados e confecção dos nossos resultados.

Ao Prof. Dr. Pedro Vicente Michelotto Júnior, que sempre esteve à disposição para auxiliar na metodologia e formatação de todo o trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** nódulos de tireoide são condições comuns, atingindo cerca de 50% da população acima dos 60 anos de idade. As atipias de significado indeterminado (ASI), classe III do sistema Bethesda, são o grande divisor de águas dos achados citopatológicos. **Objetivo:** Avaliar a epidemiologia das amostras de citopatologia de glândula tireoide, levando em consideração a subcategorização das ASI e comparando grupos com atipia citológica e arquitetural. **Metodologia:** estudo coorte e retrospectivo a partir do arquivo eletrônico do Centro de Patologia de Curitiba, em busca de laudos de citopatologia de glândula tireoide classificados na classe III do sistema Bethesda. O período considerado foi de 11 de dezembro de 2019 a 01 de julho de 2020, em Curitiba, Paraná. A partir de 73 casos (n = 73), foram avaliados sexo, idade, topografia e tamanho da lesão de acordo com a subcategoria de ASI. Comparou-se especificamente grupos com atipia citológica e atipia arquitetural. **Resultados:** de 839 dados analisados, 8,7% se enquadraram como ASI, prevalecendo no sexo feminino (78%). A idade média foi de 51 anos, com predominância da lesão em lobo direito (61%) e tamanho médio de 20,58 mm. Dentro das subcategorias, predominou ASI arquitetural (67%), seguido de ASI citológica e arquitetural (14%) e ASI com células de Hürthle (14%). ASI citológica foi encontrada apenas em 4%. Não houve diferença estatística em nenhum dos parâmetros quando comparadas atipia citológica e arquitetural. **Conclusão:** comparando atipia citológica e arquitetural, os parâmetros epidemiológicos parecem mostrar homogeneidade, o que ressalta ainda mais a importância do laudo citopatológico na diferenciação das ASI. Os dados obtidos se mostram relevantes frente aos divergentes achados dentro das ASI, auxiliando o manejo mais consentâneo do paciente.

Palavras-chave: Glândula Tireoide; Nódulo da Glândula Tireoide; Patologia; Ultrassonografia.

## ABSTRACT

**Introduction:** thyroid nodules are common conditions, affecting about 50% of the population over 60 years old. The atypias of undetermined significance (AUS), class III of the Bethesda system, are the great watershed of cytopathological findings. **Objective:** evaluate the epidemiology of thyroid gland cytopathology samples, considering the subcategorization of AUS and comparing groups with cytological and architectural atypia. **Methods:** cohort and retrospective study from the electronic archive of the Curitiba Pathology Center (Pathology Service of Nossa Senhora das Graças Hospital – Curitiba, PR), in search of diagnostic reports of thyroid cytopathology classified in class III of the Bethesda System. The period considered was between December 11 of 2019 and July, 01 of 2020, at Nossa Senhora das Graças Hospital, in Curitiba, Paraná. From 73 cases (n=73), the following epidemiological data were evaluated: sex, age, topography and lesion size following the subcategory of AUS. Groups with cytological and architectural atypia were compared to each other. **Results:** From 839 data analyzed, 8,7% were classified as AUS, prevailing in females (78%). The mean age was 51 years, with a predominance of lesions in the right lobe (56%) and an average size of 20,58 mm. Within the subcategories, architectural AUS (67%) predominated, followed by cytological and architectural AUS (14%) and AUS with Hürthle cells (14%). Cytological AUS was found in only 4%. In the analyzed parameters, cytological and architectural atypias did not significantly differ between each other. **Conclusion:** Comparing cytological and architectural atypia, the data seems to show homogeneity, which highlights the importance of the cytopathological report at the differentiation of AUS. The obtained results are important in view of the divergent findings within the AUS in literature, helping the patient to manage more appropriately.

**Keywords:** Thyroid Gland; Thyroid Nodule; Pathology; Ultrasonography.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	5
ABSTRACT .....	7
1. INTRODUÇÃO .....	9
1.1 OBJETIVO GERAL .....	10
1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	11
2.1 Nódulos da Glândula Tireoide .....	11
2.2 Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) .....	14
2.3 Indicações para PAAF .....	16
2.4 Citopatologia: Sistema Bethesda .....	19
3. MÉTODOS .....	24
3.1 Critérios de Inclusão .....	24
3.2 Critérios de Exclusão .....	24
3.3 Análise Estatística .....	24
4. RESULTADOS .....	26
5. DISCUSSÃO .....	29
6. CONCLUSÃO .....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP .....	38



## 1. INTRODUÇÃO

A glândula tireoide é afetada por uma série de condições patológicas. Destas, nódulos são condições comuns, afetando cerca de 50% da população acima dos 60 anos de idade (ALMAHARI; HARBM; ALSHAIKH, 2019).

Uma opção para exame diagnóstico de nódulos é a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), do qual provém material para estudo da citopatologia. Contudo, historicamente, a falta de consenso no uso de terminologias pelos patologistas afetou a sensibilidade e especificidade da PAAF (ZARIF et al, 2018).

O Sistema Bethesda para Comunicação de Citopatologia de Tireoide, do inglês *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (TBSRTC), estabelece um sistema uniforme e estratificado para materiais de PAAF tireoidiana, permitindo comunicação sucinta e clinicamente útil dentre os profissionais que abordam o paciente com nódulo tireoidiano (ALI; CIBAS, 2018).

Para relatório, o TBSRTC preconiza que cada PAAF da glândula tireoide deve ser comunicada dentro de uma categoria diagnóstica, de I a VI, relacionando os achados citopatológicos em ordem crescente de risco de malignidade. A categoria III, Atipia de Significado Indeterminado (ASI), é destinada a casos com grau menor de atipia, insuficiente para que sejam qualificados nas categorias IV e V (ALI; CIBAS, 2018).

A heterogeneidade dos achados da ASI, tanto citológicos quanto arquiteturais, evidencia a necessidade de subclassificação – a qual foi aperfeiçoada na atualização do sistema Bethesda (HUHTAMELLA; KHOLOVÁ, 2019). Dividiu-se, então, em seis subclasses: atipia citológica (1), atipia arquitetural (2), atipia citológica e arquitetural (3), aspirados de células de Hürthle (4), atipia não especificada (5) e atipia de células linfoides (6) – sendo as três últimas menos prevalentes e de menor risco de malignidade (ALI; CIBAS, 2018).

O âmago do presente estudo está na exposição e estudo epidemiológico das ASI, com foco na diferenciação em atipias citológica e arquitetural.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a epidemiologia das amostras de citopatologia de glândula tireoide obtidas no Centro de Patologia de Curitiba, levando em consideração a subcategorização da classe III (ASI) da atualização do sistema Bethesda. Os parâmetros investigados foram sexo, idade, topografia e tamanho da lesão.

## 1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar os dados epidemiológicos do grupo com atipia arquitetural com aqueles que apresentaram atipia citológica (seja ela isolada ou associada à atipia arquitetural).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Nódulos da Glândula Tireoide

Nódulos, por definição histopatológica, são lesões sólidas, elevadas, geralmente bem delimitadas e de origem epitelial ou conjuntiva. Quando acometem a glândula tireoide, são ditos nódulos tireoidianos. Trata-se de condição extremamente frequente, sobretudo no que tange a população feminina com idade avançada (KUMAR et al, 2018; BURMAN; WARTOFSKY, 2015).

