

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Análise de resultados de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)  
de nódulos tireoidianos e correlação com tireoidectomias em  
população do interior do estado de São Paulo, Brasil.**

**Ana Paula Figueiredo Engler Goulart**

Ribeirão Preto – SP  
2018

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

**Análise de resultados de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)  
de nódulos tireoidianos e correlação com tireoidectomias em  
população do interior do estado de São Paulo, Brasil.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre. Área de concentração: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

**Aluna:** Ana Paula Figueiredo Engler Goulart

**Orientadora:** Profa. Dra. Léa Maria Zanini Maciel

Ribeirão Preto - SP  
2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL  
DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU  
ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE  
CITADA A FONTE.

### Ficha Catalográfica

Goulart, Ana Paula Figueiredo Engler

Análise de resultados de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de nódulos tireoidianos e correlação com tireoidectomias em população do interior do estado de São Paulo, Brasil. Ribeirão Preto, 2018.

79 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Maciel, Léa Maria Zanini

1. Nódulo tireoidiano. 2. Punção aspirativa por agulha fina de tireoide (PAAF). 3. Tipo de assistência à saúde. 4. DRS VIII – São Paulo.

Nome: Ana Paula Figueiredo Engler Goulart

Título: Análise de resultados de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de nódulos tireoidianos e correlação com tireoidectomias em população do interior do estado de São Paulo, Brasil.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre. Área de concentração: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

À Maria Helóisa Rached (*in memoriam*), médica patologista, que promovia reuniões anatomopatológicas periódicas em seu laboratório, onde discutíamos casos de tumores de tireoide e trocávamos de experiências. Um exemplo de dedicação e busca pelo conhecimento.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à FMRP-USP, por mais uma vez ter me proporcionado uma grande oportunidade de aprendizado.

Ao professor Pazin, pelo “convite” para fazer o Mestrado Profissional em Gestão e por ter me ajudado na fase inicial desta trajetória.

Ao professor Valdes, pelo incentivo que me deu com suas palavras de otimismo, sempre que nos encontrávamos pelos corredores do HC.

Ao professor Altacílio, pela disponibilidade, paciência, boas idéias e, principalmente, já na fase final, ajuda na estatística.

À querida secretária do Mestrado Profissional, Maria Cláudia Propheta, pela dedicação e auxílio em todos os momentos.

À Aline Furini, colega de mestrado, obrigada pela amizade e parceria!

Ao Ricardo Perussi, responsável técnico pelo RedCAP, por ter me ensinado a montar o banco de dados e a extrair os resultados.

Ao Dr Marcos Figueira e Dr Eduardo Ruas, médicos patologistas em Franca, por terem me permitido acessar os laudos dos exames de patologia, que foram a base para esta pesquisa. Agradeço à Priscila, Léia e Nani, pela gentileza com que me receberam e me ajudaram na coleta de dados nos laboratórios de patologia da Santa Casa, Patologia Soares e Maria Heloísa Rached.

À Paula, por ter me ajudado a colher dados no site da ANS, e à Rosane Moscardini, por ter me orientado com os dados da rede de saúde do DRS VIII.

À Andrea Alvin, pela ajuda com as figuras.

À Dra Ludmilla Cardoso, pelas preciosas dicas, palavras de apoio e exemplo.

À Dra Patrícia Kunzle, muito obrigada pela generosidade, disponibilidade e pela ajuda na qualificação, apresentações orais e dissertação.

À professora Léa, minha orientadora, meu respeito e admiração. Agradeço o acolhimento, a confiança, os ensinamentos e orientações, e o seu exemplo.

À Débora Mellem, por me ajudar a trilhar meus próprios caminhos.

Agradeço aos meus pais, Roberto e Heliana, pelo amor incondicional, pela confiança que depositam em mim e pelo apoio nos momentos difíceis.

Agradeço ao meu marido, Ricardo, e meus filhos, Guilherme e Gustavo, pela paciência comigo, por tolerarem minhas ausências e por me incentivarem sempre.

Obrigada!

*"Recria tua vida, sempre, sempre.*

*Remove pedras e planta roseiras e faz doces.*

*Recomeça."*

Cora Coralina

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A: Acurácia

AACE/ACE/AME: *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi*

ACR: *American College of Radiologists*

AF: Adenoma Folicular

AME: Ambulatório Médico de Especialidades

ATA: *American Thyroid Association*

AUS: Atipia de Significado Indeterminado

B I: citologia Bethesda I

B II: citologia Bethesda II

B III: citologia Bethesda III

B IV: citologia Bethesda IV

B V: citologia Bethesda V

B VI: citologia Bethesda VI

CFT: Carcinoma Folicular de Tireoide

CFTVCH: Carcinoma Folicular de Tireoide Variante Células de Hürthle

CM: Carcinoma Medular

CPT: Carcinoma Papilífero de Tireoide

CPTVF: Carcinoma Papilífero de Tireoide Variante Folicular

CPTVFE: Carcinoma Papilífero de Tireoide Variante Folicular Encapsulado

CT: Câncer de Tireoide

DRS VIII: Departamento Regional de Saúde de Franca

E: Especificidade

EU-TIRADS: *European Thyroid Imaging Reporting and Data System*

EUA: Estados Unidos da América

FMRP-USP: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

FLUS: Lesão Folicular de Significado Indeterminado

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

mCPT: Microcarcinoma Papilífero de Tireoide

NGA: Núcleo de Gestão Assistencial

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAAF: Punção Biópsia Aspirativa por Agulha Fina

Part: Particulares

PET-CT: Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstrons

RM: Risco de Malignidade

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

S: Sensibilidade

SS: Saúde Suplementar

SUS: Sistema Único de Saúde

TC: Tomografia Computadorizada

US: Ultrassonografia

VPN: Valor Preditivo Negativo

VPP: Valor Preditivo Positivo

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Espectro Patológico do Câncer de Tireoide.....	<b>9</b>
<b>Figura 2.</b> Evolução anual das taxas de incidência por câncer de tireoide como um todo, por tipo histológico e por estadiamento ao diagnóstico na população americana, de 1974-2013.....	<b>11</b>
<b>Figura 3.</b> Evolução anual das taxas de mortalidade por câncer de tireoide como um todo, por tipo histológico e por estadiamento ao diagnóstico na população americana, de 1974-2013.....	<b>12</b>
<b>Figura 4.</b> Incidência de câncer de tireoide entre mulheres e homens em todas as idades, menor que 50 anos e maior que 50 anos em São Paulo, Brasil e no U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), 1997-2008.....	<b>13</b>
<b>Figura 5.</b> Localização do Departamento Regional de Saúde de Franca - DRS VIII no Estado de São Paulo e mapa dos 22 municípios com as Regiões de Saúde.....	<b>18</b>
<b>Figura 6.</b> Distribuição dos nódulos puncionados quanto ao tamanho.	<b>32</b>
<b>Figura 7.</b> Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda I, submetidos a repunção.....	<b>36</b>
<b>Figura 8.</b> Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda II, submetidos a repunção. ....	<b>36</b>
<b>Figura 9.</b> Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda III, submetidos a repunção. ....	<b>37</b>
<b>Figura 10.</b> Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda IV, submetidos a repunção.....	<b>37</b>
<b>Figura 11.</b> Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 162 nódulos agrupados.....	<b>45</b>
<b>Figura 12.</b> Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 41 nódulos de pacientes do SUS.....	<b>46</b>
<b>Figura 13.</b> Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 114 nódulos de pacientes da Saúde Suplementar.....	<b>47</b>
<b>Figura 14.</b> Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 7 nódulos de pacientes Particulares. ....	<b>48</b>

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Características ultrassonográficas, risco de malignidade e orientação para punção biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulos tireoidianos.....	<b>4</b>
<b>Tabela 2.</b> Sistema Bethesda 2017: risco de malignidade e conduta clínica recomendada. ....	<b>7</b>
<b>Tabela 3.</b> Classificação do <i>American Joint Committee on Cancer/Tumor Nodes Metastasis</i> para carcinoma diferenciado de tireoide / 8ª edição.....	<b>14</b>
<b>Tabela 4.</b> Classificação do <i>American Joint Committee on Cancer/Tumor Nodes Metastasis</i> para carcinoma diferenciado de tireoide / 8ª edição.....	<b>15</b>
<b>Tabela 5.</b> População dos 22 municípios do Departamento Regional de Saúde de Franca - DRS VIII (IBGE, 2010) e população de usuários da Saúde Suplementar em cada município em dezembro de 2014.....	<b>19</b>
<b>Tabela 6.</b> Procedência dos pacientes estudados e percentual da população avaliada por município. ....	<b>30</b>
<b>Tabela 7.</b> Número de PAAF realizadas nos diferentes serviços de patologia de acordo com o tipo de assistência.....	<b>30</b>
<b>Tabela 8.</b> Tipo de técnica utilizada para a realização da PAAF.....	<b>31</b>
<b>Tabela 9.</b> Local da glândula tireoide onde foram realizadas as PAAF.....	<b>32</b>
<b>Tabela 10.</b> Características de tamanho dos nódulos avaliados pela PAAF por tipo de assistência. ....	<b>33</b>
<b>Tabela 11.</b> Distribuição dos resultados da citologia dos nódulos tireoidianos por tipo de assistência à saúde. ....	<b>34</b>
<b>Tabela 12.</b> Distribuição das citologias Bethesda I de acordo com o tipo de assistência à saúde e técnica de PAAF utilizada para a coleta do material.....	<b>34</b>
<b>Tabela 13.</b> Distribuição dos resultados das repunções de acordo com o Sistema Bethesda.....	<b>35</b>
<b>Tabela 14.</b> Tipos de tireoidectomias realizadas.....	<b>38</b>
<b>Tabela 15.</b> Comparação entre pacientes operados e não operados quanto a sexo, idade e tamanho dos nódulos.....	<b>39</b>
<b>Tabela 16.</b> Tempo em dias transcorrido entre a citologia e a cirurgia.....	<b>39</b>
<b>Tabela 17.</b> Tempo em dias transcorrido entre citologias Bethesda V e VI e cirurgia.....	<b>40</b>

<b>Tabela 18.</b> Tamanho do nódulo que indicou a cirurgia por tipo de assistência à saúde. ....	<b>40</b>
<b>Tabela 19.</b> Tamanho do nódulo maligno principal por tipo de assistência à saúde.....	<b>41</b>
<b>Tabela 20.</b> Tipos histológicos de CT encontrados nos pacientes submetidos à cirurgia.....	<b>41</b>
<b>Tabelas 21.</b> Variantes histológicas de carcinomas papilíferos encontradas na amostra.....	<b>42</b>
<b>Tabelas 22.</b> Características de tamanho dos CPT encontrados na amostra.....	<b>42</b>
<b>Tabelas 23.</b> Distribuição dos CPT encontrados de acordo com o estadiamento pTNM.....	<b>43</b>
<b>Tabelas 24.</b> Distribuição dos CFT e do CMT encontrados de acordo com o estadiamento pTNM.....	<b>44</b>
<b>Tabelas 25.</b> Análise do percentual de malignidade em cada categoria Bethesda por tipo de assistência à saúde.....	<b>49</b>
<b>Tabela 26.</b> Comparação do risco de malignidade em cada categoria citológica Bethesda na amostra total de 162 nódulos com o risco de malignidade do Sistema Bethesda 2017, considerando os casos de NIFTP como CT.....	<b>49</b>
<b>Tabela 27.</b> Medida de desempenho da citologia como teste diagnóstico, com exclusão de resultados Bethesda I e análise de Bethesda II, III, IV, V e VI.....	<b>52</b>
<b>Tabela 28.</b> Medida de desempenho da citologia como teste diagnóstico, com exclusão de resultados Bethesda I, III e IV e análise de Bethesda II, V e VI.....	<b>53</b>

## RESUMO

GOULART, A.P.F.E. **Análise de resultados de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de nódulos tireoidianos e correlação com tireoidectomias em população do interior do estado de São Paulo, Brasil.** 2018. 79 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão das Organizações de Saúde) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Nódulos tireoidianos são um problema clínico comum, com prevalência de 1 a 76% a depender do método de avaliação e da população estudada. Cerca de 7 a 15% deles são malignos, podendo corresponder ao Carcinoma Papilífero (CPT), Carcinoma Folicular (CFT), Carcinoma Medular (CMT) ou Carcinoma Anaplásico. Estudos epidemiológicos recentes mostram um aumento de incidência do câncer de tireoide (CT), sobretudo devido ao CPT. Na avaliação etiológica do nódulo tireoidiano, são utilizados principalmente a ultrassonografia e a análise citológica por punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Os resultados citológicos em nosso meio são reportados de acordo com o Sistema Bethesda, onde cada categoria (I a VI) tem seu risco de malignidade estimado e a conduta clínica recomendada. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade da citologia de nódulos tireoidianos em um grupo populacional na região nordeste do estado de São Paulo, correspondente ao DRS VIII: quantificar os resultados pertencentes a cada categoria Bethesda e correlacionar com achados de tireoidectomia; calcular a prevalência do CT na amostra estudada; calcular o tempo entre a citologia e a cirurgia e verificar diferenças entre os tipos de assistência à saúde. Foram coletados dados de identificação, resultados de citologia dos nódulos e anatomopatológico das tireoidectomias do ano de 2014 nos três laboratórios de patologia do município de Franca, responsáveis por uma ampla cobertura local e regional, o que resultou numa amostra de 597 pacientes, 803 nódulos avaliados e 127 cirurgias. Dos 597 pacientes, 229 (38,3%) realizaram a PAAF utilizando o SUS, 312 (52,3%) a Saúde Suplementar (SS) e 56 (9,4%) foram exames particulares; 215 nódulos (26,7%) tiveram tamanho desconhecido e dos 588 nódulos com tamanho conhecido, o tamanho médio foi 1,8 cm ( $1,8 \pm 1,2$ ). Os resultados da citologia foram: Bethesda I 135 (16,8%); Bethesda II 475 (59,2%); Bethesda III 107 (13,3%); Bethesda IV 32 (4%); Bethesda V 20 (2,5%); Bethesda VI 34 (4,2%). Dos nódulos avaliados, 65,9% tiveram citologia B II, B V e B VI e 34,1% tiveram citologias B I, B III e B IV. Foram realizadas 127 tireoidectomias em 125 pacientes. De 210 nódulos operados, foi possível fazer a correlação entre a citologia e o laudo

antomopatológico em 162 deles. Foram identificadas diferenças entre os sistemas público e privado na avaliação e tratamento da doença nodular tireoidiana na amostra. O tempo entre a citologia e cirurgia, o tamanho dos nódulos avaliados pela PAAF e dos nódulos operados foi maior em pacientes tratados pelo SUS. O principal motivo desta diferença seria a dificuldade de acesso a consultas especializadas, exames diagnósticos e cirurgias no SUS. A prevalência de CT na amostra foi 9,2% (55/597: 51 CPT, 3 CFT minimamente invasivos e 1 CMT), semelhante à descrita na literatura. 16/55 (29%) dos pacientes com CT, tiveram CPT menores que 1 cm. A citologia teve sensibilidade de 95%, especificidade de 50% e acurácia de 67,8% na detecção do CT. Este estudo confirmou que a citologia é um bom teste de triagem para CT em suas categorias B II, B V e B VI. Porém, existe grande limitação de desempenho da citologia nas categorias B I, B III e B IV, o que reforça a necessidade de combinação de testes diagnósticos como a US e os testes moleculares.

**Palavras-chave:** Nódulo tireoidiano. Punção aspirativa por agulha fina de tireoide (PAAF). Tipo de assistência à saúde. DRS VIII – São Paulo.

## ABSTRACT

GOULART, A.P.F.E. **Analysis of results of Fine Needle Aspiration (FNA) of thyroid nodules and correlation with thyroidectomies in a population of the northeastern region of the state of São Paulo, Brazil.** 2018. 79 f. Thesis of Master's Degree. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2018.

Thyroid nodules are a common clinical problem, with prevalence of 1 to 76% depending on the method of evaluation and the population studied. About 7 to 15% of them are malignant, and may correspond to Papillary Thyroid Carcinoma (PTC), Follicular Thyroid Carcinoma (FTC), Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) or Anaplastic Carcinoma. Recent epidemiological studies have shown an increasing incidence of thyroid cancer (TC), mainly due to PTC. Ultrasound scanning and cytological analysis by fine needle aspiration (FNA) are used for the etiologic evaluation of thyroid nodules. In Brazil, cytological results are reported according to the Bethesda System, which estimates the risk of malignancy of each category (I to VI) and recommends the clinical management. The objectives of this study were to evaluate the effectiveness of FNA of thyroid nodules in a population group from the northeastern region of the state of São Paulo corresponding to DRS VIII; to quantify the results for each Bethesda category and to correlate them with thyroidectomy findings; to calculate the prevalence of TC in the sample studied, to calculate the time between cytology and surgery and to determine differences between the types of health care. Identification data, nodule cytology and anatomopathological diagnosis of thyroidectomies performed in 2014 were collected from three pathology laboratories in the city of Franca, responsible for a wide local and regional coverage, which resulted in a sample of 597 patients, 803 nodules evaluated and 127 surgeries. Taking all the 597 patients into consideration, 229 (38.3%) were submitted to FNA using the Unified Health System (SUS), 312 (52.3%) using the supplementary health (SS) and 56 (9.4%) were private examinations; 215 nodules (26.7%) were of unknown size and the mean size of 588 nodules of known size was 1.8 cm ( $1.8 \pm 1.2$ ). The results of FNA were Bethesda I 135 (16.8%); Bethesda II 475 (59.2%); Bethesda III 107 (13.3%); Bethesda IV 32 (4%); Bethesda V 20 (2.5%); Bethesda VI 34 (4.2%). Of the nodules evaluated, 65.9% had cytology B II, B V and B VI and 34.1% had cytologies B I, B III and B IV. A total of 127 thyroidectomies were performed in 125 patients. For 162 of the 210 operated nodules it was possible to correlate the cytology and anatomopathological results. Differences between the public and private systems were identified in the evaluation and treatment

of thyroid nodular disease in the sample. The time between cytology and surgery, the size of the nodules assessed by FNA and the operated nodules were higher for the SUS cases. The main reason for this difference could be the difficulty in accessing specialized consultations, diagnostic exams and surgeries in SUS. The prevalence of TC in the sample was 9.2% (55/597: 51 PTC, 3 minimally invasive FTC and 1 MTC), similar to that described in the literature. 16/55 (29%) of TC patients had PTC less than 1 cm. Cytology showed 95% sensitivity, 50% specificity and 67.8% accuracy for the detection of TC. This study confirmed that cytology is a good screening test for CT in its B II, B V and B VI categories. However, the performance of cytology is greatly limited in categories B I, B III and B IV, supporting the need for a combination of diagnostic tests such as US and molecular tests.

**Keywords:** Thyroid nodule. Thyroid fine needle aspiration (FNA). Type of health care. DRS VIII - São Paulo.

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE.....	2
1.2 O SISTEMA BETHESDA.....	5
1.3 CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	7
1.4 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	10
1.5 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE.....	14
1.6 O SISTEMA DE SAÚDE NO BRASIL.....	16
1.7 O SISTEMA DE SAÚDE NO DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE VIII.....	17
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO.....	23
3.2 POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO.....	23
3.3 COLETA DE DADOS.....	23
3.4 BANCO DE DADOS.....	24
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
<b>4 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	29
5.2 PROCEDÊNCIA.....	29
5.3 TIPO DE ASSISTÊNCIA DA PAAF.....	29
5.4 TÉCNICA DA PAAF.....	31
5.5 NÚMERO DE NÓDULOS AVALIADOS.....	31
5.6 LOCALIZAÇÃO E TAMANHO DOS NÓDULOS PUNÇIONADOS.....	32
5.7 RESULTADOS DA PAAF.....	33
5.8 REPUNÇÕES.....	35
5.9 CIRURGIA.....	38
5.10 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES OPERADOS E NÃO OPERADOS...	38
5.11 INTERVALO DE TEMPO ENTRE A CITOLOGIA E A CIRURGIA.....	39
5.12 TAMANHO DOS NÓDULOS OPERADOS.....	40
5.13 MALIGNIDADE NA AMOSTRA.....	41

5.14 ESTADIAMENTO PATOLÓGICO (pTNM) DOS CARCINOMAS.....	43
5.15 CORRELAÇÃO ENTRE A CITOLOGIA E O ANATOMOPATOLÓGICO.	44
5.16 RISCO DE MALIGNIDADE.....	48
5.17 MEDIDAS DE DESEMPENHO DA CITOLOGIA.....	50
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>65</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>67</b>
<b>9 ANEXOS.....</b>	<b>74</b>

# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1.1 DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE

Nódulos tireoidianos constituem uma situação clínica comum. Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de nódulos detectáveis à palpação cervical é de aproximadamente 5% em mulheres e 1% em homens que vivem em áreas suficientes de iodo ao redor do mundo. Por outro lado, o uso da ultrassonografia (US) da região cervical pode detectar nódulos tireoidianos em 19 a 68% dos indivíduos examinados de maneira aleatória (1). Esta diferença de prevalência se deve sobretudo ao diagnóstico incidental de nódulos geralmente pequenos e assintomáticos, em exames de imagem como tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada por emissão de positrons (PET-CT), além da ultrassonografia (US), solicitados por motivos muitas vezes não relacionados à tireoide (2).

Nódulos tireoidianos podem estar associados a hipotireoidismo, hipertireoidismo, compressão de estruturas cervicais adjacentes à tireoide, problemas cosméticos e têm um potencial risco de malignidade (3).

Na avaliação clínica de um nódulo tireoidiano, um aspecto fundamental reside na necessidade de se excluir câncer de tireoide (CT), que pode ocorrer em 7 a 15% dos nódulos, dependendo de idade, sexo, história prévia de exposição à radiação, história familiar de câncer de tireoide, dentre outros fatores (1). A adequada avaliação também reduz a necessidade de intervenção cirúrgica nos portadores de nódulos benignos, evitando tratamentos desnecessários e suas complicações e reduzindo custos para o sistema de saúde.

