

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA GERAL**

**FATORES PREDITIVOS DE MALIGNIDADE EM
NÓDULOS TIREOIDIANOS BETHESDA IV: ANÁLISE
RETROSPECTIVA EM UMA POPULAÇÃO CIRÚRGICA DE
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Discente: Juliano Cozer dos Santos
Orientador: Prof. Dr. Pedro Henrique Gonçalves

Rio de Janeiro

2024

1. INTRODUÇÃO

Os nódulos tireoidianos são uma condição clínica comum, afetando de 20 a 76% da população adulta, com maior prevalência em mulheres e idosos, de acordo com estimativas epidemiológicas baseadas em achados ultrassonográficos e necropsias (Gharib et al., 2016). Embora a maioria dos nódulos tireoidianos sejam benignos, a porcentagem de malignidade não é desprezível e representa um desafio diagnóstico importante, particularmente devido as limitações nos métodos de análise atuais. Neste contexto, a citologia aspirativa por agulha fina (PAAF) tornou-se a principal ferramenta diagnóstica para a avaliação de nódulos tireoidianos. Contudo, interpretações inconsistentes entre patologistas e a variabilidade diagnóstica observada entre as diferentes categorias citológicas exigiam uma padronização que tornasse o diagnóstico mais uniforme e clínico-terapeuticamente aplicável.

Em resposta a essa necessidade, o sistema de classificação Bethesda para citopatologia da tireoide foi desenvolvido e adotado pela primeira vez em 2007, com atualização em 2017, como um esforço de padronização internacional (Cibas & Ali, 2009; Ali & Cibas, 2017). Este sistema classifica os achados citopatológicos em seis categorias distintas: I) Não Diagnóstico/Inadequado; II) Benigno; III) Atipia de Significado Indeterminado/Folículos de Significado Indeterminado; IV) Neoplasia Folicular/Suspeito para Neoplasia Folicular; V) Suspeito para Malignidade; e VI) Maligno. Cada categoria apresenta um risco estimado de malignidade e recomendações específicas para o manejo clínico, variando de seguimento com monitoramento ultrassonográfico até indicação cirúrgica.

A categoria IV, "Neoplasia Folicular ou Suspeito para Neoplasia Folicular" (Bethesda IV), é de particular interesse no contexto clínico devido à complexidade do diagnóstico diferencial entre neoplasias benignas, como o adenoma folicular, e lesões malignas, como o carcinoma folicular. Estudos sugerem que essa categoria apresenta um risco de malignidade entre 10% e 40%, dependendo das características específicas do paciente e do centro de diagnóstico (Bongiovanni et al., 2012; Layfield et al., 2014). O diagnóstico

definitivo entre essas condições só pode ser estabelecido através da análise histopatológica pós operatória, uma vez que a PAAF é limitada para diferenciar entre lesões foliculares benignas e malignas, devido à sobreposição de características citomorfológicas. A Bethesda IV, portanto, representa uma categoria crítica, onde a decisão por cirurgia, muitas vezes a lobectomia (Tireoidectomia Parcial), é fortemente considerada, dada a incerteza e o risco potencial de malignidade associado (Kocjan et al., 2013; Haugen et al., 2016).

Estudos recentes têm explorado a aplicabilidade de biomarcadores moleculares como uma ferramenta auxiliar para aumentar a precisão diagnóstica da categoria Bethesda IV. Biomarcadores como as mutações no gene RAS e rearranjos de PAX8-PPARG e RET/PTC têm sido identificados em neoplasias foliculares e carcinomas foliculares, sugerindo que a análise molecular pode ser útil na predição do risco de malignidade (Nikiforov, 2011; Alexander et al., 2014). No entanto, esses testes ainda apresentam limitações em sua sensibilidade e especificidade, e o alto custo e a disponibilidade restrita em muitas regiões limitam sua aplicabilidade na prática clínica. Dessa forma, a decisão pelo tratamento cirúrgico continua a ser uma abordagem comum na categoria IV, ainda que seja uma decisão desafiadora, uma vez que muitos pacientes submetidos à cirurgia apresentam lesões benignas, resultando em tratamentos possivelmente desnecessários.