Para epidemiologia, utiliza-se a detecção de nódulos por palpação, ultrassonografia ou autópsia. Assim, a prevalência tende a aumentar com a invasividade do método utilizado. Na população geral, nódulos palpáveis ao exame físico são presentes em até 7%; à ultrassonografia, em 19% a 35%; já em estudos de autópsia, encontra-se prevalência de até 65% (VILAR et al, 2016; DEAN; GHARIB, 2008).

A fisiopatologia dos nódulos tireoidianos não é totalmente elucidada. Apesar do principal estimulador da função celular ser o hormônio tireoestimulante (TSH), seu protagonismo na patologia nodular é controverso. Pensa-se que há envolvimento de outros fatores de crescimento e mutações, atuando em conjunto no surgimento do nódulo (VILAR et al, 2016; GHARIB; PAPINI, 2007).

No que se refere a etiologia (Tabela 1), pode-se dividir os nódulos tireoidianos em três grupos: não-neoplásicos (1), neoplasias benignas (2) e neoplasias malignas (3); venturosamente, sabe-se que a maioria dos nódulos são benignos. Mesmo assim, o ponto mais importante na investigação diagnóstica está na diferenciação entre benigno e maligno, buscando a presença de indicativos de malignidade através de história clínica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem (BURMAN; WARTOFSKY, 2015; PEMAYUN, 2016).

Mesmo com baixa sensibilidade e especificidade, alguns dados da história clínica podem ser sugestivos de malignidade: sexo masculino, idade menor que 20 ou maior que 70 anos, nódulo de crescimento rápido, mudança de voz, rouquidão e sintomas compressivos como dor e rouquidão; histórico de radioterapia de cabeça

ou pescoço, história familiar de carcinoma medular ou neoplasia endócrina múltipla (NEM) e histórico de linfoma também sugerem malignidade (VILAR et al, 2016). Apesar disso, a maioria dos pacientes é assintomático e eutireoideo (PEMAYUN, 2016).

Tabela 1. Etiologia dos nódulos da glândula tireoide

Nódulos não-neoplásicos	Neoplasias benignas	Neoplasias malignas
Hiperplásicos:	Não-funcionantes:	Carcinoma primário
- Espontâneos	- Sólidas	- Papilar
- Compensatórios	- Císticas	- Folicular
(pós-tireoidectomia parcial)		- Medular
		- Anaplásico
Inflamatórios:	Funcionantes:	Linfoma tireoidiano
- Tireoidite aguda	- Adenoma	Metástases
- Tireoidite subaguda		
- Tireoidite de Hashimoto		

Adaptado de PEMAYUN, 2016.

O exame físico deve incluir análise de toda a região cervical, focando na glândula tireoide e buscando linfonodopatia central e/ou lateral (FISHER; PERRIER, 2018). A palpação é o método mais fácil para detecção de nódulos tireoidianos, contudo, também o menos sensível. Achados que sugerem malignidade são rigidez à palpação, fixação a tecidos adjacentes, tamanho maior que 4 cm e paralisia de corda vocal (ZAMORA; KHARE; CASSARO, 2020).

Em estudo retrospectivo, Raza et al (2008) encontraram valor preditivo positivo de 100% para malignidade em nódulos tireoidianos associados a linfadenopatia cervical maior que 1 cm e paralisia de corda vocal. É importante citar que a voz do paciente não é sensível para diagnosticar paralisia de corda vocal, sendo preferível a visualização do estreito superior da laringe por laringoscópio flexível (HANNA; BROOKER, 2008).

Isso reflete a necessidade da associação de mais de um critério sugestivo de malignidade; assim, na vigência de um achado, deve-se sempre investigar ativamente outros possíveis indicadores de malignidade (VILAR et al, 2016). Em estudo com tireoidectomias pela presença de nódulos tireoidianos, por Bestepe et al

(2019), o risco de malignidade não aumentou com diâmetro ou volume do nódulo tireodiano. De tal forma, expõe-se os indicadores clínicos de malignidade na Tabela 2.

Exames laboratoriais também são úteis na avaliação do nódulo tireodiano. O TSH sérico deve ser solicitado para todos os pacientes; se aumentado ou no limite superior de normalidade, associa-se com risco aumentado de estágio avançado de malignidade (TAMHANE; GHARIB, 2016). Se em níveis diminuídos, geralmente fala a favor de benignidade; contudo, recomenda-se prosseguir a investigação com dosagem de tiroxina livre (T4l) e triiodotironina livre (T3l). Se possível, deve-se avaliar a possibilidade de nódulo funcionante autónomo pela cintilografia com Iodo-123 ou tecnécio. (ZAMORA; KHARE; CASSARO, 2020). Outros exames como calcitonina, anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase não são recomendados para avaliação de rotina, mas devem ser considerados em situações especiais (TESSLER et al, 2015).

Tabela 2. Fatores indicadores de malignidade para nódulo tireodiano

História Clínica	Exames Laboratoriais	Ultrassonografia
Anamnese:	TSH aumentado ou no limite superior da normalidade	Microcalcificações
- Sexo masculino		
- Idade < 20 ou > 70 anos		Margens irregulares
- Mudança de voz		
- Crescimento rápido	Calcitonina aumentada	Hipoecogenicidade
- Sintomas compressivos	(carcinoma medular)	
Exame Físico:		Comprimento > largura
- Paralisia de corda vocal		
- Rigidez à palpação		Vascularização intranodular*
- Linfadenopatia		
- Fixação a estruturas adjacentes		

\*Quando associado ao Doppler.

Dentro dos exames de imagem, a ultrassonografia (US) é o exame de escolha para nódulos tireoidianos. É um método capaz de identificar nódulos impalpáveis, nódulos múltiplos e linfadenopatia central ou lateral, além de propiciar aferições do

tamanho da lesão; evidentemente, também é capaz de observar a densidade do nódulo de acordo com sua ecogenicidade, diferenciando os nódulos em isoecoicos, hipoecoicos e hiperecoicos (BOMELI; LEBEAU; FERRIS, 2011).

Microcalcificações, margens irregulares ou microlobuladas, hipoecogenicidade e comprimento maior que largura são fatores de risco independentes para malignidade (POPOVENIUC; JONKLAAS, 2012). Ao associar US com *color* Doppler ou *power* Doppler, permite-se observar a vascularização da glândula que, normalmente, é maior na periferia do que no centro. Assim, vascularização glandular aumentada, com predominância da região central (intranodular), pode ser fator sugestivo de malignidade; contudo, ainda não há resultados consistentes da associação entre vascularização intranodular com risco de malignidade (SHIN et al, 2016).

A investigação do nódulo tireoidiano é pautada em quatro grandes pilares: história clínica (1), exames laboratoriais (2), US (3) e punção aspirativa por agulha fina (4) (PEMAYUN, 2016). Expostos os três primeiros, dar-se-á atenção ao foco do presente estudo, considerado o método com melhor custo benefício e fundamental na doença nodular tireodiana (ZAMORA; KHARE; CASSARO, 2020).

## 2.2 Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)

Atualmente, a PAAF é o método mais prático e efetivo para avaliação de nódulo tireoidiano (TESSLER et al, 2017). Basicamente, consiste no estudo de células obtidas pela punção de determinado órgão através de agulha de pequeno calibre. O exame pode ser realizado as cegas ou guiado por ultrassonografia; visto que documenta a posição correta da agulha, a segunda opção é preferível (FELDKAMP et al, 2016).

A técnica de realização do exame difere discretamente na literatura. Destarte, descrever-se-á segundo o manual Técnico em Citopatologia do Ministério da Saúde (2012). Os materiais utilizados para punção são agulhas de pequeno calibre (entre 0,5 e 0,7 mm), seringas de 10 ou 20 mL e porta-seringa (“pistola”), que não é recomendado de forma unânime. Para realização de técnica estéril, equipamentos necessários são luvas cirúrgicas, gaze estéril e solução de álcool iodado para

antisepsia. Lâminas de vidro para microscópio óptico e fixador completam a lista de materiais necessários (Ministério da Saúde, 2012).