A linha de cuidado do paciente portador de nódulo tireoidiano inicia-se na consulta clínica com anamnese e exame físico, com ênfase na palpação da tireoide e linfonodos cervicais. Segue com exames laboratoriais e de imagem (1)(4)(5):

**1) Dosagem sérica da tireotrofina (TSH):** deve ser feita na avaliação inicial de todos os casos. Permite identificar doença nodular associada a eutireoidismo (situação mais frequente), hipotireoidismo e hipertireoidismo. Frente a um valor de TSH reduzido, é importante excluir nódulos hiperfuncionantes, que correspondem a menos de 5% do total de nódulos. Nódulos hiperfuncionantes raramente são malignos e, por este motivo, tem um manejo clínico diferente, dispensando a avaliação citológica.

**2) US cervical:** excelente método para detecção de nódulos tireoidianos, com sensibilidade de aproximadamente 95%, superior a outros métodos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RNM). Permite avaliação do tamanho do nódulo, sua composição e características. Avalia linfonodos suspeitos na região cervical, pode revelar compressão ou invasão de estruturas cervicais adjacentes. A US é utilizada para procedimentos diagnósticos (punção aspirativa por agulha fina guiada por US), terapêuticos (aspiração de cistos, injeção de etanol, terapia com laser) e monitoramento do crescimento do nódulo (5)(6). É acessível, não invasiva e custo-efetiva, constituindo-se em exame indispensável na avaliação de nódulo tireoidiano. A principal desvantagem é o fato de ser operador dependente e apresentar considerável variação entre examinadores (7).

Um laudo ultrassonográfico deve reportar: as características gerais do parênquima tireoidiano e o volume da glândula, a localização do nódulo, o tamanho do nódulo em 3 dimensões, as características ultrassonográficas do nódulo e avaliar os linfonodos cervicais (8).

Alguns achados à US são associados a maior risco de malignidade do nódulo como: nódulo sólido, hipoecogenicidade, hipoecogenicidade acentuada, margens irregulares ou microlobuladas, microcalcificações, diâmetro ântero-posterior maior que transversal, vascularização predominante ou exclusivamente central ao Doppler, linfonodos cervicais com características suspeitas. Por outro lado, nódulos puramente císticos e nódulos de aspecto “espongiforme” (definidos quando mais que 50% do volume do nódulo é composto por microcistos), raramente são malignos (risco menor que 2%) (2).

Apartir de 2009, investigadores e sociedades de especialistas passaram a propor algoritmos de estratificação de risco baseada na US, com o objetivo de identificar nódulos com maior risco de malignidade a serem selecionados para a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e também para seguimento clínico (9).

A *American Thyroid Association (ATA)*, *American Association of Clinical Endocrinologists*, *American College of Endocrinology*, and *Associazione Medici Endocrinologi (AACE/ACE/AME)*, *American College of Radiologists (ACR)* e *European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS)* elaboraram sistemas semelhantes, embora não idênticos, para classificar o nódulo de acordo com o aspecto ultrassonográfico, categorizando-os por risco de malignidade e definindo o tamanho a partir do qual estaria indicada ou não a PAAF (2)(7)(9)(1)(10). A Tabela 1

resume as cinco categorias de risco de malignidade pelas características da US de acordo com a ATA (11).

**Tabela 1.** Características ultrassonográficas, risco de malignidade e orientação para punção biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulos tireoidianos.

<b>Categoria de risco</b>	<b>Características ultrassonográficas</b>	<b>Risco de malignidade (%)</b>	<b>Considerar PAAF</b>
<b>Alta</b>	Margens irregulares, microcalcificações, diâmetro ântero-posterior maior que transversal, extensão extratireoidiana, extrusão para fora de borda calcificada	> 70-90	Tamanho $\geq$ 1 cm
<b>Intermediária</b>	Nódulo sólido hipoecóico (sem características de alto risco)	10-20	Tamanho $\geq$ 1 cm
<b>Baixa</b>	Nódulo sólido isoecóico ou hiperecóico, nódulo parcialmente cístico com área sólida excêntrica (sem características de alto risco)	5-10	Tamanho $\geq$ 1,5 cm
<b>Muito baixa</b>	Nódulo esponjiforme (sem características de alto risco)	< 3	Tamanho $\geq$ 2 cm ou observação clínica
<b>Benigna</b>	Cisto simples	< 1	PAAF desnecessária

Adaptado de Cohen RN, 2017 (11)

**3) Citologia:** a PAAF passou a ser amplamente utilizada a partir de 1952, o que resultou em uma redução de 25 a 50% no número de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico (3). É o método com maior acurácia e custo-efetividade para avaliação dos nódulos tireoidianos. Pode ser realizada guiada pela palpação (se a US confirma a presença de nódulo predominantemente sólido correspondendo ao nódulo palpado) ou guiada pela US, que apresenta menores índices de exames não diagnósticos e falso-negativos (1) (12). No Brasil e em vários países do mundo, os laudos de citologia de tireoide são reportados de acordo com o Sistema Bethesda (13). No entanto, alguns países utilizam sistemas classificatórios próprios como é o caso da Itália, Reino Unido, Japão e Austrália (14).

**4) Marcadores moleculares:** avanços no conhecimento da genética do CT e o desenvolvimento das técnicas de sequenciamento do DNA permitiram o

desenvolvimento de testes moleculares. Existem atualmente dois grupos de marcadores moleculares disponíveis para a prática clínica, os marcadores de expressão gênica e a pesquisa de mutações e rearranjos gênicos. A principal indicação é avaliar o risco de CT em nódulos com citologia indeterminada (Bethesda III e IV), levando a uma redução do número de tireoidectomias diagnósticas. Além disso, fornecem informações sobre prognóstico na avaliação pré-operatória, possibilitando melhor planejamento cirúrgico. No entanto, o custo elevado destes exames inviabiliza o uso rotineiro na maior parte dos serviços ao redor do mundo (2).

## 1.2 O SISTEMA BETHESDA

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (EUA), promoveu em 2007, uma conferência multidisciplinar, na cidade americana de Bethesda, que estabeleceu uma padronização da terminologia e dos aspectos morfológicos da citologia de tireoide. A classificação proposta, conhecida como Sistema Bethesda, possibilitou melhor comunicação entre citopatologistas, clínicos, radiologistas e cirurgiões, foi endossada pela ATA e adotada amplamente em várias regiões do mundo. Foram estabelecidas seis categorias citológicas diagnósticas distintas, cada qual com seu risco de malignidade estimado, sendo possível, assim, direcionar a conduta clínica a ser tomada frente a cada resultado citológico.

Em 2017 o Sistema foi revisado, incorporando avanços como os recentes *guidelines* de manejo clínico de nódulos tireoidianos, a introdução dos marcadores moleculares como complemento da citologia e a reclassificação do carcinoma papilífero variante folicular encapsulado para neoplasia de tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera (NIFPT) (15)(13).

As seis categorias citológicas iniciais foram mantidas:

### I. NÃO DIAGNÓSTICA OU MATERIAL INSATISFATÓRIO

Somente líquido cístico

Espécie paucicelular (menos que 6 agrupamentos de 10 células foliculares cada)

Outros (material hemorrágico, artefatos de coagulação, etc)

**II. BENIGNA**

Nódulo folicular benigno (incluindo nódulo adenomatoso, nódulo colóide, etc)

Tireoidite linfocitária (Hashimoto)

Tireoidite granulomatosa

Outros

**III. ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO OU LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO**

Casos que não se enquadram em benigno ou em neoplasia folicular.

**IV. NEOPLASIA FOLICULAR OU SUSPEITO PARA NEOPLASIA FOLICULAR**

Bócio adenomatoso

Carcinoma papilífero variante folicular

Adenoma folicular ou carcinoma folicular

Adenoma ou carcinoma de células de Hürthle

**V. SUSPEITO PARA MALIGNIDADE**

Suspeito para carcinoma papilífero

Suspeito para carcinoma medular

Suspeito para carcinoma metastático

Outros

**VI. MALIGNO**

Carcinoma papilífero

Carcinoma medular

Carcinoma pouco diferenciado

Carcinoma anaplásico

Carcinoma metastático

Outros

A categoria Bethesda II é a de maior valor preditivo negativo (96,3%) e as categorias V e VI as de maior valor preditivo positivo (75,2%, Bethesda V; 98,6% Bethesda VI). São consideradas indeterminadas as categorias Bethesda III, atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado, e Bethesda IV, neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular, cujo risco de malignidade é de 10% a 30% e 25% a 40%, respectivamente (2).

**Tabela 2.** Sistema Bethesda 2017: risco de malignidade e conduta clínica recomendada.

<b>Categoria diagnóstica</b>	<b>Risco de malignidade se NIFTP ≠ CT (%)</b>	<b>Risco de malignidade se NIFTP = CT (%)</b>	<b>Conduta usual</b>
<b>Não diagnóstica ou material insatisfatório</b>	5-10	5-10	Repetir PAAF guiada por US
<b>Benigno</b>	0-3	0-3	Seguimento clínico e ultrassonográfico
<b>Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado</b>	6-18	~ 10-30	Repetir PAAF, testes moleculares ou lobectomia
<b>Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular</b>	10-40	25-40	Testes moleculares ou lobectomia
<b>Suspeito para malignidade</b>	45-60	50-75	Tireoidectomia subtotal ou lobectomia
<b>Maligno</b>	94-96	97-99	Tireoidectomia subtotal ou lobectomia

Adaptado de Cibas ES, 2017 (13)

**Legenda:****NIFTP** = neoplasia de tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera**CT** = câncer de tireoide**PAAF** = punção biópsia aspirativa por agulha fina**US** = ultrassonografia

### 1.3 CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE TIREOIDE

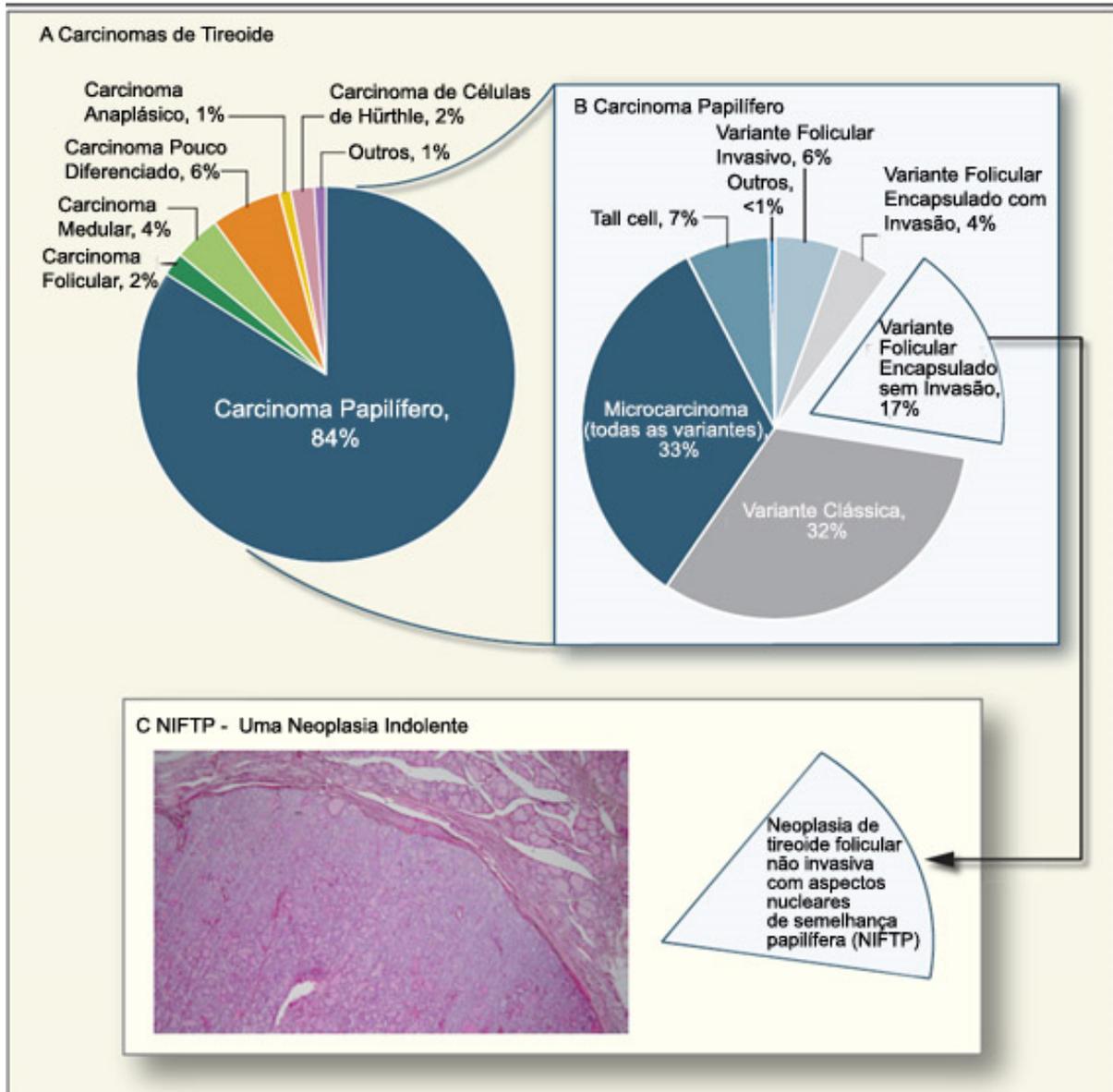
A tireoide é formada por dois tipos principais de células: o epitélio folicular e as células C, também chamadas de parafoliculares. Alterações nas células do epitélio folicular originam as duas principais formas de carcinoma diferenciado de tireoide (CDT): o carcinoma papilífero (CPT) e o carcinoma folicular (CFT). Os carcinomas pouco diferenciados e os carcinomas anaplásicos são também originários do epitélio folicular, porém mais raros e com evolução mais agressiva. O carcinoma medular de tireoide (CMT) origina-se das células C ou parafoliculares, apresentando comportamento biológico distinto (16).

O CPT representa a grande maioria, cerca de 85% dos carcinomas de tireoide, e na histopatologia caracteriza-se por alterações nucleares peculiares e pela formação de papilas, embora a presença destas nem sempre seja necessária para o diagnóstico (1). Possui mais de 10 variantes histológicas documentadas, cada qual sendo a

expressão fenotípica de mutações de genes específicos, sendo as mais comuns: variante clássica, folicular, oxifílica, células altas (*tall cell*), esclerosante difusa, colunares e claras (17). Geralmente tem evolução indolente e cerca de 80% dos pacientes são curados com o tratamento inicial. No entanto, cerca de 20% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância. As variantes com evolução mais agressivas são células altas (*tall cell*), colunares e *hobnail*.

A variante folicular do CPT (CPTVF) foi reconhecida na década de 70 como um tumor com arquitetura folicular, sem a formação de papilas, porém com alterações nucleares nas células foliculares típicas do CPT. Existem dois subtipos de CPTVF: infiltrativo ou não encapsulado e encapsulado (CPTVFE). Tem sido registrado um aumento de incidência do CPTVFE de 2 a 3 vezes nas últimas décadas, de modo que estes tumores tem representado cerca de 10 a 20% de todos os carcinomas de tireoide diagnosticados na Europa e nos EUA (18). Nesses tumores, o diagnóstico de câncer se baseia apenas nas alterações nucleares, uma interpretação sujeita a variação entre patologistas. Além disto, estudos recentes apontam um comportamento indolente do CPTVFE, com risco quase nulo de recorrência ou metástase. Em relação à genética destes tumores, vários grupos tem demonstrado mutações no *RAS* e no *PAX8/PPAR $\gamma$* , e ausência de *BRAF<sup>V600E</sup>*, o que os associa a tumores de padrão folicular como o adenoma folicular (AF) e CFT, sugerindo que o CPTVFE represente uma versão benigna ou um precursor da forma invasiva do CPTVF (1)(16)(19). Desta forma, a partir de 2016, o CPTVFE foi reclassificado e denominado neoplasia de tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera (NIFPT), representando uma classe distinta de tumores tireoidianos com evolução benigna. Estima-se que com esta mudança cerca de 45.000 pacientes por ano, ao redor do mundo, deixariam de ter o diagnóstico de câncer, reduzindo assim o impacto psicológico, os custos e sequelas advindos do tratamento de câncer (18).

Os CPT menores que 1 centímetro são chamados de microcarcinomas papilíferos (mCPT) de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Os mCPT podem estar presentes em percentual elevado da população geral (6 a 35%), dependendo da área geográfica, o que pode estar relacionado também com o detalhamento da análise anatomopatológica nas peças de tireoidectomia. Os mCPT podem ser diagnosticados incidentalmente em tireoidectomias por nódulos benignos.



Adaptado de Fagin JA, 2016 (16)

**Figura 1.** Espectro Patológico do Câncer de Tireoide.

Painel A: Incidência relativa dos principais tipos de câncer de tireoide nos Estados Unidos.

Painel B: Frequência relativa das variantes do carcinoma papilífero de tireoide.

Painel C: Carcinoma papilífero, variante folicular encapsulada sem invasão, que representa 17% de todos os carcinomas papilíferos e que foi recentemente reclassificada como NIFTP (neoplasia de tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera).

O CFT representa cerca de 2 a 5% dos CT, é a segunda neoplasia de tireoide mais frequente e tem maior incidência nas áreas de deficiência de iodo ou bócio endêmico. Possui comportamento mais agressivo que o CPT, com tendência a disseminação hematogênica para ossos, pulmões, fígado e cérebro. Na histologia, apresenta padrão de crescimento folicular, ausência de atipias nucleares do CPT e se diferencia do AF por apresentar invasão da cápsula e/ou invasão vascular. Possui

duas formas reconhecidas de acordo com o padrão de invasão: minimamente invasiva, tumores totalmente encapsulados com foco de invasão microscópica identificada na cápsula ou nos vasos sanguíneos, e amplamente invasiva, com invasão vascular extensa e/ou invasão extratireoidiana. A variante oxifílica ou carcinoma de células de Hürthe (CFTVCH) é composta por células de citoplasma eosinofílico e granular e costuma ter comportamento biológico mais agressivo que o CFT (1).

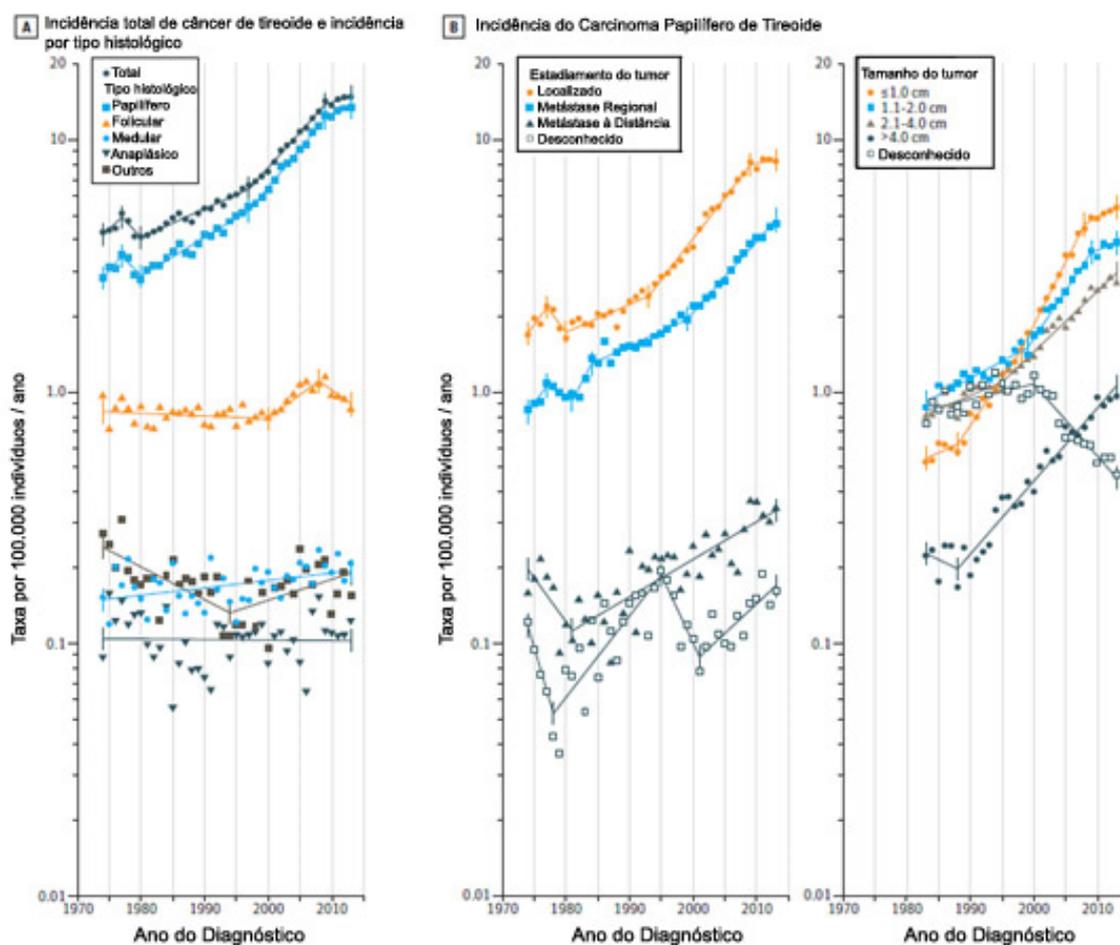
O carcinoma pouco diferenciado é agressivo, representa cerca de 6% dos casos de CT e tem taxa de sobrevida média de cerca de 3,2 anos. O carcinoma anaplásico é ainda menos frequente, cerca de 1% dos CT, e mais agressivo, com taxa de sobrevida média de cerca de 6 meses (16).

O CMT representa cerca de 3 a 5% dos carcinomas de tireoide, e difere dos CDT em três aspectos: a maioria secreta calcitonina, o marcador bioquímico desta neoplasia, muitos destes tumores apresentam um estroma amilóide característico e cerca de 20 a 25% ocorrem em associação com as síndromes Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) do Tipo 2A e 2B. O CMT está associado com mutações ativadoras no gene *RET*, sendo que a agressividade do CMT varia amplamente de acordo com a mutação encontrada (16).