Diversos fatores clínicos e ultrassonográficos contribuem para a avaliação do risco de malignidade em nódulos tireoidianos, auxiliando assim a tomada de decisão pelo cirurgião. Achados ultrassonográficos, como margens irregulares, microcalcificações, vascularização intranodular e hipoecogenicidade, estão fortemente associados a um risco aumentado de malignidade, como demonstrado por estudos de grande impacto (Koike et al., 2001; Kwak et al., 2011). Além disso, o tamanho do nódulo e o histórico de radiação na cabeça e pescoço também são fatores clínicos que podem indicar maior potencial de malignidade (Kwak et al., 2011). A integração dessas características na avaliação inicial dos nódulos classificados como Bethesda IV pode auxiliar na tomada de decisão, reduzindo a necessidade de procedimentos invasivos em casos com baixo risco.

Diante da relevância dos nódulos tireoidianos classificados como Bethesda IV e da complexidade em determinar seu potencial de malignidade, este estudo tem como objetivo analisar os fatores predisponentes de malignidade específicos a essa categoria em uma população representativa. Através da avaliação desses fatores, espera-se contribuir para a definição de critérios mais precisos que orientem a decisão clínica, reduzindo a necessidade de intervenções cirúrgicas desnecessárias e favorecendo a seleção de tratamentos mais adequados e individualizados para os pacientes.

2. OBJETIVO

Avaliar fatores preditores de malignidade em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico devido a nódulo tireoideano Bethesda IV em um hospital universitário do Rio de Janeiro.

3. MÉTODO

3.1. Tipo e local de estudo

Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, realizado em um hospital público, universitário, federal do Rio de Janeiro.

3.2. Amostra

A amostra foi composta por 57 pacientes que foram submetidos a tireoidectomia total ou parcial devido a nódulo Bethesda IV no período de 14 de Fevereiro de 2011 a 30 de Setembro de 2024, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro-RJ.

3.2.1. Amostra: Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a tireoidectomia total ou parcial por nódulo tireoideano Bethesda IV no período de 14 de Fevereiro de 2011 a 30 de Setembro de 2024, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro-RJ.

3.2.1 Amostra: Critérios de exclusão

- Pacientes menores de 18 anos.
- Pacientes com indicação formal de tireoidectomia total, por qualquer causa.
- Pacientes sem PAAF em prontuário
- Pacientes submetidos a tireoidectomia parcial por bócio multinodular
- Pacientes submetidos a tireoidectomia parcial por nódulos Bethesda I, II ou III e que não possuam nódulo Bethesda IV

3.3. Coleta de dados

Os dados foram coletados do sistema de prontuários e informação hospitalar do HUCFF, o prontHU, por meio da ferramenta de acesso MEDTRAK.

3.4. Análise dos Dados

Foram analisados dados dos prontuários de 997 pacientes.

Os dados coletados foram analisados por meio de estatística descritiva utilizando-se Software de planilhas Microsoft Excel com avaliação em valores percentuais e absolutos das relações pertinentes ao estudo.

3.5. Aspectos éticos

Por se tratar de estudo observacional, retrospectivo, que se utiliza apenas de informações de prontuários médicos a coleta de assinaturas em TCLE é dispensada.

4. RESULTADOS

Foram analisados 997 prontuários de pacientes submetidos a tireoidectomia total ou parcial no período de 14 de Fevereiro de 2011 a 30 de Setembro de 2024. Dentre esses pacientes 940 posuíam algum critério de exclusão, resultando em uma amostra composta por 57 indivíduos.

Do total de pacientes incluídos no estudo 19 haviam sido submetidos a tireoidectomia parcial e 38 a tireoidectomia total. A razão entre as duas modalidades cirúrgicas está demonstrada na tabela 1.

Tabela 1. Proporção de modalidade de tireoidectomia (n=57).

Modalidade	Número de pacientes	(%)
Total	38	(67)
Parcial	19	(33)

Todos os pacientes tiveram a análise histopatológica da peça cirúrgica realizada no HUCFF. A proporção de malignidade na população total foi de 35,6%. No grupo dos pacientes submetidos a tireoidectomia parcial 89,47% dos pacientes possuíam nódulos benígnos, enquanto nos pacientes submetidos a tireoidectomia total a porção de pacientes com nódulos malignos foi de 47,37%. A Tabela 2 esboça correlação entre a modalidade de tireoidectomia realizada e o desfeço diagnóstico da biópsia.