O paciente deve estar em decúbito dorsal, com adequada exposição da região cervical. Após técnica de antisepsia, o realizador da PAAF deve palpar o nódulo e o fixar entre 2º e 3º quirodáctilos. Isso feito, realiza-se a punção da lesão conforme a técnica apresentada na Imagem 1 (Ministério da Saúde, 2012).

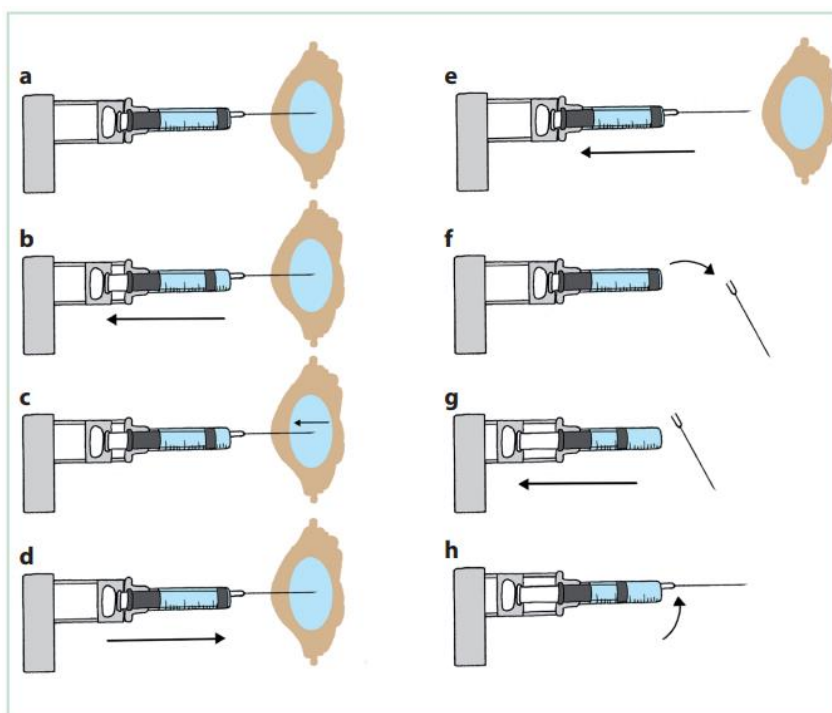


Imagem 1. Técnica de punção na punção aspirativa por agulha fina. a: Introdução da agulha na lesão perpendicularmente à superfície da pele, com o êmbolo na posição zero. b: Promoção de pressão negativa no interior da seringa, deslocando o êmbolo para estabelecer vácuo, mantendo-o. c: Movimentar a agulha na lesão em “vai e vem”, mantendo pressão negativa, até que surja material na seringa. d: Desfazer pressão negativa soltando o êmbolo da seringa, com a agulha ainda na lesão. e: Retirada da agulha da lesão (deve acompanhar compressão do local com gaze estéril). f: Desacoplamento da agulha da seringa, com o êmbolo na posição zero. g: Promover vácuo na seringa, puxando o êmbolo. h: Acoplamento da agulha na seringa, permitindo deposição do material na lâmina e preparar o esfregaço. Fonte: Ministério da Saúde, 2012.

Puncionada a lesão, o próximo passo varia de acordo com o estado do material obtido. Materiais líquidos, geralmente de nódulos císticos, necessitam centrifugação prévia, com objetivo de utilizar o sobrenadante no esfregaço. Isso requer encaminhamento imediato para laboratório ou manutenção em geladeira, mas não é necessária fixação prévia. Materiais provenientes de nódulos sólidos

devem ser depositados diretamente nas lâminas de preparo, através de gotas de 2 a 3 mm de diâmetro. Para confecção do esfregaço, a técnica varia de acordo com o tipo de material e com a preferência do profissional responsável (Ministério da Saúde, 2012).

Na fixação, o material deve ser mergulhado em solução de álcool-formaldeído, permanecendo durante 30 a 60 segundos. Posteriormente, utiliza-se a coloração pelo método de Hematoxilina-Eosina (HE) rápido. Esse método evita a perda de material e preserva as características citomorfológicas do aspirado. Para coloração, opções são o Papanicolaou, HE , *Diff-Quick* e panótico (Ministério da Saúde, 2012).

## 2.3 Indicações para PAAF

### 2.3.1 Recomendações Nacionais

A última publicação da literatura brasileira sobre o tema foi em 2013, do Consenso em Tireoide da Sociedade Médica Brasileira (AMB) em associação com o Conselho Federal de Medicina (CFM) publicado na revista da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Segundo esse consenso, indica-se PAAF em pacientes com nódulos tireoidianos de tamanho maior ou igual a 1 cm, levando em consideração o padrão da US (Tabela 3) e em todos os pacientes com nódulos que aparentam invasão extratireoidiana. Os nódulos de tamanho entre 5 mm e 1 cm com alto risco de malignidade associado também possuem indicação. Já os com tamanho menor que 5 mm não têm indicação para PAAF. Nos casos em que há linfonodos suspeitos na US, realiza-se PAAF do linfonodo (ROSÁRIO et al, 2013).

Tabela 3. Indicação de PAAF para nódulos de tamanho  $\geq 1$ cm de acordo com o padrão ultrassonográfico segundo o Consenso em Tireoide

Tamanho do nódulo	Indicação de PAAF
$\geq 1$ cm	Se nódulo hipoecoico na US
$\geq 1,5$ cm	Se nódulo sólido iso- ou hiperecoico
$\geq 2$ cm	Se nódulo complexo ou esponjiforme

Adaptado de ROSÁRIO et al, 2013.



### 2.3.2 Recomendações Internacionais

No ano de 2015, a *American Thyroid Association* (ATA) publicou um *guideline* para manejo de pacientes adultos com nódulos tireoideanos. Esse documento apresenta as situações que determinam indicação de PAAF (I), as que a PAAF pode ser um opção diagnóstica (II) e as que a PAAF não deve ser indicada (III) (Tabela 4) (HUAGEN et al, 2015).

Tabela 4. Indicações de PAAF segundo a ATA

Situação	Indicação	Recomendação
Nódulo $\geq$ 1cm com alta suspeita na US	I	Forte
Nódulo $\geq$ 1cm com moderada suspeita na US	I	Forte
Nódulo $\geq$ 1,5 cm com Baixa suspeita na US	I	Fraca
Nódulo $\geq$ 2 cm com suspeita muito Baixa na US	II	Fraca
Nódulos que não se enquadram nos critérios acima	III	Forte
Nódulo puramente cístico	III	Forte

Adaptado de HUAGEN et al, 2015.

Em 2017, o *American College of Radiology* (ACR) publicou um artigo, constando as indicações para PAAF em nódulos de tireoide segundo o *Thyroid Imaging, Reporting and Data System* (TI-RADS). Esse documento estabelece um sistema de pontuação, seguindo as variáveis: composição, ecogenicidade, forma, margem e focos ecogênicos (Tabela 5). Assim, avalia-se o nódulo em todas as variáveis citadas e uma pontuação é somada e atribuída ao paciente, a qual servirá de base para indicação de PAAF (Tabela 6) (TESSLER et al, 2017).

