

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THAYSE GRACIELLA BATISTI LOZOVY

AVALIAÇÃO COMBINADA DO ESCORE TI-RADS E CLASSIFICAÇÃO DA ATA COM O SISTEMA BETHESDA PARA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS TIREOIDIANOS COM RESULTADO CITOLÓGICO INDETERMINADO

CURITIBA

2018

THAYSE GRACIELLA BATISTI LOZOVY

AVALIAÇÃO COMBINADA DO ESCORE TI-RADS E CLASSIFICAÇÃO DA ATA COM O SISTEMA BETHESDA PARA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS TIREOIDIANOS COM RESULTADO CITOLÓGICO INDETERMINADO

Dissertação apresentada como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Gisah Amaral de Carvalho

Co-orientador: Prof. Dr. Cleo Otaviano Mesa Jr.

Co-orientadora: Prof. Dra. Teresa Cristina Cavalcanti

CURITIBA

2018

L925 Lozovoy, Thayse Graciella Battisti

Avaliação combinada do escore TI-RADS e classificação da ATA com o sistema Bethesda para estratificação de risco de malignidade em nódulos tireoidianos com resultado citológico indeterminado [recurso eletrônico] – Curitiba, 2018.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gisah Amaral de Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Cleo Otaviano Mesa Junior

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Teresa Cristina Cavalcanti

1. Glândula tireóide. 2. Neoplasias da glândula tireoide.
3. Ultrassonografia. I. Carvalho, Gisah Amaral de. II. Mesa Junior, Cleo Otaviano. III. Cavalcanti, Teresa Cristina Cavalcanti. IV. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

NLMC: WK 280



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **THAYSE GRACIELA BATISTI LOZOVY** intitulada: **AVALIAÇÃO COMBINADA DO ESCORE TI-RADS E CLASSIFICAÇÃO DA ATA COM O SISTEMA BETHESDA PARA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS TIREOIDIANOS COM RESULTADO CITOLÓGICO INDETERMINADO**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovada no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 19 de Outubro de 2018.

GISAH AMARAL DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

SILMARA APARECIDA DE OLIVEIRA LEITE

Avaliador Externo (SBEM-PR)

HANS GRAF

Avaliador Interno (UFPR)

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

À professora, dra. Gisah Amaral de Carvalho, pela sua orientação, total apoio e disponibilidade, pelas opiniões e críticas, total disposição para solucionar problemas e dúvidas que surgiram ao longo da realização deste trabalho e pelas palavras de incentivo.

Ao professor, dr. Cleo Otaviano Mesa Jr., que de forma sempre solícita respondia minhas dúvidas e acrescentava ideias construtivas que ajudaram muito na realização desta tese de mestrado.

À professora, dra. Teresa Cristina Cavalcanti, pelo incentivo à pesquisa científica, esclarecendo todas as dúvidas relacionadas à área da citologia e patologia que surgiram ao longo do trabalho.

Ao professor, dr. Marcus Adriano Trippia, que colaborou grandemente com a análise de todas as imagens de ultrassom e sempre se mostrou disposto e disponível para a revisão de dados.

Ao professor, dr. Hans Graf, pela sua prontidão em ajudar com aquisição de artigos e materiais atualizados sobre o assunto. Além disso, pela grande colaboração na aquisição das imagens de ultrassom.

Aos acadêmicos de medicina, Gabriel Lucca e Ricardo Ugino, que participaram ativamente na coleta de dados.

Ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR), ao Citolab e aos serviços de radiologia de Curitiba (DAPI, IDEPI, CETAC e CEDAV) que permitiram que esse trabalho se concluísse com êxito através da contribuição das informações de citologia, patologia e ultrassom.

Aos pacientes que nos permitem alcançar o aprendizado e a compreensão dos problemas de saúde, auxiliando no progresso da ciência.

Às minhas amigas, Leilane Vensão e Nicole Romanzini, entre outros amigos que não menciono os nomes, mas que sabem quem são, amigos que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo companheirismo, força e apoio em certos momentos difíceis.

Ao meu esposo, Marcelo Madsen, por trazer luz e alegria à minha vida. Pela sua compreensão e paciência durante todo o período da realização desta pesquisa científica, pelo apoio incondicional e motivação que foram cruciais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela bênção de ter uma família que é meu porto seguro. Agradeço aos meus irmãos, Marlon, Michel e Marcell por vibrarem com as minhas conquistas e me mostrarem o verdadeiro significado da vida.

Por último, tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um agradecimento especial aos meus pais, Jorge Luiz e Leonice, por serem modelos de coragem, pelo incentivo, apoio, amizade e paciência em muitos momentos da minha vida. A eles dedico este trabalho!

**“O significado das coisas não está nas coisas em si,
mas sim nas nossas atitudes com relação a elas”**

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Introdução: Nódulos de tireoide de citologia indeterminada representam um desafio na prática clínica. O principal objetivo do nosso estudo é determinar se as classificações ultrassonográficas (US) *American College of Radiology* (ACR) TI-RADS e *American Thyroid Association* (ATA) 2015 em associação com o sistema de Bethesda poderiam ser usados para estratificar o risco de malignidade de nódulos tireoidianos indeterminados e auxiliar na decisão terapêutica.

Métodos: Nós identificamos, retrospectivamente, 141 nódulos de tireoide em 138 pacientes (117 mulheres) que foram encaminhados para punção por agulha fina (PAF) no período de Janeiro 2012 a Junho de 2016 com resultado citológico indeterminado (44 Bethesda III, 52 Bethesda IV e 45 Bethesda V), nos quais ultrassom (US) de tireoide pré-PAF e resultado histológico pós cirúrgicos estavam disponíveis. Cada nódulo incluído foi classificado por um único radiologista de acordo com o ACR TI-RADS e os padrões US da ATA 2015. O risco de malignidade foi estimado para Bethesda, TI-RADS, ATA e suas combinações.

Resultados: Dos 141 nódulos de tireoide examinados, 73 (51.8%) eram histologicamente benignos. Foi observado uma diferença na taxa de malignidade ($p < 0.001$) entre Bethesda III, IV e V. O risco de malignidade aumentou de acordo com as categorias de suspeita ultrassonográficas ($p < 0.001$) em ambas as classificações. Nódulos de tireoide classificados na categoria III de Bethesda e nas categorias de menor risco US (muito baixa a intermediária da ATA e 2, 3 e 4a do TI-RADS) exibiram valor preditivo negativo de 94.3% e 94.1%, respectivamente. Valor preditivo positivo foi de 100% para nódulos Bethesda V e com as categorias de maior risco US (alta da ATA e 4b, 4c e 5 do TI-RADS). Para nódulos classificados como Bethesda IV, somente a ATA foi estatisticamente significativa para estratificar o risco de malignidade ($p = 0.017$). O desempenho diagnóstico foi avaliado pelo coeficiente kappa revelando muito boa concordância entre ATA e TI-RADS.

Conclusão: As classificações ultrassonográficas, ACR TI-RADS e ATA, podem auxiliar na conduta de nódulos tireoidianos indeterminados, sugerindo conduta conservadora para categorias de baixo risco US, em ambas as classificações, e Bethesda III, e conduta cirúrgica nos nódulos Bethesda V com categorias de alto risco US, sendo somente a ATA útil para diferenciar lesões benignas de malignas na categoria IV de Bethesda.

Palavras-chaves: nódulos de tireoide, indeterminados, ACR TI-RADS, *American Thyroid Association* (ATA) guidelines, Ultrassonografia

ABSTRACT

Background: Cytologically indeterminate thyroid nodules represent a current challenge for clinician decision-making. The main aim of our study is to determine if American College of Radiology (ACR) TI-RADS and 2015 American Thyroid Association (ATA) guidelines in association with The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) could be used to stratify the malignancy risk of indeterminate thyroid nodules and help in their clinical management.

Methods: We retrospectively identified 141 thyroid nodules in 138 patients (117 female) who were referred to ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC) from January 2012 to June 2016 with indeterminate cytological result (44 Bethesda III, 52 Bethesda IV and 45 Bethesda V) and in whom pre-FNAC thyroid US image and histological results after surgery were available. Each nodule included was classified by one radiologist according to the ACR TIRADS scores and the US patterns as recommend 2015 ATA guidelines. Risk of malignancy was estimated for Bethesda, TI-RADS scores, ATA US patterns and their combination.

Results: Of the 141 indeterminate thyroid nodules examined, 73 (51.8%) were histologically benign. A different rate of malignancy ($p < 0.001$) among Bethesda III, IV and V was observed. The rate of malignancy increased according to the US suspicion categories ($p < 0.001$) in both US classifications (TI-RADS and ATA). Thyroid nodules classified as Bethesda III and into the lowest risk US categories (very low, low and intermediate by ATA and 2, 3 and 4a by TI-RADS) displayed negative predictive value of 94.3% and 94.1%, respectively. Positive predictive value was 100% for both US classification in nodules classified as Bethesda V and into the highest risk US categories (high by ATA and 4b, 4c and 5 by TI-RADS). For nodules classified as Bethesda IV, only ATA US patterns were statistically significant for stratifying malignancy risk ($p = 0.017$). The diagnostic performance was evaluated by the kappa coefficient revealing a substantial concordance between ATA and TI-RADS.

Conclusions: Ultrasound classifications, ACR TI-RADS and ATA, may help to the management of indeterminate thyroid nodules, suggesting a conservative approach to low-risk US suspicion, in both US classifications, in nodules Bethesda III and surgery for nodules Bethesda V with high-risk US suspicion while for the Bethesda IV category only ATA guidelines is helpful to differentiate benign and malignant lesions.

Keywords: thyroid nodules, indeterminate, ACR TI-RADS, American Thyroid Association (ATA) guidelines, Ultrasonography

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Achados ultrassonográficos sugestivos de malignidade: (a) hipoecogenicidade; (b) microcalcificações; (c) hipoecogenicidade, margem microlobulada, maior diâmetro anteroposterior que transverso; (d) margens irregulares.....	20
Figura 2 - <i>American College Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System (ACR TI-RADS)</i>	22
Figura 3 - Algoritmo para avaliação e manejo de pacientes com nódulo de tireoide baseado no padrão ultrassonográfico e citológico da PAF.....	33
Figura 4: Fluxograma do estudo. Fonte: a autora.....	36
Figura 5 – N136	80
Figura 6 – N64	80
Figura 7 – N65	80
Figura 8 – N67	81
Figura 9 – N86	81

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 - Padrão ultrassonográfico, risco estimado de malignidade e indicação de PAF para nódulos tireoidianos de acordo com o consenso da ATA.....	23
Tabela 2 - Risco de malignidade estimado na primeira e na segunda edição do <i>The Bethesda System for Reporting Thyroid Cythopatholy</i> (TBSRTC).....	27
Tabela 3 - American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System.....	38
Tabela 4 - Estatísticas descritivas gerais da amostra do estudo.....	41
Tabela 5 - Associação das variáveis demográficas e clínicas com o resultado do anatomopatológico dos 141 nódulos com citologia indeterminada.	43
Tabela 6 - Risco de malignidade de acordo com TBSRTC, escores do ACR TI-RADS e categorias da ATA. .	45
Tabela 7 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia no desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS e da ATA.....	46
Tabela 8 - Distribuição de risco de malignidade dos escores TI-RADS para cada categoria Bethesda em 141 nódulos de citologia indeterminada.	47
Tabela 9 - Distribuição de risco de malignidade dos padrões US da ATA para cada categoria Bethesda em 141 nódulos de citologia indeterminada.	47
Tabela 10 - Correlação dos escores TI-RADS e dos padrões US da ATA na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos na categoria III de Bethesda.	49
Tabela 11 - Correlação dos escores TI-RADS e dos padrões US da ATA na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos na categoria IV de Bethesda.	49
Tabela 12 - Correlação dos escores TI-RADS e dos padrões US da ATA na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos na categoria V de Bethesda.	50
Tabela 13 - Índices de qualidade para TI-RADS e ATA na predição do AP, estratificado por Bethesda.	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PAF	Punção por Agulha Fina
TI-RADS	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
US	Ultrassom
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
TBSRTC	<i>The Bethesda System for Reporting Thyroid Cythopatholy</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
SEMPR	Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná
miRNA	microRNA
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
AP	Anatomopatológico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	18
1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 NÓDULOS DE TIREOIDE – ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS	19
2.2 NÓDULOS DE TIREOIDE – AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA	25
2.3 NÓDULOS DE TIREOIDE – TESTES MOLECULARES	28
2.4 NÓDULOS DE TIREOIDE – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	33
3. MATERIAIS E MÉTODOS	34
<i>Pacientes</i>	34
<i>Exames citológicos - PAF</i>	34
<i>Cirurgia – resultado anatomopatológico</i>	35
<i>Exames de Ultrassom de Tireoide</i>	35
<i>Análise estatística</i>	40
4. ANÁLISE DE RESULTADOS	41
<i>Dados demográficos e resultados histopatológicos</i>	41
<i>Risco de malignidade associado com categorias de Bethesda e classificações ultrassonográficas</i>	44
<i>Acurácia diagnóstica das duas classificações ultrassonográficas</i>	46
<i>Avaliação combinada do escore TI-RADS e da classificação da ATA com o sistema Bethesda para prever risco de malignidade</i>	46
5. DISCUSSÃO	52
6. CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS	59
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de clínicas da universidade federal do paraná HCUFPR	67
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	70
ANEXO C – Análise das características ultrassonográficas de cada nódulo incluído no estudo.	72
ANEXO D – Figuras de imagens ultrassonográficas de alguns nódulos de tireoide incluídos no estudo e a respectiva classificação.	80

1. INTRODUÇÃO

Nódulos de tireoide são comuns e geralmente benignos. Entretanto, 7 a 15% dos nódulos são malignos e excluir neoplasia maligna é o principal problema diante do diagnóstico de doença nodular tireoidiana (HEGEDUS L, 2004). O tratamento de escolha inicial diante do diagnóstico de câncer de tireoide é a tireoidectomia total. Tal procedimento está mais comumente relacionado à um baixo risco de hipocalcemia (aproximadamente 0.2% a 1.9%) e alteração da voz devido ao risco de lesão de nervo laríngeo recorrente (0.4%) (BURMAN, K; WARTFOSKY, L, 2015). Além disso, pacientes submetidos à retirada completa da glândula tireoide deverão realizar reposição hormonal para sempre com monitoramento periódico. Neste sentido, a avaliação inicial da doença nodular de tireoide é crucial para confirmar ou descartar lesões malignas, evitando cirurgias desnecessárias nos casos de lesões benignas.

Atualmente, o principal método utilizado na avaliação diagnóstica de nódulos suspeitos é a punção por agulha fina (PAF), pois é um método simples, seguro e confiável. A PAF é recomendada de acordo com o tamanho e as características ultrassonográficas do nódulo tireoidiano (HAUGEN et al., 2016). O laudo citopatológico após a realização da PAF de tireoide é classificado pelo *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (TBSRTC) como é recomendado pela *American Thyroid Association* (ATA). TBSRTC classifica o diagnóstico da PAF em seis categorias citopatológicas, três das quais são consideradas indeterminadas: atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (Bethesda III); neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular (Bethesda IV) e suspeita de malignidade (Bethesda V) (CIBAS, E; ALI, S, 2018), cada categoria tem um risco estimado de malignidade que é de 10 a 30%; 25 a 40% e 50 a 75%, respectivamente (CIBAS, E; ALI, S, 2017). O diagnóstico citológico indeterminado em nódulos tireoidianos submetidos à biópsia corresponde a aproximadamente 10-30% das PAFs (NIKIFOROV et al., 2011). Em muitos pacientes com nódulos de citologia indeterminada a tireoidectomia é necessária para confirmar o diagnóstico, porém somente 30% dos casos são câncer e a maioria trata-se de doença benigna da tireoide. (FADDA et al., 2010). Para estes pacientes, a tireoidectomia é desnecessária e os expõem aos riscos de complicações cirúrgicas e a reposição de levotiroxina por toda vida. Estes dados confirmam a necessidade de melhorar a avaliação diagnóstica pré-operatória para pacientes com achados citológicos indeterminados na

PAF. A análise de tecido tireoidiano com métodos moleculares tem sido proposta com o objetivo de aumentar a especificidade e valor preditivo positivo e, desta forma, identificar quais nódulos indeterminados são malignos, porém estes métodos são de alto custo e não estão disponíveis no sistema público de saúde e, por isso a necessidade de se combinar os dados ecográficos e citológicos com o intuito de reduzir o número de cirurgias neste grupo (JUG *et al.*, 2018).

Os aspectos ultrassonográficos representam uma valiosa ferramenta para estratificação de risco de malignidade dos nódulos tireoidianos e, desta maneira, auxiliam na indicação de PAF para os nódulos que merecem avaliação citológica (DURANTE, C. *et al.*, 2018) (BRITO, J *et al.*, 2014). Duas das classificações ultrassonográficas mais amplamente reconhecidas e utilizadas no mundo são: *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS) e *2015 ATA guidelines* - consenso americano para abordagem de nódulos tireoidianos.