Tabela 2. Modalidade de tireoidectomia e diagnóstico histopatológico

Modalidade	Cancer n(%)	Beníngno n(%)
Tireoidectomia Parcial	2 (10,53)	17 (89,47)
Tireoidectomia Total	18 (47,37)	20 (52,63)
Total na população	20 (35,6)	38 (66,67)

Quanto a origem da PAAF, 19 pacientes realizaram o exame no hospital e 38 realizaram fora. Dos pacientes que realizaram a punção fora 2 foram submetidos a revisão de lâmina no setor de patologia do HU. A análise comparativa da proporção de nódulos malignos e benígnos nas punções

realizadas na instituição ou fora dela, excluindo-se as lâminas revisadas, está ilustrada na tabela 3. Nesta tabela também figura a proporção de tireoidectomias totais ou parciais tendo em conta a origem da PAAF.

Tabela 3. PAAF, histopatológico e cirurgia

	PAAF no HU n(%)	PAAF Externa n(%)
Diagnóstico		
Benígno	13 (68)	23 (64)
Malígno	6 (32)	13 (36)
Cirurgia		
Parcial	4 (21)	14 (39)
Total	15 (79)	22 (61)

Quanto aos aspectos epidemiológicos dos pacientes analisados, o sexo e a idade foram fatores levados em consideração, sendo o sexo masculino um importante fator de risco para malignidade visto que 50% dos pacientes desse gênero tiveram resultado de neoplasia na biópsia. A média de idade nos pacientes com histopatológico benígno foi de 53,3 anos, enquanto no grupo dos indivíduos com câncer a medié de idade foi de 49,4 anos. Esses dados estão expostos de maneira detalhada na tabela 4.

Tabela 4. Epidemiologia e histopatológico

	Câncer n(%)	Benígno n(%)
Sexo		
Masculino	3 (50)	3 (50)
Feminino	17 (32)	36 (68)
Idade média	49,4	53,3

Dos pacientes incluídos no estudo, 43 possuíam ultrassonografia com descrição das características do nódulo anexada ao prontuário. Dentre as características ultrassonográficas dos nódulos apresentados pelos pacientes, o tamanho, ecogenicidade, presença de calcificações, regularidade das bordas e

o status de nódulo solitário foram objetos desse estudo. Nenhum paciente apresentou nódulo de altura maior que comprimento.

Os nódulos malignos tiveram mediana de tamanho de 3,55 cm e média de 3,1 cm, enquanto nos benígnos a mediana de tamanho foi de 2,85 cm e a média foi de 2,8 cm. Os nódulos malígnos eram solitários em 50% dos pacientes, Hipoeucogênicos em 43% e apresentavam microcalcificações em 29% dos exames. Nenhum nódulo malígnio apresentava borda irregular. Nos nódulos benígnos houve 21 % de achado de microcalcificação, 34% de hipoeucogenicidade, 48% deles eram solitários e 21% possuam bordas irregulares. Esses achados estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5. Características ultrassonográficas

	Nódulo Malígnio (n=14)	Nódulo Beníngno (n=29)
Hipoeucogenicidade	6 (43%)	14 (34%)
Microcalcificações	4 (29%)	6 (21%)
Borda irregular	0 (0%)	6 (21%)
Nódulo solitário	7 (50%)	14 (48%)

O tempo médio de internação hospitalar também foi comparado entre as duas diferentes modalidades cirúrgicas, sendo que o grupo que foi submetido a tireoidectomia parcial teve tempo médio de internação de 3,11 dias e o grupo submetido a tireoidectomia total teve tempo médio de internação de 4,53 dias. Um aumento comparativo de 31,4% no período de internação.

5. DISCUSSÃO

5.1. Modalidade Cirúrgica e Achados Histopatológicos

A população analisada neste estudo apresentou uma prevalência de malignidade de 35,1%, alinhando-se aos valores descritos na literatura, que situam o risco de malignidade nessa categoria entre 10% e 40%. Esse achado reforça a representatividade da amostra em relação ao perfil esperado para

pacientes Bethesda IV e contribui para validar os demais resultados extraídos da análise dos dados da população em estudo.