Tabela 5. Sistema de pontuação para avaliação de nódulo de tireoide segundo o ACR

Composição	Ecogenicidade	Forma	Margem	Focos ecogênicos
Cístico (0)	Anecoico (0)	Largo (0)	Lisa (0)	Nenhum ou grandes artefatos em cauda de cometa (0)
Espongiforme (0)	Iso-hiperecoico (1)	ou Alto (3)	Mal definida (0)	Macrocalcificações (1)
Sólido-cístico (1)	Hipoecoico (2)	-	Lobulada ou Irregular (2)	Calcificações periféricas (2)
Sólido (2)	Muito hipoecoico (3)	-	Extensão extra-tireoidiana (3)	Focos ecogênicos puntiformes (3)

Entre parênteses: pontuação atribuída a cada tópico. Apenas um tópico é escolhido por coluna com exceção da última coluna, a qual pode apresentar mais de um tópico simultaneamente. Adaptado de TESSLER et al, 2017.

Tabela 6. Relação entre a pontuação obtida pela tabela 6 com a suspeita de malignidade e indicação para PAAF

Pontuação	0 pontos	2 pontos	3 pontos	4 a 6 pontos	7 ou mais pontos
Suspeita de malignidade	Benigno	Sem suspeita	Pouca suspeita	Moderada suspeita	Alta suspeita
Indicação de PAAF	Não	Não	Se $\geq 2,5$ cm.	Se $\geq 1,5$ cm.	Se $\geq 1$ cm.

Adaptado de TESSLER et al, 2017.

## 2.4 Citopatologia: Sistema Bethesda

Bethesda, cidade do estado de Maryland dos Estados Unidos da América, cedeu em 2007 uma conferência para discussão sobre terminologia e critérios morfológicos na PAAF de glândula tireoide. Dois anos mais tarde, em 2009, lançava-se a primeira edição do Sistema Bethesda para Comunicação de Citopatologia de Tireoide, do inglês *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (TBSRTC). Estabelece um sistema uniforme e estratificado para materiais de PAAF tireoidiana, permitindo comunicação sucinta e clinicamente útil dentre os profissionais que abordam o paciente tireoidopata (ALI; CIBAS, 2018).

De modo geral, o TBSRTC divide o material da citopatologia em seis categorias diagnósticas, relacionando com risco de malignidade e propondo uma conduta habitual para os casos, o que é explicitado no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação Bethesda para PAAF de Glândula Tireoide

Categoria Diagnóstica	Risco de Malignidade (%)	Conduta habitual
I. Não-diagnóstica ou insatisfatória	5-10	Repetir PAAF com guia por ultrassom
II. Benigno	0-3	Seguimento clínico e radiológico
III. Atipia de significado indeterminado ou Lesão folicular de significado indeterminado	10-30	Repetir PAAF, teste molecular ou lobectomia
IV. Neoplasia folicular ou suspeito de neoplasia folicular	25-40	Teste molecular, lobectomia
V. Suspeito de malignidade	50-75	Tireoidectomia parcial ou lobectomia
VI. Maligno	97-99	Tireoidectomia parcial ou lobectomia

Adaptado de ALI; CIBAS, 2018.

Para as que oferecem duas terminologias (III e IV), o laboratório em questão deve escolher uma – nesse trabalho, aborda-se a categoria III como Atipia de significado indeterminado e a IV como Suspeito de neoplasia folicular. Ainda, no laudo podem ser utilizados subcategorização, comentários descritivos e recomendações – todos de acordo com o sistema Bethesda (ALI; CIBAS, 2018).

A categoria III, Atipia de Significado Indeterminado (ASI), é destinada a casos com grau menor de atipia, insuficiente para que sejam qualificados nas categorias IV e V. Nesse cenário, o cálculo do risco de malignidade (RM) é difícil, visto que a minoria dos casos é ressecada para diagnóstico histopatológico: ao se considerar o denominador como o número de peças cirúrgicas, superestima-se o RM; por outro lado, ao se utilizar o número de amostras de ASI como denominador, subestima-se o RM. Isso pois apenas as ASI persistentes têm conduta cirúrgica e, ao se considerar todas as amostras, assume-se que todos os nódulos não ressecados são benignos (ALI; CIBAS, 2018).

Para relatório dos achados citopatológicos, o TBSRTC preconiza que cada PAAF da glândula tireoide deve ser comunicada dentro de uma categoria diagnóstica, de I a VI. Para as que oferecem duas terminologias (III e IV), o laboratório em questão deve escolher uma – nesse trabalho, aborda-se a categoria III como Atipia de significado indeterminado e a IV como Suspeito de neoplasia folicular. Ainda, no laudo podem ser utilizados subcategorização, comentários descritivos e recomendações – todos de acordo com o sistema Bethesda (ALI; CIBAS, 2018).

A categoria III, Atipia de significado indeterminado (ASI), é destinada a casos com grau menor de atipia, insuficiente para que sejam qualificados nas categorias IV e V. Nesse cenário, o cálculo do risco de malignidade (RM) é difícil, visto que a minoria dos casos é ressecada para diagnóstico histopatológico: ao se considerar o denominador como o número de peças cirúrgicas, superestima-se o RM; por outro lado, ao se utilizar o número de amostras de ASI como denominador, subestima-se o RM. Isso pois apenas as ASI persistentes têm conduta cirúrgica e, ao se considerar todas as amostras, assume-se que todos os nódulos não ressecados são benignos (ALI; CIBAS, 2018).

Em face da heterogeneidade das ASI, a segunda edição do TBSRTC propõe uma subclassificação dessa categoria com base nos achados citopatológicos em seis classes (ALI; CIBAS, 2018).

#### 1. Atipia citológica (ASI-C)

Compreende alterações como aumento nuclear, cromatina pálida, irregularidade dos contornos nucleares e eventuais pseudoinclusões. Essa subdivisão engloba os seguintes critérios: atipia citológica focal, atipia citológica extensa mas branda, atipia em lesão cística e células histiocitoides (ALI; CIBAS, 2018).

a. Atipia citológica focal: ocorre quando a maior parte do aspirado é benigna, mas raras células apresentam aumento nuclear, cromatina pálida e contornos irregulares do núcleo; pseudoinclusões ocorrem eventualmente, mas tipicamente são ausentes (ALI; CIBAS, 2018).

b. Atipia citológica discreta, mas generalizada: maior parte das células apresentam núcleo aumentado, com contornos irregulares e palidez da cromatina (ALI; CIBAS, 2018).

c. Atipia em lesão cística: a citomorfologia de células de revestimento de cisto são na maioria benignas. Quando se associam a outras atipias, como *grooves* nucleares, nucléolo proeminente, núcleo ou citoplasma alongado e pseudoinclusões nucleares, devem ser classificadas como ASI (ALI; CIBAS, 2018).

d. Células “histiocitoides”: são características de carcinoma papilar cístico, mas podem ser difíceis de diagnosticar por problemas de amostragem e interpretação (ALI; CIBAS, 2018).

#### 2. Atipia arquitetural (ASI-A)

Trata-se de variações na conformação conjunta das células foliculares, como na formação de microfóliculos (ALI; CIBAS, 2018).

a. Lâminas com escassez de células, com raros grupos celulares e quase totalidade de microfóliculos, com pouco coloide. Apresentam menor risco, mas em espécimes

mais celulares apresentam a possibilidade de serem classificadas como Neoplasia folicular (Classe IV) (ALI; CIBAS, 2018).

b. Presença focal de microfolículos proeminentes, com atipia nuclear mínima (ALI; CIBAS, 2018).

### 3. Atipia citológica e arquitetural (ASI-C&A)

Abrange um amálgama das alterações supracitadas, visto que não são mutuamente exclusivas (ALI; CIBAS, 2018).