## 1.4 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE TIREOIDE

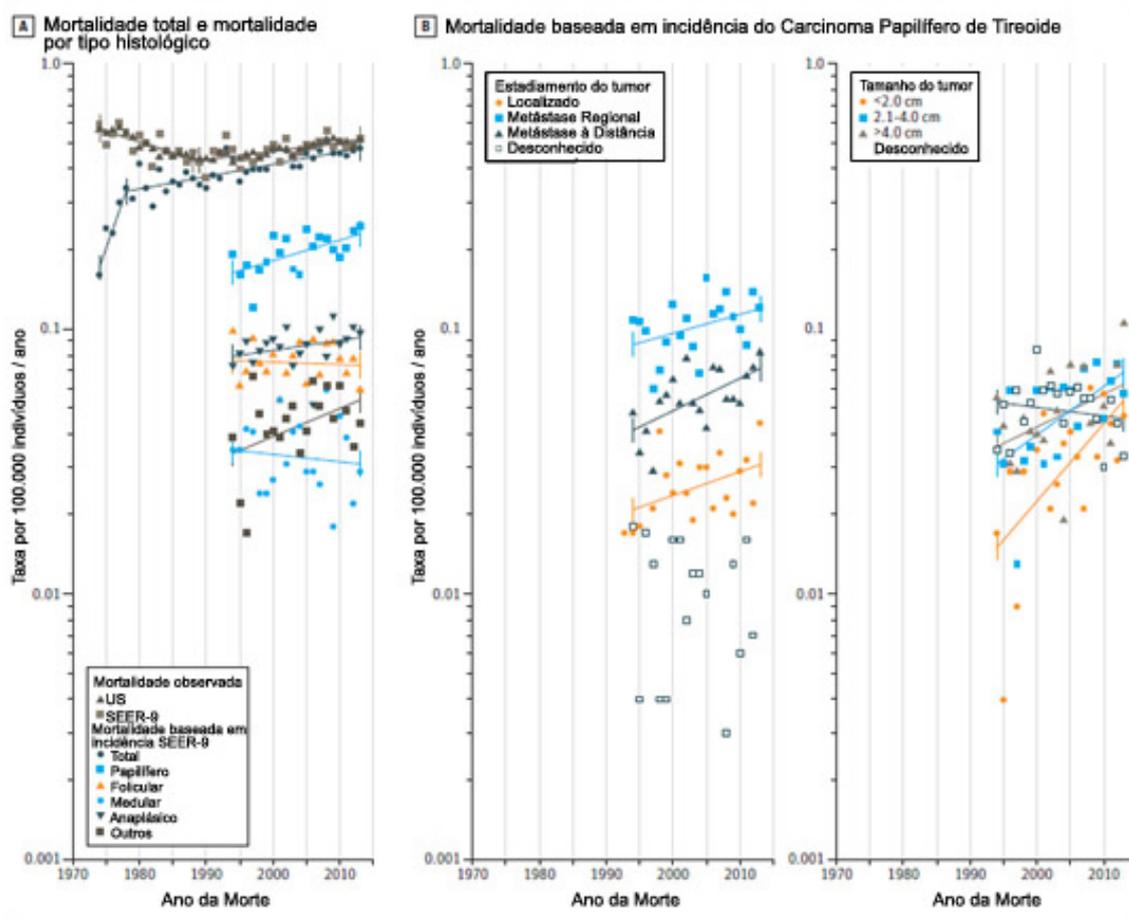
Dados epidemiológicos dos EUA mostram que houve um aumento na incidência do CT de 211% entre os anos de 1975 a 2013, sendo o CPT o principal responsável por este incremento (20) (21). Dados provenientes de outros continentes como Europa, Oceania, América do Sul e Ásia confirmam o aumento progressivo e generalizado do CT, sendo a Coreia a região geográfica onde são reportadas as maiores taxas de incidência (22). Alguns autores argumentam que o uso cada vez maior da US e outros métodos de imagem cervical seriam responsáveis por este fato, diagnosticando formas subclínicas, indolentes, tumores frequentemente menores que 1 centímetro, com pouco impacto na saúde geral do indivíduo e na mortalidade por CT na população. Recentemente, no entanto, um estudo americano questionou esta interpretação, ao demonstrar aumento de incidência e de mortalidade no subgrupo de CPT com estadiamento mais avançado (21). Haveria, então, mais de uma causa para

o aumento de incidência: a principal seria o diagnóstico excessivo de formas subclínicas, mas uma outra, menos intensa, seria um real aumento de incidência, possivelmente relacionado a exposição a fatores de risco ambientais. Destes, a exposição à radiação ionizante é o mais bem estabelecido, mas suspeita-se também de fatores relacionados à obesidade, tabagismo e exposição a substâncias químicas disruptoras do sistema endócrino (22)(23).



Adaptado de Lim H, 2017 (21)

**Figura 2.** Evolução anual das taxas de incidência por câncer de tireoide como um todo, por tipo histológico e por estadiamento ao diagnóstico na população americana, de 1974-2013

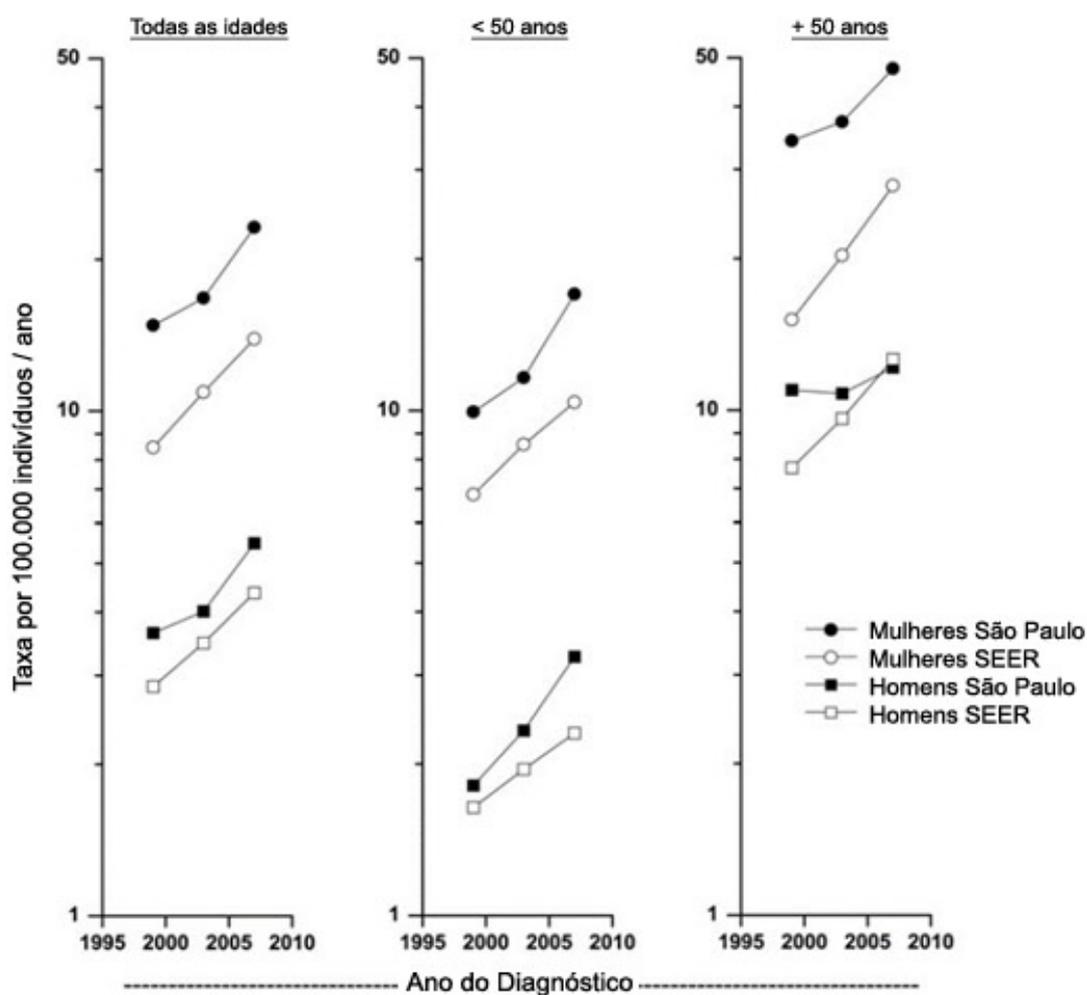


Adaptado de Lim H, 2017 (21)

**Figura 3.** Evolução anual das taxas de mortalidade por câncer de tireoide como um todo, por tipo histológico e por estadiamento ao diagnóstico na população americana, de 1974-2013.

No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam para o biênio 2018-2019, 1570 casos novos de CT no sexo masculino e 8040 no sexo feminino, com um risco estimado de 1,49 casos a cada 100 mil homens e 7,57 casos a cada 100 mil mulheres. Isto coloca o CT como a quinta causa de câncer em mulheres e a décima terceira em homens. Sem considerar os tumores de pele não melanomas, o CT na Região Sudeste é o décimo quarto mais frequente em homens e o quinto mais frequente em mulheres (24). Estudos epidemiológicos brasileiros mostram aumento de incidência de CT e redução de mortalidade. Estudo realizado na Grande Florianópolis mostrou aumento de incidência de 8,99 casos por 100.000 habitantes em 2000 para 20,90 casos em 2005 e taxa de mortalidade de 0,59 por 100.000 habitantes em 2000 com redução para 0,38 em 2005 (25). Outro estudo realizado na Grande São Paulo, com cerca de 11 milhões de habitantes e representando cerca de

6% da população brasileira, encontrou aumento de 14,8 casos por 100.000 habitantes em mulheres e 3,64 para homens nos anos de 1997-2000 para 23,11 e 5,49, respectivamente, nos anos de 2005-2008. Também neste estudo foi encontrado redução de mortalidade. Nos dois estudos brasileiros o CPT foi a histologia responsável pelo aumento na incidência (26).



Adaptado de Veiga LHS, 2013 (26)

**Figura 4.** Incidência de câncer de tireoide entre mulheres e homens em todas as idades, menor que 50 anos e maior que 50 anos em São Paulo, Brasil e no U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), 1997-2008.

## 1.5 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE

O estadiamento pós-operatório tem como objetivos: estimar o risco de mortalidade, determinar o risco de recorrência, avaliar a qualidade da cirurgia realizada, definir o tratamento inicial de forma individualizada, uniformizar a linguagem e facilitar a comunicação da equipe multidisciplinar envolvida no tratamento e acompanhamento dos pacientes (5).

**Tabela 3.** Classificação do *American Joint Committee on Cancer/Tumor Nodes Metastasis* para carcinoma diferenciado de tireoide / 8ª edição.

<b>(T) Tumor primário</b>	<b>(N) Metástases linfonodais</b>	<b>(M) Metástases distantes</b>
Tx- não pode ser avaliado	Nx- não pode ser avaliado	Mx- não pode ser avaliado
T0- sem evidência de tumor primário	N0a- um ou mais linfonodos com citologia ou histologia benigna	M0- metástase à distância ausente
T1a- tumor $\leq$ 1 cm, sem extensão extratireoidiana	N0b- sem evidência clínica ou radiológica de metástases linfonodais	M1- metástase à distância presente
T1b- tumor > 1 cm, mas $\leq$ 2 cm sem extensão extratireoidiana	N1a- metástases em linfonodos do nível VI ou VII (pré-traqueal, paratraqueal, pré-laríngeo ou mediastinal superior), unilaterais ou bilaterais.	
T2- tumor > 2cm, mas $\leq$ 4 cm, sem extensão extratireoidiana	N1b- metástases unilaterais, bilaterais ou contralaterais em linfonodos (nível I, II, III, IV ou V) ou retrofaríngeos.	
T3a- tumor > 4 cm limitado à tireoide		
T3b- tumor de qualquer tamanho com intensa invasão de músculos		
T4a- tumor de qualquer tamanho com intensa invasão de tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou nervo recorrente laríngeo		
T4b- tumor de qualquer tamanho com intensa invasão da fáscia pré-vertebral ou envolvendo carótida ou vasos mediastinais		

Adaptado de Tuttle RM, 2017 (27)

**Tabela 4.** Classificação do *American Joint Committee on Cancer/Tumor Nodes Metastasis* para carcinoma diferenciado de tireoide / 8ª edição.

Idade	Estadiamento	Descrição 8ª edição	Sobrevida em 10 anos
< 55 anos	I	Todos os pacientes sem metástases à distância, independente do tamanho do tumor, metástases linfonodais ou extensão extratireoidiana	98-100%
	II	Com metástases à distância	85-95%
≥ 55 anos	I	Tumor ≤ 4 cm, sem extensão extratireoidiana	98-100%
	II	Tumor > 4 cm, ou tumor de qualquer tamanho com metástases linfonodais centrais ou laterais ou extensão extratireoidiana para musculatura cervical	85-95%
	III	Tumor de qualquer tamanho com intensa invasão extratireoidiana para tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou nervo recorrente laríngeo	60-70%
	IV	Tumor de qualquer tamanho, qualquer metástase linfonodal, com intensa invasão extratireoidiana para a fáscia pré-vertebral, envolvendo grandes vasos ou com metástases à distância	< 50%

Adaptado de Tuttle RM, 2017 (27)

A *American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) Tumor Nodes Metastasis (TNM)* é uma classificação mundialmente utilizada para os tumores malignos e tem ampla abrangência das variáveis implicadas no prognóstico do CDT e carcinoma anaplásico, guardando uma correlação estreita com a evolução da doença. Esta é a forma de estadiamento atualmente recomendada para estimar o risco de sobrevida em 10 anos (1). Foi recentemente atualizada com a publicação da 8ª edição, que trouxe mudanças importantes, reclassificando um contingente grande de pacientes portadores de CDT para os estadios I e II, ou seja, baixo risco de morte por CT (27).

## 1.6 O SISTEMA DE SAÚDE NO BRASIL

O Sistema de Saúde brasileiro é pluralista tanto em termos institucionais quanto em fontes de financiamento e de modalidades de atenção à saúde. Essa pluralidade se expressa em quatro vias básicas de acesso da população aos serviços de saúde:

- 1) O Sistema Único de Saúde (SUS), de acesso universal, gratuito e financiado exclusivamente com recursos públicos (impostos e contribuições sociais);
- 2) O segmento de planos e seguros privados de saúde, de vinculação eletiva, financiado com recursos das famílias e/ou dos empregadores, composto por operadoras de planos médico-hospitalar ou planos exclusivamente odontológicos;
- 3) O segmento de atenção aos servidores públicos, civis e militares e seus dependentes, de acesso restrito a essa clientela, financiado com recursos públicos e dos próprios beneficiários, em geral atendidos na rede privada;
- 4) O segmento de provedores privados autônomos de saúde, de acesso direto mediante pagamento no ato.

O acesso aos serviços de saúde no Brasil melhorou consideravelmente nos últimos 30 anos, após a criação do SUS, mas ainda existe desigualdade socioeconômica no acesso à assistência médica (28). Um problema fundamental é o baixo investimento de recursos financeiros públicos para que o país possa ter, efetivamente, um sistema de cobertura universal e atendimento integral. Verifica-se, por um lado, o subfinanciamento da saúde pública e, por outro, e o excesso de incentivos governamentais para o mercado privado de saúde (29).

## **1.7 O DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE DE FRANCA – DRS VIII**

Este estudo coletou dados de uma amostra da população residente na região nordeste do estado de São Paulo, correspondendo ao Departamento Regional de Saúde de Franca – DRS VIII, de acordo com a atual divisão administrativa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. O DRS VIII está localizado no Nordeste do Estado de São Paulo, com uma área de 9.474,53 km<sup>2</sup>, e densidade demográfica de 68,59 hab/km<sup>2</sup>, faz limite com o Estado de Minas Gerais e com os DRSs de Ribeirão Preto e Barretos. Está dividido em três Regiões de Saúde: Alta Anhanguera (146,942 habitantes), Alta Mogiana (116,616 habitantes) e Três Colinas (386.704 habitantes) totalizando uma população de 649.607 habitantes de acordo com o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2010, conforme mostra a Figura 5 e a Tabela 5.

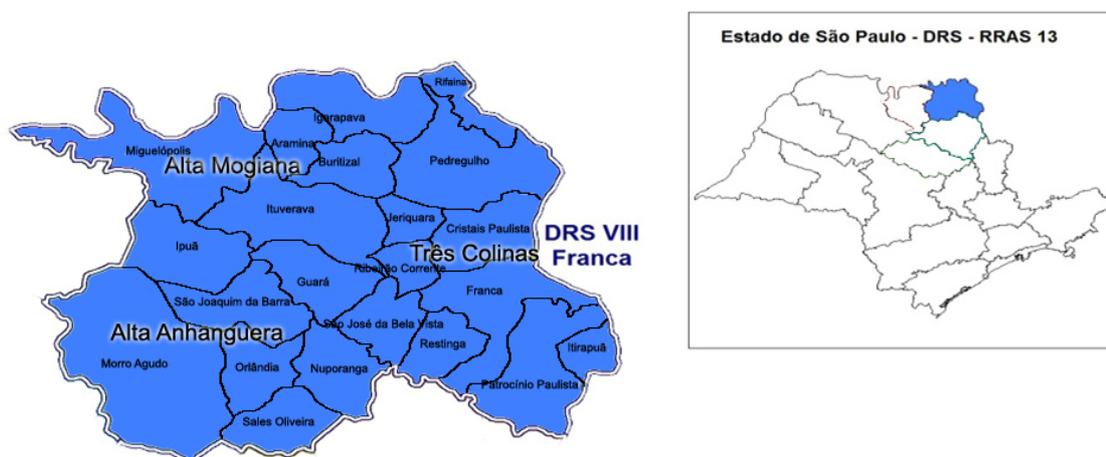
A Região de Saúde Alta Anhanguera é composta por 6 municípios: Ipuã, Morro Agudo, Nuporanga, Orlandia, Sales Oliveira e São Joaquim da Barra.

A Região de Saúde Alta Mogiana é composta por 6 municípios: Aramina, Buritizal, Guará, Igarapava, Ituverava e Miguelópolis.

A Região de Saúde Três Colinas é composta por 10 municípios: Cristais Paulista, Franca, Itirapuã, Jeriquara, Patrocínio Paulista, Pedregulho, Restinga, Ribeirão Corrente, Rifaina e São José da Bela Vista.

O município de Franca abriga aproximadamente 52% da população regional, os demais são municípios de pequeno porte, sendo 11 com população entre 10 a 49 mil habitantes e 10 com população menor que 10 mil habitantes. Dentre esses municípios, o maior de cada região de saúde, em termos populacionais, constitui-se em município polo para os demais da respectiva região, sendo Franca para os municípios da Região de Saúde Três Colinas, São Joaquim da Barra para os municípios da Alta Anhanguera e Ituverava para os municípios da Alta Mogiana.

Em relação à taxa de urbanização, 95% da população da área de abrangência do DRS VIII vive em situação urbana, sendo 99% atendida por abastecimento de água tratada, 98,7% por esgoto sanitário, e 99,5% por coleta de lixo, desde o ano 2000 (30).



**Figura 5.** Localização do Departamento Regional de Saúde de Franca - DRS VIII no Estado de São Paulo e mapa dos 22 municípios com as Regiões de Saúde.

No que diz respeito ao tema deste estudo, a linha de cuidado de nódulo tireoidiano, a rede SUS do DRS VIII conta na Atenção Básica com 34 Unidades Básicas de Saúde e 59 Unidades Saúde da Família. Na Atenção de Média Complexidade ambulatorial com o Núcleo de Gestão Assistencial (NGA) de São Joaquim da Barra; o Ambulatório Médico de Especialidades (AME) de Ituverava; o NGA-16, AME e Casa do Diabético em Franca. Na rede hospitalar de Média Complexidade a Santa Casa de São Joaquim da Barra, Santa Casa de Ituverava e Santa Casa de Franca. A Casa do Diabético tem um protocolo de encaminhamento para Nódulos de Tireoide e Bócio Nodular (Anexo 1).

Em relação à Saúde Suplementar (SS), ou saúde paga pelo cidadão, em dezembro de 2014, 35,7% da população residente no DRS VIII tinha um plano de saúde e 64,3% era usuária do SUS, como mostra a Tabela 5.

Em relação à demografia médica do DRS VIII, dados de 2016 registraram 1.136 médicos atuando na região, com uma relação de 1,63 médicos por 1.000 habitantes (população em 2016: 696.600 habitantes), sendo 44,6% generalistas e 55,4% especialistas. O número de médicos de especialidades relacionadas com doença nodular tireoidiana foi: Cirurgia de Cabeça e Pescoço, 5; Clínica Médica, 64; Endocrinologia e Metabologia, 8; Medicina Nuclear, 2; Otorrinolaringologia, 23; Patologia, 5; Radiologia e Diagnóstico por Imagem, 26 (31).

**Tabela 5.** População dos 22 municípios do Departamento Regional de Saúde de Franca - DRS VIII (IBGE, 2010) e população de usuários da Saúde Suplementar em cada município em dezembro de 2014.

<b>MUNICÍPIOS DRS VIII</b>	<b>POPULAÇÃO 2010</b>	<b>USUÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR DEZEMBRO 2014</b>
<b>Franca</b>	318.640	119.160
<b>Aramina</b>	5.152	1.191
<b>Buritizal</b>	4.053	1.665
<b>Cristais Paulista</b>	7.588	1.574
<b>Guará</b>	19.858	7.198
<b>Igarapava</b>	27.952	7.036
<b>Ipuã</b>	14.148	4.835
<b>Itirapuã</b>	5.914	932
<b>Ituverava</b>	38.695	13.471
<b>Jeriquara</b>	3.160	534
<b>Miguelópolis</b>	20.451	4.670
<b>Morro Agudo</b>	29.116	9.555
<b>Nuporanga</b>	6.817	2.534
<b>Orlândia</b>	39.781	21.138
<b>Patrocínio Paulista</b>	13.000	2.798
<b>Pedregulho</b>	15.700	3.684
<b>Restinga</b>	6.587	1.297
<b>Ribeirão Corrente</b>	4.273	486
<b>Rifaina</b>	3.436	821
<b>Sales Oliveira</b>	10.568	4.409
<b>São Joaquim da Barra</b>	46.512	21.663
<b>São José da Bela Vista</b>	8.406	1.352
<b>Total</b>	<b>649.807</b>	<b>232.003</b>

Fontes: <https://cidades.ibge.gov.br> (32) e [www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br) (33)

## **2 OBJETIVOS**

---

O presente estudo tem como objetivos:

1. Quantificar o número de citologias de tireoide realizadas nos laboratórios de patologia do município de Franca, no ano de 2014.
2. Analisar os resultados das citologias de tireoide quanto ao sistema classificatório de Bethesda e quantificar os resultados pertencentes a cada categoria (I, II, III, IV, V e VI).
3. Quantificar as tireoidectomias realizadas no grupo de pacientes estudado e associar os diagnósticos anatomopatológicos dos nódulos tireoidianos nas peças de tireoidectomia com os diagnósticos citológicos dos mesmos nódulos na classificação Bethesda.
4. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da citologia de tireoide.
5. Calcular a prevalência do câncer de tireoide na amostra estudada.
6. Realizar uma análise crítica do gerenciamento da doença nodular tireoidiana na população estudada de acordo com o tipo de assistência à saúde.
7. Calcular o tempo entre a citologia e a cirurgia e verificar diferenças de acordo com o tipo de assistência à saúde.
8. Contribuir com dados epidemiológicos úteis no planejamento de saúde coletiva.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

---

### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo do tipo transversal retrospectivo.

