

ARTIGO ORIGINAL

PERFIL CLÍNICO E CITOPATOLÓGICO CONTIDO EM AMOSTRAS DE PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DE NÓDULOS TIREOIDIANOS**CLINICAL AND CYTOPATHOLOGICAL PROFILE CONTAINED IN SAMPLES OF FINE-NEEDLE ASPIRATION OF THYROID NODULES**Edvaldo Lima Silveira¹, Yan Santos Silveira².**RESUMO**

A malignidade de nódulos tireoidianos é identificada em aproximadamente 10% dos indivíduos e, apesar de pouco frequente, é a principal causa de neoplasia endócrina. Variáveis clínicas como idade, gênero e achados ultrassonográficos são determinantes ao risco de malignidade, e tal determinação é peculiar para cada população estudada, ficando evidente a necessidade de se avaliar tais variáveis em níveis regionais. A partir disso, o estudo buscou investigar o perfil clínico e citopatológico de amostras de Punção Aspirativa por Agulha Fina de nódulos tireoidianos em um laboratório particular de Belém-PA, recebidas entre janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Para isso, o estudo contou com a análise de 486 resultados de amostras de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de nódulos tireoidianos. A maioria das amostras analisadas era de indivíduos do sexo feminino (92,4%), entre 46-65 anos (47%) e com níveis normais de TSH (83,5%). O tamanho do nódulo e a ecogenicidade apresentou influência sobre os grupos de amostras benignas (93,6%) e não benignas (6,4%). Conclui-se que é fundamental a busca pelos perfis de cada população individualmente, identificando quais fatores estão relacionados à maior ou menor risco de malignidade.

Palavras-chave: Nódulo da glândula tireoide; Citopatologia; Ultrassonografia; Biópsia por agulha.



ACESSO LIVRE

Citação: Silveira EL, Silveira YS (2018) Perfil clínico e citopatológico contido em amostras de punção aspirativa por Agulha Fina de nódulos tireoidianos. Revista de Patologia do Tocantins, 5(3): 18-23.

Instituição: ¹Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, Universidade Federal do Pará/Serviço de Anatomia Patológica, Belém, Brasil; ²Acadêmico de Medicina, Universidade do Estado do Pará, Belém, Brasil.

Autor correspondente: Edvaldo Lima Silveira; edvaldolsilveira@gmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 09 de setembro de 2018.

Direitos Autorais: © 2018 Silveira et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

The malignancy of thyroid nodules is identified in approximately 10% of the individuals and, although infrequent, is the main cause of endocrine neoplasia. Clinical variables such as age, gender and ultrasonographic findings are determinant to the risk of malignancy, and this determination is peculiar to each population, making evident the need to evaluate such variables at regional levels. From this, the study investigated the clinical and cytopathological profile in samples of Fine-needle Aspiration of thyroid nodules in a private laboratory from Belém-Pará, received between January 2016 and December 2017. For this, the study analyzed 486 results of Fine-needle Aspiration Biopsy of thyroid nodules. Most of the samples analyzed were female (92,4%), 46-65 years old (47%) and normal TSH levels (83,5%). The nodule size and echogenicity had an influence on groups of benign samples (93,6%) and non-benign samples (6,4%). It is fundamental to search for the profiles of each population individually, identifying which factors are related to the greater or lesser risk of malignancy.

Keywords: Thyroid nodules; Pathology; Ultrasonography; Biopsy, Fine-Needle.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide, apesar de ser diagnosticado em apenas 10% dos nódulos investigados, tem apresentado aumento em sua incidência entre 2000 e 2010 e, ainda que infrequente, é o mais comum entre as neoplasias endócrinas.¹ Os nódulos de tireoide são uma das afecções mais comuns na prática clínica, sendo observado em 8% da população adulta por meio da palpação e em até 67% durante ultrassonografia de rotina.^{2,3}