A desproporção entre a razão do achado de malignidade e benignidade do histopatológico nos grupos das duas diferentes modalidades cirúrgicas também é achado relevante. A tireoidectomia parcial é frequentemente indicada em pacientes com características clínicas e ultrassonográficas que sugerem um menor risco de malignidade, como nódulos menores, ausência de características suspeitas (como hipoeogenicidade ou microcalcificações). Neste estudo, no grupo submetido à tireoidectomia parcial, 89,47% dos nódulos foram benignos e apenas 10,53% malignos. Por outro lado, no grupo de tireoidectomia total, 47,37% dos nódulos foram malignos e 52,63% benignos. Esses dados evidenciam que o corpo cirúrgico deste serviço já adota um raciocínio clínico criterioso na definição da modalidade cirúrgica mais adequada.

5.2. Origem da PAAF e Confiabilidade Diagnóstica

A análise da origem da PAAF demonstrou que 19 pacientes realizaram o exame no hospital, enquanto 38 realizaram a punção em serviços externos. A proporção de malignidade foi semelhante entre os dois grupos, com 32% de nódulos malignos nos pacientes com PAAF realizada no hospital e 36% naqueles com PAAF externa. Esses resultados sugerem que, apesar das potenciais diferenças em técnica e interpretação, a confiabilidade diagnóstica entre as PAAF realizadas internamente e externamente é comparável.

No entanto, a proporção de modalidades cirúrgicas variou conforme a origem da PAAF. Entre os pacientes com PAAF realizada no hospital, 79% foram submetidos à tireoidectomia total e 21% à parcial. Em contraste, nos pacientes com PAAF externa, 61% foram submetidos à tireoidectomia total e 39% à parcial. Essa diferença pode refletir uma maior confiança do corpo cirúrgico nos resultados de PAAF realizadas internamente, o que potencialmente influencia a escolha de uma abordagem cirúrgica mais agressiva (tireoidectomia total).

5.3. Fatores Epidemiológicos

Os achados demográficos destacam que pacientes do sexo masculino apresentaram uma maior proporção de malignidade (50%) em comparação às mulheres (32%). Essa observação está alinhada com a literatura, que reconhece o sexo masculino como um fator de risco para malignidade em nódulos tireoidianos. A média de idade mais baixa no grupo maligno (49,4 anos) em comparação ao grupo benigno (53,3 anos) também é um achado consistente com estudos que apontam uma maior prevalência de malignidade em pacientes mais jovens, enquanto nódulos benignos são mais frequentes em indivíduos mais velhos. Esses fatores podem ajudar a personalizar a avaliação de risco e o planejamento cirúrgico.

5.4. Características Ultrassonográficas

Entre os 43 pacientes com informações ultrassonográficas disponíveis, os nódulos malignos apresentaram uma mediana de tamanho de 3,55 cm e uma média de 3,1 cm, enquanto os nódulos benignos tiveram mediana de 2,85 cm e média de 2,8 cm. Embora a diferença entre as médias seja pequena, a mediana mais alta nos nódulos malignos sugere uma tendência de nódulos maiores estarem associados a um risco aumentado de malignidade. Isso está alinhado com estudos prévios que apontam o tamanho do nódulo como um fator de risco relevante, especialmente quando outras características suspeitas estão presentes.

As características ultrassonográficas mais comuns nos nódulos malignos na população estudada foram hipoeogenicidade (43%) e microcalcificações (29%), ambas conhecidas por sua associação com maior risco de malignidade. Nos nódulos benignos, essas características foram menos frequentes, com hipoeogenicidade em 34% e microcalcificações em 21%.

O achado de 21% de bordas irregulares em nódulos benignos, apesar de incomum, pode ser explicado por diversos fatores clínicos e técnicos que influenciam a avaliação ultrassonográfica. Bordas irregulares podem ser observadas em nódulos benignos devido a processos inflamatórios ou alterações anatômicas locais. Em casos de tireoidite crônica, como a tireoidite de Hashimoto, a inflamação difusa pode alterar a arquitetura glandular e levar à formação de bordas irregulares nos nódulos benignos. Além disso, cicatrizações ou fibroses em áreas previamente lesionadas

podem dar a aparência de irregularidade no contorno dos nódulos, mesmo quando não há malignidade.