### **3.2 POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO**

Foram coletados dados de pacientes, sem restrição de etnia, gênero, idade ou grau de instrução, atendidos na rede de saúde do município de Franca, com bócio nodular ou multinodular que, no processo diagnóstico, foram submetidos à PAAF de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2014, e resultados de anatomopatológico das tireoidectomias realizadas neste grupo de pacientes.

### **3.3 COLETA DE DADOS**

Os dados foram coletados a partir dos registros e laudos dos pacientes nos três laboratórios de patologia do município de Franca, responsáveis por uma ampla cobertura de exames citopatológicos e histológicos realizados no município, na DRS VIII e em municípios vizinhos fora da DRS VIII, envolvendo pacientes assistidos pelo SUS, pela SS e pacientes particulares (Part).

- 1) Laboratório de Patologia da Santa Casa de Franca, responsável pelo atendimento de pacientes SUS e usuários da SS.
- 2) Patologia Soares S/C Ltda., responsável pelo atendimento de usuários da SS e Part.
- 3) Laboratório de Patologia Dra Maria Heloísa Rached, responsável pelo atendimento de pacientes SUS, usuários da SS e Part.

No ano de 2014 os laudos dos exames analisados foram feitos exclusivamente por apenas dois médicos patologistas, que atuavam simultaneamente nos três laboratórios mencionados, e têm a mesma formação médica.

A busca pelos dados coletados foi feita de maneira diferente em cada um dos laboratórios:

- 1) Laboratório de Patologia da Santa Casa de Franca: busca no Sistema Tasy.
- 2) Patologia Soares S/C Ltda.: busca no livro de registro de entrada de material no laboratório e no Sistema Patho Control.

3) Laboratório de Patologia Dra Maria Heloísa Rached: busca no livro de registro de entrada de material de citologia, livro de laudos de citologia e no Sistema Patho Control.

### 3.4 BANCO DE DADOS

Optou-se pela utilização do RedCAP™ (Research Electronic Data Capture), uma ferramenta facilitadora para construção de formulários eletrônicos e bancos de dados, desenvolvida para pesquisa pela Universidade de Vanderbilt em 2004. As principais características do RedCAP™ são: ser baseado na Web, poder ser utilizado por várias plataformas, com segurança da informação, controle de usuários, controle de qualidade na inserção de dados e possibilidade de acesso por todo tipo de dispositivo eletrônico; customizável, com possibilidade de construção de vários tipos de questionários; facilidade na exportação dos dados para programas estatísticos; ter um time de suporte na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).

Foi criado na plataforma RedCAP um banco de banco de dados, com o nome de NÓDULOS TIREOIDIANOS FRANCA-SP, contendo um questionário para coleta dos dados da pesquisa.

O questionário contém três instrumentos de coleta de dados:

- 1) Identificação: número de registro no banco de dados, nome, data de nascimento, sexo e procedência;
- 2) Citologia: data da citologia, idade, laboratório de patologia, técnica de PAAF utilizada, localização do nódulo, tamanho do nódulo e resultado da citologia. Como muitos pacientes apresentam mais de um nódulo, criou-se campos para registro de dados de até 5 nódulos distintos. Como frequentemente é necessário repetir a PAAF, criou-se campos para registro de até 4 punções distintas.
- 3) Cirurgia: data, laboratório de patologia, tipo de cirurgia, dados do exame de congelação, tamanho do nódulo, localização, diagnóstico anatomopatológico do nódulo, características do nódulo, presença de paratireoide na peça cirúrgica, linfonodos retirados (número total de linfonodos retirados, número de linfonodos positivos, tamanho), esvaziamento cervical e estadiamento patológico.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística das variáveis contínuas foi utilizado média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e máximo.

Para comparação do tamanho dos nódulos foi utilizado o Teste Exato do  $X^2$ , Teste *post hoc* de Bonferroni e Método de Análise de Variância (ANOVA). Para análise da distribuição das citologias, o Teste Exato do  $X^2$  e o teste para duas proporções com correção de Bonferroni. Para comparação do tempo entre a citologia e a cirurgia e o tamanho dos nódulos operados foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para análise do percentual de malignidade em cada categoria Bethesda foi usado o teste para comparação de duas proporções.

O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

Para análise do desempenho da citologia foi calculada a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa. O cálculo do valor preditivo positivo e negativo foi feito para várias prevalências de CT na população, inclusive para a prevalência encontrada na amostra deste estudo, utilizando o Teorema de Bayes.

## **4 ASPECTOS ÉTICOS**

---

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca em 30 de agosto de 2016 e aprovado em 16 de setembro de 2016 (número do parecer: 1.731.262), com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 59 358416.2.0000.5438.

Foi solicitado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE para a realização deste projeto, tendo em vista que o mesmo se utilizou de análise retrospectiva de resultados de exames de patologia (Anexo 2).

## **5 RESULTADOS**

---

## 5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram coletados dados de 597 pacientes submetidos a PAAF de tireoide de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2014, sendo 536 do sexo feminino (89,8%) e 61 (10,2%) do sexo masculino.

A idade média dos pacientes foi 52,5 anos ( $52,5 \pm 15,6$ ), mediana 53 anos (13 – 89). Os pacientes do sexo feminino apresentavam idade média de 52,2 anos ( $52,2 \pm 15,3$ ) e os do sexo masculino 55,6 anos ( $55,6 \pm 18$ ).

## 5.2 PROCEDÊNCIA

Considerando a população dos 22 municípios que compõem a DRS VIII, 392 (65,6%) pacientes residiam em Franca, 9 (1,5%) em São José da Bela Vista e 8 (1,3%) em Patrocínio Paulista. O percentual da população de cada município avaliado no estudo variou 0,01 a 0,12% e 7 dos 22 municípios não tiveram representação na amostra. Não foi possível identificar a procedência em 158 pacientes (26,5%) e 4 pacientes (0,7%) residiam em outros municípios fora da DRS VIII, como mostra a Tabela 6.

## 5.3 TIPO DE ASSISTÊNCIA DA PAAF

Dos 597 pacientes, 229 (38,3%) realizaram a PAAF utilizando o SUS, 312 (52,3%) a SS e 56 (9,4%) foram exames particulares (Part).

Na Tabela 7 encontra-se o número de PAAF realizadas nos diferentes serviços de patologia de acordo com o tipo de assistência. O Laboratório de Patologia Soares avaliou 256 pacientes, 80,8% dos quais da SS, O Laboratório de Patologia da Santa Casa de Franca avaliou 203 pacientes sendo 90,6% deles do SUS, e o Laboratório Maria Heloísa Rached avaliou 138 pacientes, 62,4% dos quais da SS. Dois médicos patologistas foram os responsáveis pelos laudos dos exames nos três serviços, ambos com a mesma formação médica.

**Tabela 6.** Procedência dos pacientes estudados e percentual da população avaliada por município.

PROCEDÊNCIA	PACIENTES n	PERCENTUAL DO TOTAL	POPULAÇÃO 2010	PERCENTUAL DA POPULAÇÃO AVALIADA POR MUNICÍPIO
Franca	392	65,6	318.640	0,12
Rifaina	4	0,7	3.436	0,12
São José da Bela Vista	9	1,5	8.406	0,11
Patrocínio Paulista	8	1,4	13.000	0,06
Itirapuã	3	0,5	5.914	0,05
Ribeirão Corrente	2	0,3	4.273	0,05
Restinga	3	0,5	6.587	0,05
Nuporanga	3	0,5	6.817	0,04
Buritizal	1	0,2	4.053	0,02
Cristais Paulista	1	0,2	7.588	0,01
Pedregulho	2	0,3	15.700	0,01
Guará	2	0,3	19.858	0,01
Sales Oliveira	1	0,2	10.568	0,01
Igarapava	2	0,3	27.952	0,01
Ituverava	2	0,3	38.695	0,01
Aramina	0	0	5.152	0
Ipuã	0	0	14.148	0
Jeriquara	0	0	3.160	0
Miguelópolis	0	0	20.451	0
Morro Agudo	0	0	29.116	0
Orlândia	0	0	39.781	0
São Joaquim da Barra	0	0	46.512	0
Outros + Desconhecida	162	27,2	0	0
<b>Total</b>	<b>597</b>	<b>100</b>	<b>649.807</b>	

Fonte: <https://cidades.ibge.gov.br> (32)**Tabela 7.** Número de PAAF realizadas nos diferentes serviços de patologia de acordo com o tipo de assistência.

	SUS n (%)	SS n (%)	Part n (%)	Total n (%)
Laboratório de Patologia Soares	0 (0)	207 (80,8)	49 (19,2)	256 (100)
Laboratório de Patologia da Santa Casa	184 (90,6)	19 (9,4)	0 (0)	203 (100)
Laboratório de Patologia MH Rached	45 (32,6)	86 (62,4)	7 (5)	138 (100)
<b>Total</b>	<b>229 (38,3)</b>	<b>312 (52,3)</b>	<b>56 (9,4)</b>	<b>597 (100)</b>

**Legenda:**

PAAF = punção biópsia aspirativa por agulha fina

SUS = Sistema Único de Saúde

SS = Saúde Suplementar

Part = particulares

## 5.4 TÉCNICA DA PAAF

Dos 597 pacientes avaliados, 538 (90,1%) foram submetidos a PAAF guiada por US, 46 (7,7%) guiada pela palpação e em 13 pacientes (2,2%), não foi possível identificar a técnica da PAAF.

O percentual de pacientes submetidos a PAAF guiada por US foi: 75,1% no grupo do SUS, 99,4% na SS e 100% nos Part. O percentual de pacientes submetidos a PAAF guiada pela palpação foi: 19,7% no grupo do SUS e 0,3% na SS. Não foi registrada a técnica utilizada em 5,2% dos pacientes do SUS e 0,3% da SS (Tabela 8).

**Tabela 8.** Tipo de técnica utilizada para a realização da PAAF.

Técnica da PAAF	SUS n (%)	SS n (%)	Part n (%)
Guiada pela US	172 (75,1)	310 (99,4)	56 (100)
Guiada pela palpação	45 (19,7)	1 (0,3)	0 (0)
Técnica desconhecida	12 (5,2)	1 (0,3)	0 (0)
<b>Total</b>	<b>229 (100)</b>	<b>312(100)</b>	<b>56 (100)</b>

**Legenda:**

**PAAF** = punção biópsia aspirativa por agulha fina

**SUS** = Sistema Único de Saúde

**SS** = Saúde Suplementar

**Part** = particulares

**US** = ultrassonografia

## 5.5 NÚMERO DE NÓDULOS AVALIADOS

Dos 597 pacientes, 442 (74%) tiveram apenas um nódulo avaliado pela PAAF e 155 (26%) tiveram mais de um nódulo avaliado, o que resultou em 803 resultados citológicos. Desta casuística, 147 nódulos foram repuncionados (122 nódulos foram submetidos a 2 punções, 21 deles a 3 punções e 4 a 4 punções).

## 5.6 LOCALIZAÇÃO E TAMANHO DOS NÓDULOS PUNÇIONADOS

A localização dos 803 nódulos avaliados encontra-se na Tabela 9.

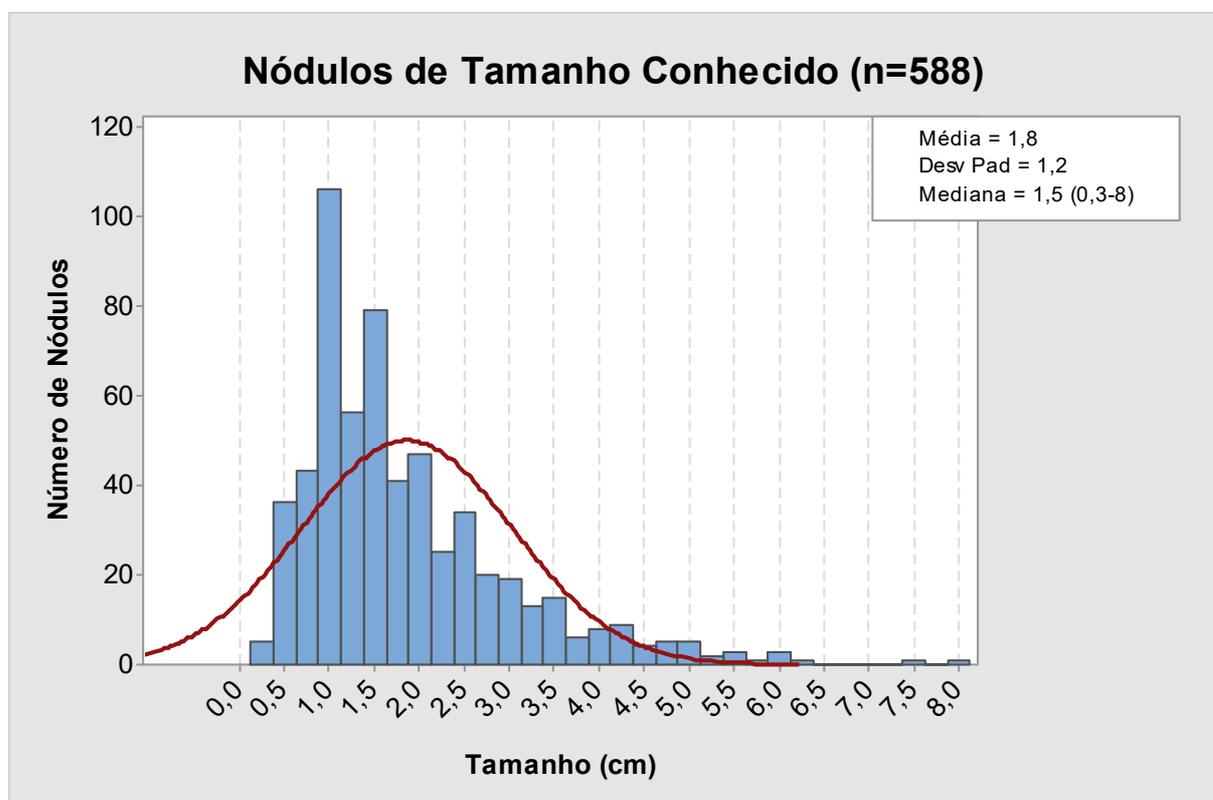
**Tabela 9.** Local da glândula tireoide onde foram realizadas as PAAF.

Localização	n (%)
Lobo Direito	402 (50)
Lobo Esquerdo	347 (43,2)
Istmo	47 (5,9)
Desconhecido	7 (0,9)
<b>Total</b>	<b>803 (100)</b>

**Legenda:**

PAAF = punção biópsia aspirativa por agulha fina

Não foi possível obter registro do tamanho do nódulo em 215 (26,7%) dos 803 nódulos avaliados. Dos 588 nódulos com tamanho conhecido, o tamanho médio foi 1,8 cm ( $1,8 \pm 1,2$ ), a mediana 1,5 cm (0,3 – 8), 111 (18,9%) foram menores que 1 cm e 477 (81,1%) maiores ou igual a 1 cm (Figura 6).



**Figura 6.** Distribuição dos nódulos punçionados quanto ao tamanho.

Quando comparados por tipo de assistência à saúde, houve diferença significativa quanto ao percentual de nódulos de tamanho conhecido, que foi significativamente inferior no SUS em relação aos percentuais de SS e Part (27,3% < 92,6% e 98,6%), com  $p < 0,01$ . Houve diferença significativa quanto ao tamanho médio dos nódulos avaliados, que foi significativamente superior no SUS quando comparado à SS, com  $p = 0,05$ . O tamanho médio dos nódulos avaliados Part foi intermediário e não diferiu do SUS e SS. Quanto ao percentual de nódulos avaliados menores que 1 cm, não houve diferença entre os grupos, com  $p = 0,46$  (Tabela 10).

**Tabela 10.** Características de tamanho dos nódulos avaliados pela PAAF por tipo de assistência.

	SUS n (%)	SS n (%)	Part n (%)	<i>p</i>
<b>Tamanho desconhecido</b>	178 (72,6)	36 (7,4)	1 (1,4)	< 0,001
<b>Tamanho conhecido</b>	67 (27,4)	450 (92,6)	71 (98,6)	
<b>X ± SD</b>	2,1 ± 1,2	1,8 ± 1,1	2,0 ± 1,2	0,05
<b>&lt; 1 cm</b>	9 (13,4)	89 (19,8)	13 (18,3)	0,46

**Legenda:**

**PAAF** = punção biópsia aspirativa por agulha fina

**SUS** = Sistema Único de Saúde

**SS** = Saúde Suplementar

**Part** = particulares

**X** = média

**SD** = desvio padrão

## 5.7 RESULTADOS DA PAAF

A Tabela 11 mostra a distribuição dos resultados da citologia nos subgrupos SUS ( $n = 245$ ), SS ( $n = 486$ ), Part ( $n = 72$ ) e na amostra total de nódulos avaliados ( $n = 803$ ).

Pelo teste do  $X^2$  foi encontrado diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre as distribuições percentuais de citologia conforme o tipo de assistência. Para detectar onde estavam as diferenças foi aplicado o teste para duas proporções com correção de Bonferroni para múltiplas comparações e foi detectado que nas citologias Bethesda I o percentual do SUS foi significativamente superior aos percentuais de SS e Part (36,7% > 8,4% e 5,6%), com  $p < 0,05$ . Nas citologias Bethesda II o percentual do SUS foi significativamente inferior aos percentuais da SS e Part (45,3% < 65,2% e 65,3%),

com  $p < 0,05$ . Nas citologias Bethesda IV o percentual do SUS foi significativamente inferior ao percentual de Part (1,6% < 9,7%), com  $p < 0,05$ .

**Tabela 11.** Distribuição dos resultados da citologia dos nódulos tireoidianos por tipo de assistência à saúde.

CITOLOGIA	SUS n (%)	SS n (%)	Part n (%)	AMOSTRA GERAL n (%)
Bethesda I	90 (36,7)	41 (8,4)	4 (5,6)	135 (16,8)
Bethesda II	111 (45,3)	317 (65,2)	47 (65,2)	475 (59,2)
Bethesda III-AUS	20 (8,3)	48 (9,9)	7 (9,7)	75 (9,3)
Bethesda III-FLUS	14 (5,7)	16 (3,3)	2 (2,8)	32 (4)
Bethesda IV	4 (1,6)	21 (4,3)	7 (9,7)	32 (4)
Bethesda V	2 (0,8)	17 (3,5)	1 (1,4)	20 (2,5)
Bethesda VI	4 (1,6)	26 (5,4)	4 (5,6)	34 (4,2)
<b>Total</b>	<b>245 (100)</b>	<b>486 (100)</b>	<b>72 (100)</b>	<b>803 (100)</b>

**Legenda:**

**SUS** = Sistema Único de Saúde

**SS** = Saúde Suplementar

**Part** = particulares

**AUS** = Atipia de Significado Indeterminado

**FLUS** = Lesão Folicular de Significado Indeterminado

A Tabela 12 mostra a distribuição das citologias não diagnósticas de acordo com o tipo de assistência à saúde e técnica de PAAF utilizada para a coleta do material. Nota-se que o maior número de resultados Bethesda I ocorreu no SUS e na PAAF guiada por US.

**Tabela 12.** Distribuição das citologias Bethesda I de acordo com o tipo de assistência à saúde e técnica de PAAF utilizada para a coleta do material.

Técnica da PAAF	SUS n (%)	SS n (%)	Part n (%)
Guiada pelo US	66 (73,4)	40 (97,5)	4 (100)
Guiada pela palpação	14 (15,5)	0 (0)	0 (0)
Técnica desconhecida	10 (11,1)	1 (2,5)	0 (0)
<b>Total</b>	<b>90 (100)</b>	<b>41(100)</b>	<b>4 (100)</b>

**Legenda:**

**PAAF** = punção biópsia aspirativa por agulha fina

**SUS** = Sistema Único de Saúde

**SS** = Saúde Suplementar

**Part** = particulares

**US** = ultrassonografia

Analisando de outro modo, a PAAF guiada por US resultou em citologias não diagnósticas ou Bethesda I em: 38,3% (66/172) no SUS, 12,9% (40/310) na SS e 7,1% (4/56) no Part.

## 5.8 REPUNÇÕES

Dos 597 pacientes, 102 (17%) foram submetidos a uma segunda PAAF e 122 nódulos foram repuncionados. Foram excluídos da análise da repunção 23 nódulos nos quais não houve correlação da localização ou tamanho do nódulo entre a primeira e a segunda PAAF. Sendo assim, foi possível correlacionar 99 nódulos repuncionados, cuja citologia inicial foi: Bethesda I em 54 (54,4%), Bethesda II em 19 (19,2%), Bethesda III em 24 (24,3%) e Bethesda IV em 2 (2%). Em 48 (48,5%) de 99 nódulos a repunção resultou em mudança do diagnóstico citológico inicial, como mostra a Tabela 13. As Figuras 7, 8, 9 e 10 mostram os desfechos dos 99 nódulos repuncionados.