No Brasil, essa crescente incidência passa a ser mais preocupante na medida em que o número de óbitos por neoplasia de tireoide e outras glândulas endócrinas passou de 6.038 ocorrências entre 2004-2009 para 7.601 entre 2010-2015.⁴ O aumento de mortalidade é apresentado em todas as regiões do Brasil, com destaque para a região Norte, onde o número de óbitos sofreu um aumento de 58% entre os períodos analisados.⁴

O tratamento de primeira linha para os nódulos tireoidianos malignos ainda é a retirada cirúrgica da glândula, seja ela total ou parcial.⁵ A fim de mensurar o grau de malignidade que cada nódulo possui, inúmeros métodos foram desenvolvidos na tentativa de evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias em casos onde o acometimento é essencialmente benigno.³

A investigação diagnóstica do nódulo é um passo importante para a redução do número de óbitos, procurando determinar através de exames iniciais e características clínicas os indivíduos com maior suspeita de malignidade, evitando assim a confusão diagnóstica entre nódulos benignos e malignos.³ A ultrassonografia destaca-se como o exame mais importante para a triagem do nódulo, podendo revelar indícios de malignidade que indicam a Punção Aspirativa por Agulha Fina, exame responsável por guiar a conduta a respeito dessa patologia, seja ela expectante ou cirúrgica.^{2,6}

Apesar de bem abordados na literatura, algumas variáveis são motivos de intensas discussões, como ocorre com a dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH) na avaliação do nódulo tireoidiano, considerado em alguns estudos como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de tireoide quando elevado, enquanto outros apontam para um cuidado maior naqueles pacientes cuja dosagem encontra-se suprimida.^{5,7} Outra variável discutida seria o tamanho do nódulo, que apesar de servir como base para a indicação de PAAF, alguns estudos afirmam não haver relação dessa variável com um maior ou menor risco de malignidade, justificando que tal relação é muito particular de cada população investigada.⁸

Diante do exposto, torna-se evidente a necessidade de investigar o perfil clínico e citopatológico de cada população especificamente, considerando o seu caráter particular na determinação da doença. A partir disso, a presente pesquisa objetiva investigar o perfil clínico e citopatológico de amostras de Punção Aspirativa por Agulha Fina de nódulos tireoidianos em um laboratório particular de Belém-PA, acrescentando dados atualizados e regionais a respeito da evolução natural dessa patologia.

OBJETIVOS

Geral

Traçar o perfil clínico e citopatológico de amostras de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de nódulos tireoidianos em um laboratório particular de Belém-PA, recebidas entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.

Específico

Determinar a prevalência de nódulos benignos e não benignos segundo o exame citopatológico de amostras de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de tireoide em um laboratório particular de Belém-PA, recebidas entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.

MÉTODO

Todos os dados referentes aos indivíduos da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados foi iniciada após aprovação do anteprojeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA) e mediante autorização do orientador da pesquisa e da instituição de ensino atrelada aos pesquisadores. Além disso, fez-se necessária a autorização do laboratório privado envolvido na pesquisa, mediante assinatura do aceite da instituição coparticipante pelo seu diretor técnico, permitindo a realização da coleta de dados nesses locais. O mesmo responsável ainda autorizou o acesso às informações de interesse à pesquisa por meio da assinatura do Termo de Compromisso na Utilização de Dados.

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo cujo objetivo foi determinar o perfil clínico e citopatológico de amostras de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de nódulos tireoidianos em um laboratório particular de Belém-PA. Para isso, foram analisados 486 resultados de amostras recebidas entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017, no período de junho a julho de 2018.