### 4. Aspirados de células de Hürthle (ASI-H)

Compreende dois cenários:

a. Amostra hipocelular que compreende exclusivamente (ou quase exclusivamente) células de Hürthle (ALI; CIBAS, 2018).

b. Amostra celular suficiente com células de Hürthle em exclusividade ou quase exclusividade (ALI; CIBAS, 2018).

Apesar da variedade de cenários envolvidos, a maioria destes tende a ser benigno (ALI; CIBAS, 2018).

### 5. Atipia não especificada (ASI-NE)

Compreende menor população de células foliculares que apresentam alargamento de núcleo, por vezes acompanhada de nucléolo proeminente. Esse padrão celular não gera preocupações para carcinoma papilífero e é, portanto, melhor classificado como ASI-NE (ALI; CIBAS, 2018).

Outro padrão citopatológico de ASI-NE é a presença de psamomas na ausência de características nucleares de carcinoma papilífero; apesar do achado possuir valor preditivo positivo de até 50% para carcinoma papilífero, na ausência de atipias citológicas este achado é classificado como não especificado (ALI; CIBAS, 2018).

## 6. Atipia de células linfoides, não linfoma (ASI-CL)

Trata-se de um infiltrado linfoide atípico, para qual se indica nova PAAF com citometria de fluxo, mas em que o nível de atipia é insuficiente para se categorizar como “Suspeita de malignidade” (ALI; CIBAS, 2018).

Essa subclassificação é importante e evidencia a complexidade da classe III. Ainda, há diferença de acordo com a natureza da ASI – atipias citológicas têm RM duas vezes maior do que as atipias arquiteturais (ALI; CIBAS, 2018).

Dentre outras atualizações do sistema Bethesda, é importante citar a reclassificação de “variante folicular não invasiva de carcinoma papilar tireoidiano” para “neoplasia folicular não invasiva com achados nucleares *papillary-like*” (NIFTP, do inglês *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*). Essa nomenclatura foi proposta para diminuir tratamentos invasivos de nódulos indolentes (NIKIFOROV et al, 2016).

O principal impacto dessa modificação ocorre no risco de malignidade, principalmente nas ASI. Em estudo comparativo, Guleria et al (2019) apresentou queda percentual relativa de 31% no risco de malignidade de ASI, especialmente em duas subcategorias: ASI-A (1) e ASI-C&A (2).

### **3. MÉTODOS**

Foi realizada pesquisa coorte e retrospectiva a partir do arquivo eletrônico do Centro de Patologia de Curitiba (Serviço de Patologia do Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba, PR), em busca de laudos diagnósticos de citopatologia de tireoide classificados na classe III do sistema Bethesda. A pesquisa ocorreu no período de 11 de dezembro de 2019 a 01 de julho de 2020, no Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, Paraná. A partir de 73 casos (n = 73), foram avaliados sexo, idade, topografia e tamanho da lesão – obtido pelo maior diâmetro encontrado à US.

De cada nódulo puncionado, foram obtidas seis lâminas, secas ao ar ou fixadas em álcool e, posteriormente, coradas por Giemsa ou Papanicolaou. Todos os preparados foram analisados por um único citopatologista e laudados conforme os critérios do sistema Bethesda, previamente expostos em Revisão de Literatura.

O presente estudo obteve seu projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (CEP-FEMPAR), representado pelo Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 26090919.2.0000.0103 (Anexo A).

#### **3.1 Critérios de Inclusão**

Pacientes submetidos a PAAF de tireoide cujo laudo citopatológico se enquadre na classe III (ASI) do sistema Bethesda.

#### **3.2 Critérios de Exclusão**

Pacientes submetidos a PAAF de tireoide, porém com laudo citopatológico não classificado como ASI.

#### **3.3 Análise Estatística**

A partir de cada subcategoria de ASI, foi realizada análise descritiva dos dados (idade, sexo, topografia, tamanho) através de média simples e desvio-padrão.



A fim de comparar especificamente os grupos de atipia citológica e arquitetural, considerou-se o grupo de atipia citológica como a soma de ASI-C e ASI-C&A e o grupo de atipia arquitetural apenas como representação de ASI-A.

As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste exato de Fisher, ao passo que variáveis quantitativas foram estudadas pelos testes t de Student (variável paramétrica, idade) e Mann-Whitney (variável não-paramétrica, tamanho). Todos os resultados da análise foram expressos descritivamente e por meio de tabelas.

#### 4. RESULTADOS

Avaliando os dados eletrônicos do Centro de Patologia de Curitiba no período entre 11 de dezembro de 2019 e 01 de julho de 2020, obteve-se um total de 839 PAAF de glândula tireoide. Destas, 73 foram classificadas como ASI, o que equivale a 8,7% do total de casos.

De todas as amostras, observou-se predominância do sexo feminino em relação ao sexo masculino, contabilizando 57 e 16 casos, respectivamente. A média de idade entre todos os casos foi de 51 anos, com desvio padrão de 13. Quanto à topografia, estudada em 67 casos, a maioria dos nódulos foi encontrada no lobo direito da glândula tireoide (61%); lobo esquerdo correspondeu a 38% e apenas 1 nódulo foi encontrado ao nível do istmo. A média dos tamanhos, analisados em 36 pacientes, foi de 20,58 mm com desvio padrão de 13,11 (Tabela 7).

Tabela 7. Descrição do coorte

Característica	N	%
Sexo		
Feminino	57	78
Masculino	16	22
Idade $\pm$ DP (anos)	51 $\pm$ 13	
Topografia		
Lobo direito	41	61
Lobo esquerdo	25	38
Istmo	1	1
(n = 67)		
Tamanho do nódulo $\pm$ DP (mm)	20,58 $\pm$ 13,11	
$\leq$ 10	9	25
11 - 25	20	55
> 25	7	20
(n = 36)		

DP, desvio-padrão. n, número de pacientes em que o parâmetro foi estudado. Fonte: os autores.

No que tange à subcategorização da classe III do sistema Bethesda, observou-se predominância de ASI-A com 49 casos. Na sequência, ASI-C&A e ASI-

H foram observados em 10 casos cada grupo. ASI-C foi descrita em apenas três casos, enquanto ASI-NE foi relatada apenas em concomitância com ASI-A (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição das subcategorias de ASI

Subcategoria de ASI	N	%
Atipia citológica	3	4
Atipia arquitetural	49	67
Atipia citológica e arquitetural	10	14
Atipia com células de Hürthle	10	14
Atipia não especificada, atipia arquitetural	1	1

ASI, Atipia de Significado Indeterminado. Fonte: os autores.

Para análise mais específica dentro das ASI, considerar-se-ão quatro principais grupos: atipia citológica (ASI-C), atipia arquitetural (ASI-A), atipia citológica e arquitetural (ASI-C&A) e atipia com células de Hürthle (ASI-H).

Na ASI-C ( $n = 3$ ), a idade média foi de 49 anos, com proporção de 2:1 entre sexo feminino e masculino e todos localizados no lobo direito. Na US, o único dado disponível mostrava tamanho maior de 16 mm.

O maior grupo encontrado foi de ASI-A ( $n = 49$ ), com idade média de 51 anos e predominância no lobo direito em comparação ao lado esquerdo (2:1); 75% eram mulheres e 25% homens. A média do tamanho à US foi de 20,58 mm.

Já na ASI-C&A ( $n = 10$ ) também houve predominância no sexo feminino (90%) e em lobo direito (55%), sendo o único grupo em que foi encontrada lesão ao nível do istmo. Dos maiores diâmetros analisados à US, a média foi de 20,62 mm, ao passo que a idade média foi de 54 anos.