Inicialmente, o escore TIRADS foi descrito por Horvath *et al.* em 2009, bem como subsequente foi proposto por Park *et al.* em 2009, Kwak *et al.* em 2011 e Russ *et al.* em 2013. O *American College of Radiology* (ACR) publicou em 2015 uma abordagem diagnóstica para nódulo de tireoide, estabelecendo uma nomenclatura padrão para descrever as características ultrassonográficas (GRANT, E, 2015). Dois anos após, foi publicado a classificação ultrassonográfica, ACR TI-RADS, na qual pontos são dados para cada característica ultrassonográfica (composição, ecogenicidade, forma, margens e calcificações) de acordo com o risco de malignidade. A pontuação total determina o nível do ACR TI-RADS do nódulo, sendo categorizado como benigno (TR1) – 0 pontos, não suspeito (TR2) – 2 pontos, levemente suspeito (TR3) – 3 pontos, moderadamente suspeito (TR4) – 4 a 6 pontos e altamente suspeito para malignidade (TR5) – 7 pontos ou mais (TESSLER, *et al.*, 2017).

A diretriz americana para abordagem diagnóstica dos nódulos tireoidianos, ATA - 2015, classifica o nódulo de tireoide em cinco categorias de acordo com as características US, tendo um risco de malignidade estimado para cada categoria descrito a seguir: alta suspeita (risco de malignidade estimado > 70-90%), intermediária suspeita (10% - 20%); baixa suspeita (5% - 10%); muito baixa suspeição para malignidade ($\leq 3\%$) e benigno ($\leq 1\%$) (HAUGEN *et al.*, 2016). Características que aumentam o risco de malignidade são hipoeogenicidade (principalmente se acentuada), microcalcificações, margens irregulares, diâmetro mais alto que largo e, especialmente, o encontro de linfonodos suspeitos no ultrassom (US) (ROSARIO *et al.*, 2013) (MOON *et al.*, 2011) (GUL *et al.*, 2009) (PAPINI *et al.*, 2002) (GRANT *et al.*, 2015). A acurácia

diagnóstica das características US, quando avaliadas individualmente, exceto o achado de linfonodo suspeito, é insuficiente para decisão terapêutica de seguimento clínico ou indicação cirúrgica (DE KOSTER *et al.*, 2018).

A comparação do desempenho diagnóstico das duas classificações, ACR TI-RADS - 2017 e da diretriz da ATA - 2015, foi realizado por Middleton *et al.*, concluindo-se que o desempenho do ACR TI-RADS é tão bom quanto ao da ATA. Na análise, o diagnóstico de malignidade dos nódulos indicados à PAF por ACR TI-RADS e pela ATA, foi de 14.2% e 10.0%, respectivamente (MIDDLETON *et al.*, 2018). Macedo e colaboradores (MACEDO *et al.*, 2018) avaliaram o desempenho do TI-RADS, usando a classificação de Russ modificada, e ATA - 2015, a estratificação de risco foi feita baseada no resultado anatomopatológico final com sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e acurácia de 90%, 51.4%, 94.7% e 60%, respectivamente, para o TI-RADS e de 100%, 60%, 100% e 68%, respectivamente, para a ATA. Todos os nódulos malignos foram classificados no escore 4 e 5 do TI-RADS e na intermediária ou alta suspeita de malignidade da ATA.

A avaliação direcionada ao papel de cada escore ou categoria ultrassonográfica na estimativa de risco de malignidade em nódulos tireoidianos com citologia indeterminada foi feita em alguns estudos recentes (GRANI *et al.*, 2017) (MAIA *et al.*, 2015) (TRIMBOLI *et al.*, 2017) (TRIMBOLI *et al.*, 2018) (ULISSE *et al.*, 2017) (LEE *et al.*, 2017). Gao e colaboradores sugeriram que o US é um método útil para diferenciar lesões malignas e benignas em nódulos com resultado citológico Bethesda III através de uma meta-análise que incluiu 2,405 nódulos (GAO *et al.*, 2017). A especificidade foi de 71% e a sensibilidade de 66% em nódulos com 3 características US suspeitas. A importância clínica do TI-RADS, sugerido por Kwak, e da classificação US da ATA em subcategorias do Bethesda III (atípias de significado indeterminado e lesão folicular de significado indeterminado) foi estimada por Baser *et al.* e Lee *et al.*, respectivamente (BASER *et al.*, 2017) (LEE *et al.*, 2017). Em ambos estudos, nódulos malignos na subcategoria “atípias de significado indeterminado” tiveram significativamente maior prevalência de características US de malignidade do que nódulos benignos. He e colaboradores (HE, Y *et al.*, 2017) investigaram o desempenho diagnóstico do TI-RADS, baseado na classificação proposta por Kwak, juntamente com um novo sistema de escore ultrassonográfico definido pelos autores baseado no cálculo de acordo com as seguintes características: presença de acentuada hipoeogenicidade, diâmetro mais largo que alto e ausência do sinal do halo para nódulos com resultado citológico indeterminado

(Bethesda III, IV e V). Os dois métodos em combinação (TI-RADS e novo escore de risco) tiveram desempenho superior ao encontrado com o uso do TI-RADS isoladamente. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia dos dois métodos em combinação foi de 97.6%, 48.5%, 70.9%, 94.1% e 76.2%, respectivamente. Maia e colaboradores realizaram uma avaliação combinada do sistema Bethesda com o escore TI-RADS e demonstraram aumento na taxa de malignidade para nódulos indeterminados categoria IV ou V de Bethesda em combinação com nódulos de tireoide altamente suspeitos pelo US (TI-RADS 4B e 5), sugerindo que o tratamento cirúrgico, sem a repetição da PAF, é a conduta mais adequada. Já os nódulos classificados como Bethesda III e TI-RADS 3/4A demonstraram alta sensibilidade e valor preditivo negativo o que sugere que a conduta conservadora (seguimento e repetição de PAF) é apropriada nestes casos (MAIA *et al.*, 2015). Neste cenário, nós acreditamos que as categorias ultrassonográficas não somente selecionam os nódulos para biópsia como também podem auxiliar na triagem dos nódulos de citologia indeterminada para seguimento US, estudo dos marcadores moleculares ou indicação cirúrgica.

O conhecimento sobre o impacto dos escores ultrassonográficos da ACR TI-RADS e das categorias ultrassonográficas da ATA nos resultados citológicos, tais como Bethesda III, IV e V, é ainda limitado com poucos dados na literatura. A partir da avaliação citológica da classificação de Bethesda combinada com o escore ultrassonográfico da ACR TI-RADS e com os padrões US da última diretriz da ATA podemos definir os nódulos com maior risco de malignidade e, portanto, auxiliar o clínico e o paciente na decisão da conduta cirúrgica ou conservadora com maior segurança.

1.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Estratificar o risco de malignidade através da avaliação combinada das características ultrassonográficas (escore ACR TI-RADS – 2017 e classificação da ATA - 2015) e citopatológicas (sistema Bethesda) para os nódulos tireoidianos com resultados citológicos indeterminados.

1.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a porcentagem de malignidade em cada categoria de Bethesda (III, IV e V) na população estudada.

Avaliar a porcentagem de malignidade de acordo com as características ultrassonográficas em cada categoria Bethesda (III, IV e V).

Comparar os métodos ultrassonográficos de estratificação de risco de malignidade (ACR TI-RADS e classificação da ATA).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NÓDULOS DE TIREOIDE – ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS

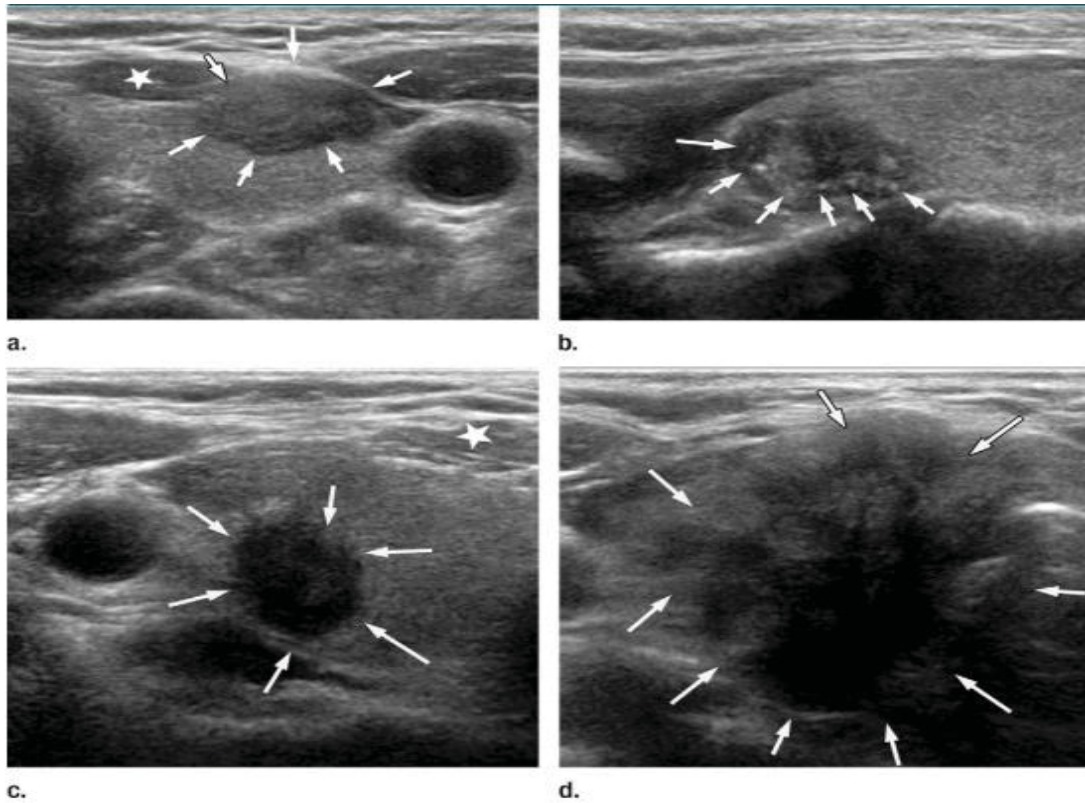
O câncer de tireoide é a endocrinopatia maligna mais comum e, tipicamente, é identificado a partir da presença de nódulos tireoidianos (NIKIFOROV et al., 2011). Estudos epidemiológicos demonstram que os nódulos tireoidianos são detectados à palpação em 5% das mulheres e 1% dos homens em áreas iodo suficientes do mundo (VANDER et al., 1968). Em contraste, US de alta resolução pode detectar nódulos tireoidianos em até 68% de indivíduos selecionados randomicamente, sendo mais comum nas mulheres e nos idosos (GUTH et al., 2009). Apesar do nódulo de tireoide ser uma doença comum, na maioria das vezes ele é benigno e a taxa de malignidade varia de 5 a 15%. O desafio clínico é diagnosticar o câncer de tireoide com acurácia no pré-operatório e evitar procedimento cirúrgico desnecessário em doença benigna (NIKIFOROV et al., 2011).

A avaliação dos nódulos tireoidianos é feita pelo método de imagem com ultrassonografia. Tal método, permite avaliar o parênquima da tireoide (homogêneo e heterogêneo) e o tamanho da glândula; o tamanho, a localização e as características ultrassonográficas do(s) nódulo(s), tais como: composição (sólido, sólido-cístico e esponjiforme), ecogenicidade, margens, presença e tipos de calcificações, formato do nódulo (maior diâmetro anteroposterior que transversal) e vascularização (HAUGEN, et al., 2016). Com isso, é possível estratificar o risco de malignidade conforme os seguintes achados:

- a) nódulos sólidos;
- b) hipoeogênicos (principalmente se acentuadamente);
- c) margens irregulares (definida como infiltrativa, microlobulada ou espiculada);
- d) microcalcificações;
- e) aumento do diâmetro anteroposterior em relação ao transversal (KWAK et al., 2011)

Tais achados ultrassonográficos suspeitos são relevantes para decisão da PAF de tireoide guiada por US que é o procedimento mais comum e confiável para avaliação de nódulos de tireoide (HAUGEN et al., 2016) (FIGURA 1).

Figura 1 - Achados ultrassonográficos sugestivos de malignidade: (a) hipoecogenicidade; (b) microcalcificações; (c) hipoecogenicidade, margem microlobulada, maior diâmetro anteroposterior que transverso; (d) margens irregulares



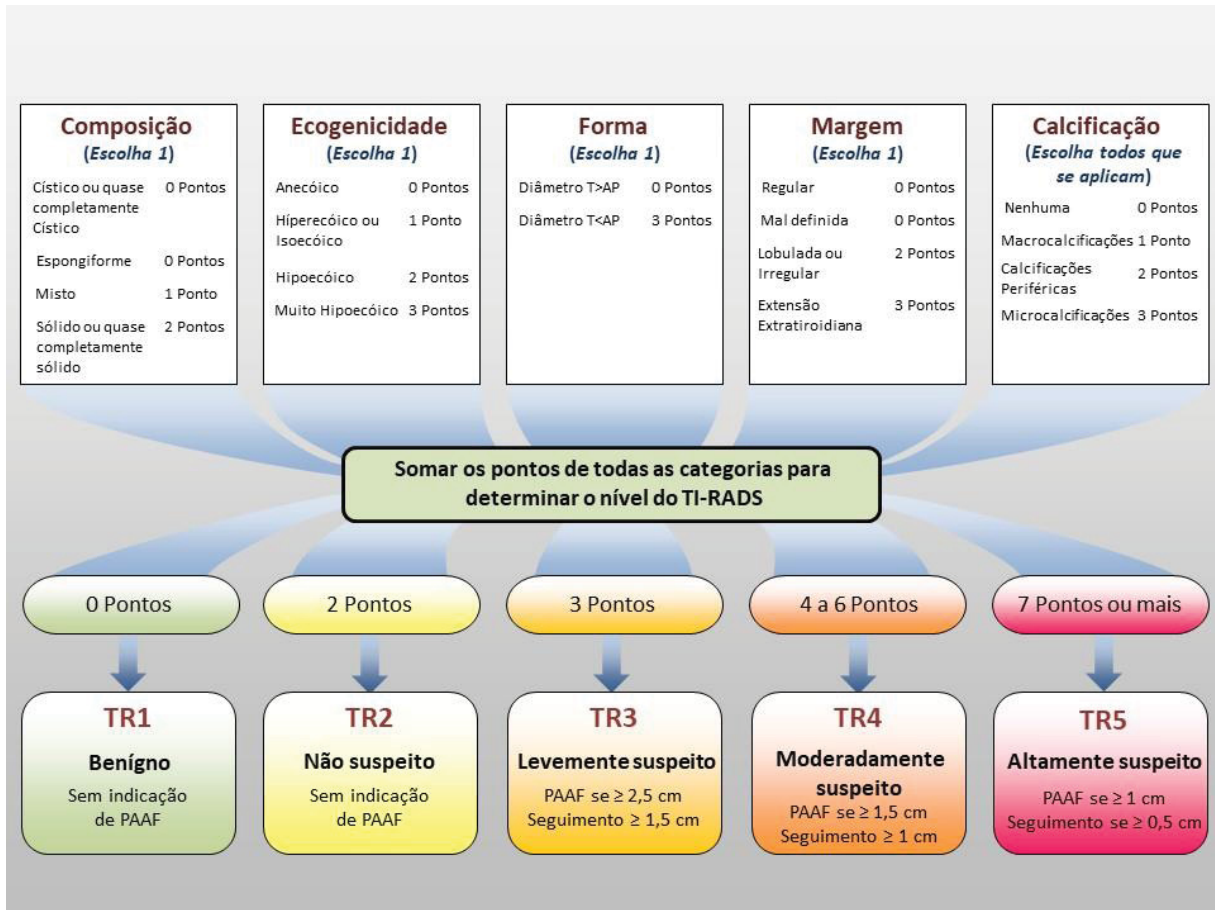
Fonte: Kwak et al., 2011

Dois sistemas padronizados de estratificação de risco de malignidade de nódulos de tireoide, baseados nas características ultrassonográficas, são amplamente utilizados atualmente: *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS)* e o sistema de classificação de nódulos de tireoide proposto pela *American Thyroid Association (ATA)* publicado recentemente em 2015.