Após a autorização e consentimento dos responsáveis pelo laboratório, a coleta de dados foi iniciada pelo preenchimento do protocolo próprio validado pelo orientador da pesquisa e que constavam as variáveis de interesse à pesquisa, tais como: (1) Idade; (2) Gênero; (3) Nível de TSH, estando normal (eutireoideo), suprimido (hipertireoidismo) ou aumentado (hipotireoidismo); (4) Variáveis ultrassonográficas como localização do nódulo (Lobar ou Istmo), tamanho (menor que 1,0 cm, entre 1,0 cm e 1,9 cm ou maior ou a igual a 2,0 cm); consistência (sólida, cística ou mista) e ecogenicidade (hipoecóico, isoecóico ou hiperecóico); e por fim, (5) a categorização do resultado do exame citológico do nódulo tireoidiano, já devidamente assinado pelo médico patologista responsável pela análise e em conformidade com a classificação de *Bethesda*, podendo revelar a punção de nódulo de tireoide (I) com amostra não diagnóstica; (II) Benigno; (III) Atípias/Lesão folicular de significado indeterminado; (IV) Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular; (V) Suspeito para Malignidade; e (VI) Maligno.

Serviram como base de dados todos os resultados de amostras de punção aspirativa por agulha fina de nódulo tireoidiano recebidas no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Foram excluídas da pesquisa amostras com dados incompletos que inviabilizassem a busca por resultados e/ou cuja classificação de *Bethesda* tenham sido não diagnóstica (Classe 1). Amostras que não continham informações a respeito de apenas uma variável dentre as analisadas foram incluídas e classificadas como “não relatada” (NR) para a respectiva variável.

Todas as informações acima listadas fazem parte da rotina diagnóstica do laboratório onde a pesquisa foi realizada, conforme consulta prévia realizada pelos pesquisadores ao local. Os dados clínicos e ultrassonográficos são oriundos do local onde a punção do nódulo foi realizada e tais informações foram apenas repassadas ao patologista responsável pela análise citopatológica do nódulo, não tendo existido qualquer contato dos pesquisadores com os indivíduos submetidos à PAAF. Já os dados citológicos, indispensáveis para a categorização do resultado, são de responsabilidade do patologista do laboratório participante da pesquisa. Os dados estavam arquivados conjuntamente e por isso foram coletados em um mesmo momento.

Após a coleta de dados, os protocolos foram enumerados e posteriormente repassados ao banco de dados eletrônico para facilitar a análise de dados e formulação dos resultados. Os dados referentes às idades foram agrupados em faixa etária (A: 15-25/ B: 26-35/ C:36-45/ D: 46-55/ E: 56-65/ F: ≥ 66 anos) e os concernentes à classificação de *Bethesda* agrupadas em benignas (classificação II) e não benignas (Classificação III, IV, V e VI).

Foram utilizados os softwares Excel 2016 e Word 2016 para a confecção de tabelas e gráficos com posterior aplicação de estatística descritiva sendo informados os valores absolutos e percentuais dos dados analisados. Para validação estatística dos resultados obtidos foi realizado o teste *qui-quadrado* para independência entre variáveis e posteriormente a correção de *Yates* a fim de determinar o nível de associação. A análise dos dados foi feita com auxílio do software BioEstat 5.3, com o nível de significância assumindo o valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Ao todo foram coletados 503 amostras de PAAF onde constavam as informações de interesse à pesquisa, das quais 2 estavam mal preenchidas e 15 tendo sido classificadas como amostras não diagnóstica (*Bethesda* classe I), sendo, portanto, excluídas da análise de dados. Dessa forma, a casuística final do estudo foi de 486 amostras.

A Tabela 1 apresenta as variáveis clínicas contidas nas amostras analisadas, sendo a maioria composta por mulheres (92,4%), entre 56-65 anos (23,7%) e com dosagem de TSH dentro dos limites de normalidade (83,5%).

Os dados referentes às variáveis ultrassonográficas estão expostos na Tabela 2, a qual revela que a maioria dos nódulos foram localizados no lobo direito (52,7%), mediam entre 1,0 a 1,9 cm (55,4%), tinham consistência sólida (45,9%) e eram isoecócicos (22,7%), entre os que tiveram tal característica relatada.

TABELA 1 – Gênero, faixa etária e dosagem de TSH dos pacientes submetidos à punção aspirativa de nódulo tireoidiano em uma clínica particular de Belém, Pará, 2016-2017.