É sabido também que a ultrassonografia é uma ferramenta altamente dependente do operador. Variáveis como a qualidade do equipamento, a experiência do ultrassonografista e a técnica utilizada podem influenciar a interpretação das bordas dos nódulos. Artefatos de imagem podem criar a aparência de bordas irregulares em nódulos benignos. Certos tipos de nódulos benignos, como nódulos hiperplásicos com microcistos periféricos, podem apresentar bordas que se assemelham a irregularidades devido à sua estrutura multicelular (Bongiovanni et al., 2012). Além disso, a vascularização perinodular proeminente em nódulos benignos hiperplásicos pode ser interpretada como irregularidade de borda em exames ultrassonográficos (Haugen et al., 2016).

5.5. Tempo de Internação Hospitalar

O tempo médio de internação foi significativamente maior em pacientes submetidos à tireoidectomia total (4,53 dias) em comparação com aqueles que realizaram tireoidectomia parcial (3,11 dias). Esse aumento de 31,4% reflete a maior complexidade cirúrgica e os riscos associados à tireoidectomia total, como maior chance de hipocalcemia. As tireoidectomias totais também estão sujeitas a possibilidade de colocação de dreno, dispositivo cujo manejo pode demandar a necessidade de dias adicionais de internação. Esses dados reforçam a importância de evitar tireoidectomias totais desnecessárias em pacientes com nódulos benignos, garantindo um manejo mais seguro e custo-efetivo.

6. CONCLUSÕES

Este estudo proporcionou uma análise aprofundada dos fatores preditivos de malignidade nos nódulos tireoidianos classificados como Bethesda IV em uma população submetida a tratamento cirúrgico em um hospital universitário.

Características ultrassonográficas, como hipoeogenicidade (43%) e microcalcificações (29%) nos nódulos malignos, reforçaram seu papel na estratificação de risco, enquanto o achado da presença de bordas irregulares

em 21% dos nódulos benignos destacou a necessidade da interpretação criteriosas e racional dos achados ultrassonográficos dos nódulos de tireoide.

Pacientes do sexo masculino apresentaram maior proporção de malignidade em comparação às mulheres e a idade média foi menor no grupo dos nódulos malignos em relação ao dos nódulos benignos. Esses achados reforçam o sexo masculino e a menor idade como fatores de risco para malignidade.

A análise da origem da PAAF revelou proporções semelhantes de malignidade entre exames realizados no hospital e em serviços externos, indicando confiabilidade diagnóstica comparável entre as duas origens.

Além disso, o maior tempo médio de internação nos casos de tireoidectomia total reflete a complexidade desse procedimento em comparação com a abordagem parcial e a importância da assertividade na escolha da modalidade cirúrgica de tratamento de um nódulo Bethesda IV.

Os resultados reforçam a relevância de uma abordagem clínica, ultrassonográfica e epidemiológica na estratificação de risco. Apesar das limitações, como a natureza retrospectiva e o tamanho amostral reduzido, o estudo fornece subsídios para um manejo mais seguro e criterioso de nódulos Bethesda IV, contribuindo para uma prática clínica mais precisa.

5. REFERÊNCIAS

GHARIB, H.; PAPINI, E.; PASCHKE, R.; et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 39, n. 7, p. 697-714, 2016.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 132, n. 5, p. 658-665, 2009.

ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Springer, 2017.

BONGIOVANNI, M.; SPITALE, A.; FAQUIN, W. C.; MAZZUCHELLI, L.; BALOCH, Z. W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytologica*, v. 56, n. 4, p. 333-339, 2012.

LAYFIELD, L. J.; CROOT, J.; REED, M.; et al. Impact of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 141, n. 6, p. 837-845, 2014.

KOCJAN, G.; CHANDRA, A.; CROSS, P. A.; et al. The interobserver reproducibility of thyroid fine-needle aspiration using the UK Royal College of Pathologists' classification system. *Histopathology*, v. 62, n. 5, p. 900-907, 2013.

HAUGEN, B. R.; ALEXANDER, E. K.; BIBLE, K. C.; et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016.

NIKIFOROV, Y. E. Molecular diagnostics of thyroid tumors. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 135, n. 5, p. 569-577, 2011.

ALEXANDER, E. K.; KENNEDY, G. C.; BALLOCK, J. A.; et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. New England Journal of Medicine, v. 370, n. 25, p. 2403-2411, 2014.

KOIKE, E.; NOGUCHI, S.; YAMASHITA, H. et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. Archives of Surgery, v. 136, n. 3, p. 334-337, 2001

KWAK, J. Y.; HAN, K. H.; YOON, J. H.; et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. Radiology, v. 260, n. 3, p. 892-899, 2011.