O TI-RADS foi proposto, inicialmente, por Horvath em 2009. Na sequência, novas publicações foram realizadas por diferentes autores e instituições com objetivo de uniformizar a nomenclatura padrão do diagnóstico ultrassonográfico e estratificar o risco de malignidade dos nódulos tireoidianos. Conforme o número de características ultrassonográficas suspeitas, a probabilidade e o risco de malignidade aumenta (KWAK et al., 2011). O TI-RADS na sua proposta inicial tinha o objetivo de agrupar os nódulos tireoidianos em diferentes categorias com

percentagem de malignidade similar à do BI-RADS (RAHAL et al., 2016). Nesse sistema avalia-se o número de características ultrassonográficas suspeitas para estratificação do risco de malignidade. Recentemente, o *American College of Radiology* (ACR) publicou a classificação ultrassonográfica ACR TI-RADS com o objetivo de balancear o benefício de identificar cânceres clinicamente importantes e evitar o risco e custo de submeter nódulos benignos e cânceres indolentes à biópsia e tratamento. Nessa classificação há uma proposta de indicação para biópsia em que nódulos altamente suspeitos de malignidade devem ser biopsiados somente se forem maiores que 1 cm. Nesse sentido, o ACR endossa a tendência do “*watchful waiting*”, em que cânceres de tireoide de baixo risco podem ter vigilância ativa com avaliação US periódica (TESSLER, et al., 2017). Além de estabelecer o limite de tamanho dos nódulos que serão encaminhados à PAF, o ACR TI-RADS também define o limite de tamanho dos nódulos que merecem ser observados em cada categoria ultrassonográfica, sugerindo que nódulos que não atingem o limite estipulado não precisam ser seguidos. Esta última definição em relação ao tamanho dos nódulos que devem ser monitorados com US é abordada somente pelo ACR TI-RADS, não sendo mencionado pelo consenso americano da ATA. A classificação ACR TI-RADS pode ser vista na FIGURA 2.

Figura 2 - American College Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System (ACR TI-RADS)



Fonte: Tessler et al., 2017 (adaptado do artigo original).

A classificação ultrassonográfica de risco de malignidade proposta pela ATA divide os nódulos tireoidianos em alta, intermediária, baixa, muito baixa suspeita de malignidade e benigno (HAUGEN et al., 2016). De acordo com os critérios ultrassonográficos, define-se a indicação para PAF de tireoide (TABELA 1).

Tabela 1 - Padrão ultrassonográfico, risco estimado de malignidade e indicação de PAF para nódulos tireoidianos de acordo com o consenso da ATA

Padrão US	Características US	Estimativa de risco de malignidade	Considerar PAF
ALTA SUSPEITA	Nódulo sólido hipoecóico ou componente sólido hipoecóico de um nódulo parcialmente cístico COM um ou + dos seguintes: margens irregulares, microcalcificações, diâmetro alto que largo, extensão extratireoidiana (EET)	70-90%	Recomendada PAF se nódulo > 1 cm
INTERMEDIÁRIA SUSPEITA	Nódulo sólido hipoecóico com margens regulares SEM microcalcificações, extensão extratireoidiana ou diâmetro mais alto que largo	10-20%	Recomendado PAF se nódulo > 1cm
BAIXA SUSPEITA	Nódulo sólido / parcialmente sólido hiper ou isoecóico SEM microcalcificações,	5-10%	Recomendado PAF se nódulo > 1,5cm

		margens irregulares, extensão extratireoidiana ou diâmetro mais alto que largo		
MUITO SUSPEITA	BAIXA	Nódulos espongiformes ou parcialmente cístico SEM nenhuma das características descritas para baixa, intermediária ou alta suspeita	<3%	Considerar PAF se nódulo > 2cm
BENIGNO		Nódulos puramente císticos	<1%	Sem indicação de PAF

Fonte: *American Thyroid Association (ATA)*, 2016.

2.2 NÓDULOS DE TIREOIDE – AVALIAÇÃO CITOPATOLÓGICA

A punção por agulha fina (PAF) é o exame de escolha para definir a natureza benigna ou maligna de nódulos de tireoide, pois é um método acurado, pouco invasivo, seguro e custo efetivo (DANESE et al., 1998); (DURANTE et al., 2018). Estudos retrospectivos demonstram menores taxas de resultados citológicos não diagnósticos ou falso negativos quando o procedimento da PAF é feito guiado por US comparado à palpação. (CARMESI et al., 1998).

A PAF é o procedimento mais apropriado para distinguir entre os pacientes que requerem tratamento clínico ou excisão cirúrgica. O aumento da prevalência do câncer de tireoide e a disponibilidade de aparelhos de US com melhor resolução da imagem levaram a um aumento no número de procedimentos citológicos para diagnóstico de nódulos tireoidianos (BONGIOVANNI et al., 2012).

Em 2007, foi realizado um consenso com o objetivo de padronizar a terminologia diagnóstica dos achados citopatológicos obtidos através da PAF pelo *National Cancer Institute* (NCI) conhecido como *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (TBSRTC) (BALOCH et al., 2008).

O sistema Bethesda reconhece 6 categorias diagnósticas e estima o risco de malignidade para cada categoria conforme dados da literatura (CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. 2009). Na primeira edição do livro *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*, o risco estimado de malignidade de cada categoria foi calculado baseado em publicações daquele momento: 1-4% Bethesda I, 0-3% Bethesda II, ~5-15% Bethesda III, 15-30% Bethesda IV, 60-75% Bethesda V e 97-99% Bethesda VI.

Bongiovanni e colaboradores descreveram uma meta-análise de oito estudos que utilizaram o sistema Bethesda para a descrição de PAF de um total de 25.445 nódulos de tireoide. Destes, 6.362 (25%) nódulos foram submetidos à cirurgia. Nesta meta-análise, investigou-se a validade do sistema Bethesda comparado ao resultado histopatológico. O valor preditivo positivo, ou seja, resultado histológico positivo para malignidade em nódulos com categoria VI de Bethesda foi de 98,6%. Já o valor preditivo negativo, ou seja, resultado histológico negativo para malignidade em nódulos com categoria II de Bethesda foi de 96,3%. Os nódulos de citologia indeterminada (Bethesda III, IV e V) apresentaram as seguintes taxas de malignidade: 15,9%; 26,1% e 75,2%, respectivamente (BONGIOVANNI et al., 2012).

Ainda no estudo anterior, a variabilidade na apresentação das 6 categorias diagnósticas do sistema Bethesda foi de: a categoria I de Bethesda teve variação na amostra de pacientes submetidos à PAF de tireoide vista nos oito estudos avaliados que foi de 1,8 – 23,6%; a categoria II de Bethesda foi de 39 – 73,8%; a categoria III de Bethesda de 3 – 27,2%; a categoria IV de Bethesda de 1,2 a 25,3%; a categoria V de Bethesda de 1,4 – 6,3% e a categoria VI de Bethesda de 2-16,2% (BONGIOVANNI et al., 2012).

Recentemente, um esforço multidisciplinar, que envolveu patologistas, endocrinologistas e cirurgiões endócrinos, foi direcionado para o atual diagnóstico do carcinoma papilífero de tireoide variante folicular (CPTVF). Dois subtipos de CPTVF são descritos: infiltrativo e encapsulado. Quando o CPTVF encapsulado é invasivo se assemelha ao carcinoma folicular, enquanto que o CPTVF infiltrativo é semelhante ao CPT variante clássica. Um subgrupo de CPTVF encapsulado não invasivo (sem invasão vascular e capsular), mostrou ter caráter indolente sem evidência de doença metastática ou recorrente após 10-26 anos de seguimento em um estudo que envolveu 109 pacientes, dos quais nenhum recebeu radioterapia e 67 foram submetidos à lobectomia. Ainda nesse estudo, 101 pacientes com diagnóstico de CPTVF invasivo foram seguidos por 1-18 anos, e 12% tiveram efeitos adversos, incluindo 5 pacientes que desenvolveram metástase e 2 que morreram devido à doença. Com base nas informações dos resultados clínicos dos pacientes com CPTVF encapsulado não invasivo, e depois de revisão da literatura, foi proposto que esse tumor fosse designado como *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* (NIFTP) (BALOCH et al., 2016).

Na segunda edição do livro *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes* que foi publicada em 2018 pelos autores Cibas e Ali, o risco de malignidade para cada categoria de Bethesda foi revisado tendo alteração, especialmente, nas categorias denominadas indeterminadas (Bethesda III, IV e V) baseado em estudos de grande coortes e meta-análises publicadas depois de 2007 (CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. 2018). Estas categorias, os riscos estimados de malignidade na primeira e segunda edição do TBSRTC e a conduta proposta para cada categoria de Bethesda estão ilustradas na TABELA 2. Além disso, após a implementação do conceito do NIFTP alguns estudos reavaliaram o risco de malignidade da classificação de Bethesda com redução no risco de malignidade como demonstrado a seguir: 5-10% no Bethesda I, 0-3% no Bethesda II, ~6-18% no Bethesda III, 10-40% no Bethesda IV, 45-60% no Bethesda V e 94-96% no Bethesda VI (CIBAS, E. S.; ALI, S. Z., 2017).

Tabela 2 - Risco de malignidade estimado na primeira e na segunda edição do *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cythopatholy* (TBSRTC)

Categoria diagnóstica	Risco estimado/preditivo de malignidade - 2009 (%)	Risco estimado/preditivo de malignidade - 2018 (%)	Conduta
I – Não diagnóstico ou insatisfatório	1-4	5-10	Repetir PAF
II – Benigno	0-3	0-3	Acompanhar
III – Atipia de Significado Indeterminado ou Lesão Folicular de Significado Indeterminado	~5-15	~10-30	Repetir PAF, teste molecular ou lobectomia
IV – Neoplasia Folicular ou Suspeito para Neoplasia Folicular	15-30	25-40	Teste molecular ou Lobectomia
V – Suspeito para Malignidade	60-75	50-75	Tireoidectomia Total ou Lobectomia
VI - Maligno	97-99	97-99	Tireoidectomia Total ou Lobectomia

Fonte: CIBAS; ALI, 2018

2.3 NÓDULOS DE TIREOIDE – TESTES MOLECULARES

Os nódulos de tireoide com citologia indeterminada (categoria III, IV e V de Bethesda) podem ser analisados por marcadores moleculares com objetivo de auxiliar a decisão terapêutica. A presença de mutações em genes específicos (como BRAF V600E e RAS) ou rearranjos gênicos (como RET/PTC e PAX8/PPAR γ), que são mutações conhecidas associadas ao câncer de tireoide, podem ser úteis na definição de malignidade. A maior parte dos estudos com esse tipo de abordagem utiliza o painel de 7 ou 8 genes (BRAF V600E, BRAF K601E, RET/PTC 1 e 3, NRAS códon 61, HRAS códon 61 e KRAS códon 12-13 e PAX8/ PPAR γ) capazes de identificar entre 60 a 70% dos cânceres de tireoide (ESZLINGER, M.; HEGEDUS, L.; PASCHKE, R., 2014).

Um dos primeiros estudos realizados com essa metodologia que teve grande impacto na literatura avaliou 1.056 PAFs, das quais 479 foram submetidos à cirurgia, e 513 nódulos apresentaram exame histopatológico de controle. A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo negativo (VPN) para os nódulos de categoria IV de Bethesda foram, respectivamente, 57%, 97% e 86%, mantendo um risco residual de malignidade de 14%. A sensibilidade, a especificidade e o VPN de nódulos categoria III de Bethesda foram, respectivamente, 63%, 99% e 94%, com risco residual de malignidade de 6%. Esses resultados não permitem a exclusão de neoplasia maligna em pacientes que não apresentam mutações detectáveis por este método. Por outro lado, têm alta especificidade, o que significa que resultados positivos têm alta probabilidade de serem malignos (NIKIFOROV et al., 2011).

O desenvolvimento de múltiplas técnicas moleculares e a identificação de alterações genéticas relacionadas com câncer de tireoide tem disponibilizado, comercialmente, diferentes testes moleculares. Com relação ao estudo de painéis de mutações genéticas, o mais conhecido e comercialmente disponível é o miRInform® thyroid (Asuragen, Inc., Austin - TX), atualmente renomeado ThyGenX® *Thyroid Oncogene Panel* (Interpace Diagnostics, Parsippany – NJ). O miRInform thyroid testa 17 alterações genéticas específicas em 7 genes (BRAF, KRAS, NRAS, HRAS mutações e RET/PTC e PAX8/PPAR γ rearranjos) (BEAUDENON-HUIBREGTSE et al., 2014). O ThyGenX utiliza uma plataforma *next-generation-sequencing* (NGS) para identificar mais de 100 alterações genéticas através de 8 genes associados com malignidade da tireoide. É comercializado como um teste para confirmar malignidade de tireoide (“rule in”) (ZHANG, M.; LIN, O., 2016). O valor estimado desse teste varia de \$425 a \$1700. Como NGS requer pequena

quantidade de ácido nucléico (5 a 10 ng), o material obtido numa PAF regular é suficiente para avaliação sem necessidade de nova punção de tireoide (DE KOSTER et al., 2018). Mais recentemente, um novo teste molecular, ThyraMir®, foi desenhado para aumentar a sensibilidade do ThyGenX, o primeiro sendo indicado quando este último teste tem resultado negativo. ThyraMir é um teste baseado na análise de 10 diferentes microRNAs (miRNAs), incluindo miR-29b-1-5p, miR-31-5p, miR-138-1-3p, miR-139-5p, miR-146b-5p, miR-155, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-375 e miR-551b-3p. Diversos estudos têm demonstrado que tais miRNAs estão envolvidos em progressão do ciclo celular, diferenciação e proliferação celular em tecido tireoidiano (STOKOWY et al., 2015). Labourier e colaboradores analisaram 109 amostras de PAF com resultado Bethesda III e IV em pacientes com resultado histopatológico cirúrgico prévio. Todas as amostras de PAF foram submetidas ao teste miRInform thyroid e ao estudo de 10 diferentes miRNAs. Após a combinação das técnicas, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram de 89%, 85%, 74% e 94%, respectivamente (LABOURIER et al., 2015).

O NGS permite o teste simultâneo de múltiplas mutações em grandes painéis genéticos e é mais rápido, mais sensível e econômico do que o sequenciamento tradicional e outros métodos baseados em reação de cadeia da polimerase (PCR). O primeiro painel genético baseado no NGS foi o Thyroseq® v1 (CBLpath, Ocala – FL), apresentado em 2013. Inicialmente, foi desenhado para rastrear 12 genes (BRAF, AKT1, NRAS, HRAS, KRAS, PTEN, TP53, TSHR, GNAS, CTNNB1, RET e PIK3CA) com 284 mutações *hot spots*. A validação inicial do Thyroseq realizada por Nikiforova e colaboradores, demonstrou a presença de mutações e translocações genéticas em 19 de 27 carcinomas papilíferos de tireoide (CPT) variante clássica, 25 de 30 CPT variante folicular, 14 de 18 carcinoma folicular (CF) convencional, 7 de 18 CF oncocítico, 3 de 10 carcinomas pobremente diferenciado, 20 de 27 carcinomas anaplásicos e 11 de 15 carcinomas medulares de tireoide (NIKIFOROVA et al., 2013). Em 2014, uma nova versão do teste foi desenvolvida, Thyroseq v2, com adição de pesquisa de *hot spots* para o gene *telomerase reverse transcriptase* (TERT) e 42 tipos diferentes de fusões genéticas (DE KOSTER et al., 2018). O Thyroseq v2 foi testado em 143 nódulos de tireoide Bethesda IV com 90% de sensibilidade, 93% de especificidade, 83% de VPP, 96% de VPN e 92% de acurácia (NIKIFOROV et al., 2014). Por último, a versão Thyroseq v3 foi anunciada recentemente com a finalidade de analisar 112 genes e vários tipos de alterações genéticas (mutações pontuais, deleção/inserção, fusão gênica,

alterações no número de cópias e expressão gênica anormal, além do uso de *genomic classifier score*). A validação do Thyroseq v3 foi feita numa amostra de 175 PAFs com resultado citológico indeterminado (Bethesda III, n = 84; Bethesda IV, n = 74 e Bethesda V, n = 17) e resultado cirúrgico conhecido, revelando uma sensibilidade de 93,9%, especificidade de 89,4% e acurácia de 92,1% (NIKIFOROVA et al., 2018). O Thyroseq está disponível com um custo de \$3200 por teste (DE KOSTER et al., 2018).