Variável	Valor absoluto (n)	Porcentagem (%)
Gênero		
Masculino	37	7,6%
Feminino	449	92,4%
Faixa Etária		
15-25	18	3,7%
26-35	50	10,3%
36-45	75	15,4%
46-55	113	23,3%
56-65	115	23,7%
≥ 66	91	18,7%
Não relatado	24	4,9%
Dosagem de TSH		
Eutireoidismo	406	83,5%
Hipotireoidismo	48	9,9%
Hipertireoidismo	1	0,2%
Não relatado	31	6,4%
Total	486	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

TABELA 2 – Variáveis ultrassonográficas de pacientes submetidos à punção aspirativa de nódulo tireoidiano em uma clínica particular de Belém, Pará, 2016-2017.

Variável	Valor absoluto (n)	Porcentagem (%)
Localização do nódulo		
Istmo	14	2,9%
Lobo esquerdo	216	44,4%
Lobo direito	256	52,7%
Tamanho		
< 1,0 cm	51	10,5%
1-1,9 cm	269	55,4%
$\geq 2,0$ cm	115	23,6%
Não relatado	51	10,5%
Consistência		
Mista	188	38,7%
Sólida	223	45,9%
Cística	11	2,3%
Não relatada	64	13,1%
Ecogenicidade		
Isoecócico	110	22,7%
Hipoecócico	77	15,8%
Hiperecócico	57	11,7%
Não relatada	242	49,8%
Total	486	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

A Tabela 3 agrupa as amostras em benignas (93,6%) e não benignas (6,4%), conforme a classificação de *Bethesda*. A

correlação entre o nível de TSH e variáveis ultrassonográficas com a classificação em benigno e não benigno das amostras analisadas pode ser observada nas tabelas 4, 5 e 6.

TABELA 3 – Resultado das análises citopatológicas de pacientes submetidos à punção aspirativa de nódulo tireoidiano em uma clínica particular de Belém, Pará, 2016-2017.

Classificação	Valor absoluto (n)	Porcentagem (%)
Benigno	455	93,6
Não benigno	31	6,4
Total	486	100

FONTE: Protocolo de pesquisa

TABELA 4 – Classificação de *Bethesda* conforme a dosagem de TSH de pacientes submetidos à punção aspirativa de nódulo tireoidiano em uma clínica particular de Belém, Pará, 2016-2017.

Dosagem de TSH	Benigno n (%)	Não benigno n (%)	n (%)
Hipertireoidismo	1 (100,0)	0 (0)	1 (0,2)
Eutireoidismo	382 (94,1)	24 (5,9)	406 (89,2)
Hipotireoidismo	43 (89,6)	5 (10,4)	48 (10,6)
Total	426 (93,6)	29 (6,4)	455 (100)

FONTE: Protocolo de pesquisa

p-valor = 0,4657

TABELA 5 – Classificação de *Bethesda* conforme o tamanho do nódulo tireoidiano de pacientes submetidos à punção aspirativa em uma clínica particular de Belém, Pará, 2016-2017.

Tamanho	Benigno n (%)	Não benigno n (%)	n (%)
< 1,0 cm	50 (98,0)	1 (2,0)	51 (11,7)
1 – 1,9 cm	259 (96,3)	10 (3,7)	269 (61,8)
≥ 2,0 cm	99 (86,1)	16 (13,9)	115 (26,5)
Total	408 (93,8)	27 (6,2)	435 (100)

FONTE: Protocolo de pesquisa

p-valor = 0,0003

DISCUSSÃO

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que em 2018 surjam 9.610 novos casos de neoplasia da glândula tireoide, evidenciando uma incidência de 1,5 em homens e 5,9 em mulheres, para cada 100 mil pessoas.⁹ Diversos estudos apontam para um aumento na incidência de câncer de tireoide nos últimos anos, sendo justificado pelo aperfeiçoamento das técnicas investigativas como Ultrassonografia e exame citopatológico do nódulo puncionado, incrementando o número de tumores

diagnosticados ainda com baixa agressividade e de forma precoce.¹

TABELA 6 – Classificação de *Bethesda* conforme a ecogenicidade do nódulo tireoidiano de pacientes submetidos à punção aspirativa em uma clínica particular de Belém, Pará, 2016-2017.