Nas ASI-H, encontrada em 10 pacientes, a idade média foi de 54 anos, com proporção de 4:1 tanto para sexo (mulheres:homens) quanto para topografia do nódulo (lobo direito:lobo esquerdo); o diâmetro maior médio foi de 21 mm. Os dados analisados de cada subcategoria de ASI estão compilados na Tabela 9.

Tabela 9. Subcategorias de Atipia de Significado Indeterminado e parâmetros analisados

Parâmetro analisado	ASI-C	ASI-A	ASI-C&A	ASI-H
Idade $\pm$ DP (anos)	49 $\pm$ 7	51 $\pm$ 14	52 $\pm$ 15	54 $\pm$ 10
Sexo (%)				
Feminino	66	75	90	80
Masculino	33	25	10	20
Topografia (%)				
Lobo direito	100	66	55	20
Lobo esquerdo	-	33	33	80
Istmo	-	-	11	-
Tamanho $\pm$ DP (mm)	16*	20,7 $\pm$ 14,2	20,6 $\pm$ 13,4	21,0 $\pm$ 6,0

\*Dado único; DP, desvio padrão; ASI-C, atipia citológica; ASI-A, atipia arquitetural; ASI-C&A, atipia citológica e arquitetural; ASI-H, atipia de células de Hürthe. Fonte: os autores.

A fim de comparar especificamente os parâmetros entre os grupos com atipia citológica e arquitetural, compilou-se os dois grupos com atipia citológica (ASI-C e ASI-C&A) para confrontar o grupo de atipia arquitetural (ASI-A). Nos parâmetros analisados, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Tabela 10). Isso ressalta ainda mais a importância do laudo citopatológico na diferenciação da ASI.

Tabela 10. Comparação entre Atipia Citológica *versus* Atipia Arquitetural

Parâmetro	Atipia citológica (ASI-C + ASI-C&A)	Atipia arquitetural (ASI-A)	p
Idade $\pm$ DP (anos)	51 $\pm$ 13	51 $\pm$ 14	0,0762
Sexo (%)			0,713
Feminino	85	75	
Masculino	15	25	
Topografia (%)			1,00
Lobo direito	75	66	
Lobo esquerdo	25	33	
Istmo	-	-	
Tamanho $\pm$ DP (mm)	20,1 $\pm$ 12,6	20,7 $\pm$ 14,2	0,968

DP, desvio padrão; ASI-C, atipia citológica; ASI-A, atipia arquitetural; ASI-C&A, atipia citológica e arquitetural; Fonte: os autores.

## 5. DISCUSSÃO

O advento do TBSRTC é relativamente recente, mais ainda sua atualização (2ª edição) publicada no ano de 2017. Contudo, até então, trata-se do sistema padrão de classificação e interpretação de amostras de citopatologia de glândula tireoide, valendo-se de terminologia uniforme e sem ambiguidade na comunicação entre os profissionais envolvidos no manejo de nódulos tireoidianos (ALI; CIBAS, 2017).

Para avaliar a implementação do TBSRTC, Sauter et al (2019) realizaram seguimento clínico e histológico de nódulos submetidos à PAAF em dois coortes: antes e após a utilização da terminologia proposta pelo Bethesda. No estudo, houve aumento nos diagnósticos de nódulos benignos no período pós-TBSRTC, o que é atribuído, dentre outros fatores, às mudanças de critérios propostas pelo sistema Bethesda. Categorias I (Não satisfatória), IV (Suspeita de neoplasia folicular) e V (Suspeita de malignidade) se mostraram em queda após a implementação do TBSRTC; ainda, valor preditivo positivo para Suspeita de Malignidade aumentou significativamente, bem como valor preditivo negativo para classe II (Benigna).

Em ambos coortes de Sauter, a taxa de ASI foi inferior a 1% - o que contrasta com os 8,7% encontrados no presente estudo. A saber, antes da implementação do sistema Bethesda, os citopatologistas do estudo não utilizavam a terminologia “atipia”, valendo-se no entanto de interpretações descritivas (SAUTER et al, 2019).

Em contrapartida, em estudo similar comparando períodos pré- e pós-TBSRTC, Sullivan et al (2014) registraram aumento significativo na presença de atipias, de 4% para 8%. No mesmo estudo, nenhuma das outras cinco categorias do sistema Bethesda alterou significativamente.

Outrossim, com intuito de avaliar a epidemiologia dos nódulos de tireoide e implementação do TBSRTC, Paajanen et al (2018) realizaram estudo coorte retrospectivo no período do primeiro ano de aplicação da primeira edição do TBSRTC. Nesse estudo, foram analisadas PAAF de 363 pacientes, os quais apresentaram idade média de 59 anos e proporção mulher/homem de 4:1. Dos 363 pacientes, 32 (9%) foram alocados na classe III do TBSRTC, com prevalência de

mulheres entre 45 e 70 anos de idade. O presente estudo se assemelha no total de ASI (8,7%) e prevalência de mulheres (78%), mas difere ligeiramente na idade (média de 51 anos).

Apesar do aparente sucesso, estudos críticos sobre a formulação do sistema Bethesda têm sido realizados. Rossi et al (2019) expõem algumas “armadilhas” (*pitfalls*) do método. Por exemplo, a presença de atipia citológica deve ser caracterizada como ASI (classe III) mesmo sem o número mínimo de células foliculares, o que sugere categoria não-diagnóstica ou insatisfatória (classe I) – o que pode representar falso positivo e falso negativo, respectivamente.

ASI podem ser considerados falsos-negativos em casos cujo diagnóstico é de carcinoma papilar de variante folicular e NIFTP. Ainda, considera-se duas situações que poderiam excluir o diagnóstico de ASI a presença de poucas células oncocíticas com atipia discreta entremeadas em células foliculares benignas (1) e a presença de estruturas papilares sem achados nucleares de carcinoma papilífero (2) (ROSSI et al, 2019).

As ASI são o grande divisor de águas na citopatologia da tireoide, constituindo desafio diagnóstico e adquirindo relevância desde a implementação do sistema Bethesda. Assim, apesar de ainda não ter sido proposta a subcategorização da classe III do TBSRTC, Gan et al (2016) analisaram a epidemiologia das ASI de acordo com suas alterações citológicas e/ou arquiteturais vistas na citopatologia. Dentro desse estudo, foram analisadas 73 PAAF de glândula tireoide, havendo predomínio de alterações citológicas em detrimento das arquiteturais, com números de 39 e 34 respectivamente – o que vem de encontro ao presente estudo, em que predominou atipia arquitetural em 67% dos casos.

Ainda no estudo de Gan, o tamanho das lesões não foi fator de suspeição para alguma das subcategorias. Quanto a análise da lateralidade da lesão, houve predomínio de alterações arquiteturais isoladamente nos lobos, enquanto as citológicas predominaram em lesões bilaterais ou no istmo da glândula tireoide. No Centro de Patologia de Curitiba, por outro lado, não houve diferença significativa tanto para tamanho quanto para topografia da lesão.

Ainda antes da atualização do TBSRTC, estudo prospectivo comparou a categoria III entre grupos com atipia arquitetural e nuclear (citológica). Visto que as atipias nucleares se associaram mais fortemente à malignidade do que atipias arquiteturais, demonstrou-se que a subclassificação aumentava a previsão de risco para câncer, com potenciais repercussões à prática clínica – evidenciando a necessidade de uma subcategorização das ASI (ROSARIO; CALSOLARI, 2017).