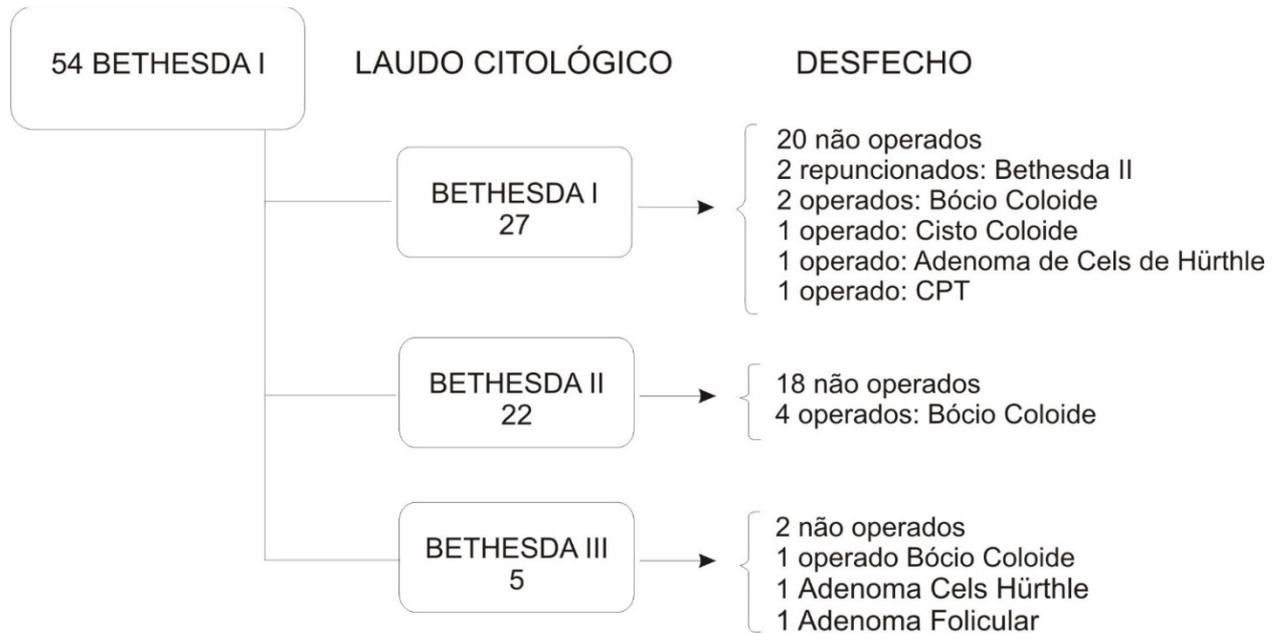
**Tabela 13.** Distribuição dos resultados das repunções de acordo com o Sistema Bethesda.

PAAF inicial	Repunção						Total n (%)
	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	V n (%)	VI n (%)	
I	27 (50)	22 (40,8)	5 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	54 (100)
II	0 (0)	18 (94,8)	1 (5,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19 (100)
III	5 (20,8)	12 (50,1)	5 (20,8)	0 (0)	0 (0)	2 (8,3)	24 (100)
IV	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (100)

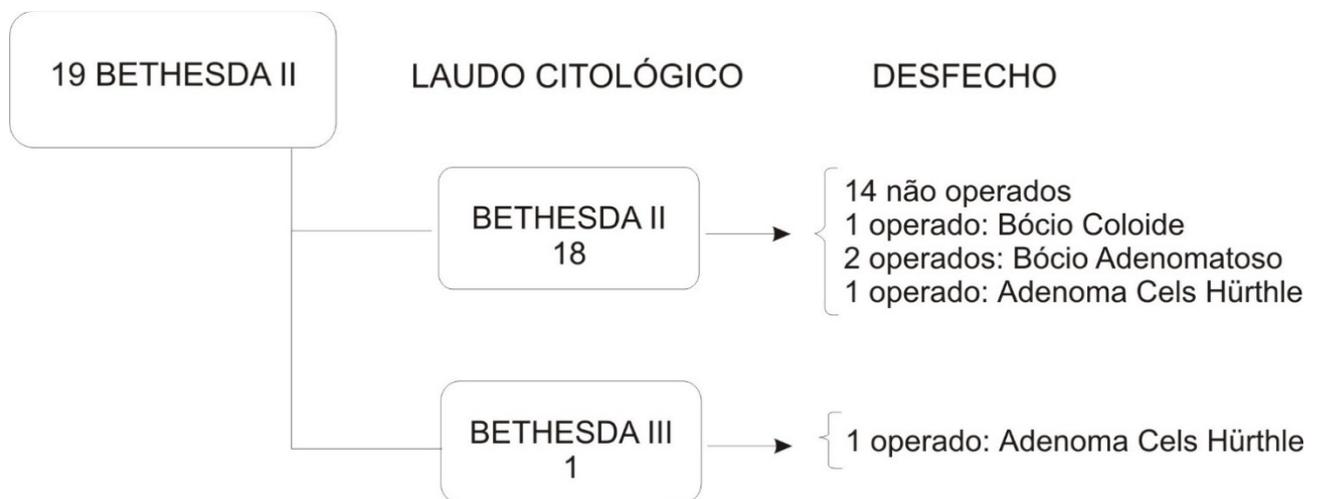
Legenda:

PAAF = punção biópsia aspirativa por agulha fina

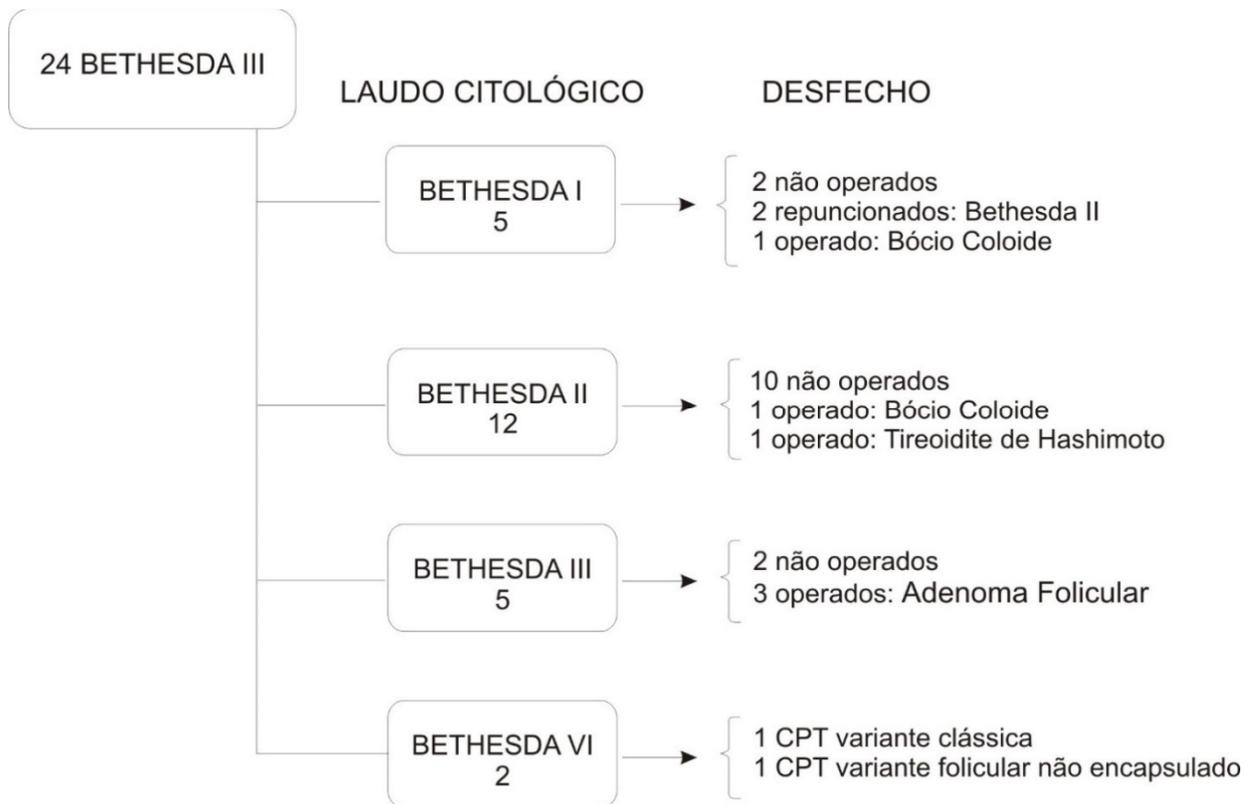
I, II, III, IV, V e VI = categorias citológicas do Sistema Bethesda



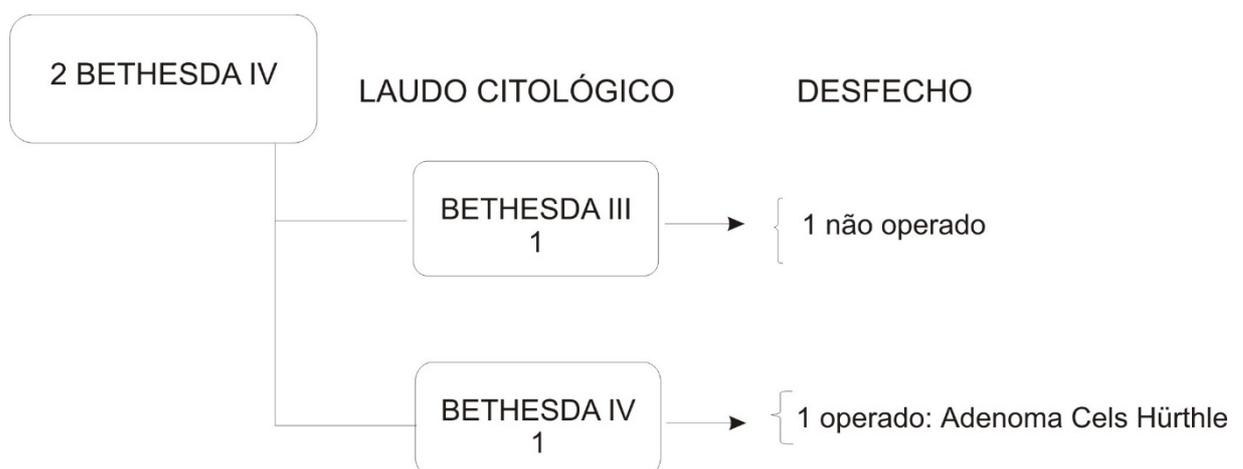
**Figura 7.** Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda I, submetidos a repunção.



**Figura 8.** Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda II, submetidos a repunção.



**Figura 9.** Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda III, submetidos a repunção.



**Figura 10.** Desfecho dos pacientes inicialmente Bethesda IV, submetidos a repunção.

## 5.9 CIRURGIA

Dos 597 pacientes avaliados em 2014, 125 (20,9%) foram operados. Dois pacientes realizaram 2 cirurgias, lobectomia total inicialmente, com diagnóstico anatomopatológico de CFT minimamente invasivo, seguidas de complementação da tireoidectomia. Sendo assim, o número total de cirurgias foi 127, das quais 79 (62,1%) foram tireoidectomias totais e 36 (28,4%) lobectomias. Em 7 pacientes (5,5%) o tecido tireoidiano removido não foi identificado pelo cirurgião. A Tabela 14 mostra a frequência dos tipos de tireoidectomias realizados.

**Tabela 14.** Tipos de tireoidectomias realizadas.

Tipo de cirurgia	n (%)
Tireoidectomia total	79 (62,1)
Lobectomia total D	19 (15)
Lobectomia total E	17 (13,4)
Tireoidectomia parcial D	3 (2,4)
Tireoidectomia parcial E	2 (1,6)
Não especificado	7 (5,5)
Total	127 (100)

**Legenda:**

D = direita

E = esquerda

Das complicações cirúrgicas decorrentes da tireoidectomia, foi possível verificar a remoção inadvertida das paratireoides, que ocorreu em 23 (18,1%) cirurgias, sendo que em 18 (78%) foi verificado 1 paratireoide na peça cirúrgica e 5 (22%) 2 paratireoides.

## 5.10 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES OPERADOS E NÃO OPERADOS

A Tabela 15 compara os 472 pacientes não operados com os 125 pacientes operados quanto a sexo, idade e tamanho dos nódulos. Os dois grupos não diferiram

quanto à proporção entre mulheres e homens e o tamanho dos nódulos. Houve diferença significativa na idade média dos operados, que foi significativamente inferior à dos não operados, com  $p = 0,001$ .

**Tabela 15.** Comparação entre pacientes operados e não operados quanto a sexo, idade e tamanho dos nódulos.

	<b>NÃO OPERADOS</b> <b>n = 472</b>	<b>OPERADOS</b> <b>n = 125</b>	<b>p</b>
<b>F:M</b>	90:10%	88,8:11,2%	0,9
<b>Idade X ± SD</b>	53,6 ± 15,8	48,6 ± 14,5	0,001
<b>Tamanho (cm) X ± SD</b>	1,8 ± 1,1	1,9 ± 1,4	0,61

**Legenda:**

**F** = sexo feminino  
**M** = sexo masculino  
**X** = média  
**SD** = desvio padrão

## 5.11 INTERVALO DE TEMPO ENTRE A CITOLOGIA E A CIRURGIA

Nas Tabelas 16, 17, 18 e 19 o grupo Part não foi colocado na comparação com o SUS e a SS por ter tido um número muito reduzido de cirurgias.

A Tabela 16 mostra o tempo em dias transcorrido entre a citologia e a cirurgia nos subgrupos SUS ( $n = 41$ ) e SS ( $n = 78$ ). Houve diferença significativa, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, o SUS apresentou valores significativamente superiores em relação a SS, com  $p < 0,001$ . O grupo Part ( $n = 6$ ) apresentou média de 45 dias ( $45 \pm 22$ ) e mediana de 44 dias (15-76).

**Tabela 16.** Tempo em dias transcorrido entre a citologia e a cirurgia.

<b>TEMPO (DIAS)</b>	<b>SUS</b> <b>n = 41</b>	<b>SS</b> <b>n = 78</b>	<b>p</b>
<b>X ± SD</b>	246 ± 187	143 ± 128	< 0,001
<b>Mediana (min-max)</b>	184(29-730)	107 (14-545)	

**Legenda:**

**SUS** = Sistema Único de Saúde  
**SS** = Saúde Suplementar  
**X** = média

**SD** = desvio padrão  
**Min** = mínimo  
**Max** = máximo

A Tabela 17 mostra o tempo em dias transcorrido no subgrupo de 42 pacientes que tiveram citologia Bethesda V e VI e a cirurgia, no SUS (n = 9) e SS (n = 33). Houve diferença significativa, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, o SUS apresentou valores significativamente superiores em relação a SS, com  $p = 0,01$ . O grupo Part (n = 3) apresentou média de 42 dias ( $42 \pm 24$ ) e mediana de 52 dias (15-59).

**Tabela 17.** Tempo em dias transcorrido entre citologias Bethesda V e VI e cirurgia.

TEMPO (DIAS)	SUS n = 9	SS n = 33	p
<b>X <math>\pm</math> SD</b>	231 $\pm$ 241	66 $\pm$ 47	0,01
<b>Mediana (min-max)</b>	112 (29-730)	47 (14-194)	

**Legenda:**  
**SUS** = Sistema Único de Saúde  
**SS** = Saúde Suplementar  
**X** = média  
**SD** = desvio padrão  
**Min** = mínimo  
**Max** = máximo

## 5.12 TAMANHO DOS NÓDULOS OPERADOS

Dos 125 pacientes operados, foi analisado o tamanho do nódulo que indicou a cirurgia por tipo de assistência à saúde em 114 indivíduos. Houve diferença significativa, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, o SUS (n = 35) apresentou valores significativamente superiores em relação à SS (n = 73), com  $p = 0,001$ , como mostra a Tabela 18. O grupo Part (n = 6) apresentou tamanho médio de 1,1 cm ( $1,1 \pm 0,7$ ) e mediana de 0,9 cm (0,5-2,3). Foram excluídos 11 pacientes, todos com resultados anatomopatológicos benignos, nos quais não foi mencionado o tamanho do nódulo (bócio colóide, Tireoidite de Hashimoto e tecido tireoidiano normal): 7 do SUS e 4 da SS.

**Tabela 18.** Tamanho do nódulo que indicou a cirurgia por tipo de assistência à saúde.

TAMANHO DOS NÓDULOS	SUS n = 35	SS n = 73	p
<b>X <math>\pm</math> SD</b>	3,1 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,8	0,001
<b>Mediana (min-max)</b>	2,5 (0,5-7)	1,5 (0,3-8)	

**Legenda:**  
**SUS** = Sistema Único de Saúde  
**SS** = Saúde Suplementar  
**X** = média  
**SD** = desvio padrão  
**Min** = mínimo  
**Max** = máximo

### 5.13 MALIGNIDADE NA AMOSTRA

Das 127 cirurgias realizadas (em 125 pacientes), o laudo anatomopatológico foi benigno em 72 (56,7%) cirurgias e maligno em 55 (43,3%).

Dos 55 pacientes com CT, 46 (83,6%) foram do sexo feminino e 9 (16,4%) do sexo masculino, com idade média de 46,9 anos ( $46,9 \pm 16,1$ ) e mediana de 45 anos (20–82). A Tabela 19 compara o tamanho do nódulo maligno principal por tipo de assistência à saúde pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. O SUS ( $n = 13$ ) possui tamanhos significativamente maiores que a SS ( $n = 38$ ), com  $p = 0,02$ . O grupo Part ( $n = 4$ ) apresentou tamanho médio de 1,3 cm ( $1,3 \pm 0,8$ ) e mediana de 1,2 cm (0,5-2,3).

**Tabela 19.** Tamanho do nódulo maligno principal por tipo de assistência à saúde.

SOMENTE CT	SUS n = 13	SS n = 38	p
<b>X <math>\pm</math> SD</b>	2,6 $\pm$ 1,7	1,7 $\pm$ 1,5	0,02
<b>Mediana (min-max)</b>	2,2 (0,5-6)	1,2 (0,3-7,5)	

**Legenda:**

CT = câncer de tireoide  
 SUS = Sistema Único de Saúde  
 SS = Saúde Suplementar  
 X = média

SD = desvio padrão  
 Min = mínimo  
 Max = máximo

A Tabela 20 mostra a frequência dos tipos histológicos de CT encontrados na amostra.

**Tabela 20.** Tipos histológicos de CT encontrados nos pacientes submetidos à cirurgia.

CT	n (%)
<b>CPT</b>	51 (92,7)
<b>CFT min invasivo</b>	3 (5,5)
<b>CMT</b>	1 (1,8)
<b>Total</b>	55 (100)

**Legenda:**

CT = câncer de tireoide  
 CPT = carcinoma papilífero de tireoide  
 CFT min invasivo = carcinoma folicular minimamente invasivo  
 CMT = carcinoma medular de tireoide

Dos 51 pacientes com diagnóstico de CPT, em 30 (58,8%) o tumor foi unifocal e em 21 (41,2%), multifocal. Foram encontrados ao todo 79 tumores papilíferos. As variantes histológicas dos CPT encontrados na amostra são mostradas na Tabela 21.

**Tabela 21.** Variantes histológicas de carcinomas papilíferos encontradas na amostra.

Variantes de CPT	n (%)
Clássico	48 (60,7)
Folicular	23 (29,1)
Oxifílico	7 (8,9)
Tall cell	1 (1,3)
Total	79 (100)

**Legenda:**

CPT = carcinoma papilífero de tireoide

Em um paciente com CPT multifocal, foi descrito o nódulo principal de 2,5 cm, variante clássica, mas não foi descrito o tamanho de 2 outros nódulos encontrados, variante clássica e *tall cell*. Sendo assim, foi possível analisar o tamanho de 77 tumores. O tamanho médio dos tumores papilíferos encontrados foi de 1,3 cm ( $1,3 \pm 1,1$ ) e a mediana de 1 cm (0,15-5,5), sendo que 53,3% foram tumores menores ou iguais a 1 cm, como mostra a Tabela 22.

**Tabela 22.** Características de tamanho dos CPT encontrados na amostra.

Tamanho dos CPT n = 77	
X $\pm$ SD	1,3 $\pm$ 1,1
Mediana (min-max)	1,0 (0,15-5,5)
> 1 cm	46,7%
$\leq$ 1 cm	53,3%

**Legenda:**

CPT = carcinoma papilífero de tireoide

X = média

SD = desvio padrão

Min = mínimo

Max = máximo

Todos os CPT menores que 1 cm da amostra foram identificados por PAAF Bethesda III a VI ou foram encontrados como tumores multifocais em peças cirúrgicas de CPT maiores, ou seja, não foi encontrado nenhum caso de mCPT incidental na amostra.

Dos 23 CPTVF encontrados, 7 tumores (30,5%) foram descritos como encapsulados, 10 (43,5%) não encapsulados e em 6 (26%) não houve descrição quanto a este aspecto. Os 7 tumores encapsulados estiveram presentes em 4 pacientes. Sendo assim, 4 dos 55 pacientes com diagnóstico de CT, ou 7,3% dos casos de CT da amostra, tiveram CPTVFE.

Três pacientes tiveram CFT minimamente invasivo com tamanho tumoral de 2,3 cm, 6 cm e 7,5 cm. Foi encontrado apenas um caso de CMT, em paciente do sexo masculino, citologia Bethesda III, tumor de 3,2 cm com extensão extratireoidiana e metástases para linfonodos cervicais.

## 5.14 ESTADIAMENTO PATOLÓGICO (pTNM) DOS CARCINOMAS

O estadiamento TNM completo depende de dados clínicos pós cirúrgicos dos pacientes, com exames de imagem como a cintilografia, CT ou RNM para definir se há ou não metástases à distância. Como não foi possível ter acesso a dados clínicos, a análise do estadiamento se baseou no estadiamento patológico ou pTNM, como mostra a Tabela 23 e 24.