Ecogenicidade	Benigno n (%)	Não benigno n (%)	n (%)
Hiperecócico	54 (94,7)	3 (5,3)	57 (23,4)
Isoecócico	107 (97,3)	3 (2,7)	110 (45,1)
Hipoecócico	67 (87,0)	10 (13,0)	77 (31,5)
Total	228 (93,4)	16 (6,6)	244 (100)

FONTE: Protocolo de pesquisa

p-valor = 0,0185

A Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) é um excelente método para diagnóstico de malignidade em nódulos tireoidianos, exibindo uma acurácia em torno de 97%, implicando diretamente na conduta a ser tomada a depender de qual das seis (6) classificações citopatológicas foi encontrada, a chamada classificação de *Bethesda*.^{10,11,12}

A prevalência de amostras benignas (*Bethesda* classe II) entre os resultados analisados foi de 93,6%, enquanto as classes III, IV, V e VI (não benignas) representaram 2,7%, 0,4%, 1,3% e 2,0%, respectivamente. Os valores encontrados para as classificações consideradas não benignas estão abaixo daqueles evidenciados em inúmeros artigos da literatura, a exemplo de estudo realizado por Menegassi et al (2013)¹³ em uma instituição privada, o qual revelou uma taxa de amostras não benignas igual a 54,8% conforme classificação de *Bethesda*. Tal discrepância pode estar relacionada a diferenças quanto à indicação de punção do nódulo tireoidiano nas diferentes populações, seja ela clínica ou ultrassonográfica, sugerindo certa discordância quanto ao momento ideal para a investigação citológica, tornando-se evidente a necessidade de se encontrar o equilíbrio entre intervenções desnecessárias e atraso diagnóstico.

A maioria das amostras analisadas (92,4%) é de indivíduos do sexo feminino, estando em conformidade com inúmeros estudos da literatura.^{7,14,15,16} O presente estudo não encontrou relação significativa entre o gênero e a classificação das amostras em benigno e não benigno ($p=0,1342$), estando em desacordo com inúmeros trabalhos como o de Figueiredo et al (2016)¹⁷ que encontraram uma taxa de malignidade de 88,9% para homens e 53,7% para mulheres. Duas razões podem explicar tal discordância estatística. A primeira está relacionada a reduzida casuística masculina da pesquisa, fazendo com que sejam analisadas poucas amostras e dessa forma subestimando a participação desses na população analisada. A segunda justificativa seria o maior cuidado e interesse dos homens com sua própria saúde bem como à facilidade de acesso à consulta médica de rotina e exames complementares na medida em que são pacientes de uma clínica particular.

A maior parte das amostras analisadas foi de indivíduos com idade entre 46-65 anos (47%), não havendo relação estatisticamente significativa entre a faixa etária e a classificação em benigno e não benigno ($p=0,1877$). Rosário et

al (2013)⁵ e Al Dawish et al (2018)⁸ descrevem a idade inferior a 20 anos e superior a 70 anos como fator de risco a malignidade do nódulo tireoidiano e isso pode justificar a baixa prevalência de citologias alteradas encontradas pelo presente estudo, achado diferente do encontrado por Figueiredo et al (2016)¹⁷ no qual a taxa de malignidade foi de 100% para indivíduos com menos de 20 anos e 80% para maiores de 70 anos.