Ainda, em artigo de propostas de modificações para a 2ª edição do TBSRTC, um consenso de citopatologistas recomendou a subclassificação da classe III, especialmente na ausência ou presença de atipia nuclear (citológica) (PUSZTASZERI et al, 2016). Assim, tornou-se fundamental e iminente a formatação de subcategorias a fim de especificar as alterações citopatológicas, o que foi implementado na 2ª edição do TBSRTC, dividindo as ASI conforme o exposto em Revisão de Literatura (ALI; CIBAS, 2018).

A subcategorização da classe III do sistema Bethesda tem sido foco de interesse recentemente. Em estudo retrospectivo, Guleria et al (2019) analisaram o risco de malignidade das diferentes subcategorias de ASI segundo a atualização do TBSRTC de 2017, reclassificando as amostras dos últimos quatro anos e meio. Trata-se do primeiro e atualmente único artigo a abordar esse assunto – evidenciando a atualidade e relevância do tema. Nas amostras analisadas (n = 81), houve um predomínio de ASI-C&A (63%), seguido de ASI-H (12.3%) e ASI-A (11.1%). Atipia citológica (ASI-C) foi encontrada em 5% dos casos.

O RM se apresentou maior nas subcategorias ASI-C e ASI-C&A, com 50% e 37.3%-58.8% (variando de acordo com a presença de NIFTP), respectivamente. Contudo, não houve diferença significativamente estatística entre os grupos. De tal forma, concluiu-se que a subcategorização auxilia a predizer o tipo de neoplasia, auxiliando na escolha de testes moleculares (GULERIA et al, 2019).

Devido às limitações do presente estudo, não foi possível obter o risco de malignidade. Contudo, a fração de cada subcategoria é importante a nível epidemiológico, para comparação e análise clínica. Ao passo em que o estudo de Guleria et al apresentou predominância de ASI-C&A, os dados analisados pelos autores evidenciaram domínio de ASI-A (66%) e apenas 13% de ASI-C&A. Em ambas pesquisas, ASI-C foi o grupo de menor prevalência dentre as subcategorias.

Estudos mostram que atipias citológicas ou nucleares estão relacionadas com maior RM (CHANDRA; CHANDRA; BISHT, 2017; KIM et al, 2017; VALDERRABANO et al, 2018). No presente estudo, esta classe representou apenas 4% das amostras citopatológicas, caracterizando seletivo grupo em que o prognóstico seria mais reservado.

O perfil epidemiológico de cada subcategoria de ASI encontrado no Centro de Patologia de Curitiba, mesmo que semelhante de modo geral, ainda não pode ser comparado com a literatura – visto que ainda não existem estudos correlatos. Isso posto, a ausência de diferença significativamente estatística entre os parâmetros analisados ressalta ainda mais a importância do correto laudo citopatológico, obedecendo não somente às classes do TBSRTC, mas também às subcategorias específicas da ASI.



## 6. CONCLUSÃO

A prevalência de ASI no presente estudo foi de 8,7%, predominando no sexo feminino, com idade média de 51 anos, topografia em lobo direito e tamanho médio de 20,5 mm. Comparando atipias citologia *versus* arquitetural, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros analisados.

À luz do exposto no presente estudo, conclui-se que a subcategorização das ASI é de suma importância no laudo citopatológico, uma vez que determina com maior precisão as alterações presentes em pacientes de perfil semelhante. Por fim, faz-se necessário mais estudos sobre o tema, em diferentes centros de referência, a fim de contribuir com informações que possam facilitar diagnóstico e conduta nos casos de ASI.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes**. Cham: Springer, 2018.

ALMAHARI, S. A.; HARB, Z.; ALSHAIKH, S. Evaluation of thyroid nodules classified as Bethesda category and their malignancy rate: An institucional experience. **CytoJournal**, v.16, n.18, 2019.

BESTEPE, N. et al. Is thyroid nodule volume predictive for malignancy?. **Archives of Endocrinology Metabolism**, v. 63, n. 4, p. 337-344, 2019.

BOMELI, S.R.; LEBEAU, S.O.; FERRIS R.L. Evaluation of a thyroid nodule. **Otolaryngology Clinics of North America**, v. 43, n. 2, p. 229-38, 2010.

BURMAN, K.D.; WARTOFSKY, L. Thyroid Nodules. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 24, p. 2347–2356, 2015.

CERATTI, S.; et al. Punção aspirativa com agulha fina guiada pelo ultrassom em nódulos de tireoide: avaliação do número ideal de punções. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 3, p. 145-148, 2012.

CHANDRA, S.; CHANDRA, H.; BISHT, S. S. Malignancy rate in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance - An institutional experience. **Journal of Cytology**, v. 34, 2017.

DEAN, D.S.; GHARIB, H. Epidemiology of thyroid nodules. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 6, p. 901–911, 2008.

FELDKAMP, J. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules Indications, Procedures and Interpretation. **Deutsches Ärzteblatt Internacional**, v.113, p. 353–359, 2016.

FERNANDES, V.; PEREIRA, T.; ELOY, C. Fine-needle Aspiration of Thyroid Nodules: Is it Worth Repeating?. **Acta Médica Portuguesa**, v.30, n.6, p. 472-478, 2017.

FISHER, S. B.; PERRIER, N. D. The incidental thyroid nodule. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 2, p. 97–105, 2018.

GAN, T. R. X. et al. Thyroid cytology-nuclear versus architectural atypia within the "Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance" Bethesda category have significantly different rates of malignancy. **Cancer Cytopathol**, v. 125, p. 245-256, 2017.

GHARIB, H.; PAPINI, E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 36, p. 707-735, 2007.

GULERIA, P. et al. Subcategorisation of AUS/FLUS thyroid lesions as per the 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a retrospective study from a tertiary care centre analysing risk of malignancy (ROM) of the different subcategories. **J Clin Pathol**, v. 72, p. 771-777, 2019.

HANNA, B. C.; BROOKER, D. S. A preliminary study of simple voice assessment in a routine clinical setting to predict vocal cord paralysis after thyroid or parathyroid surgery. **Clinical Otolaryngology**, v. 33, n. 1, p. 63– 66, 2008.

HAUGEN, B. R.; et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, v.26, n.1, p.12-16, 2015.

HUHTAMELLA, R.; KHOLOVÁ, I. Thyroid Bethesda Category AUS/FLUS in Our Microscopes: Three-Year-Experience and Cyto-Histological Correlation. **Cancers**, v.11, n.11, 2019.

KIM, S. J. et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of Undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Cytopathology**, v. 28, p. 65-73, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease**, 10.ed. Elsevier; 2020.

Ministério da Saúde. **Caderno de Referência 2: Citopatologia não Ginecológica**, 1.ed. Brasília: CEPESC; 2012.

MISTRY, R.; et al. Ultrasound Classification of Thyroid Nodules: A systematic Review. **The Cureus Journal of Medical Science**, v. 12, n. 3, 2020.

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 Oncology**, v. 2, p. 1023-1029, 2016.

PAAJANEN, I et al. Thyroid FNA diagnostics in a real-life setting: Experiences of the implementation of the Bethesda system in Finland. **Cytopathology**, v. 29, p. 189–195, 2018.

PEMAYUN, T.G. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. **Acta Medica Indonesiana**, v. 48, n. 3, p. 247-257, 2016.

POPOVENIUC, G.; JONKLAAS, J. Thyroid nodules. **Medical Clinics of North America**, v. 96, n. 2, p. 329-349, 2012.

PUSZTASZERI, M. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. **Acta Cytologica**, v. 60, n. 5, p. 399-405, 2016.

RAZA, S.N. et al. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. **Otolaryngology Head Neck Surgery**, v. 139, n. 1, p. 21–26, 2008.