**Tabela 23.** Distribuição dos CPT encontrados de acordo com o estadiamento pTNM.

TNM	SUS = 12	SS = 36	Part = 3
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>T1a N0 Mx</b>	2 (16,7)	14 (38,9)	1 (33,3)
<b>T1b N0 Mx</b>	3 (25)	13 (36,1)	1 (33,3)
<b>T1b N1a Mx</b>	0	1 (2,8)	0
<b>T2 N0 Mx</b>	2 (16,7)	3 (8,3)	0
<b>T2 N1a Mx</b>	1 (8,3)	0	0
<b>T2 N1b Mx</b>	1 (8,3)	0	0
<b>T3 N0 Mx</b>	2 (16,7)	3 (8,3)	0
<b>T3 N1a Mx</b>	0	0	1 (33,4)
<b>T3 N1b Mx</b>	0	1 (2,8)	0
<b>T4 N1a Mx</b>	1 (8,3)	1 (2,8)	0
<b>Total</b>	12 (100)	36 (100)	3 (100)

**Legenda:**

**pTNM** = estadiamento patológico Tumor, Linfonodo, Metástase

**CPT** = carcinoma papilífero de tireoide

**SUS** = Sistema Único de Saúde

**SS** = Saúde Suplementar

**Part** = Particulares

**Tabela 24.** Distribuição dos CFT e do CMT encontrados de acordo com o estadiamento pTNM.

pTNM CFT	SUS = 1 n (%)	SS = 1 n (%)	Part = 1 n (%)	pTNM CMT	SS = 1 n (%)
T1a N0 Mx	0	0	0	T1a N0 Mx	0
T1b N0 Mx	0	0	0	T1b N0 Mx	0
T1b N1a Mx	0	0	0	T1b N1a Mx	0
T2 N0 Mx	0	0	1 (100)	T2 N0 Mx	0
T2 N1a Mx	0	0	0	T2 N1a Mx	0
T2 N1b Mx	0	0	0	T2 N1b Mx	0
T3 N0 Mx	1 (100)	1 (100)	0	T3 N0 Mx	0
T3 N1a Mx	0	0	0	T3 N1a Mx	0
T3 N1b Mx	0	0	0	T3 N1b Mx	1 (100)
T4 N1a Mx	0	0	0	T4 N1a Mx	0
<b>Total</b>	<b>1 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>1 (100)</b>	<b>Total</b>	<b>1 (100)</b>

**Legenda:**

pTNM = estadiamento patológico Tumor, Linfonodo, Metástase

CFT = carcinoma folicular de tireoide

CMT = carcinoma medular de tireoide

SUS = Sistema Único de Saúde

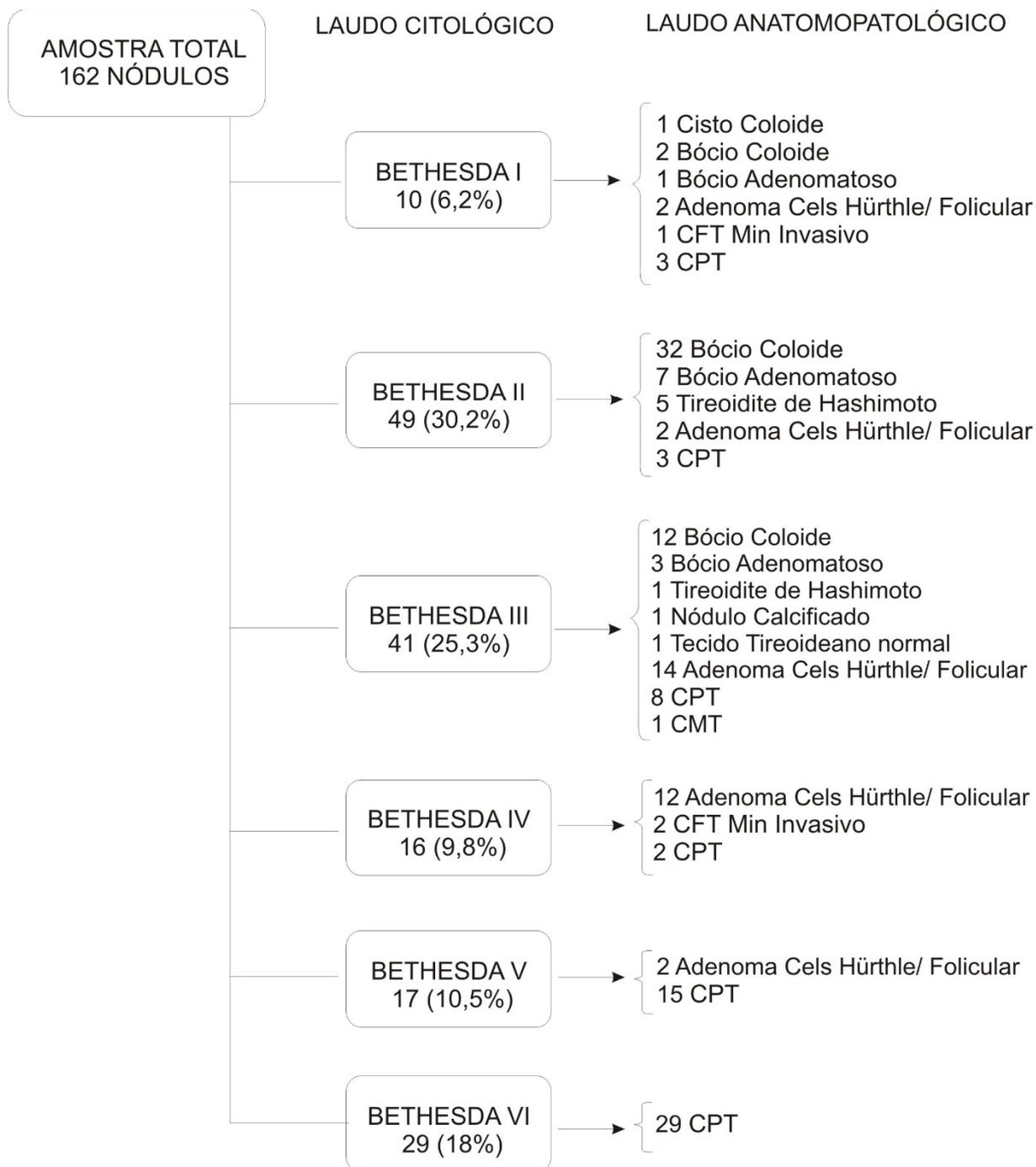
SS = Saúde Suplementar

Part = Particulares

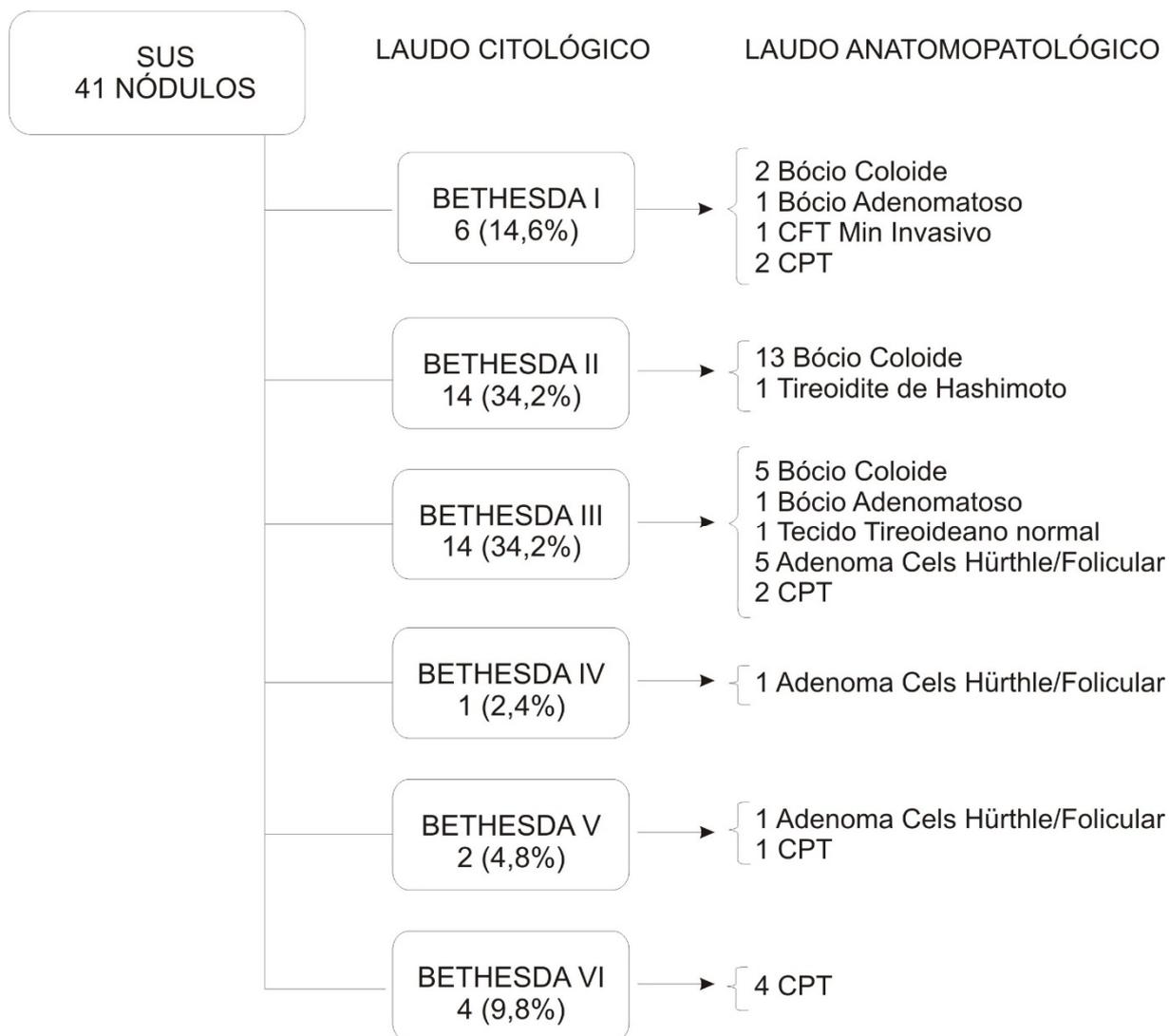
## 5.15 CORRELAÇÃO ENTRE A CITOLOGIA E O ANATOMOPATOLÓGICO

Dos 125 pacientes operados, foram identificados nas peças cirúrgicas e receberam laudo anatomopatológico, 210 nódulos. Em 162 deles, foi possível fazer a correlação entre o laudo citológico e o anatomopatológico. Não foi possível correlacionar quando havia divergência no tamanho e localização dos nódulos entre os laudos analisados.

As Figuras 11, 12, 13 e 14 mostram a correlação entre a citologia e o anatomopatológico nos 162 nódulos agrupados e divididos pelo tipo de assistência à saúde: SUS (n = 41 nódulos), SS (n = 114 nódulos) e Part (n = 7 nódulos).



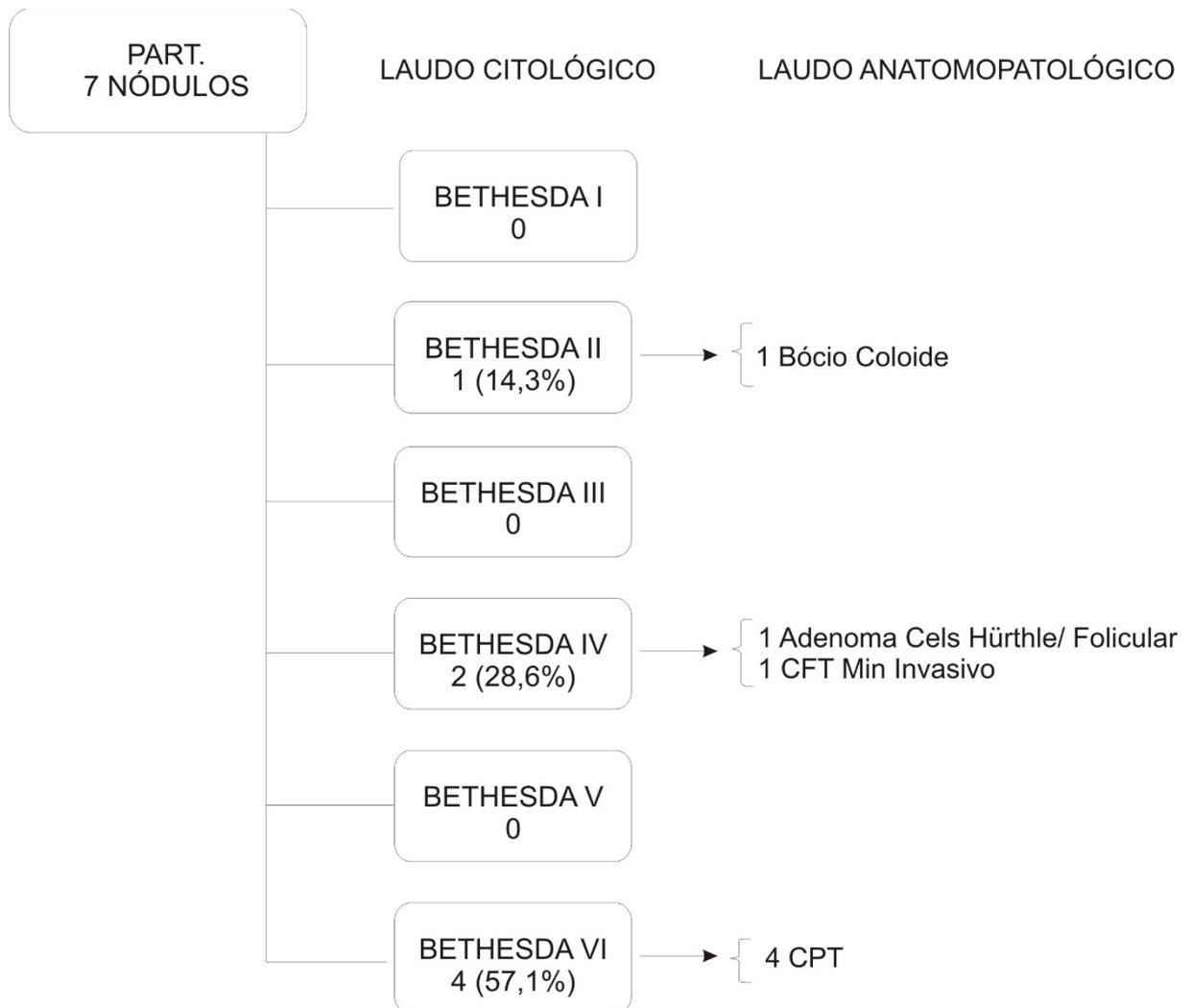
**Figura 11.** Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 162 nódulos agrupados.



**Figura 12.** Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 41 nódulos de pacientes do SUS.



**Figura 13.** Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 114 nódulos de pacientes da Saúde Suplementar.



**Figura 14.** Correlação entre laudo citológico e anatomopatológico nos 7 nódulos de pacientes Particulares.

## 5.16 RISCO DE MALIGNIDADE

Quando se comparou o percentual de malignidade em cada categoria Bethesda por tipo de assistência à saúde, não houve diferença estatística na análise individual de cada categoria, conforme mostra a Tabela 25. No entanto, na comparação do grupo como um todo, houve diferença estatística, o percentual de malignidade de SS+Part foi significativamente superior ao do SUS (44,6% > 24,4%), com  $p = 0,01$ . Aqui o grupo de 7 pacientes Part foi analisado conjuntamente com os 114 da SS.

**Tabela 25.** Análise do percentual de malignidade em cada categoria Bethesda por tipo de assistência à saúde.

	SUS n = 41 n (%)	SS + Part n = 121 n (%)	p
<b>Bethesda I</b>	3/6 (50)	1/4 (25)	0,57
<b>Bethesda II</b>	0/14 (0)	3/35 (8,6)	0,55
<b>Bethesda III</b>	2/14 (14,3)	7/27 (25,9)	0,69
<b>Bethesda IV</b>	0/1 (0)	4/15 (26,7)	1,00
<b>Bethesda V</b>	1/2 (50)	14/15 (93,4)	0,23
<b>Bethesda VI</b>	4/4 (100)	25/25 (100)	1,00
<b>Total</b>	10/41 (24,4)	54/121 (44,6)	0,01*

**Legenda:**

SUS = Sistema Único de Saúde

SS = Saúde Suplementar

Part = particulares

A Tabela 26 mostra o percentual de malignidade ou risco de malignidade (RM) encontrado em cada categoria citológica (Bethesda I a VI) na amostra total de 162 nódulos deste estudo. Para comparação, ao lado está o RM do Sistema Bethesda 2017. Os dados deste estudo correspondem a um período anterior a 2016, então os casos de CPVFE (reclassificados como NIFTP atualmente) foram considerados CT (15)(13).

**Tabela 26.** Comparação do risco de malignidade em cada categoria citológica Bethesda na amostra total de 162 nódulos com o risco de malignidade do Sistema Bethesda 2017, considerando os casos de NIFTP como CT.

	RM na amostra total (n = 162 nódulos) %	RM Sistema Bethesda 2017 (considerando NIFTP = CT) %
<b>Bethesda I</b>	40	5-10
<b>Bethesda II</b>	6,1	0-3
<b>Bethesda III</b>	21,9	10-30
<b>Bethesda IV</b>	25	25-40
<b>Bethesda V</b>	88,2	50-75
<b>Bethesda VI</b>	100	97-99

**Legenda:**

NIFTP = neoplasia de tireoide folicular não invasiva com aspectos nucleares de semelhança papilífera

CT = câncer de tireoide

RM = risco de malignidade

## 5.17 MEDIDAS DE DESEMPENHO DA CITOLOGIA

Considerando-se a citologia como um teste de triagem no diagnóstico do CT e o anatomopatológico como o exame padrão-ouro, foram feitas análises quanto à sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia (A), razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-).

Foram excluídos os resultados Bethesda I, por serem inconclusivos, necessitando serem repetidos.

A S de um teste diagnóstico é a sua capacidade de identificar corretamente os indivíduos portadores da doença em investigação, ou seja, a proporção de indivíduos com CITOLOGIA POSITIVA PARA MALIGNIDADE dentre os diagnosticados com CT ou RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO MALIGNO. Indivíduos com CITOLOGIA POSITIVA e CT são os “verdadeiros positivos”.

A E é a capacidade do teste identificar corretamente quem não tem a doença, o que neste caso seria a proporção de indivíduos com CITOLOGIA NEGATIVA PARA MALIGNIDADE dentre os com RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO BENIGNO. Indivíduos com CITOLOGIA NEGATIVA e RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO BENIGNO são os “verdadeiros negativos”.

A A é definida como a proporção de indivíduos que são corretamente classificados, ou seja, a soma dos verdadeiros positivos mais os verdadeiros negativos dividido pela soma dos verdadeiros positivos e negativos com os falsos positivos e negativos.

O VPN é definido como a probabilidade de que, caso a CITOLOGIA tenha sido NEGATIVA PARA MALIGNIDADE, a doença realmente não exista, ou seja, o RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO seja BENIGNO. É calculado dividindo-se a valor dos verdadeiros negativos pela soma dos falsos negativos mais verdadeiros negativos.

O VPP é definido como o grau de probabilidade de que diante de uma CITOLOGIA POSITIVA PARA MALIGNIDADE, realmente a doença exista, ou seja, o indivíduo tenha CT. É calculado dividindo-se a valor dos verdadeiros positivos pela soma dos falsos positivos mais verdadeiros positivos. No entanto, o VPP sofre uma grande influência da prevalência populacional (real) da doença sob investigação. Há

uma relação direta entre a prevalência e o VPP, sendo que com o VPN tal fato não é evidente (34).

Sabe-se que a prevalência de CT em portadores de nódulos tireoidianos varia de 7 a 15% (1). Neste estudo, a prevalência de CT na amostra de portadores de nódulos foi 9,2%, como mencionado anteriormente. Já a prevalência de CT na amostra de nódulos levados à cirurgia foi bem superior, uma vez que estes nódulos operados passaram por um processo de triagem. Como mostra a Tabela 27, de 152 nódulos avaliados com citologia e operados, 60 foram diagnosticados com CT, o que representa uma prevalência de 39,5%, bem superior à prevalência encontrada na população de nódulos avaliados. Sendo assim, para o cálculo do VPP e VPN, foi utilizado o teorema de Bayes, que leva em conta a prevalência em questão, além de características próprias do teste diagnóstico como a S e E. Foram feitos cálculos para prevalências de 7%, 9,2%, 10%, 13% e 15% (Tabelas 27 e 28).

$$\text{VPP (teorema de Bayes)} = \frac{\text{Sensibilidade} \times \text{Prevalência}}{(\text{Sensibilidade} \times \text{Prevalência}) + (1 - \text{Especificidade}) \times (1 - \text{Prevalência})}$$

A RV+ é definida como a razão de um teste ser positivo entre indivíduos com a doença e sem a doença, ou seja, a chance de CITOLOGIA POSITIVA PARA MALIGNIDADE em indivíduos com CT em relação a indivíduos com RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO BENIGNO.

A RV- é a razão de um teste ser negativo entre pacientes com a doença e sem a doença, ou seja, a chance de CITOLOGIA NEGATIVA PARA MALIGNIDADE em indivíduos com CT em relação a indivíduos com RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO BENIGNO.

Nas análises das Tabelas 27 e 28, foi considerado CITOLOGIA NEGATIVA PARA MALIGNIDADE apenas resultados B II. Para RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO BENIGNO foram considerados além dos resultados anatomopatológicos de bócio e tireoidite, também os adenomas (folicular e de células de Hürthle) e para RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO MALIGNO apenas os resultados compatíveis com CT.

Na análise da Tabela 27, foi considerado CITOLOGIA POSITIVA PARA MALIGNIDADE resultados B III, IV, V e VI.

Os intervalos de confiança foram obtidos segundo métodos apresentados nas referências (35), (36) e (37).

**Tabela 27.** Medida de desempenho da citologia como teste diagnóstico, com exclusão de Bethesda I e análise de Bethesda II, III, IV, V e VI.