Outra estratégia usada para nódulos de citologia indeterminada é a busca de lesões benignas através da análise de exômeros por microarranjo, chamado Afirma® *gene-expression classifier* (GEC) (Veracyte, Inc., São Francisco - CA). Nesta metodologia, são analisados inicialmente 25 genes para filtrar neoplasias raras e, depois, os 142 genes na plataforma principal, e os laudos são benignos ou suspeitos. Alexander et al. analisaram 265 nódulos com citologia indeterminada submetidos ao teste de expressão gênica com correlação histopatológica. Dentre os 265 nódulos, 85 foram malignos e, destes, 78 foram identificados como suspeitos pelo painel. A sensibilidade, a especificidade e o VPN para os nódulos com PAF categoria III de Bethesda foram, respectivamente, 90%, 53% e 95% para uma prevalência de malignidade de 24% na amostra. Para nódulos com PAF categoria IV de Bethesda, foram 90%, 49% e 94% com prevalência de malignidade de 25%. Devido à baixa especificidade do método, quase metade dos pacientes com nódulos benignos é identificada como suspeitos pelo método, o que leva ainda a um alto índice de cirurgias desnecessárias (ALEXANDER et al., 2012). Em 2014, o Afirma *Malignancy Classifiers* (AMCs) foi acrescentado na análise do Afirma GEC com o objetivo de aprimorar a avaliação do risco de malignidade, incluindo a avaliação do carcinoma medular de tireoide e a mutação BRAF. O AMCs é realizado nos pacientes com resultado citológico suspeito na PAF ou resultado suspeito no Afirma GEC, sendo feito uma análise isolada do perfil de mRNA (RNA mensageiro) para câncer medular de tireoide e/ou da mutação do gene BRAF V600E para auxiliar na decisão terapêutica final (ZHANG, M.; LIN, O., 2016). Atualmente, o Afirma GEC é comercializado por, aproximadamente, \$3500, variando de \$1750 à \$7000 por teste (DE KOSTER et al., 2018). É considerado um teste para descartar malignidade (“rule out”) em nódulos de tireoide com citologia indeterminada.

Jug e colaboradores pesquisaram o desempenho do Thyroseq e do Afirma GEC em 119 nódulos cirurgicamente ressecados. Ambos os testes foram estudados com simultânea avaliação de achados ultrassonográficos, comparando o desempenho da classificação da ATA 2015 na

estratificação de risco de malignidade. Nenhum caso de malignidade foi encontrado no padrão “muito baixa suspeição” da ATA, mesmo com resultados suspeitos no Afirma GEC. A presença de mutações de alto risco no Thyroseq estava associada com malignidade ou NIFTP em 4 de 6 pacientes (66.7%) com “baixa suspeição” da ATA. Nas categorias “intermediária” e “baixa suspeição” um resultado negativo no teste molecular (no Thyroseq ou no Afirma GEC) esteve associado com resultado anatomopatológico benigno para 22 de 23 casos. Para um resultado suspeito pelo Afirma GEC e “alta suspeição” da ATA, 4 de 9 pacientes (44%) tiveram resultado de malignidade após a cirurgia. Para o Thyroseq, a presença de mutação de alto risco e “alta suspeição” do ATA foi avaliada somente em um paciente, o qual apresentou NIFTP no anatomopatológico final. Como conclusão, nos nódulos “muito baixa suspeição” da ATA os testes moleculares (Thyroseq e Afirma) foram pouco úteis na decisão terapêutica uma vez que teve histologia benigna mesmo com resultado suspeito pelo Afirma. Para os casos de “baixa” e “intermediária suspeição” da ATA, um resultado negativo nos testes moleculares (sem mutação de alto risco no Thyroseq ou resultado benigno no Afirma) pode ser reconfortante uma vez que 95,6% dos nódulos nestas duas categorias da ATA com resultado do teste molecular negativo tiveram diagnóstico benigno na cirurgia (JUG et al., 2018). Apesar da vantagem em descartar malignidade nos nódulos de “baixa” e “intermediária suspeição” da ATA como visto no estudo acima, existem algumas desvantagens desses testes moleculares. Por exemplo, o Afirma tem resultados suspeitos com muita frequência e com risco de malignidade ainda baixo dentre os suspeitos. Já o Thyroseq, quando vem positivo para mutações pouco agressivas como RAS, dificulta a tomada de decisão uma vez que essas mutações também estão presentes em nódulos benignos (NABHAN, F. et al., 2018).

Em 2017, um novo teste molecular foi publicado por um grupo de pesquisa chileno, ThyroidPrint®, com análise de 10 genes feito por cadeia de reação da polimerase quantitativa (qPCR), demonstrando um desempenho diagnóstico com 93% de sensibilidade, 81% de especificidade, 78% de VPP e 98% de VPN, sendo comercializado por um valor de R\$ 5000,00 (GONZALEZ, H. E. et al., 2017).

Um novo teste molecular com análise de miRNA por qPCR foi desenvolvido por um grupo de estudo de Ribeirão Preto – SP, no qual 80 amostras de PAF de citologia indeterminada (40 resultados AP benignos e 40 malignos) foram avaliados para expressão de 18 miRNA, tendo resultado final de sensibilidade de 93% e especificidade de 86% para prever o resultado

histológico final (GAMA, R. R. et al., 2017). O teste já está sendo comercializado e está disponível pelo valor inicial de R\$1000,00.

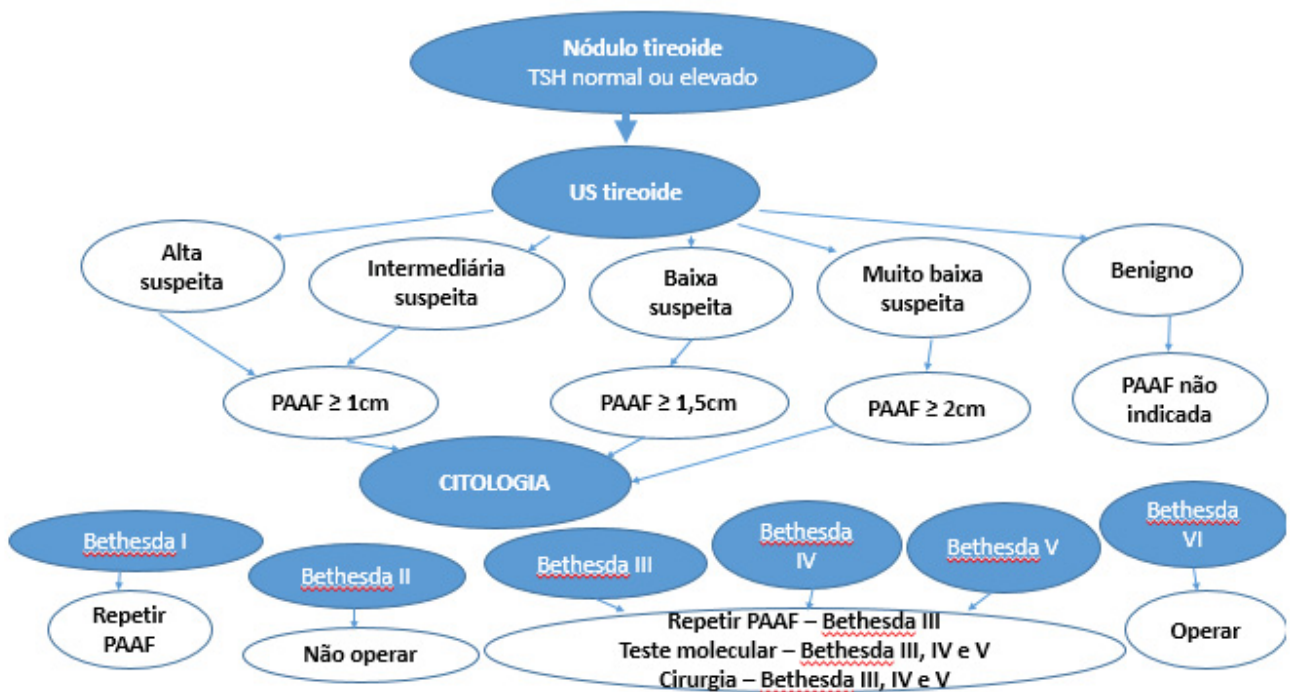
Segundo o comitê científico de tireoide da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) e o comitê cirúrgico da *American Thyroid Association* (ATA), o uso de marcadores moleculares não deve substituir outras fontes de informação ou julgamento clínico (BERNET, et al., 2014). A probabilidade pré-teste de malignidade (baseado em fatores clínicos, citológicos e achados ultrassonográficos) e a preferência do paciente são fatores que devem ser considerados na decisão relacionada aos marcadores moleculares (FERRIS, et al., 2015). Além disso, devemos sempre expor ao paciente os custos dos testes moleculares e a sua disponibilidade no Brasil e explicar os riscos das complicações pós-operatórias relacionadas à tireoidectomia.

Diante disso, julgamos importante avaliar de forma combinada os achados ultrassonográficos, através do escore ACR TI-RADS e da classificação da ATA, e os resultados citopatológicos do sistema Bethesda para definir a acurácia, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo para detectar os nódulos tireoidianos com citologia indeterminada de maior ou menor risco de malignidade durante a avaliação pré-operatória e auxiliar na decisão de conduta conservadora ou cirúrgica.

2.4 NÓDULOS DE TIREOIDE – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Segundo a ATA, os nódulos tireoidianos devem ser investigados inicialmente com a dosagem do TSH e após, conforme os aspectos ultrassonográficos, através da PAF de tireoide (FIGURA 3) (HAUGEN, et al., 2016).

Figura 3 - Algoritmo para avaliação e manejo de pacientes com nódulo de tireoide baseado no padrão ultrassonográfico e citológico da PAF



Fonte: American Thyroid Association (ATA), 2016.

As classificações ultrassonográficas do ACR TI-RADS e da ATA apresentam diferenças sutis na indicação da PAF quando levamos em consideração o tamanho do nódulo de tireoide que merece biópsia. Para o ACR TI-RADS, os nódulos classificados como TI-RADS 1 e 2 não devem ser puncionados, enquanto nódulos TI-RADS 3, 4 e 5, a punção deve ser realizada se o nódulo for maior que 2,5 cm, 1,5 cm e 1,0 cm, respectivamente (TESSLER et al., 2017).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo analítico, retrospectivo, transversal e observacional aprovada em junho de 2015 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR (ANEXO A).

PACIENTES

A amostra do estudo é composta de pacientes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR / Unidade de Tireoide e do Laboratório de Citologia Clínica e Histopatologia Ltda (CITOLAB), que foram submetidos à punção de tireoide por agulha fina de nódulo cujo laudo citopatológico foi indeterminado (categorias III, IV e V de Bethesda) e que foram submetidos à cirurgia (tireoidectomia total ou lobectomia).

Para participar do estudo, os pacientes deveriam ser maiores de 18 anos, terem sido submetidos à tireoidectomia total ou subtotal devido à resultado citológico indeterminado da PAF de tiroide (Bethesda III, IV e V). Foram excluídos do estudo os pacientes que não possuíam laudo ultrassonográfico prévio à cirurgia, impossibilitando classificá-los no escore ACR TI-RADS e na classificação da ATA. O termo de consentimento livre e esclarecido da pesquisa foi aplicado aos pacientes que estavam frequentando o ambulatório da Unidade de Tireoide - SEMPR (ANEXO B). Para os pacientes externos do Hospital de Clínicas, o TCLE foi dispensado para revisão de dados clínicos e de exames de imagem.

EXAMES CITOLÓGICOS - PAF

Inicialmente, realizamos uma revisão retrospectiva nas bases de dados da Unidade de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas do Paraná e do Laboratório de Citologia Clínica e Histopatologia Ltda (CITOLAB), em busca de todas as punções de tireoide realizadas no período de janeiro de 2012 a junho de 2016. Os nódulos de tireoide que foram incluídos neste estudo tinham: a) resultado de PAF com citologia indeterminada (Bethesda III, IV e V); b) exame de imagem da tireoide (US) realizado durante a realização da biópsia do nódulo e c) ressecção cirúrgica com resultado histológico que fosse condizente com o tamanho e a localização do nódulo punccionado conforme informações obtidas na PAF e no US. Os critérios de exclusão foram:

nódulos com diagnóstico citológico Bethesda I, II e VI e falta ou ausência de informação na PAF, US e histologia para correta interpretação dos dados.

De janeiro de 2012 a junho de 2016, 11.825 nódulos foram puncionados em 8.058 pacientes por endocrinologistas, citopatologistas e radiologistas experientes. Todos os exames de PAF de tireoide foram realizados guiados por US, o que permite maior acurácia do exame. Todos os nódulos puncionados foram classificados de acordo com o sistema Bethesda como se segue: 2.503 (21.1%) não-diagnóstico (Bethesda I), 7.332 (62%) benigno (Bethesda II), 1.078 (9.1%) atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado (Bethesda III), 250 (2.1%) neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular (Bethesda IV), 207 (1.7%) suspeito para malignidade (Bethesda V) e 455 (3.9%) maligno (Bethesda VI) (FIGURA 4).

CIRURGIA – RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO

Os resultados anatomopatológicos dos pacientes com citologia indeterminada que foram submetidos à tireoidectomia foram pesquisados nas mesmas bases de dados dos serviços de patologia em que fizemos a busca do resultado citológico da PAF de tireoide (Unidade de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas do Paraná e do Laboratório de Citologia Clínica e Histopatologia Ltda - CITOLAB). Cada nódulo incluído no estudo foi considerado benigno ou maligno para o diagnóstico de câncer de tireoide, sendo esse resultado o padrão-ouro para a análise dos dados. Achados incidentais de câncer de tireoide, por exemplo, microcarcinoma com localização diferente do nódulo puncionado, não foram considerados na análise estatística. As avaliações citológica e histológica foram realizadas pela mesma patologista.

EXAMES DE ULTRASSOM DE TIREOIDE

Após a coleta dos dados da citologia e do anatomopatológico (AP), realizamos a busca das imagens ultrassonográficas dos 284 pacientes que possuíam as duas informações iniciais. Os exames de imagem (US de tireoide) foram recuperados do Sistema de Informação Hospitalar do Hospital de Clínicas do Paraná e de outras 4 instituições privadas externas. No total, 141 nódulos de tireoide em 138 pacientes (três pacientes tiveram 2 nódulos diferentes puncionados com resultado citológico indeterminado) foram incluídos neste estudo. As características ultrassonográficas de cada nódulo de tireoide foram revisadas e registradas em planilha *Microsoft Excel* 2010 por um radiologista experiente em imagem de tireoide que estava cego em relação aos

resultados citológicos e anatomopatológicos. As informações sobre o tamanho e a localização dos nódulos foram disponibilizadas ao radiologista para assegurar a análise correta do nódulo incluído no estudo.

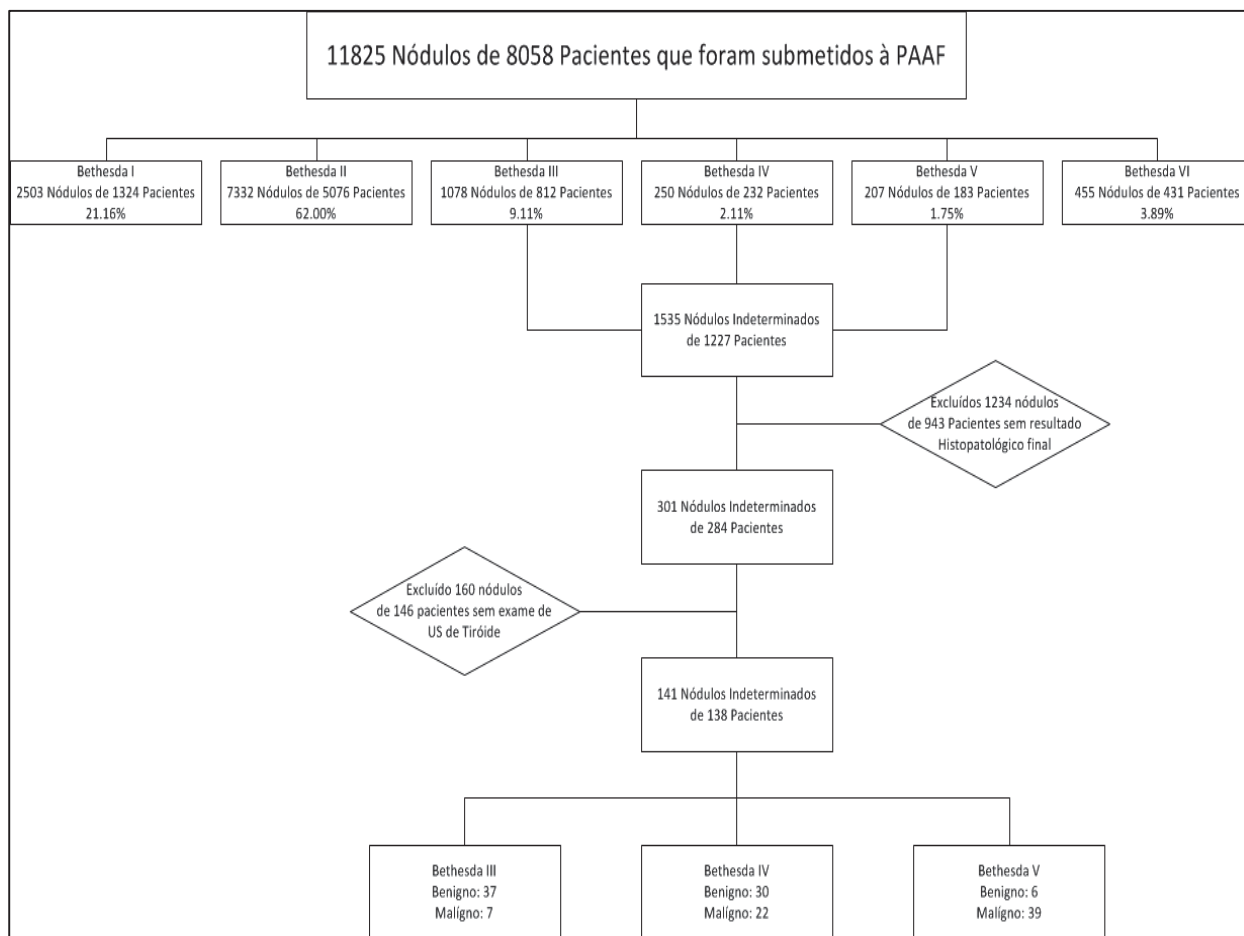


Figura 4: Fluxograma do estudo. Fonte: a autora.