ROSARIO, P. W.; CALSOLARI, M. R. Importance of cytological subclassification of thyroid nodules with Bethesda category III cytology (AUS/FLUS) into architectural atypia only and nuclear atypia: A prospective study. **Diagnostic Cytopathology**, v. 45, n. 7, p. 604-607, 2017.

ROSÁRIO, P. W.; et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 240-264, 2013.

ROSSI, E. D.; ADENIRAN, A. J.; FAQUIN, W. C. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. **Surgical Pathology Clinics**, v. 12, n. 4, p. 865–881, 2019.

SAUTER, J. L. et al. Assessment of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Am J Clin Pathol**, v. 152, p. 502-511, 2019.

SHIN, J.H. et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. **Korean Journal of Radiology**, v. 17, n. 3, p.370-395, 2016.

SULLIVAN, P. S. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance and repeat fine-needle aspiration: 5 years before and after implementation of the Bethesda System. **Cancer Cytopathology**, v. 122, p. 866-872, 2014.

TAMHANE, S.; GHARIB, H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. **Clinical Diabetes and Endocrinology**, v. 2, n. 17, 2016.

TESSLER, F. N.; et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. **Journal of American College of Radiology**, v. 14, n. 5, p. 587-596, 2017.

VALDERRABANO P. et al. Cancer risk associated with nuclear atypia in cytologically indeterminate thyroid nodules: a systematic review and metaanalysis. **Thyroid**, v. 28, p. 210-219, 2018.

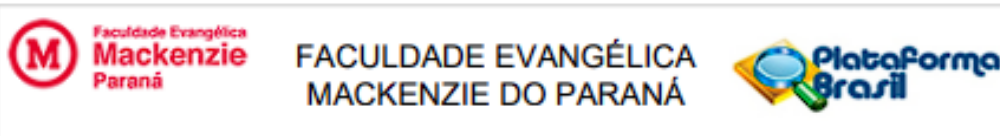
VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 5.ed. Recife: Guanabara Koogan; 2013.

WONG, R.; FARRELL, S. G.; GROSSMANN, M. Thyroid nodules: diagnosis and management. **The Medical Journal of Australia**, v. 209, n. 2, p. 92-98, 2018.

ZAMORA, E.A.; KHARE, S.; CASSARO, S. Thyroid Nodule. [Updated 2020 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>

ZARIF, H. A.; et al. Thyroid Nodules Cytopathology Applying the Bethesda System with Histopathological Correlation. **Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences**, v. 6, n. 3, p. 143-148, 2018.

## ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** APLICAÇÃO DA ATUALIZAÇÃO DO SISTEMA BETHESDA PARA CITOPATOLOGIA DE TIREOIDE: AVALIAÇÃO DA CLASSE III EM HOSPITAL DE CURITIBA

**Pesquisador:** LUIZ MARTINS COLLAÇO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 26090919.2.0000.0103

**Instituição Proponente:** INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.757.799

#### Apresentação do Projeto:

Será realizada pesquisa coorte e prospectivo a partir do arquivo eletrônico do Centro de Patologia de Curitiba (Serviço de Patologia do Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba, PR), em busca de laudos diagnósticos de citopatologia de tireoide classificados no grau III do sistema Bethesda. A pesquisa ocorrerá no período de 11 de dezembro de 2019 a 01 de julho de 2020, no Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, Paraná. A partir de 100 casos ( $n = 100$ ), serão avaliados os seguintes dados epidemiológicos: sexo, idade, topografia e tamanho da lesão. Todos os resultados e informações obtidos serão tabulados segundo protocolo de dados, e então expressos por meio de gráficos e tabelas. Ainda, a análise estatística será realizada por métodos paramétricos e não paramétricos, com significância de  $p < 0,05$ .

#### Critério de Inclusão:

Pacientes submetidos a PAAF de tireoide cujo laudo citopatológico se enquadre na classe III (ASI) do sistema Bethesda.

#### Critério de Exclusão:

Pacientes submetidos a PAAF de tireoide, porém com laudo citopatológico não classificado como ASI.

A glândula tireoide é afetada por uma série de condições patológicas. Nódulos são condições comuns, afetando cerca de 50% da população acima dos 60 anos de idade (ALMAHARI, S. A; HARBM Z.; ALSHAIKH, S., 2019). Nesse caso, uma opção para exame diagnóstico é a Punção

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770

**Bairro:** Bigorrinho

**CEP:** 80.730-000

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3240-5570

**Fax:** (41)3240-5584

**E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

Continuação do Parecer: 3.757.799

Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), do qual provém material para estudo da citopatologia e proporciona diagnóstico de algumas doenças (ALI, S.Z e CIBAS, E.S., 2018).

O Sistema Bethesda para Comunicação de Citopatologia de Tireoide, do inglês The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), estabelece um sistema uniforme e estratificado para materiais de PAAF tireoidiana, permitindo comunicação sucinta e clinicamente útil dentre os profissionais que abordam o paciente tireoidopata. A categoria III, Atipia de significado indeterminado (ASI), é destinada a casos com grau menor de atipia, insuficiente para que sejam qualificados nas categorias IV e V. Nesse cenário, o cálculo do risco de malignidade (RM) é difícil, visto que a minoria dos casos é ressecada para diagnóstico histopatológico: ao se considerar o denominador como o número de peças cirúrgicas, superestima-se o RM; por outro lado, ao se utilizar o número de amostras de ASI como denominador, subestima-se o RM. Isso pois apenas as ASI persistentes têm conduta cirúrgica e, ao se considerar todas as amostras, assume-se

que todos os nódulos não ressecados são benignos (ALI, S.Z e CIBAS, E. S., 2018).

Serão utilizados prontuários de pacientes submetidos à PAAF de tireoide e laudados na classe III do sistema Bethesda para citopatologia de tireoide.

Os prontuários serão de pacientes, cujas amostras serão analisadas pelo Centro de Patologia de Curitiba.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Realizar análise epidemiológica da classe III da atualização do sistema Bethesda com base em suas subdivisões – atipia citológica, atipia arquitetural e atipia citológica e arquitetural. Os parâmetros investigados serão sexo, idade, topografia e tamanho da lesão.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Comprometimento do sigilo com relação aos dados do paciente presentes no prontuário.

Benefícios:

Proporcionar à comunidade médica nacional maiores informações a respeito da epidemiologia das ASI.

Sendo assim, proporciona-se maior clareza quanto ao entendimento do assunto.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: [comite.etica@fepar.edu.br](mailto:comite.etica@fepar.edu.br)

Continuação do Parecer: 3.757.799

Não há

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, manifesto pela aprovação do projeto de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – CEP/FEMPAR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1475820.pdf	22/11/2019 17:17:39		Aceito
Outros	artigo_3.pdf	22/11/2019 17:14:41	Bernardo Lacerda Michelotto	Aceito
Outros	artigo_2.pdf	22/11/2019 17:14:25	Bernardo Lacerda Michelotto	Aceito
Outros	artigo_1.pdf	22/11/2019 17:14:06	Bernardo Lacerda Michelotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_bethesda.docx	22/11/2019 17:06:18	Bernardo Lacerda Michelotto	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 3.757.799

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_bethesda.pdf	22/11/2019 17:06:02	Bernardo Lacerda Michelotto	Aceito
Folha de Rosto	folharosto_bethesda.pdf	22/11/2019 16:46:22	Bernardo Lacerda Michelotto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	auto_cpc.pdf	21/11/2019 10:44:50	LUIZ MARTINS COLLAÇO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 10 de Dezembro de 2019

Assinado por:

**ANA CRISTINA LIRA SOBRAL**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770  
**Bairro:** Bigorrilho **CEP:** 80.730-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br