	<b>AP BENIGNO: bócio e cisto coloide, tireoidite de Hashimoto, bócio adenomatoso, nódulo calcificado, tecido tireoidiano normal, adenoma cels de Hürthe/ folicular</b>	<b>AP MALIGNO: CPT, CFT, CMT</b>
<b>CITOLOGIA NEGATIVA: Bethesda II</b>	46	3
<b>CITOLOGIA POSITIVA: Bethesda III, IV, V e VI</b>	46	57

Desempenho da citologia	Estimativa	IC 95%
S (%)	95	85,2 - 98,7
E (%)	50	39,5 - 60,5
VPP (%)	55,3	45,2 - 65,0
VPN (%)	93,9	82,1 - 98,4
A (%)	67,8	59,7 - 75,1
RV+	1,9	1,53 - 2,35
RV-	0,1	0,03 - 0,3
Prevalência de CT = 7%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	12,5	10,2 - 14,8
VPN (%)	99,3	98,4 - 100
Prevalência de CT = 9,2%*	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	16,1	13,3 - 19
VPN (%)	99	97,9 - 100
Prevalência de CT = 10%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	17,4	14,4 - 20,5
VPN (%)	98,9	97,7 - 100
Prevalência de CT = 13%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	22,1	18,5 - 25,8
VPN (%)	98,5	96,9 - 100
Prevalência de CT = 15%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	25,1	21,1 - 29,1
VPN (%)	98,3	96,4 - 100

**Legenda:**

**AP:** resultado anatomopatológico  
**CPT** = carcinoma papilífero de tireoide  
**CFT** = carcinoma folicular de tireoide  
**CMT** = carcinoma medular de tireoide  
**IC** = intervalo de confiança  
**S** = sensibilidade  
**E** = especificidade

**VPP** = valor preditivo positivo  
**VPN** = valor preditivo negativo  
**A** = acurácia  
**RV +** = razão de verossimilhança positiva  
**RV -** = razão de verossimilhança negativa  
**CT** = câncer de tireoide  
\* prevalência de CT encontrada na amostra

Na Tabela 28 foram feitos os mesmos cálculos, porém excluindo-se as citologias Bethesda III e IV, mostrando a diferença no desempenho da citologia.

**Tabela 28.** Medida de desempenho da citologia como teste diagnóstico, com exclusão de Bethesda I, III e IV e análise de Bethesda II, V e VI.

	<b>AP BENIGNO: bócio e cisto colóide, tireoidite de Hashimoto, bócio adenomatoso, nódulo calcificado, tecido tireoidiano normal, adenoma cels de Hürthe/folicular</b>	<b>AP MALIGNO: CPT, CFT, CMT</b>
<b>CITOLOGIA NEGATIVA: Bethesda II</b>	46	3
<b>CITOLOGIA POSITIVA: Bethesda V e VI</b>	2	44

Desempenho da citologia	Estimativa	IC 95%
S (%)	93,6	81,4 - 98,3%
E (%)	95,8	84,6 - 99,3%
VPP (%)	95,7	84,0 - 99,2%
VPN (%)	93,9	82,1 - 98,4%
A (%)	94,7	88,1 - 98,3%
RV+	22,4	5,71 - 87,4
RV-	0,06	0,02 - 0,19
Prevalência de CT = 7%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	62,8	31,1 - 94,6
VPN (%)	99,5	99 - 100
Prevalência de CT = 9,2%*	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	69,5	40,7 - 98,3
VPN (%)	99,3	98,6 - 100
Prevalência de CT = 10%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	71,4	43,7 - 99,1
VPN (%)	99,3	98,5 - 100
Prevalência de CT = 13%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	77,1	53 - 100
VPN (%)	99	97,9 - 100
Prevalência de CT = 15%	Estimativa	IC 95%
VPP (%)	79,9	58 - 100
VPN (%)	98,8	97,6 - 100

**Legenda:**

**AP:** resultado anatomopatológico  
**CPT** = carcinoma papilífero de tireoide  
**CFT** = carcinoma folicular de tireoide  
**CMT** = carcinoma medular de tireoide  
**IC** = intervalo de confiança  
**S** = sensibilidade  
**E** = especificidade

**VPP** = valor preditivo positivo  
**VPN** = valor preditivo negativo  
**A** = acurácia  
**RV +** = razão de verossimilhança positiva  
**RV -** = razão de verossimilhança negativa  
**CT** = câncer de tireoide  
 \* prevalência de CT encontrada na amostra

## **6 DISCUSSÃO**

---

A avaliação de nódulos tireoidianos, uma condição clínica bastante comum, pode trazer dificuldades diagnósticas e terapêuticas não somente na endocrinologia, mas também nas demais especialidades envolvidas como patologia, radiologia e cirurgia de cabeça e pescoço. O ponto central da questão consiste em identificar corretamente, num contingente cada vez maior de nódulos diagnosticados, os poucos casos em que o nódulo tireoidiano representa um risco para a saúde do paciente. E, ao encaminhar para tratamento, estratificar o risco de cada caso, buscando adequação, evitando tratamento excessivo para casos de baixo risco e por outro lado, tratando mais intensivamente os casos de maior risco. Idealmente, o processo de avaliação clínica deverá ter boa acurácia diagnóstica, minimizar os custos, evitar ansiedade desnecessária ao paciente e indicar tratamento que melhore a qualidade de vida e a sobrevida do paciente.

O desafio é ainda maior considerando o expressivo avanço do conhecimento médico nesta área, tendo em publicações importantes como os *guidelines* da ATA 2015 (1) e da AACE/ACE/AME 2016 (10), revisões como a do Sistema Bethesda 2017 (13) e a 8ª edição do AJCC/TNM 2018 (27), a síntese das mudanças conceituais e de conduta que ocorreram recentemente.

Na realidade brasileira a aplicação do processo de avaliação clínica e tratamento da doença nodular tireoidiana encontra importantes desafios, pois temos um país de dimensões continentais, com profundas diferenças regionais em indicadores demográficos, sociais e econômicos. Além disso, o Sistema de Saúde brasileiro é fragmentado e desigual, público e privado, sendo que, em nível nacional, 78% da população utiliza o SUS e 22% a SS (32) (33).

Dentro deste contexto, este estudo avalia uma amostra de 597 pacientes portadores de nódulos tireoidianos, residentes no nordeste do Estado de São Paulo, região do DRS VIII. Sete dos vinte e dois municípios que compõem a região não tiveram representação na amostra. Houve variação de 0,01 a 0,12% no percentual da população avaliada em quinze municípios, o que pode estar relacionado com a qualidade da atenção básica e acesso a consultas com especialistas no SUS, percentual de beneficiários de plano de saúde dos municípios e distância em relação ao município sede, Franca, onde os dados foram coletados.

Em relação à demografia médica, trata-se de uma região de concentração mais baixa (1,63 médicos/100.000 habitantes) comparada com a média do interior do Estado de São Paulo (1,98 médicos / 100.000 habitantes) (31).

A idade média dos pacientes foi de 52,5 anos e houve predominância do sexo feminino (89,8%), o que se assemelha a outros estudos (3)(38)(39).

Uma limitação importante deste estudo é a indisponibilidade de dados clínicos dos pacientes da amostra, de dados de US dos nódulos avaliados e exames pós-operatórios dos casos de CT. Isto porque os pacientes são atendidos em vários pontos da rede assistencial da região como ambulatórios de especialidade, consultórios médicos, centros de diagnóstico por imagem e hospitais da região. Cada ponto possui seu próprio sistema de registro digital e não há interoperabilidade entre eles, o que impossibilitou a coleta dos dados mencionados.

Dos 597 pacientes, 38,3% realizaram a PAAF utilizando o SUS e 52,3% a SS. Em dezembro de 2014, 64,3% da população da região era usuária do SUS e 35,7% da SS. Observa-se que a relação entre pacientes usuários dos SUS e da SS é diferente na amostra (38,3% / 52,3%) em relação à população da região (64,3% / 35,7%). Esta redução do percentual de pacientes usuários do SUS na amostra possivelmente ocorra em consequência da desigualdade no acesso a consultas e exames especializados. Sabe-se que existe maior concentração de médicos especialistas no setor privado da saúde (31), o que favorece o diagnóstico, avaliação e tratamento na SS. No SUS, embora a DRS VIII tenha ambulatórios de especialidade nos municípios polo de cada sub-região, nem sempre conta com especialistas como endocrinologistas e cirurgiões de cabeça e pescoço. Além do mais, o acesso a exames como US e PAAF e também às cirurgias é mais difícil, com tempo de espera mais longo.

Houve falha no registro de vários dados como procedência dos pacientes, técnica da PAAF, localização e tamanho dos nódulos, identificação do tecido tireoidiano removido, sobretudo no SUS. O percentual de nódulos de tamanho desconhecido no SUS foi 72,6%, o que mostra a necessidade de orientação dos profissionais de saúde, principalmente os médicos, quanto à importância do registro preciso dos dados de saúde.

Dos 597 pacientes, 26% tiveram mais que um nódulo, o que resultou em 803 nódulos avaliados. Dos nódulos de tamanho conhecido ( $n = 588$ ), o tamanho médio foi 1,8 cm ( $1,8 \pm 1,2$ cm) e 18,9% foram menores que 1 cm. De acordo com os *guidelines* da ATA 2015 e AACE/ACE/AME 2016, nódulos menores que 1 cm não necessitam ser puncionados, exceto em pacientes com risco para CT e diante de características suspeitas à US. Sendo assim, se aplicássemos as orientações dos

*guidelines* na amostra, um contingente próximo a 111 nódulos não seria puncionado, o que resultaria em menores custos, redução de demanda por consultas e exames e menor ansiedade para os pacientes. Isto mostra a importância da educação médica continuada (40) e do gerenciamento dos aspectos técnicos de uma linha de cuidado em saúde (4).

A distribuição dos resultados da PAAF na amostra como um todo (B II 59,2% > B I 16,8% > B III 13,3% > B VI 4,2% > B IV 4% > B V 2,5%) aponta que 65,9% dos casos tiveram resultados B II, B V e BVI, categorias nas quais a citologia tipicamente tem melhor desempenho na distinção entre benigno e maligno. Por outro lado, 34,1% foram resultados não diagnósticos (B I) ou indeterminados (B III e B IV). Em outras séries pesquisadas, este percentual foi 22,4% (39) e 20,1% (3) mas Grani *et al.* (41) afirma que em 1/3 dos nódulos avaliados, a citologia isolada não define o diagnóstico.

Resultados não diagnósticos, B I, representaram 16,8% de todas as citologias (n=135), com percentual muito elevado no SUS comparado com a SS e Part (36,7% > 8,4% e 5,6%). Em grandes séries de estudos citológicos a categoria não diagnóstica representa 2 a 16% (42), mas a literatura recomenda percentuais menores que 10% (13)(10).

Uma citologia não diagnóstica pode ser devida a número insuficiente de células, pela predominância de líquido cístico ou esfregaços sanguinolentos, ou a problemas técnicos no preparo das lâminas. O critério de adequabilidade da citologia (número mínimo de 6 folículos com pelo menos 10 células cada) foi mantido na revisão de 2017 do Sistema Bethesda, mas é baseado em consenso de opiniões e não em evidências (13). O percentual de resultados não diagnósticos é influenciado pela composição dos nódulos puncionados (císticos ou parcialmente císticos), por fatores relacionados à técnica da PAAF (diâmetro da agulha, coleta por capilaridade ou por aspiração) (43) (44), preparo do esfregaço nas lâminas, uso ou não de bloco celular (39) e experiência do citopatologista. Costuma ser menor em serviços de alto fluxo, principalmente se o citopatologista participa da coleta do material. Alguns estudos sugerem que profissionais que executam mais que 100 PAAF por ano deveriam ser referência para os casos B I, especialmente no caso de nódulos com localização anatômica de difícil acesso (45).

O uso da PAAF guiada por US resulta em menores taxas de resultados não diagnósticos e melhora da acurácia quando comparado com a PAAF guiada pela palpação, sendo a técnica mais custo-efetiva e preferida, especialmente em nódulos

com componente cístico importante, nódulos de localização posterior e nódulos próximos a estruturas anatômicas como a traquéia e carótida (1)(46). Neste estudo, 90,1% das punções foram guiadas por US, com diferenças dependendo do tipo de assistência à saúde: 75,1% no SUS, 99,4% na SS e 100% no Part. Uma limitação importante foi a falta de dados de US dos nódulos avaliados para correlacionar com as citologias não diagnósticas. No entanto, como mostra a Tabela 12, a maioria dos resultados B I se concentrou no SUS em PAAF guiada por US. O percentual de PAAF B I guiada por US foi cerca de 3 vezes maior no SUS do que na SS e cerca de 5 vezes maior no SUS do que nos Part. Isto sugere problemas técnicos na coleta e/ou fixação do material e aponta para a necessidade de verificação e gerenciamento destes percentuais, pois têm impacto em custos para o sistema de saúde e para os pacientes (absenteísmo de trabalho, custos de transporte e ansiedade).

Em grandes séries de estudos citológicos o percentual de B II varia de 39 a 73% (2). Neste estudo as citologias benignas foram a maioria, mas o percentual de B II foi menor no SUS (45,3% SUS < 65,2% SS = 65,2% Part), provavelmente reduzido às custas do aumento de B I. O percentual de citologias B IV menor no SUS em relação ao Part pode ter ocorrido pelo mesmo motivo.

As citologias B III AUS/FLUS representaram 13,3% do total e não diferiram conforme o tipo de assistência à saúde. Do ponto de vista do laudo citológico, é interessante que se considere o AUS/FLUS como a última alternativa e o Sistema Bethesda recomenda limitar seu uso a não mais que 10% dos resultados de citologia (13)(10).

Após repunção, 50% dos nódulos inicialmente B I foram reclassificados para B II e B III e 58,4% dos nódulos inicialmente B III foram reclassificados para B II e B VI, mostrando que a estratégia de repunção foi útil na definição diagnóstica destas categorias. Neste ponto vale a pena ressaltar a importância da estratificação de risco de malignidade do nódulo pela US. Publicações recentes sugerem que as características do nódulo ao US devem direcionar não só a indicação inicial da PAAF mas também a conduta no seguimento (2). Segundo Moon *et al.* (47) nódulos B I sem características suspeitas à US ou com apenas uma característica, poderiam ser seguidos com US, enquanto que nódulos com duas ou mais características suspeitas deveriam ser submetidos a nova PAAF guiada por US. As características suspeitas consideradas foram: nódulo sólido, hipoecogenicidade ou hipoecogenicidade acentuada, margens irregulares ou microlobuladas, microcalcificações e diâmetro

ântero-posterior maior que látero-lateral. Grani *et al.* (41) sugere que o tratamento cirúrgico pode ser evitado em nódulos com citologia indeterminada e sem nenhuma característica suspeita à US, “espongiformes” ou parcialmente sólidos.

A repunção de nódulos B II confirmou B II em 94,8% dos casos. Segundo publicação recente, nódulos B II com US suspeito devem ser repuncionados em 1 ano ao passo que se a US for de risco intermediário ou baixo, estes mesmos nódulos poderiam ser reavaliados com apenas novo US em 1 a 2 anos (2).

O intervalo de tempo habitualmente recomendado para repetir a PAAF é 3 meses (43) mas este intervalo de tempo pode até ser menor desde que se tenha em mente que atipias e alterações celulares reativas podem estar presentes caso o intervalo de tempo seja reduzido (13).

Dos 597 pacientes da amostra, o processo de avaliação da doença nodular resultou em conduta cirúrgica em 20,9% (n = 125). Os pacientes operados foram mais jovens, com idade média de 48,6 anos ( $48,6 \pm 14,5$ ), mas a proporção entre homens e mulheres (10: 90%) e o tamanho médio dos nódulos, 1,9 cm ( $1,9 \pm 1,4$ ), não diferiu em relação aos 472 pacientes não operados. Ao todo foram realizadas 127 cirurgias (dois pacientes fizeram lobectomia e depois completaram a tireoidectomia), 79 (62,1%) das quais foram tireoidectomias totais e 36 (28,4%) lobectomias. Segundo Rego-Iraeta *et al.* a tireoidectomia total tem sido cada vez mais utilizada, mesmo para tratar cirurgicamente nódulos benignos. Na série da autora, com dados de 1994-2001 a tireoidectomia total representou 74% das cirurgias realizadas (48).

Em 23 peças cirúrgicas constatou-se a remoção inadvertida da paratireoide, em 18 delas 1 glândula e em 5 delas 2 glândulas. Como não foi possível acessar dados clínicos dos pacientes operados, não foi possível verificar quantos desenvolveram hipoparatiroidismo clínico nem lesão do nervo laringeo recorrente ou problemas relacionados à ferida cirúrgica, que são as mais frequentes complicações das tireoidectomias.

Sabe-se que as cirurgias unilaterais (lobectomias) são associadas a menores taxas de complicações do que as cirurgias bilaterais (tireoidectomias totais ou subtotais). Desta maneira, especialmente para os casos com diagnóstico pré-operatório de câncer, a escolha do tipo de cirurgia a ser realizada deve ser definida com cautela. *Guidelines* recentes sugerem que a lobectomia seria suficiente para tratar cirurgicamente CPT e CFT de baixo risco (menores que 4 cm, unifocais, sem extensão extratireoidiana e sem metastases linfonodais) (1)(2). Dados da literatura

mostram que a taxa de complicações pós-operatórias varia de acordo com o volume de casos que um cirurgião opera por ano. Foi reportado que cirurgias de alto volume (>100 casos/ano) tiveram taxa de complicações de 7,5% em tireoidectomias totais para câncer, cirurgias de médio volume (10 – 100 casos/ano) tiveram taxa de 13,4%, enquanto que cirurgias de baixo volume (< 10 casos/ano), 18,9% (1). Todavia, encaminhar casos de CT para cirurgias de alto volume nem sempre é possível, pela escassez destes profissionais e pela localização geográfica onde atuam, geralmente em grandes centros, e nem sempre acessíveis. Uma alternativa para esta questão seria encaminhar os casos de CT mais avançados, com indicação de cirurgias mais amplas, para serviços de maior volume. Dentro da estrutura da saúde brasileira, seria necessário definir quais seriam estes serviços em cada região do país, e garantir o acesso dos pacientes, mediante pactuação administrativa e financeira, de modo a atender tanto usuários do SUS quanto da SS.

No grupo dos 125 pacientes operados, algumas diferenças importantes foram encontradas entre os tipos de assistência à saúde. O tempo transcorrido entre a citologia e a cirurgia foi maior no SUS do que na SS para os nódulos em geral ( $246 \pm 187$  e  $143 \pm 128$  dias,  $p < 0,001$ ) e o tempo entre citologia B V e B VI e a cirurgia foi maior no SUS do que na SS ( $231 \pm 241$  e  $66 \pm 47$  dias,  $p = 0,01$ ). O tamanho do nódulo que indicou a cirurgia foi maior no SUS do que na SS ( $3,1 \pm 1,7$  e  $2,2 \pm 1,8$  cm,  $p = 0,001$ ) e o tamanho do nódulo maligno principal foi maior no SUS que na SS ( $2,6 \pm 1,7$  e  $1,7 \pm 1,5$  cm,  $p = 0,02$ ). Como mencionado anteriormente, supõem-se que estas importantes diferenças possam ser consequência fundamentalmente da desigualdade no acesso a consultas e exames especializados entre o sistema público e o privado no Brasil. Outros fatores que poderiam estar envolvidos nesta diferença são: o treinamento na palpação cervical dos médicos que atuam na atenção básica no SUS, a preocupação destes mesmos médicos com diagnóstico de CT e o nível sócioeconômico dos pacientes. Sabe-se que o diagnóstico de doenças em fase subclínica é influenciado pela intensidade de informações veiculadas pelos meios de comunicação ou por campanhas publicitárias, as quais poderiam influenciar de maneira diferente os pacientes, dependendo de seu estrato sócioeconômico e do tipo de assistência à saúde utilizado (49).

Portanto, os dados deste estudo sugerem que a doença nodular tireoidiana é tratada de maneira diferente dependendo do tipo de assistência à saúde, na região do DRS VIII. Além do mais, as diferenças encontradas trazem reflexões como: haveria

impacto no risco de recorrência e no risco de morte por CT? Estaria havendo tratamento excessivo na SS e qual seria o impacto financeiro e riscos para os pacientes? Seriam necessárias novas pesquisas para responder a estas questões.

Das 127 cirurgias realizadas, em 72 (56,7%) o laudo anatomopatológico foi benigno e em 55 (43,3%) foi maligno, o que sugere uma boa seleção dos casos para cirurgia. Antes do uso rotineiro da PAAF para avaliação da doença nodular da tireoide, o percentual de malignidade em nódulos operados era cerca de 14% e após a incorporação da mesma na prática clínica, este percentual ultrapassa 50% (15).

A prevalência de CT na amostra foi de 9,2%, semelhante à prevalência descrita na literatura, de 7 a 15% (1) ou 5 a 13% (2). Dos 55 casos de CT encontrados, 51 (92,7%) foram CPT, 3 (5,5%) CFT minimamente invasivos e 1 (1,8%) CMT.

A maior parte dos CT, 76,3%, foi tratada no sistema privado de saúde (SS e Part). Esta tendência foi reportada em dois estudos epidemiológicos brasileiros: o de Cordioli *et al.* (25) em Florianópolis, que verificou que apenas 11,72% dos casos de CT diagnosticados em 2005 vinham do sistema público, e o de Veiga *et al.* (26) na grande São Paulo, onde 75% dos casos de CT foram diagnosticados no setor privado.

Nos 51 pacientes com CPT, foram encontrados 79 tumores, já que 21 pacientes tiveram doença multifocal. Apenas 1 destes tumores papilíferos foi de variante agressiva (variante *tall cell*) ainda que não tenha tido seu tamanho descrito por ter sido um achado em uma tireoidectomia por um CPT variante clássica. Todos os outros 78 tumores foram variantes clássico, folicular ou oxifílico, habitualmente não agressivos. Dos 79 tumores, 77 tiveram o tamanho descrito, com média de 1,3 cm ( $1,3 \pm 1,1$  cm) e 53,3% deles foram tumores menores ou iguais a 1 cm (mCPT).

Dos 51 pacientes com CPT, 39 deles (76,5%) tiveram estadiamento patológico T1aN0, T1bN0 e T2N0, ou seja, tumores papilíferos restritos à tireoide e sem metástases linfonodais. Isto mostra que grande parte dos CPT da amostra foram tumores associados a baixo risco de mortalidade e baixo risco de recorrência local. Ao contrário de estudos nos quais o maior percentual de mCPT terem sido diagnosticados incidentalmente em tireoidectomias indicadas por patologias benignas (48), neste estudo todos os mCPT foram identificados por PAAF Bethesda III a VI ou foram encontrados como tumores multifocais em peças cirúrgicas de CPT maiores.