A partir das imagens ultrassonográficas dos 141 nódulos de tireoide que foram obtidas do exame original no momento em que foi realizada a PAF, as seguintes características foram avaliadas: composição, ecogenicidade, forma, margens e calcificações. Composição foi classificada como espongiforme, misto e sólido. Nenhum nódulo puramente cístico foi incluído nesta análise de dados. Os nódulos foram considerados hiperecótico, isoecótico ou hipoecótico em relação ao parênquima tireoidiano normal ou acentuadamente hipoecótico quando comparado ao músculo adjacente. A forma foi classificada com ovóide / arredondado ou mais alto que largo com o diâmetro anteroposterior maior que o transversal. As margens foram classificadas como regulares, mal definidas, lobuladas e irregulares. A extensão extratireoidiana (EET) também foi analisada. As calcificações, se presentes, foram classificadas como macrocalcificações, calcificações periféricas em rim ou microcalcificações. A avaliação da presença de linfonomegalia também foi feita para todos os exames de imagem. Os achados ultrassonográficos que foram considerados suspeitos são os seguintes: nódulo hipoecótico ou acentuadamente hipoecótico, margens irregulares, presença de microcalcificações ou calcificações periféricas em rim, diâmetro anteroposterior maior que o transversal, evidência de EET ou presença de linfonomegalia cervical.

Para a classificação do nódulo no escore ACR TI-RADS, cada característica ultrassonográfica recebeu uma pontuação conforme descrito na TABELA 3, sendo classificado como: TR2 (2 pontos) – não suspeito, TR3 (3 pontos) – levemente suspeito, TR4 (4 – 6 pontos) – moderadamente suspeito e TR5 (≥ 7 pontos) – altamente suspeito para malignidade. Nenhum nódulo foi classificado como TR1 – benigno, neste estudo. No nosso estudo, o escore TR4 foi subdividido em TR4a (4 pontos), TR4b (5 pontos) e TR4c (6 pontos) devido à sua amplitude na detecção de nódulos de menor e maior suspeição com a pontuação variando de 4 a 6 pontos.

De acordo com a diretriz da ATA - 2015, os nódulos tireoidianos foram classificados como: “alta suspeita”, “intermediária suspeita”, “baixa suspeita” e “muito baixa suspeita de malignidade” conforme já demonstrado na TABELA 1. Nenhum nódulo foi classificado como “benigno” pela classificação da ATA, neste estudo. Dez nódulos que possuíam ecogenicidade hiper- ou isoecótica com uma característica suspeita (presença de microcalcificações, margens irregulares ou diâmetro anteroposterior maior que o transversal) foram classificados como “alta suspeita” pela ATA em nosso estudo. Nódulos sólidos e leve a moderadamente hipoecótico sem outras características US suspeitas foram classificados como TR4a pelo ACR TI-RADS. Estes nódulos foram considerados

equivalentes em risco de malignidade aos nódulos de “intermediária suspeita” da ATA devido à similaridade da definição em ambas as classificações. A análise das características ultrassonográficas de cada nódulo incluído neste estudo está discriminada no ANEXO C. As imagens ultrassonográficas de alguns nódulos de tireoide do estudo com a respectiva classificação podem ser vistas no ANEXO D.

Tabela 3 - American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS)	
Características ultrassonográficas	Descrição e pontos
Composição (escolha 1)	Cístico ou quase todo cístico - 0 pontos Espongiforme - 0 pontos Misto (sólido e cístico) - 1 ponto Sólido ou quase todo sólido - 2 pontos
Ecogenicidade (escolha 1)	Anecóico – 0 pontos Hiperecótico ou isoecótico – 1 ponto Hipoecótico – 2 pontos Muito hipoecótico – 3 pontos
Forma (escolha 1)	Ovóide / arredondado– 0 pontos Diâmetro anteroposterior maior que o transversal – 3 pontos
Margens (escolha 1)	Regulares – 0 pontos Mal definidas – 0 pontos Lobulada ou irregular – 2 pontos Extensão extratireoidiana – 3 pontos
Calcificações (escolher todas que se aplica)	Nenhuma ou artefatos – 0 pontos Macrocalcificações – 1 ponto Calcificações periféricas (rim) – 2 pontos Microcalcificações – 3 pontos
Score TI-RADS (soma de pontos)	

TR1 (0 pontos) Benigno	TR2 (2 pontos) Não suspeito	TR3 (3 pontos) Levemente suspeito	TR4 (4-6 pontos) Moderadamente suspeito TR4a – 4 pontos TR4b – 5 pontos TR4c – 6 pontos	TR5 (≥ 7 pontos) Altamente suspeito
---------------------------	--------------------------------	---	--	---

Nota: ACR TI-RADS modificado do artigo original de Tessler et al.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados das variáveis idade e tamanho do nódulo foram descritos por média e desvio padrão e por mediana e amplitude. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação dos grupos definidos pelo resultado do exame anatomopatológico (benigno/maligno), em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Em relação às variáveis categóricas a comparação foi feita usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para avaliação da concordância entre as classificações ultrassonográficas, foram estimados os coeficientes de Kappa e apresentado os intervalos de confiança de 95%. A análise da qualidade desses exames na predição do resultado do AP, tanto para a avaliação individual das classificações US quanto em combinação com cada categoria citológica de Bethesda, foi feita estimando-se índices de qualidade de teste diagnóstico (sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo). A prevalência de resultado maligno foi considerada como sendo aquela encontrada na amostra do estudo. Para análise estatística, nódulos classificados pelo ACR TI-RADS como TR2, TR3 e TR4a foram considerados negativos e nódulos classificados pelo ACR TI-RADS como TR4b, TR4c e TR5 foram considerados positivos. Nódulos classificados como muito baixa, baixa e intermediária suspeita de malignidade pela ATA foram considerados negativos, enquanto que os nódulos de alta suspeita de malignidade foram considerados positivos. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4. ANÁLISE DE RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS E RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

A coorte do estudo é composta por 44 (31,2%) nódulos de tireoide classificados na categoria III de Bethesda, 52 (36,9%) na categoria IV de Bethesda e 45 (31,9%) na categoria V de Bethesda, os quais foram identificados em 138 pacientes (117 mulheres e 21 homens) com uma média de idade de 49 ± 13 anos. Setenta e três (51,8%) dos 141 nódulos de tireoide que foram submetidos à tireoidectomia tiveram diagnóstico benigno no anatomopatológico (adenoma e hiperplasia nodular). Os 68 (48,2%) que foram malignos no AP incluíam 44 cânceres papilíferos de tireoide variante clássica; 14 cânceres papilíferos de tireoide variante folicular; 1 câncer papilífero de tireoide variante Whartin-simile; 4 cânceres medulares de tireoide; 4 carcinomas foliculares de tireoide e 1 carcinoma de tireoide pouco diferenciado.

A distribuição dos casos nos escores ACR TI-RADS e nos padrões da ATA – 2015 foi como a seguir: 5 TR2 (3.5%), 43 TR3 (30.5%), 32 TR4a (22.7%), 9 TR4b (6,4%), 23 TR4c (16.3%), 29 TR5 (20.6%), 5 “muito baixa” (3,5%), 43 “baixa” (30,5%), 36 “intermediária” (25,5%) e 57 “alta suspeita de malignidade” (40,4%) (TABELA 4). As características ultrassonográficas dos nódulos classificados estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Estatísticas descritivas gerais da amostra do estudo.

Variável	Classificação	Resultado
Idade		49,0 \pm 13,7 anos
Sexo	Feminino	117 (84,78%)
	Masculino	21 (15,22%)
Tamanho (cm)		1,80 (0,54 – 8,33)
Composição	Sólido	129 (91,5%)
	Misto	7 (5%)
	Espongiforme	5 (3,5%)
Ecogenicidade	Isoecóico	15 (10,6%)
	Hiperecóico	43 (30,5%)
	Hipoecóico	47 (33,3%)

	Muito hipoeecóico	36 (25,5%)
Forma	Diâmetro T<AP	20 (14,2%)
	Diâmetro T>AP	121 (85,8%)
Margens	Regulares	95 (67,4%)
	Lobulada / irregular / mal definida	46 (32,6%)
Calcificações	Ausentes	115 (81,6%)
	Microcalcificações	21 (14,9%)
	Macrocalcificações	3 (2,1%)
	Calcificações periféricas	2 (1,4%)
ATA	Muito baixa suspeita	5 (3,5%)
	Baixa suspeita	43 (30,5%)
	Intermediária suspeita	36 (25,5%)
	Alta suspeita	57 (40,4%)
ATA (agrupado)	Muito baixa / baixa / intemediária	84 (59,6%)
	Alta	57 (40,4%)
TI-RADS	TR2	5 (3,5%)
	TR3	43 (30,5%)
	TR4a	32 (22,7%)
	TR4b	9 (6,4%)
	TR4c	23 (16,3%)
	TR5	29 (20,6%)
TI-RADS (agrupado)	TR2 / TR3 / TR4a	80 (56,7%)
	TR4b / TR4c / TR5	61 (43,3%)
Bethesda	III	44 (31,2%)
	IV	52 (36,9%)
	V	45 (31,9%)
AP	Benigno	73 (51,8%)
	Maligno	68 (48,2%)

Inicialmente, nós avaliamos o papel da idade no momento do diagnóstico, o sexo do paciente, o tamanho do nódulo e a característica ultrassonográfica de composição do nódulo em

predizer o risco de malignidade. Nenhuma associação significativa foi observada para média de idade no momento do diagnóstico, o gênero do paciente, o tamanho e a composição da lesão entre as lesões benignas e malignas (TABELA 5). Por outro lado, (marcante) hipoecogenicidade ($p = 0,012$), margens irregulares ($p < 0.001$), diâmetro anteroposterior maior que transversal ($p < 0.001$), microcalcificações ($p < 0,001$) estão associados com nódulos malignos como visto na tabela 5.

Tabela 5 - Associação das variáveis demográficas e clínicas com o resultado do anatomopatológico dos 141 nódulos com citologia indeterminada.

Características clínicas e ultrassonográficas	Resultado histopatológico final		Valor do <i>P</i>
	Benigno (n = 73)	Maligno (n = 68)	
<i>Idade (anos)</i>			
Média	49,4 ± 14,2	48,3 ± 13,3	0.640
<i>Sexo</i>			
Feminino	65 (54.2)	55 (45.8)	0.237
Masculino	8 (38.1)	13 (61.9)	
<i>Tamanho (cm)</i>	1,97 (0,72 - 8,33)	1,43 (0,54 - 7,57)	0.076
<i>Composição</i>			
Sólido	66 (51.2)	63 (48.8)	0.889
Misto	4 (57.1)	3 (42.9)	
Espongiforme	3 (60)	2 (40)	
<i>Ecogenicidade</i>			
Isoecóico	10 (66.7)	5 (33.3)	0.012
Hiperecóico	28 (65.1)	15 (34.9)	
Hipoecóico	24 (51.1)	23 (48.9)	
Marcadamente hipoecóico	11 (30.6)	25 (69.4)	
<i>Forma</i>			
Diâmetro T>AP	71 (58.7)	50 (41.3)	<0.001
Diâmetro T<AP	2 (10.0)	18 (90.0)	

<i>Margens</i>			
Regular	65 (68.4)	30 (31.6)	<0.001
Lob/irregular/mal definidas	8 (17.4)	38 (82.6)	
<i>Calcificações</i>			
Ausente	69 (60)	46 (40)	
Macrocalcificações	0 (0)	3 (100)	
Calcificações periféricas	1 (50)	1 (50)	
Microcalcificações	3 (14.3)	18 (85.7)	
<i>Calcificações</i>			
Sim	4 (40)	22 (60)	<0.001
Não	69 (60)	46 (40)	

RISCO DE MALIGNIDADE ASSOCIADO COM CATEGORIAS DE BETHESDA E CLASSIFICAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS

A distribuição de carcinomas dentre as categorias III, IV e V de Bethesda foi 15,9%, 42,3% e 86,7%, respectivamente ($p < 0,001$). Na sequência, nós avaliamos se as características ultrassonográficas estão associadas com lesões malignas, encontrando uma correlação positiva entre os escores ACR TI-RADS e as categorias da ATA, individualmente ou agrupadas, com o risco de malignidade. O risco de malignidade aumentou gradativamente de acordo com a suspeita ultrassonográfica correspondente a cada classificação (TABELA 6).

Tabela 6 - Risco de malignidade de acordo com TBSRTC, escores do ACR TI-RADS e categorias da ATA.

Classificação	Número de casos	Diagnóstico Final		Risco de malignidade (%)	Valor de <i>P</i>
		Benigno (n = 73)	Maligno (n = 68)		
<i>TBSRTC</i>					
Bethesda III	44	37	7	15.9%	<0.001
Bethesda IV	52	30	22	42.3%	
Bethesda V	45	6	39	86.7%	
<i>ACR TI-RADS</i>					
TR2	5	4	1	20.0%	<0.001
TR3	43	33	10	23.3%	
TR4a	32	22	10	31.3%	
TR4b	9	4	5	55.6%	
TR4c	23	8	15	65.2%	
TR5	29	2	27	93.1%	
<i>ACR TI-RADS grupos</i>					
TR2/TR3/TR4a	80	59	21	26.3%	<0.001
TR4b/TR4c/TR5	61	14	47	77.0%	
<i>ATA</i>					
Muito baixa	5	4	1	20.0%	<0.001
Baixa	43	33	10	23.3%	
Intermediária	36	26	10	27.8%	
Alta	57	10	47	82.5%	
<i>ATA grupos</i>					
Muito baixa/baixa/intermediária	84	63	21	25.0%	<0.001
Alta	57	10	47	82.5%	

ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DAS DUAS CLASSIFICAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS

O desempenho diagnóstico da classificação ultrassonográfica do ACR TI-RADS foi calculado considerando os escores TR2, TR3 e TR4a como negativos e os escores TR4b, TR4c e TR5 como positivos. A sensibilidade foi 69,1%; a especificidade, 80,8%; o valor preditivo positivo (VPP), 77,0%; o valor preditivo negativo (VPN), 73,8% e a acurácia, 75,2%. Em relação à classificação da ATA, o desempenho diagnóstico foi calculado considerando as categorias muito baixa, baixa e intermediária suspeita de malignidade como negativas e a categoria alta suspeita de malignidade como positiva. A sensibilidade foi 69,1%; a especificidade, 86,3%; o VPP, 82,5%; o VPN, 75,0% e a acurácia, 78,0% (TABELA 7). O coeficiente de concordância de kappa estimado foi de 0,91 com intervalo de confiança de 95% dado por: 0,84 – 0,98. Este resultado indica uma concordância muito boa entre TI-RADS e ATA.

Tabela 7 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia no desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS e da ATA.

Parâmetros	ACR TI-RADS	ATA
Sensibilidade (%)	69,1 (58,1% - 80,1%)	69,1 (58,1% - 80,1%)
Especificidade (%)	80,8 (71,8% - 89,9%)	86,3 (78,4% - 94,2%)
VPP (%)	77,0 (66,5% - 87,6%)	82,5 (72,6% - 92,3%)
VPN (%)	73,8 (64,1% - 83,4%)	75,0 (65,7% - 84,3%)
Acurácia (%)	75,2 (68,0% - 82,3%)	78,0 (71,2% - 84,9%)

Nota: porcentagens entre parênteses correspondem aos intervalos de confiança de 95%.

AValiação combinada do escore TI-RADS e da classificação da ATA com o sistema Bethesda para prever risco de malignidade

Com a finalidade de estratificar o risco de malignidade nas lesões indeterminadas de tireoide, nós combinamos o resultado citológico com os escores de risco do ACR TI-RADS e os padrões US da ATA, 2015. A distribuição do risco de malignidade para cada escore TI-RADS

restrito às categorias III, IV e V de Bethesda está demonstrado na TABELA 8. A distribuição de risco de malignidade para cada padrão da ATA restrito às categorias III, IV e V de Bethesda pode ser visto na TABELA 9.

Tabela 8 - Distribuição de risco de malignidade dos escores TI-RADS para cada categoria Bethesda em 141 nódulos de citologia indeterminada.

TBSRTC		ACR TI-RADS					
		TR2	TR3	TR4a	TR4b	TR4c	TR5
Bethesda III							
AP	Benigno	1 (100.0%)	22 (95.7%)	9 (90.0%)	1 (50.0%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)
	Maligno	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (10.0%)	1 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (66.7%)
Bethesda IV							
AP	Benigno	3 (100.0%)	7 (63.6%)	11 (61.1%)	3 (100.0%)	5 (50.0%)	1 (14.3%)
	Maligno	0 (0.0%)	4 (36.4%)	7 (38.9%)	0 (0.0%)	5 (50.0%)	6 (85.7%)
Bethesda V							
AP	Benigno	0 (0.0%)	4 (44.4%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Maligno	1 (100.0%)	5 (55.6%)	3 (60.0%)	30 (100.0%)	8 (100.0%)	19 (100.0%)

Tabela 9 - Distribuição de risco de malignidade dos padrões US da ATA para cada categoria Bethesda em 141 nódulos de citologia indeterminada.

TBSRTC	ATA 2015			
	Muito baixa	Baixa	Intermediária	Alta
Bethesda III				

AP	Benigno	1 (100.0%)	22 (95.7%)	10 (90.9%)	4 (44.4%)
	Maligno	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (9.1%)	5 (55.6%)
Bethesda IV					
AP	Benigno	3 (100.0%)	7 (63.6%)	14 (70.0%)	6 (33.3%)
	Maligno	0 (0.0%)	4 (36.4%)	6 (30.0%)	12 (66.7%)
Bethesda V					
AP	Benigno	0 (0.0%)	4 (44.4%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)
	Maligno	1 (100.0%)	5 (55.6%)	3 (60.0%)	30 (100.0%)

Numa análise cruzada dos dados citológicos e ultrassonográficos, os nódulos tireoidianos classificados nas categorias ultrassonográficas de menor risco de malignidade (TR2, TR3 e TR4a do ACR TI-RADS e muito baixa, baixa e intermediária suspeita da ATA) e na categoria III de Bethesda, tiveram maior probabilidade de resultado benigno no anatomopatológico ($p = 0,004$ e $p = 0,002$, respectivamente) (TABELA 10). Para a categoria IV de Bethesda, os padrões US da ATA foram estatisticamente significativos ($p = 0,017$), sendo possível diferenciar nódulos de maior risco de malignidade classificados como de alta suspeita e nódulos de menor risco de malignidade classificados como muito baixa, baixa e intermediária suspeita, porém os escores do ACR TI-RADS não foram úteis na estratificação de risco para esta categoria de Bethesda ($p = 0,162$) (TABELA 11). Por outro lado, as categorias ultrassonográficas de alto risco de malignidade (TR4b, TR4c e TR5 do ACR TI-RADS e alta suspeita da ATA) na categoria V de Bethesda, tiveram maior probabilidade de resultado maligno no anatomopatológico ($p = < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente) (TABELA 12).

Tabela 10 - Correlação dos escores TI-RADS e dos padrões US da ATA na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos na categoria III de Bethesda.

TBSRTC		2017 ACR TI-RADS		Valor do <i>P</i>	2015 ATA		Valor do <i>P</i>
		TR2 / TR3 / TR4a	TR4b / TR4c / TR5		Muito baixa / Baixa / intermediária	Alta	
Bethesda III							
AP	Benigno	32 (94.1%)	5 (50.0%)	0.004	33 (94.3%)	4 (44.4%)	0.002
	Maligno	2 (5.9%)	5 (50.0%)		2 (5.7%)	5 (55.6%)	

Nota: Teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Tabela 11 - Correlação dos escores TI-RADS e dos padrões US da ATA na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos na categoria IV de Bethesda.

TBSRTC		2017 ACR TI-RADS		Valor do <i>P</i>	2015 ATA		Valor do <i>P</i>
		TR2 / TR3 / TR4a	TR4b / TR4c / TR5		Muito baixa / Baixa / intermediária	Alta	
Bethesda IV							
AP	Benigno	21 (65.6%)	9 (45.0%)	0.162	24 (70.6%)	6 (33.3%)	0.017
	Maligno	11 (34.4%)	11 (55.0%)		10 (29.4%)	12 (66.7%)	

Nota: Teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Tabela 12 - Correlação dos escores TI-RADS e dos padrões US da ATA na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos na categoria V de Bethesda.

TBSRTC		2017 ACR TI-RADS		Valor do <i>P</i>	2015 ATA		Valor do <i>P</i>
		TR2 / TR3 / TR4a	TR4b / TR4c / TR5		Muito baixa / Baixa / intermediária	Alta	
Bethesda V							
AP	Benigno	6 (42.9%)	0 (0.0%)	<0.001	6 (40.0%)	0 (0.0%)	0.001
	Maligno	8 (57.1%)	31 (100.0%)		9 (60.0%)	30 (100.0%)	

Nota: Teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Para o cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do ACR TI-RADS e da ATA 2015 em cada categoria de Bethesda (III, IV e V), as categorias ultrassonográficas de baixo risco de malignidade (TR2, TR3 e TR4a do ACR TI-RADS e muito baixa, baixa e intermediária suspeita de malignidade da ATA) foram consideradas como resultados negativos para malignidade e as categorias ultrassonográficas de alto risco de malignidade (TR4b, TR4c e TR5 do ACR TI-RADS e alta suspeita de malignidade da ATA) como resultados positivos de malignidade, sendo feita esta divisão das categorias ultrassonográficas conforme o risco estimado nos estudos já publicados. Os índices de qualidade para TI-RADS e ATA em prever risco de malignidade conforme resultado do anatomopatológico, foi estratificado para cada categoria de Bethesda como visto na tabela 13.

Dentre os nódulos classificados na categoria III de Bethesda, a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do ACR TI-RADS e da ATA 2015 foram as seguintes: 71.4%, 86.5%, 50.0%, 94.1% e 84,1% e 71.4%, 89.2%, 55.6%, 94.3% e 86,4%, respectivamente.

Para os nódulos classificados na categoria IV de Bethesda, a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do ACR TI-RADS e da ATA 2015 foram inferiores que a vista na categoria III de Bethesda como a seguir: 50.0%, 70.0%, 55.0%, 65.6% e 61,5% e 54.5%, 80.0%, 66.7%, 70.6% e 69,2%, respectivamente.

Finalmente, dentre os nódulos classificados na categoria V de Bethesda, a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do ACR TI-RADS e da ATA 2015 foram os seguintes: 79.5%, 100.0%, 100.0%, 42.9% e 82,2% e 76.9%, 100.0%, 100.0%, 40.0% e 80,0%, respectivamente. Nenhum nódulo tireoidiano Bethesda V que foi classificado nas categorias de alto risco de malignidade (TR4b, TR4c e TR5 do ACR TI-RADS e alta suspeita da ATA) teve diagnóstico anatomopatológico benigno, todos foram malignos.

Tabela 13 - Índices de qualidade para TI-RADS e ATA na predição do AP, estratificado por Bethesda.

TBSRTC	Parâmetros	ACR TI-RADS	ATA
Bethesda III	Sensibilidade (%)	71,4 (38,0% - 100,0%)	71,4 (38,0% - 100,0%)
	Especificidade (%)	86,5 (75,5% - 97,5%)	89,2 (79,2% - 99,2%)
	VPP (%)	50,0 (19,0% - 81,0%)	55,6 (23,1% - 88,0%)
	VPN (%)	94,1 (86,2% - 102,0%)	94,3 (86,6% - 100,0%)
	Acurácia (%)	84,1 (73,3% - 94,9%)	86,4 (76,2% - 96,5%)
Bethesda IV	Sensibilidade (%)	50,0 (29,1% - 70,9%)	54,5 (33,7% - 75,4%)
	Especificidade (%)	70,0 (53,6% - 86,4%)	80,0 (65,7% - 94,3%)
	VPP (%)	55,0 (32,2% - 76,8%)	66,7 (44,9% - 88,4%)
	VPN (%)	65,6 (49,2% - 82,1%)	70,6 (55,3% - 85,9%)
	Acurácia (%)	61,5 (48,3% - 74,8%)	69,2 (56,7% - 81,8%)
Bethesda V	Sensibilidade (%)	79,5 (66,8% - 92,2%)	76,9 (63,7% - 90,1%)
	Especificidade (%)	100%	100%
	VPP (%)	100%	100%
	VPN (%)	42,9 (16,9% - 68,8%)	40 (15,2% - 64,8%)
	Acurácia (%)	82,2 (71,1% - 93,4%)	80,0 (68,3% - 91,7%)

5. DISCUSSÃO

A diferenciação entre lesões benignas e malignas dos nódulos de tireoide com citologia indeterminada representa um desafio na prática clínica. A taxa de malignidade, em geral, é baixa nos nódulos tireoidianos indeterminados e uma alta taxa de resultados benignos é esperada após a cirurgia. Dessa maneira, um método diagnóstico pré-operatório efetivo que auxilie a descartar o câncer de tireoide poderia reduzir o número de cirurgias desnecessárias e, conseqüentemente, os riscos que estão envolvidos com tal procedimento (BALOCH et al., 2002). Conforme os resultados do nosso estudo, a combinação das classificações ultrassonográficas ACR TI-RADS e ATA com o sistema Bethesda é bastante útil para detectar nódulos benignos na categoria III de Bethesda e nódulos malignos na categoria V de Bethesda, porém teve pouca relevância para os nódulos na categoria IV de Bethesda. Ambas as classificações US permitiram excluir malignidade nos nódulos Bethesda III com categorias US de baixo risco – muito baixa a intermediária suspeição da ATA e escores 2, 3 e 4a do TI-RADS (VPN de 94,1% no ACR TIRADS e 94,3% na ATA) e confirmar malignidade nos nódulos Bethesda V com categorias US de alto risco – alta suspeição da ATA e escores 4b, 4c e 5 do TI-RADS (VPP de 100% para ambas classificações). O VPN observado na categoria III de Bethesda foi bastante semelhante aos resultados obtidos nos testes moleculares (NIKIFOROV et al., 2011) (ALEXANDER et al., 2012) (LABOURIER et al., 2015) (NIKIFOROV et al., 2014), reforçando que as classificações US podem ser úteis para decisão clínica a favor do monitoramento clínico e ultrassonográfico periódico dos nódulos nesta categoria.

Muitos estudos recentemente têm sugerido o uso dos padrões ultrassonográficos para estratificar o risco de malignidade em nódulos tireoidianos indeterminados (GRANI et al., 2017) (MAIA et al., 2015) (TRIMBOLI et al., 2017) (TRIMBOLI et al., 2018) (ULISSE et al., 2017) (GAO et al., 2017) (YOON et al., 2016) (CHNG et al., 2015). Grani e colaboradores avaliaram a acurácia do TIRADS e da ATA para estratificar risco de malignidade em 49 nódulos tireoidianos indeterminados (TIR3A – classificação citológica italiana), concluindo que nódulos com escore TI-RADS 3 e muito baixa suspeição pela ATA podem ser conduzidos de forma conservadora (VPN de 100% para categorias US de risco estimado de malignidade <3%). O VPP para intermediária e alta suspeição da ATA e TI-RADS 4c foi de 63% e 71%, respectivamente (GRANI et al., 2017). Maia e colaboradores estudaram a combinação do escore TI-RADS com o sistema Bethesda na estratificação de risco de malignidade para nódulos de citologia indeterminada. Nesse

estudo, 136 nódulos indeterminados com diagnóstico cirúrgico foram incluídos, apresentando 80% de sensibilidade e 90% de VPN para os nódulos de tireoide com citologia Bethesda III e escore TI-RADS 3 e 4a, sugerindo que é possível optar por conduta conservadora nesses casos, enquanto que para os nódulos Bethesda III, IV e V com escores TI-RADS 4b e 5 (especificidade: 80,3% e VPP: 70%), a decisão cirúrgica poderia ser tomada (MAIA et al., 2015). O risco de malignidade para cada categoria da ATA foi avaliado por Tang et al. e por Trimboli et al. em nódulos de citologia indeterminada, nos quais a categoria de alta suspeição da ATA apresentou forte associação com câncer (100%, 4/4 nódulos; e 75%, 18/24 nódulos, respectivamente), sugerindo que nódulos tireoidianos indeterminados com categorias de alta suspeição da ATA são altamente preditivos de malignidade (TANG et al., 2017) (TRIMBOLI et al., 2018). Alguns desses estudos classificaram os nódulos tireoidianos puncionados pela *Italian Society for Anatomic Pathology and Cytology (SIAPEC) thyroid reporting system* (classificação citológica italiana), na qual a classe TIR3 é dividida em duas subclasses, TIR3A e TIRA3B que são equivalentes às categorias III e IV de Bethesda (classificação citológica americana), respectivamente (FADDA et al., 2010) (ULISSE et al., 2017). Além disso, dentre os estudos que avaliaram o desempenho do TI-RADS, poucos utilizaram o ACR TI-RADS na metodologia do estudo para análise dos nódulos de tireoide. Poucos estudos avaliaram a classificação ultrassonográfica da ATA em nódulos tireoidianos indeterminados e a maioria era composta por amostra pequena com resultados conflitantes (GRANI, et al., 2017) (TRIMBOLI et al., 2018) (LEE et al., 2017) (TANG et al., 2017).

Os nódulos de citologia indeterminada possuem um risco estimado de malignidade para cada categoria de Bethesda como a seguir: 10-30% no Bethesda III, 25-40% no Bethesda IV e 50-75% no Bethesda V (CIBAS, ES e ALI, SZ, 2018). A porcentagem de cada categoria de Bethesda (III, IV e V) dentre o total de amostras de PAFs realizadas no período da análise do nosso estudo é condizente com os dados da literatura (DURANTE et al., 2018), tendo uma chance de 13% de uma PAF ter resultado indeterminado em nossa casuística. Até mesmo a categoria III de Bethesda que, segundo dados da literatura, possui ampla variabilidade no seu uso devido à dificuldade em definir critérios diagnósticos específicos para esta categoria, apresenta-se dentro do limite aceitável de 7-10% do total de PAFs (CIBAS, ES e ALI, SZ, 2018). Apesar do grande número de perdas que tivemos do grupo amostral inicial em consequência à falta de exames ultrassonográficos e resultados anatomopatológicos, acreditamos que a nossa amostra é

representativa uma vez que o risco de malignidade encontrado em cada categoria de Bethesda é compatível com os dados da literatura.

Em relação às classificações ultrassonográficas, ATA – 2015 e ACR TI-RADS, o risco de malignidade estimado conforme publicado na diretriz americana em 2015 (HAUGEN et al., 2016) e pelo *American College of Radiology* (ACR) em 2017 (TESSLER et al., 2017) é o seguinte: muito baixa suspeita, <3%, baixa suspeita, 5-10%, intermediária suspeita, 10-20% e alta suspeita de malignidade, >70-90% segundo a classificação da ATA; e <2% para nódulos TR2, 5% para nódulos TR3, 5% - 20% para nódulos TR4 e >20% para nódulos TR5 do ACR TI-RADS. Dentre os nódulos classificados pela ATA no nosso estudo, o risco de malignidade foi apropriado para os padrões US de intermediária (27,8%) e alta suspeição (86,7%), porém os padrões US baixa (20,0%) e muito baixa (23,3%) suspeição da ATA, o percentual de malignidade foi superior ao encontrado na literatura. Para os nódulos classificados pelo ACR TI-RADS, o escore TI-RADS 5 (93,1%) teve risco de malignidade compatível com o encontrado na literatura. Os escores TI-RADS 2 (20,0%) e 3 (23,3%) tiveram o percentual de malignidade mais elevado. Para avaliação do escore TI-RADS 4, foi calculado a média das 3 categorias, TR4a, TR4b e TR4c: 50,7%, sendo tal percentual superior ao esperado para esta categoria. Devido à variabilidade do risco de malignidade vista no nosso estudo para o escore TI-RADS 4 [4a (31,3%), 4b (55,6%) e 4c (65,2%)], optamos por subdividir esta categoria, pois observamos que o TR4a tem comportamento mais semelhante ao de baixo risco, enquanto TR4b e 4c têm comportamento mais semelhante ao de alto risco. Yoon e colaboradores analisaram o risco de malignidade do escore TI-RADS e da ATA em 1293 nódulos de tireoide com resultado AP final e também identificaram diferenças nas taxas de malignidade em cada escore TI-RADS, inclusive para 4a, 4b e 4c: 1,9% no TR3, 4,2% no TR4a, 12,9% no TR4b, 49,8% no TR4c e 92,3% no TR5. Já para a classificação da ATA, o risco de malignidade para muito baixa, baixa, intermediária e alta suspeição e para um grupo de nódulos não especificado para nenhum padrão US da ATA, foi o seguinte: 2,7%, 3,1%, 16,7%, 58% e 18,2%, respectivamente (YOON et al., 2016). Uma justificativa para os achados de risco de malignidade acima do reportado na literatura é porque o nosso estudo avaliou somente nódulos de citologia indeterminada, os quais possuem, no total da amostra, um risco estimado de malignidade de 40% contra 5% a 10% visto nos nódulos em geral (BURMAN, K.; WARTOFSKY, L., 2015) (HAUGEN et al., 2016). Dentre os cinco nódulos classificados como muito baixa suspeita da ATA e TR2 do ACR TI-RADS, apenas um nódulo teve resultado histológico de malignidade, porém,

nesse caso, o resultado da citologia foi Bethesda V que, por si só, já é uma categoria de maior risco. Vale ressaltar que as taxas de malignidade aumentaram proporcionalmente ao risco de câncer de cada categoria. Interessantemente, dos dez nódulos com ecogenicidade isoecóica e hiperecóica que apresentaram apenas uma característica ultrassonográfica suspeita, por exemplo: margens irregulares, microcalcificações ou diâmetro anteroposterior maior que transversal e que foram classificados como alta suspeita de malignidade pela ATA em nosso estudo, nove tiveram histologia de malignidade final. Valderrabano e colaboradores analisaram 463 nódulos de tireoide indeterminados (Bethesda III e IV) e concluíram que não houve diferença na prevalência de malignidade entre nódulos de baixa suspeita (isoecóico e hiperecóico) ou intermediária suspeita (hipoecóico) da ATA, demonstrando que a hipoecogenicidade isoladamente não auxilia na estratificação de risco dos nódulos tireoidianos indeterminados. Por outro lado, qualquer característica ultrassonográfica suspeita aumenta significativamente o risco de malignidade dos nódulos de citologia indeterminada (VALDERRABANO, P; MCGETTIGAN, MJ e LAM, CA, 2018). Da mesma maneira, identificamos em nosso estudo que os nódulos de intermediária suspeita da ATA tiveram comportamento mais semelhante aos de baixo risco do que de alto.

O desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS e da ATA no nosso estudo, foi avaliado pelo cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia e a comparação entre os dois sistemas US pelo cálculo do coeficiente de concordância de kappa, o qual demonstrou muito boa concordância entre as classificações, sendo equivalente a avaliação dos nódulos tireoidianos por ambas as classificações na prática clínica. Dentre os estudos que avaliaram e compararam o desempenho do TI-RADS e da ATA, poucos fizeram análise em nódulos de citologia indeterminada. Middleton e colaboradores, em um estudo que avaliou 3422 nódulos de tireoide que foram submetidos à PAF, compararam o desempenho diagnóstico do ACR TI-RADS com dois sistemas de classificação ultrassonográficos já estabelecidos há mais tempo, dentre eles, os padrões US da ATA – 2015 e *Korean Society of Thyroid Radiology* (KSThR) TIRADS. Levando-se em consideração o resultado citológico maligno, os nódulos que foram indicados para biópsia pelo ACR TI-RADS renderam, significativamente, maior número de resultados de citologia com maligno do que os nódulos indicados pela ATA ($p < 0.0001$) ou pela KSThR TIRADS ($p < 0.0001$). Como conclusão, o ACR TI-RADS teve desempenho tão bom quanto a ATA e o KSThR TIRADS (MIDDLETON et al., 2018). Macedo e colaboradores avaliaram o desempenho diagnóstico do TI-RADS e da ATA em 195 nódulos de tireoide sendo comparado com resultado

citológico e anatomopatológico (AP). Quando comparado com o resultado AP, a sensibilidade, a especificidade, o VPN e a acurácia foram 90%, 51,4%, 94,7% e 60%, respectivamente, para o TI-RADS e 100%, 60%, 100% e 68%, respectivamente, para a ATA. Ambas as classificações US tiveram VPN excelentes, permitindo aplicabilidade clínica no auxílio da seleção dos pacientes que merecem ser puncionados. As classificações US também foram úteis para os nódulos de citologia indeterminada. Dos 195 nódulos de tireoide, 12 nódulos tinham citologia indeterminada (Bethesda III e IV) e, destes, 10 (83,3%) tinham histologia benigna. Nos nódulos indeterminados classificados como TI-RADS 2 e 3 e muito baixa e baixa suspeita pela ATA, o VPN foi de 100% para ambas as classificações. O VPP para os nódulos classificados como TIRADS 4 e 5 e intermediária e baixa suspeita da ATA foram 54,5% e 40%, respectivamente (MACEDO et al., 2018). Yoon e colaboradores também compararam o desempenho diagnóstico do TI-RADS e da ATA em 1293 nódulos de tireoide, sem especificar os dados dos nódulos de citologia indeterminada. Os dados citológicos e histológicos foram considerados o padrão de referência para o cálculo do risco de malignidade. Dentre os resultados desse estudo, a sensibilidade foi maior para o TI-RADS em comparação com a ATA (97,4 e 95,3%, respectivamente) ($p = 0,024$), enquanto que a especificidade, o VPP e a acurácia foram, significativamente, maiores na ATA (37,4%, 25,5% e 47,9%, respectivamente) em comparação com o TI-RADS (29,3%, 23,3% e 41,6%, respectivamente) ($p < 0,001$) (YOON et al., 2016). Para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia, a categoria 3 de TI-RADS foi considerada negativa e as categorias 4a, 4b, 4c e 5 foram malignas, enquanto que a categoria muito baixa da ATA foi negativa e baixa, intermediária e alta suspeita foram consideradas positivas. (YOON et al., 2016).

Apesar de muitas classificações ultrassonográficas terem sido investigadas com a finalidade de avaliar a acurácia na estratificação de risco de malignidade pré-operatória (PERSICHETTI et al., 2018) (YOON et al., 2016) (HORVATH et al., 2017) (RUSS et al., 2017) (ZHANG et al., 2015), a cirurgia ainda é necessária para confirmar o diagnóstico do nódulo. Algumas características ultrassonográficas são descritas como suspeitas por diversos estudos (KWAK et al. 2011) (MOON et al., 2011) (GUL et al., 2009) (PAPINI et al., 2002) tais como: hipocogenicidade do nódulo, margens irregulares, presença de microcalcificações e diâmetro anteroposterior maior que o transversal, embora a acurácia de tais achados, quando analisados individualmente, é insuficiente para indicação cirúrgica (DE KOSTER et al., 2018). A análise dessas características em nosso estudo é condizente com os estudos citados acima e com a literatura

mundial. Apesar de a reinterpretação dos achados no ultrassom de tireoide não ser recomendada por nenhuma diretriz para decisão terapêutica após resultado citológico indeterminado, os resultados do nosso estudo sugerem que os dados ultrassonográficos podem ser considerados para guiar a conduta terapêutica desses nódulos de citologia indeterminada.

Existem diversas limitações no nosso estudo. Dentre elas, o viés de perda da amostra uma vez que fizemos a busca de pacientes operados e com imagens ecográficas analisáveis, tendo comprometimento significativo na amostra final do estudo devido à dificuldade de recuperar as imagens de US de tireoide, tanto na nossa instituição (Hospital de Clínicas) devido à mudança no sistema de informação hospitalar e no registro das imagens no setor de radiologia do hospital quanto nos serviços externos de radiologia. Além disso, a indicação de punção aspirativa por agulha fina e de cirurgia não foram analisadas, tendo como consequência, nódulos subcentimétricos (menores que 1 cm) oriundos de serviços externos que foram biopsiados e operados. Dentre os 22 nódulos subcentimétricos na amostra final do nosso estudo, 17 nódulos tinham anatomopatológico maligno (3 Bethesda III, 3 Bethesda IV e 11 Bethesda V).

6. CONCLUSÕES

A combinação dos dados ultrassonográficos, escores do ACR TI-RADS e os padrões ultrassonográficos da ATA, com o sistema Bethesda pode auxiliar na avaliação pré-operatória do risco de malignidade do nódulo de tireoide com citologia indeterminada, sugerindo conduta conservadora para nódulos tireoidianos classificados na categoria III de Bethesda e com achados ultrassonográficos de baixo risco de malignidade (muito baixa, baixa e intermediária suspeita de malignidade pela ATA e TR2, TR3 e TR4a pelo TI-RADS), bem como cirurgia para nódulos na categoria V de Bethesda com achados ultrassonográficos de alto risco de malignidade (alta suspeita pela ATA e TR4b, TR4c e TR5 pelo TI-RADS). Para os nódulos na categoria IV de Bethesda, as classificações US foram pouco úteis para estratificar risco de malignidade e guiar subsequente conduta terapêutica.

A avaliação da porcentagem de malignidade em cada categoria de Bethesda (III, IV e V) foi bastante semelhante com a literatura.

As porcentagens de malignidade de acordo com as características ultrassonográficas (escores do TI-RADS e padrões US da ATA) em cada categoria Bethesda (III, IV e V) foram analisadas com percentual elevado (100%) para as categorias US de alto risco de malignidade (alta suspeita pela ATA e TR4b, TR4c e TR5 pelo TI-RADS) e categoria V de Bethesda.

Os métodos ultrassonográficos (ACR TI-RADS e ATA 2015) tiveram muito boa concordância para a estratificação de risco de malignidade dos nódulos tireoidianos indeterminados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, E. K. et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. **N. Engl. J. Med.**, v. 367, p. 705-715, 2012.

BALOGH, Z. W., FLEISHER, S., LIVOLSI V. A., GUPTA, P. K. Diagnosis of “follicular neoplasm”: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. **Diagn Cytopathol**, v. 26, p. 41–44, 2002.

BALOGH, Z. W. et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. **Diagn. Cytophatol**, v. 36, p. 425-437, 2008.

BALOGH, Z. W. et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): A Changing Paradigm in Thyroid Surgical Pathology and Implications for Thyroid Cytopathology. **Diagn. Cytophatol**, v. 124, p. 616-620, 2016.

BASER et al., Diagnostic accuracy of Thyroid Imaging Reporting and Data System in the prediction of malignancy in nodules with atypia and follicular lesion of undetermined significance cytologies. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 86, p. 584-590, 2017.

BEAUDENON-HUIBREGTSE, S. et al., Centralized Molecular Testing for Oncogenic Gene Mutations Complements the Local Cytopathologic Diagnosis of Thyroid Nodules. **Thyroid**, v. 24 (10), p. 1479-1487, 2014.

BERNET, V. et al. AACE/ACE Disease State Commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. **Endocr. Pract.**, v. 20, p. 360-363, 2014.

BONGIOVANNI, M. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. **Acta Cytologica**, v. 56, p. 333-339, 2012.

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

BURMAN, K. D., WARTOFSKY, L. Thyroid Nodules. **N Engl J Med**, v. 373, p. 2347–2356, 2015.

CARMECI, C. et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. **Thyroid**, v. 8, p. 283-289, 1995.

CHNG, C. L., KURZAWINSKI, T. R., BEALE, T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 83, p. 711–716, 2015.

CHAIGNEAU, E. et al. TIRADS score is of limited clinical value for risk stratification of indeterminate cytological results. **Eur J Endocrinol**, v. 179, p. 13–20, 2018.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Thyroid**, v. 19, n. 11, p. 1159-1165, 2009.

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

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Thyroid**, v. 27, p. 1341-1346, 2017.

DANESE, D. et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. **Thyroid**, v. 8, p. 15-21, 1998.

DE KOSTER, E. J. et al., Diagnostic Utility of Molecular and Imaging Biomarkers in Cytological Indeterminate Thyroid Nodules. **Endocr Reviews**, v. 39, p. 154–191, 2018.

DURANTE, C. et al., The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. **Jama**, v. 319 p. 914–924, 2018.

ESZLINGER, M.; HEGEDUS, L.; PASCHKE, R. Ruling in or ruling out thyroid malignancy by molecular diagnostics of thyroid nodules. **Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 28, p. 545-557, 2014.

FADDA, G. et al. Cytological classification of thyroid nodules. Proposal of the SIAPEC-IAP Italian Consensus Working Group. **Pathological**, v. 102, p. 405-408, 2010.

FERRIS, R. L. et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: current impact on perioperative decision making. **Thyroid**, v. 25, p. 760-768, 2015.

GAMA, R. R. et al., EP101 A new highly sensitive and specific mi-RNA profiling molecular diagnostic test for classification of thyroid nodules. Pôster apresentado no **World Congress on Thyroid Cancer 3.0**, July 2017, disponível em: <https://thyroidworldcongress.com/presentation/ep101-a-new-highly-sensitive-and-specific-mirna-profiling-molecular-diagnostic-test-for-classification-of-thyroid-nodules/> (visualizado em 08 de agosto de 2018).

GAO, L. Y. et al., Ultrasound is helpful to differentiate Bethesda class III thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Medicine** (Baltimore), v. 96, 2017.

GONZALEZ, H. E. et al., A 10-gene Classifier for Indeterminate Thyroid Nodules: Development and Multicenter Accuracy Study. **Thyroid**, v. 27, p. 1058-1067, 2017.

GRANI, G. et al. Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. **Endocrine**, v. 57, p. 256–261, 2017.

GRANT, E. G. et al., Thyroid ultrasound reporting lexicon: White paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. **J Am Coll Radiol**, v. 12, p. 1272–1279, 2015.

GUL, K. et al., Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: Comparison of ultrasonographic, cytological and histopathological findings. **Endocrine**, v. 36, p. 464-472, 2009.

GUTH, S.; THEUNE, U.; ABERLE, J.; GALACHE, A.; BAMBERG, C. M.; Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13MHz) ultrasound examination. **Eur J Clin Invest**, v. 39, p. 699-706, 2009.

HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiate thyroid cancer: the American Thyroid Association task force on thyroid nodule and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 26, p. 1-133, 2016.

HE, Y. P. et al., Cytologically indeterminate thyroid nodules: Increased diagnostic performance with combination of US TI-RADS and a new scoring system. **Scientific Reports** v. 7, p. 1–9, 2017.

HEGEDUS, L. Clinical practice. The thyroid nodule. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 1764-1771, 2004.

HORVATH, E., MAJLIS, S., ROSSI, R., FRANCO, C., NIEDMANN, J. P., CASTRO, A., DOMINGUEZ, M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, p. 1748–1751, 2009.

HORVATH E. et al., Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. **Eur Radiol**, v. 27, p. 2619–2628, 2017.

JUG, R. C., DATTO, M. B., JIANG, X. S. Molecular testing for indeterminate thyroid nodules: Performance of the Afirma gene expression classifier and ThyroSeq panel. **Cancer Cytopathol**, p. 1–10, 2018.

KWAK, J. Y. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in stablishing better stratification of cancer risk. **Radiology**, v. 260, p. 892-899, 2011.

LABOURIER, E. et al., Molecular testing for miRNA, mRNA and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100 (7), p. 2743-2750, 2015.

LEE, J. H. et al., Risk Stratification of Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS) Cytology Using Ultrasonography Patterns Defined by the 2015 ATA Guidelines. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 126, p. 625–633, 2017.

MACEDO, B. M., IZQUIERDO, R., GOLBERT, L., MEYER, E. L. S., Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS), and ultrasonographic classification of American Thyroid Association (ATA) in differentiating benign from malignant thyroid nodules. **Arch Endocrinol Metab**, v. 62, p. 131-138, 2018.

MAIA, F. F. R. et al. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. **Clinical Endocrinology**, v.82, n. 3, p. 439-444, 2015.

MIDDLETON, W. D. et al., Comparison of Performance Characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TI-RADS, and American Thyroid Association Guidelines. **Am J Roentgenol**, v. 210, p. 1148–1154, 2018.

MOON, H. J., KWAK, J. Y., KIM, E. K., KIM, M. J. A Taller-Than-Wide Shape in Thyroid Nodules in Transverse and Longitudinal Ultrasonographic Planes and the Prediction of Malignancy. **Thyroid**, v. 21, p. 1249–1253, 2011.

NABHAN, F. et al., Heterogeneity Positive Predictive Value of RAS Mutations in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. **Thyroid**, v. 28, p. 729-238, 2018.

NAYAR, R.; IVANOVIC, M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. **Cancer**, v. 113, p. 195-302, 2009.

NIKIFOROV, Y. E. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, p. 3390-3397, 2011.

NIKIFOROV, Y. E. et al., Highly Accurate Diagnosis of Cancer in Thyroid Nodules with Follicular Neoplasm/Suspicious for Follicular Neoplasm Cytology by Thyrose v2 Next-Generation Sequencing Assay. **Cancer**, v. 120, p. 3627-3634, 2014.

NIKIFOROVA, M. N. et al., Targeted Next-Generation Sequencing Panel (Thyroseq) for Detection of Mutations in Thyroid Cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 98, p. 1852-1860, 2013.

NIKIFOROVA, M. N. et al., Analytical Performance of the Thyroseq v3 Genomic Classifier for Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules. **Cancer**, v. 124, p. 1682-1690, 2018.