O CFT costuma representar 2-5% dos CT(16) (50). Foram diagnosticados 3 casos de CFT (5,5%), todos minimamente invasivos, T2 ou T3N0. Sabe-se que o CFT com estas características costuma ter um excelente prognóstico, com baixo risco de

mortalidade e baixo risco de recorrência local. A incidência do CFT tem diminuído nas últimas décadas devido a mudanças no critério diagnóstico e à suplementação iódica. Em 1977 foi descrito o CPTVF e, a partir de então, muitos CT previamente diagnosticados como CFT passaram a ser diagnosticados como CPTVF. Regiões geográficas com ingestão suficiente ou deficiente de iodo tem proporções diferentes de CPT/CFT, com proporções maiores em áreas consideradas suficientes (51). Os dados mais recentes relativos à suficiência iódica no Brasil são do projeto PNAISAL (*National Survey on the Impact of Salt Iodination*) que avaliou a iodúria de escolares numa amostra de cidades representativas de todos os estados da nação, no período de 2009 a 2013. A conclusão deste estudo foi que a maioria dos estados brasileiros (69,8%) apresentam iodúrias acima da considerada adequada (52).

A estratificação do risco de recorrência local (baixo, intermediário ou alto) (1) e risco de mortalidade (estadio I a IV) (27) é etapa fundamental no tratamento do CT. Várias decisões a respeito da melhor conduta a ser tomada dependem do estadiamento, como a extensão da tireoidectomia, a necessidade e a extensão do esvaziamento cervical, a necessidade e a dose do iodo radioativo, a necessidade e a intensidade da supressão do TSH, a necessidade de radioterapia externa, a periodicidade e os exames necessários para o seguimento. Embora este estudo não disponha de dados clínicos de estadiamento, pode-se inferir que 42 dos 55 pacientes com CT (39 com CPT e 3 com CFT), ou seja, 76,4% dos casos de CT da amostra, possivelmente seriam classificados como baixo risco de recorrência local de acordo com os *guidelines* atuais, publicados a partir de 2015. E sendo assim, tratamentos menos agressivos seriam recomendados como lobectomia isolada, tireoidectomia total sem dose ablativa de iodo radioativo ou com doses menores (30 mCi), doses menores de levotiroxina com menor supressão do TSH, intervalos de tempo maiores no seguimento e menor necessidade de exames. Isto, por sua vez, traria redução de custos, otimização de vagas de consultas com especialistas e menor ansiedade para os pacientes.

O CPTVFE representa 10-20% dos CT diagnosticados na Europa e EUA (53). Na presente amostra 4 pacientes tiveram diagnóstico de CPTVFE. Importante ressaltar que os laudos foram feitos em época anterior à reclassificação do CPVFE para NIFTP e, portanto, não foram aplicados os critérios diagnósticos, definidos a partir de 2016 (18). Mas, supondo que tenham sido NIFTP, com esta mudança, 7,3% dos casos de CT seriam reclassificados, deixariam de ter diagnóstico de câncer. Com este

dado pode-se inferir o impacto que a reclassificação trará em termos de tratamentos menos agressivos, evolução psicológica mais favorável, redução de sequelas de tratamento de câncer e redução de custos.

O CMT representa 3-5% de todos os CT (16), mas nos EUA corresponde a apenas 1-2%, uma frequência inferior à normalmente citada, possivelmente pelo aumento da frequência relativa do CPT (42). Foi encontrado nesta amostra apenas 1 caso de CMT (1,8%), com extensão extratireoidiana e metástases para linfonodos cervicais, em paciente do sexo masculino.

Da correlação entre o laudo citológico e o anatomopatológico, que foi possível em 162 nódulos, calculou-se o RM de cada categoria Bethesda. Não houve diferença estatística na análise individual de cada categoria quando foi comparado o SUS com a soma da SS e Part. Já na comparação dos dois grupos como um todo houve diferença estatística, com  $p = 0,01$ , ou seja, o risco de malignidade nos pacientes avaliados pela SS e Part foi maior do que no SUS (44,6% e 24,4%, respectivamente). A diferença estatística possivelmente surgiu pelo aumento do tamanho das amostras comparadas. Ainda assim, uma vez que os mesmos dois citopatologistas laudaram os exames dos três tipos de assistência, esperaríamos homogeneidade no RM, o que não ocorreu. Talvez a indicação da PAAF tenha sido melhor na SS e Part. No entanto, para elucidar esta questão, seria necessário comparar amostras maiores de cada categoria citológica.

O RM dos nódulos B I operados da amostra foi elevado (40%) se comparado com o RM do Sistema Bethesda (5-10%). No entanto, este RM de 5-10% se refere a nódulos B I como um todo, operados e não operados. O RM em nódulos operados é de 9 a 32% (13). Sabe-se que a interpretação do RM dos B I é difícil porque muitos não são operados, então o RM dos nódulos operados é superestimado, visto que são levados à cirurgia ou por serem repetidamente B I ou terem características suspeitas à US. Ainda assim o RM desta categoria foi elevado, possivelmente relacionado ao percentual elevado de resultados B I deste estudo, observado nas citologias do SUS. Espera-se que medidas de gerenciamento técnico da PAAF resultem não somente em menor percentual de B I, mas também em redução do RM desta categoria.

O RM dos nódulos B II (6,1%) foi superior ao do Sistema Bethesda (0-3%) porque 3 pacientes foram falsos negativos na amostra (citologia B II e anatomopatológico CPT), todos da SS. Seria interessante que os laboratórios de patologia monitorassem alguns parâmetros da citologia, dentre eles o percentual de

falsos negativos, revissem a técnica de coleta do material frente ao aspecto ultrassonográfico destes nódulos, bem como o preparo das lâminas, na tentativa de reduzir ao máximo este tipo de ocorrência.

As citologias indeterminadas tiveram RM dentro do preconizado pelo Sistema Bethesda: B III 21,9% (10-30%) e B IV 25% (25-40%). Este é um dado importante deste estudo, que deve ser conhecido pelos profissionais envolvidos no cuidado com portadores de nódulos tireoidianos e informado aos pacientes, pois auxilia na tomada de decisão quanto a tratamento conservador ou cirúrgico, bem como na definição da extensão da tireoidectomia. Neste contexto, seria interessante analisar as características dos nódulos B III e B IV à US e correlacionar com o anatomopatológico (54) mas infelizmente o estudo não tem este dado.

As citologias B V e VI tiveram RM elevado: B V 88,2% (50-75%) e B VI 100% (97 a 99%), confirmando que a conduta cirúrgica é realmente a mais apropriada para esta categoria de nódulos.

Os dados da Tabela 27 mostram que o desempenho da citologia como teste de triagem para CT deixa a desejar, sobretudo na E (50%), A (67,8%), RV+ (1,9) e VPP para a prevalência de 9,2% (16,1%). A S foi adequada (95%), assim como o VPN para a prevalência de 9,2% (99%).

A S e E da citologia em séries publicadas variou entre 65-98% para a S e 73-100% para E (3). Esta ampla variação se deve a diferenças na categorização das citologias B III e IV e dos adenomas entre os estudos, o que dificulta comparações.

Quando se exclui as citologias B III e B IV, o desempenho da citologia melhora consideravelmente, com a E aumentado de 50% para 95,8%, a A aumentado de 67,8% para 94,7%, a RV+ aumentando de 1,9 para 22,4 e o VPP para prevalência de 9,2% aumentando de 16,1% para 69,5%. Houve discreta queda na S, de 95% para 93,6% e o VPN para prevalência de 9,2% praticamente não se alterou. Esta melhora ocorre pela redução dos falsos positivos de 46 para 2. Em contrapartida, 13 casos de CT deixariam de ser diagnosticados, como mostram as Tabelas 27 e 28.

Esta é uma maneira de demonstrar que a citologia é um bom teste de triagem para CT, permitindo identificar com boa precisão os casos que necessitam de tratamento cirúrgico, apenas em suas categorias B II, B V e B VI.

Existe grande limitação de desempenho da citologia nas categorias B I, B III e B IV, o que reforça a necessidade de combinação de testes diagnósticos como a própria US e os testes moleculares.

## **8 CONCLUSÕES**

---

Dos 803 nódulos avaliados, 65,9% tiveram citologia B II, B V e B VI e 34,1% tiveram citologias B I, B III e B IV. Houve uma quantidade excessiva de resultados Bethesda I no SUS, necessitando verificação de questões técnicas e apontando para a necessidade de treinamento dos profissionais que executam a PAAF.

A repunção foi útil na definição diagnóstica das citologias B I e B III.

Dos 597 pacientes avaliados, 20,9% foram operados e em 43,3% das cirurgias o anatomopatológico foi maligno, o que sugere uma boa seleção dos casos encaminhados para a cirurgia.

Identificaram-se importantes diferenças entre os sistemas público e privado na avaliação e tratamento da doença nodular tireoidiana na região do DRS VIII. A relação entre pacientes usuários dos SUS e da SS foi menor na amostra (38,3% / 52,3%) em relação à população da região (64,3% / 35,7%). O tempo em dias transcorrido entre a citologia e a cirurgia foi maior no SUS do que na SS e o tamanho dos nódulos avaliados pela PAAF e dos nódulos operados foi maior no SUS comparado com a SS. O principal motivo desta diferença seria a dificuldade de acesso a consultas especializadas, exames diagnósticos e cirurgias no SUS. Mais estudos seriam necessários para investigar as consequências destas diferenças tanto para indicadores de saúde dos pacientes quanto para o custo de tratamento da linha de cuidado em nódulo tireoidiano. Também seria interessante investigar se haveria diferenças entre os sistemas público e privado em outras patologias.

A prevalência de CT na amostra (9,2%) não difere dos dados da literatura.

O número de pacientes com CPT estadio T1a N0 Mx foi 17 indivíduos, que correspondeu a 30,9% do total de CT da amostra. Este resultado pode ser decorrente do uso da US cervical para outros fins diagnósticos e da indicação indiscriminada da US para avaliação da glândula tireoide.

Possivelmente 76,4% dos casos de CT da amostra seriam classificados como baixo risco de acordo com os *guidelines* atuais e tratamentos menos agressivos poderiam ter sido recomendados.

O RM encontrado em cada categoria citológica é um dado importante deste estudo, que deve ser conhecido pelos profissionais envolvidos no cuidado com portadores de nódulos tireoidianos.

Este estudo confirmou que a citologia é um bom teste de triagem para CT em suas categorias B II, B V e B VI, permitindo identificar com boa precisão os casos que necessitam de tratamento cirúrgico. Existe grande limitação de desempenho da citologia nas categorias B I, B III e B IV, o que reforça a necessidade de combinação de testes diagnósticos como a US e os testes moleculares.

## **9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–142.
2. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Jama*. 2018;319(9):914–24.
3. Muratli A, Erdogan N, Sevim S, Unal I, Akyuz S. Diagnostic efficacy and importance of fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules. *J Cytol*. 2014;31(2):73–8.
4. Malta DC, Merhy EE. O percurso da linha do cuidado sob a perspectiva das doenças crônicas não transmissíveis. *Interface comun saúde educ*. 2010;34(14):593–605.
5. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):240–64.
6. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*. 2011;260(3):892–9.
7. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
8. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(12):1272–9.
9. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–95.

10. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22(Supplement 1):1–60.
11. Cohen RN, Davis AM, S G, BR H, A Q, HJ T, *et al.* Management of Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Jama.* 2017;317(4):434.
12. Lee YH, Baek JH, Jung SL, Kwak JY, Kim JH, Shin JH. Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2015;16(2):391–401.
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341–6.
14. Poller DN, Baloch ZW, Fadda G, Johnson SJ, Bongiovanni M, Pontecorvi A, *et al.* Thyroid FNA: New classifications and new interpretations. *Cancer Cytopathol.* 2016;124(7):457–66.
15. Cibas, Edmund S., Ali S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009;19(11):1159–65.
16. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1054–67.
17. Evranos B, Polat SB, Baser H, Ozdemir D, Kilicarslan A, Yalcin A, *et al.* Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology.* 2017;28(4):259–67.
18. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, *et al.* Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023–9.
19. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, *et al.* The Impact of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

- on Rates of Malignancy for Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories. *Thyroid*. 2015;25(9):987–92.
20. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164–7.
  21. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*. 2017;317(13):1338–48.
  22. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541–52.
  23. Hershman JM, Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L BS. The Increased Incidence of Thyroid Cancer Is Worldwide. *Clin Thyroidol*. 2017;29(1):11–2.
  24. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários [Internet]. [cited 2018 Jul 13]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
  25. Cordioli MIC V, Canalli MHBS, Coral MHC. Increase incidence of thyroid cancer in Florianópolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(4):453–60.
  26. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program, 1997–2008. *Thyroid*. 2013;23(6):748–57.
  27. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017;27(6):751–6.
  28. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, MacInko J. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778–97.
  29. Piola S, Servo L, Sá E. Estrutura do Financiamento e do Gasto Setorial. In: *A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde*

- brasileiro. Fundação Oswaldo Cruz SciELO; 2013. p. 20–1.
30. Regionais de Saúde - Secretaria da Saúde - Governo do Estado de São Paulo [Internet]. [cited 2018 May 31]. Available from: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude>
  31. CREMESP - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo [Internet]. [cited 2018 May 31]. Available from: [https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=CentroDados&acao=detalhes\\_capitulos&cod\\_capitulo=15](https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=CentroDados&acao=detalhes_capitulos&cod_capitulo=15)
  32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. [cited 2018 May 31]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>
  33. Principal - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [cited 2018 Jul 9]. Available from: <http://www.ans.gov.br/>
  34. Nunes AA, Martinez EZ, Ana LW, Pazin-Filho A, Coelho EB, Mello LM. Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. *Med (Ribeirao Preto)*. 2015;48(1):8–18.
  35. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. (Wiley Series in Probability and Statistics).
  36. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 1991 Jan 1;44(8):763–70.
  37. Mercaldo N, Lau K, Zhou X. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies. *Statistics Med*. 2007;26(10):2170–83.
  38. Moon HJ, Kim EK, Kwak JY, Yoon JH. Repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration for thyroid nodules 10 mm or larger can be performed 10.7 months after initial nondiagnostic results. *Am J Roentgenol*. 2016;206(4):823–8.
  39. Cristo AP de, Goldstein HF, Faccin CS, Maia AL, Graudenz MS. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. *Arch Endocrinol Metab*.

- 2016;60(4):367–73.
40. Lamartina L, Durante C, Lucisano G, Grani G, Bellantone R, Lombardi CP, *et al.* Are Evidence-Based Guidelines Reflected in Clinical Practice? An Analysis of Prospectively Collected Data of the Italian Thyroid Cancer Observatory. *Thyroid*. 2017;27(12):1490–7.
  41. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Nardi F, D'Ambrosio F, *et al.* Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Endocrine*. 2017;57(2):256–61.
  42. Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, *et al.* The bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol*. 2016;60(5):399–405.
  43. Kim MJ, Kim E-K. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. *Radiographics*. 2008;28(7):1869–89.
  44. Gill AS, Amdur R, Joshi AS. Importance of FNA Technique for Decreasing Non-diagnostic Rates in Thyroid Nodules. *Head Neck Pathol*. 2017;12(2):160–5.
  45. Brito JP, Castro MR, Dean DS, Fatourechi V, Stan M. Survey of current approaches to non-diagnostic fine-needle aspiration from solid thyroid nodules. *Endocrine*. 2015;49(3):745–51.
  46. Can AS. Cost-effectiveness comparison between palpation- and ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration biopsies. *BMC Endocr Disord*. 2009;9(14):1–9.
  47. Moon HJ, Kim E-K, Yoon JH, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification in Thyroid Nodules with Nondiagnostic Results at Cytologic Examination: Combination of Thyroid Imaging Reporting and Data System and the Bethesda System. *Radiology*. 2015;274(1):287–95.
  48. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor R V. Time Trends for Thyroid Cancer in Northwestern Spain: True Rise in the Incidence of Micro and Larger Forms of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2009;19(4):333–40.
  49. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, *et al.*

- Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2018;40(4):855–66.
50. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, White MG, Antic T, Sadow PM, *et al*. Follicular Thyroid Carcinoma: How Have Histologic Diagnoses Changed in the Last Half-Century and What Are the Prognostic Implications? *Thyroid*. 2015;25(11):1209–16.
51. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):500–14.
52. Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL) Relatório Técnico Final [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 15]. Available from: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/pnaisal\\_relatorio\\_final.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/pnaisal_relatorio_final.pdf)
53. Maletta F, Massa F, Torregrossa L, Duregon E, Casadei GP, Basolo F, *et al*. Cytological features of “noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol*. 2016;54:134–42.
54. Chng CL, Kurzawinski TR, Beale T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):711–6.

## **10 ANEXOS**

---

Anexo 1:

**PROTOCOLO DE ENCAMINHAMENTO PARA ESPECIALIDADE  
ENDOCRINOLOGIA ADULTO**

**1. DISTÚRBIOS DA TIREOIDE EM ADULTO**

**1-1. - HIPOTIREOIDISMO – CID E03 a E03.9**

**Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento:**

- suspeita de hipotireoidismo central (TSH normal ou baixo, e T4 livre ou total baixo),  
ou
- paciente com hipotireoidismo usando mais de 2,5 mcg/kg de levotiroxina, **quando já avaliada a adesão e uso de medicações, ou condições que cursam com alteração de metabolismo/absorção de T4.**

**Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:**

- 1- sinais e sintomas;
- 2- resultado de exame de TSH, com data;
- 3- resultado de exame de T4 livre ou total, com data;
- 4- uso de levotiroxina, com dose;
- 5- outras medicações em uso, com posologia e dose;
- 6- peso do paciente.

**Obs: verificar protocolo de tratamento no anexo 2 e 3**

**1.2 – HIPERTIREOIDISMO – CID E05 a E 05.9**

**Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento:**

- Todos os pacientes

**Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:**

- 1- sinais e sintomas;
- 2- resultado de exame TSH, com data;
- 3- resultado de exame T4 livre ou T4 total, com data;
- 4- uso de metimazol ou propiltiouracil ( medicação para hipertireoidismo), com dose e posologia;
- 5- outras medicações em uso, com posologia e dose.

### **1.3 - NÓDULOS DE TIREOIDE – CID E04.1**

#### **Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento:**

- TSH diminuído (suspeita de nódulo quente, na ausência de valores de referência do laboratório, ver quadro 1, abaixo); ou
- nódulos com indicação de PAAF (ver quadro 2, abaixo);ou
- história clínica, exame físico ou características do nódulo suspeito para malignidade (para PAAF, quando ainda não foi realizada); ou
- pacientes com sinais e sintomas sugestivos de malignidade atribuíveis ao nódulo.

#### **Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:**

- 1- sinais e sintomas;
- 2- resultado de exames TSH, com data;
- 3- resultado do US de tireoide, com descrição do tamanho e característica do(s) nódulo(s), com data;
- 4- paciente com alto risco para câncer de tireoide (sim ou não). Se sim, descreva o motivo (ver quadro 3, abaixo).

### **1.4 - BÓCIO NODULAR – CID E01 a E01.8 – E 04 a E04.9**

#### **Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento:**

- TSH diminuído (suspeita de nódulo quente, na ausência de valores de referência do laboratório, ver quadro 1, abaixo); ou
- nódulos com indicação de PAAF (ver quadro 2, abaixo);ou
- sintomas compressivos ou suspeita de malignidade atribuíveis ao bócio (ver quadro 3, abaixo), ou
- indicação de tratamento cirúrgico ou iodo radioativo (bócio grande, bócio que está crescendo)

#### **Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:**

- 1- sinais e sintomas;
- 2- resultado de exames TSH, com data;
- 3- resultado do US de tireoide, com descrição do tamanho e característica do(s) nódulo(s) e volume do bócio, com data;
- 4- paciente com alto risco para câncer de tireoide (sim ou não). Se sim, descreva o motivo (ver quadro 3, abaixo).

**Quadro 1 -Exames laboratoriais da função tireoidiana (na ausência de valores de referência estabelecidos pelo laboratório)**

Exame	Valor de referência
TSH	0,5 a 4,12 mcUI/ml
T4 total	6,09 a 12,23 mcg/dl
T4 livre	0,58 a 1,64 ng/dl

Fonte: WALLACH (2013) e ATA (2014).

**Quadro 2- Nódulo de tireoide com indicação de PAAF**

Nódulo sólido > 1 cm
Nódulo sólido > 0,5 cm em paciente de alto risco de malignidade. 1
Nódulo sólido-cístico >1,5 cm
Nódulo espongiiforme >2 cm
Nódulo >0,5 cm com características ecográficas 2 suspeitas e com linfonodo cervical aumentado
Pacientes de alto risco de malignidade são: pacientes com história pessoal ou em familiares de primeiro grau de câncer de tireoide, radioterapia da linha média ou exposição à radiação ionizante na infância ou adolescência, captação de glicose em PET-TC, mutação em genes associados a câncer medular familiar.
2
São características ecográficas de maior risco de malignidade: nódulo hipoeoico, com microcalcificações, com vascularização aumentada (central principalmente), margens infiltrativas, mais alto do que largo na visão transversal.

Fonte: ATA (2014)

**Quadro 3 - Sintomas compressivos ou suspeita de malignidade atribuíveis ao bócio**

Ortopneia (piora da compressão traqueal ao decúbito dorsal)
Disfagia alta
Rouquidão
Sinais de compressão na radiografia cervical/torácica
Bócio com crescimento rápido
Linfonodos cervicais palpáveis, endurecidos e aderidos

Fonte: TelessaúdeRS/UFRGS (2015).

Anexo 2:

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE

Eu, Ana Paula Figueiredo Engler Goulart, CPF 122 156 568 07, Pesquisadora Responsável pelo projeto ***“Análise de resultados de Punção Biópsia Aspirativa de nódulos tireoidianos e correlação com tireoidectomias em município do interior do estado de São Paulo, Brasil”***, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo se utilizará de análise retrospectiva de resultados de exames de patologia (citologia de nódulos tireoidianos e anatomopatológico de peças de tireoidectomia).

Nestes termos, comprometo-me a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012 e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

Franca, 16 de julho de 2016

Ana Paula Figueiredo Engler Goulart