PAPINI, E. et al., Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, p. 1941–1946, 2002.

PARK, J. Y. et al., A Proposal for a Thyroid Imaging Reporting and Data System for Ultrasound Features of Thyroid Carcinoma. **Thyroid**, v. 19, p.1257–1264, 2009.

PERSICHETTI, A. et al., Predictive Value of Malignancy of Thyroid Nodule Ultrasound Classification Systems: A Prospective Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103, p. 1359–1368, 2018.

RAHAL, A. J. et al. Correlação entre a classificação Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) e punção aspirativa por agulha fina: experiência com 1000 nódulos. **Einstein**, v. 14, p. 119-123, 2016.

ROSARIO, P. W., WARD, L. S., CARVALHO, G. A., GRAF, H., MACIEL, R. M. D., MACIEL, L. M. Z., MAIA, A. L., VAISMAN, M. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 4, p. 240-264, 2013.

RUSS, G. et al., Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. **Eur J Endocrinol**, v. 168, p. 649–655, 2013.

RUSS, G. et al., European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. **Eur Thyroid J**, v. 6 (5), p. 225–237, 2017.

STOKOWY, T. et al., A two miRNA classifier differentiates follicular thyroid carcinomas from follicular thyroid adenomas. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 399, p. 43-49, 2015.

TANG, A. L., FALCIGLIA, M., YANG, H., MARK, J. R., STEWARD, D. L. Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk Assessment of Thyroid Nodules Selected for Ultrasound Fine-Needle Aspiration. **Thyroid**, v. 27, p. 1077–1082, 2017.

TESSLER, F. N. et al., ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. **J Am Coll Radiol**, v. 14, p. 587–595, 2017.

TRIMBOLI, P. et al. American Thyroid Association ultrasound system for the initial assessment of thyroid nodules: Use in stratifying the risk of malignancy of indeterminate lesions. **Head Neck**, v. 40, p. 722–727, 2018.

TRIMBOLI, P., FULCINITI, F., ZILIOLI, V., CERIANI, L., GIOVANELLA, L. Accuracy of International Ultrasound Risk Stratification Systems in Thyroid Lesions Cytologically Classified as Indeterminate. **Diagn Cytopathol**, v. 45, p. 113–117, 2017.

ULISSE, S. et al., Thyroid Imaging Reporting and Data System Score Combined with the New Italian Classification for Thyroid Cytology Improves the Clinical Management of Indeterminate Nodules. **Int J Endocrinol**, v. , p. 2017.

VALDERRABANO, P., MCGETTIGAN, M. J., LAM, C. A., Thyroid nodules with indeterminate cytology: Utility of the American Thyroid Association sonographic patterns for cancer risk. **Thyroid**, DOI: 10.1089/thy.2018.0085 [Epub ahead of print], 2018.

VANDER, J. B.; GASTON, E. A.; DAUBER, T. R. The significance of nontoxic thyroid nodules Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. **Ann. Intern. Med.**, v. 69, p. 537-540, 1968.

YOON, J. H., LEE, H. S., KIM, E. K., MOON, H. J. , KWAK, J. Y. 2016 Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. **Radiology**, v. 278, p. 917–924, 2016.

ZHANG, J. et al., Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, p. 5911–5917, 2015.

ZHANG, M.; LIN, O., Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens. **Arch Pathol Lab Med**, v. 140, p. 1338-1344, 2016.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de clínicas da universidade federal do paraná HCUFPR



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avalia o combinada do escore TI-RADS com o sistema Bethesda para estratifica o de risco de malignidade em nódulos tireoidianos com resultado citológico indeterminado

Pesquisador: THAYSE GRACIELLA BATISTI LOZOVY

 rea Temática:

Versão: 1

CAAE: 45277115.3.0000.0096

Institui o Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO SEMPR AMIGOS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.101.609

Data da Relatoria: 25/05/2015

Apresenta o do Projeto:

Os nódulos tireoidianos são achados comuns e geralmente são benignos, porém   um desafio excluir malignidade, pois o método mais utilizado atualmente que   a pun o por agulha fina apresenta citologia indeterminada em até 30% dos casos.

Estudo analítico, retrospectivo, transversal e observacional. Todos os laudos citopatológicos e ultrassonográficos serão revisados e classificados de acordo com o sistema Bethesda e o escore TI-RADS respectivamente. O risco de malignidade será determinado para cada categoria Bethesda, escore TI-RADS e ambos métodos combinados dos nódulos indeterminados; através da determina o da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo; usando o laudo histológico de pacientes submetidos   tireoidectomia como método gold standart.

Objetivo da Pesquisa:

Estratificar o risco de malignidade através da avalia o combinada das características ultrassonográficas (escore de TI-RADS) e citopatológicas (sistema Bethesda) para os nódulos tireoidianos com resultados citológicos indeterminados.

Avalia o dos Riscos e Benefícios:

Riscos:



Continuação do Parecer: 1.101.609

Os pacientes que participarão do estudo não vão sofrer nenhum tipo de risco uma vez que serão avaliados os dados de prontuários e eles não serão submetidos a nenhum procedimento.

Benefícios:

Através da análise estatística das informações coletadas nos prontuários poderemos ter dados que nos auxiliem na decisão terapêutica de nódulos tireoidianos com resultado indeterminado pela citologia o que será um avanço na medicina para este grupo de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo, visa mostrar que a avaliação combinada dos métodos ultrassonográficos e citopatológicos podem auxiliar na estratificação do risco de malignidade de nódulos tireoidianos com resultado indeterminado na citologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo relevante e com contribuição para prática clínica.

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do 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.

Manter os documentos da pesquisa

arquivado.

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

CURITIBA, 10 de Junho de 2015

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Nós, Gisah Amaral de Carvalho, Cleo Mesa Júnior, Thayse Graciella Batisti Lozovoy, Gabriel Lucca de Oliveira Salvador e Ricardo Uginho Torres, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o Senhor/ Senhora, paciente a participar de um estudo intitulado “Avaliação combinada do escore TI-RADS com o sistema Bethesda para estratificação de risco de malignidade em nódulos tireoidianos com resultado citológico indeterminado”. No presente estudo, buscaremos correlacionar os dados ultrassonográficos com a citologia de nódulos indeterminados, caracterizando com maior acurácia os nódulos com maior risco de malignidade. Esta correlação conduzirá a decisão do tratamento cirúrgico ou conservador conforme a taxa de malignidade.

O objetivo desta pesquisa é avaliar, de forma combinada, os achados ultrassonográficos categorizados no escore TI-RADS com os achados citopatológicos dos nódulos indeterminados pela classificação de Bethesda (III, IV e V) e definir a estratificação de risco de malignidade dos nódulos tireoidianos.

Caso você participe da pesquisa, será necessária avaliação e revisão do seu prontuário pelos pesquisadores com preenchimento de formulário e coleta de dados como: idade, sexo, características ultrassonográficas dos nódulos tireoidianos, resultado citológico da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), resultado de anatomopatológico pós-cirúrgico.

O benefício esperado com essa pesquisa é: estratificar os nódulos tireoidianos com citologia indeterminada em relação ao risco de malignidade através da combinação dos dados ultrassonográficos e citopatológicos o que auxiliará na decisão do tratamento cirúrgico ou conservador, evitando, dessa forma, abordagem cirúrgica desnecessária. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Gisah Amaral de Carvalho, Cleo Otaviano Mesa Júnior, Thayse Graciella Batisti Lozovoy, Gabriel Lucca de Oliveira Salvador e Ricardo Uginho Torres, responsáveis por este estudo poderão ser contatados (Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná – telefone: (41) 2141-1730 – Endereço: Avenida Agostinho Leão Júnior, 285 – Alto da Glória, Curitiba – Pr CEP: 80030-110) para esclarecer eventuais dúvidas que o Sr./ a Sra. possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas (orientador, médico). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Local e data

ANEXO C – Análise das características ultrassonográficas de cada nódulo incluído no estudo.

Nódulo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calcificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N1	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N2	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N3	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	B
N4	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N5	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4B	INT SUSP	IV	B
N6	sólido	Hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Macrocalc.	4C	ALTA SUSP	IV	M
N7	sólido	Muito hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N8	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Microcalc.	4C	ALTA SUSP	III	B
N9	misto	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	M
N10	misto	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N11	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N12	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Regulares	Macrocalc.	4C	ALTA SUSP	IV	M
N13	misto	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N14	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N15	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	M
N16	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N17	espongiforme	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Microcalc.	4A	ALTA SUSP	IV	M
N18	espongiforme	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	2	MUITO BAIXA	IV	B

Nódulo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N19	sólido	Muito hipocóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N20	sólido	Muito hipocóico	T<AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	III	M
N21	sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	V	B
N22	sólido	Hipocóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N23	sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N24	sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N25	sólido	Hipercóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N26	Sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4ª	INT SUSP	V	M
N27	sólido	Hipercóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	B
N28	sólido	Hipocóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	V	M
N29	sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N30	sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N31	sólido	Hipercóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N32	sólido	Muito hipocóico	T<AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	III	M
N33	sólido	Muito hipocóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	IV	M
N34	sólido	Hipercóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N35	sólido	Hipocóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N36	sólido	Hipocóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	IV	M

Nódulo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N37	sólido	Isoecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	IV	M
N38	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N39	sólido	Muito hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	IV	M
N40	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	M
N41	sólido	Isoecóico	T<AP	Regulares	Ausentes	4B	ALTA SUSP	V	M
N42	sólido	Isoecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N43	sólido	Muito hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N44	sólido	Muito hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	V	M
N45	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Regulares	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N46	sólido	Hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N47	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	M
N48	misto	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Microcalc.	4B	ALTA SUSP	V	M
N49	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Microcalc.	4C	ALTA SUSP	V	M
N50	sólido	Hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N51	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N52	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N53	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N54	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4B	INT SUSP	IV	B

Nódulo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calcificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N55	sólido	Hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N56	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N57	sólido	Hiperecóico	T<AP	Regulares	Ausentes	4C	ALTA SUSP	V	M
N58	sólido	Hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	III	B
N59	sólido	Muito hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	IV	M
N60	sólido	Hiperecóico	T<AP	Regulares	Ausentes	4C	ALTA SUSP	III	M
N61	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N62	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	M
N63	misto	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	2	MUITO BAIXA	IV	B
N64	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	III	B
N65	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4B	INT SUSP	IV	B
N66	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N67	sólido	Hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	III	M
N68	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	M
N69	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N70	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Calcific. periférica	5	ALTA SUSP	IV	M
N71	sólido	Hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	B
N72	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B

Nóculo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N73	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N74	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	V	B
N75	sólido	Muito hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4B	INT SUSP	III	B
N76	sólido	Hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Macrocalc.	4C	ALTA SUSP	V	M
N77	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	M
N78	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N79	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N80	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N81	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	M
N82	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	M
N83	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	M
N84	sólido	Muito hipoeecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	III	B
N85	misto	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	M
N86	sólido	Muito hipoeecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N87	sólido	Muito hipoeecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	IV	B
N88	sólido	Hipoecóico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N89	sólido	Hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N90	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B

Nódulo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calcificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N91	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N92	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N93	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N94	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Calcif, periféricas	4A	INT SUSP	IV	B
N95	sólido	Hipoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	M
N96	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N97	sólido	Hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	V	M
N98	misto	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N99	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N100	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N101	espongiforme	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	2	MUITO BAIXA	V	M
N102	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	B
N103	sólido	Muito hipoecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	M
N104	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N105	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N106	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N107	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	M
N108	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	M

Nóculo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Calificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N109	sólido	Isoecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	B
N110	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	IV	M
N111	sólido	Hiperecóico	T<AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N112	sólido	Muito hipoeecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N113	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N114	sólido	Hipoeecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4B	ALTA SUSP	III	M
N115	sólido	Muito hipoeecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N116	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	M
N117	sólido	Hiperecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	III	B
N118	sólido	Hiperecóico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N119	sólido	Muito hipoeecóico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	B
N120	sólido	Hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N121	sólido	Muito hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4B	INT SUSP	V	M
N122	sólido	Hiperecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	B
N123	sólido	Hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	B
N124	sólido	Isecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N125	sólido	Hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	M
N126	sólido	Hipoeecóico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	IV	M

Nódulo	Composição	Ecogenicidade	Forma	Margens	Classificações	TI-RADS	ATA	Bethesda	AP
N127	sólido	Hiperecótico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N128	sólido	Muito hipoeecótico	T>AP	Regulares	Microcalc.	4C	ALTA SUSP	IV	B
N129	sólido	Hipoeecótico	T>AP	Regulares	Ausentes	4A	INT SUSP	V	M
N130	sólido	Muito hipoeecótico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N131	sólido	Muito hipoeecótico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	M
N132	sólido	Hiperecótico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	V	B
N133	espongiforme	Hiperecótico	T>AP	Regulares	Ausentes	2	MUITO BAIXA	III	B
N134	sólido	Hiperecótico	T>AP	Regulares	Ausentes	3	BAIXA SUSP	III	B
N135	sólido	Hiperecótico	T>AP	Regulares	Microcalc.	4C	ALTA SUSP	V	M
N136	espongiforme	Hiperecótico	T>AP	Regulares	Ausentes	2	MUITO BAIXA	IV	B
N137	sólido	Muito hipoeecótico	T>AP	Lob/irreg	Microcalc.	5	ALTA SUSP	V	M
N138	sólido	Muito hipoeecótico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	V	M
N139	sólido	Muito hipoeecótico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	5	ALTA SUSP	V	M
N140	sólido	Muito hipoeecótico	T>AP	Lob/irreg	Ausentes	4C	ALTA SUSP	IV	B
N141	sólido	Hipoeecótico	T<AP	Lob/irreg	Ausentes	4B	ALTA SUSP	V	M

ANEXO D – Figuras de imagens ultrassonográficas de alguns nódulos de tireoide incluídos no estudo e a respectiva classificação.

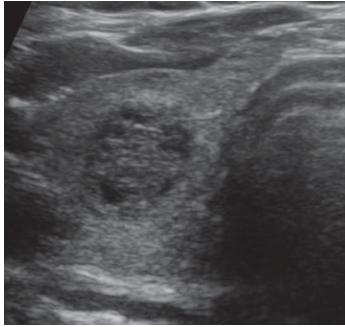


Figura 5 – N136

N136 (nódulo espongiforme, hiperecótico, diâmetro T>AP, margens regulares, ausência de calcificações = muito baixa suspeita – ATA e TR2 – ACR TI-RADS) (Figura 5)

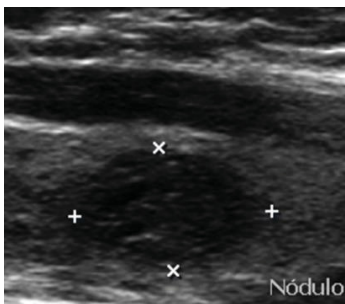


Figura 6 – N64

N64 (nódulo sólido, hipoeecótico, diâmetro T>AP, margens regulares, ausência de calcificações = intermediária suspeita – ATA e TR4a – ACR TI-RADS) (Figura 6)

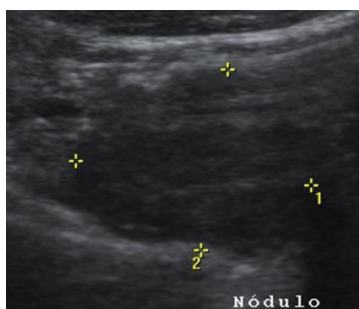


Figura 7 – N65

N65 (nódulo sólido, muito hipoeecótico, diâmetro T>AP, margens regulares, ausência de calcificações = intermediária suspeita – ATA e TR4b – ACR TI-RADS) (Figura 7)

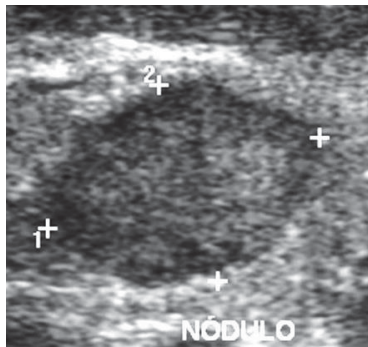


Figura 8 – N67

N67 (nódulo sólido, hipoecóico, diâmetro T>AP, margens irregulares, ausência de calcificações = alta suspeita – ATA e TR4c – ACR TI-RADS) (Figura 9)

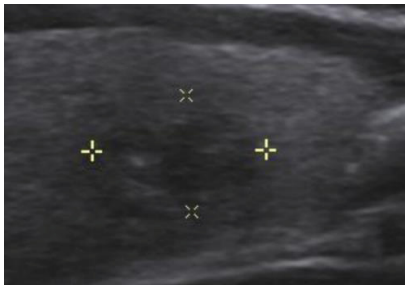


Figura 9 – N86

N86 (nódulo sólido, muito hipoecóico, diâmetro T>AP, margens irregulares, ausência de calcificações = alta suspeita – ATA e TR5 – ACR TI-RADS) (Figura 10)