Diretrizes nacionais e internacionais para o rastreamento do nódulo de tireoide recomendam a dosagem de TSH a fim de determinar a necessidade de realizar a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF).^{5,18} No que diz respeito à dosagem do Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH), a presente pesquisa encontrou a maioria das amostras de pacientes com níveis séricos normais de tal hormônio, não havendo predominância estatística entre benigno ou não benigno entre os grupos, ainda que amostras não benignas tenham sido mais frequentes no grupo de indivíduos com hipotireoidismo ($p=0,4657$). Estudo realizado em Santa Catarina⁷ revelou um aumento percentual no número de indivíduos com diagnóstico citológico de malignidade na medida em que os níveis de TSH aumentam, semelhante ao encontrado também por Haymart et al (2008)¹⁹ e Al Dawish et al (2018)⁸, reforçando a necessidade de se avaliar com mais atenção indivíduos com nódulo de tiroide com hipofunção.

A ultrassonografia (USG) é um excelente método de avaliação do nódulo de tireoide e faz parte da rotina de atendimento dessa patologia, sendo realizada antes da punção aspirativa do nódulo tireoidiano a fim de se determinar tamanho, localização, ecogenicidade, margens e outras características que possam sugerir malignidade.^{6,8,20}

No que diz respeito ao tamanho do nódulo puncionado, a maioria media entre 1,0-1,9 cm de comprimento, porém foram aqueles que mediram 2,0 cm ou mais que obtiveram maior frequência de diagnósticos citológicos não benignos, indicando que o tamanho do nódulo é importante preditor de malignidade para a população estudada ($p=0,0003$). Al Dawish et al (2018)⁸ e Unsal et al (2017)¹⁴ encontraram resultados divergentes, afirmando que o tamanho do nódulo não influenciou nos achados de malignidade dos nódulos tireoidianos analisados. Outros estudos, porém, concordam com os resultados do presente estudo, afirmando que nódulos maiores que 2,0 cm possuem maior risco de malignidade, sendo, portanto, indicada PAAF e especial atenção nesse grupo de pacientes.^{21,22} Tais divergências podem estar relacionadas a peculiaridades intrínsecas a cada população que incluem hábitos de vida e marcadores moleculares específicos para o desenvolvimento de malignidade.

Outra variável importante analisada na USG é a ecogenicidade do nódulo, sendo encontrada uma relação significativa entre nódulos hipoecóicos e diagnósticos citológicos não benignos na presente pesquisa ($p=0,0185$). Grande parte dos estudos da literatura relata que, de fato, nódulos hipoecóicos são mais propensos à malignidade, sendo indicada PAAF a fim de se determinar a indicação precisa de tireoidectomia.^{2,3,5,6,8}

CONCLUSÃO

As amostras analisadas na pesquisa revelam uma população majoritariamente feminina (92,4%), entre 46-65 anos (47%) cuja dosagem de TSH estava dentro dos limites de normalidade (83,5%), sem relação direta com a classificação em benigno e não benigno. Foi encontrada uma baixa prevalência de alterações não benignas entre as amostras observadas (6,4%), e tais alterações estão relacionadas ao tamanho e a ecogenicidade do nódulo para a população estudada.

Conclui-se com a presente pesquisa que é fundamental a busca pelos perfis de cada população individualmente, identificando quais fatores estão relacionados à maior ou menor risco de malignidade, servindo como subsídio a criação de protocolos e normas a nível regional para o manejo e seguimento dos nódulos de tireoide.

REFERÊNCIAS

1. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Analysis of pattern of occurrence of thyroid carcinoma between 2001 and 2010. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(5):541-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.07.015>
2. Junior AR, Falsarella PM, Rocha RD, Lima JPBC, Iani MJ, Vieira FAC, et al. Correlação entre a classificação *Thyroid Imaging Reporting and Data System* [TI-RADS] e punção aspirativa por agulha fina: experiência com 1.000 nódulos. *Einstein*. 2016;14(2):119-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3640>
3. Liu J, Zheng D, Li Q, Tang X, Luo Z, Yuan Z, et al. A predictive model of thyroid malignancy using clinical, biochemical and sonographic parameters for patients in a multi-center setting. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(17):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0241-7>
4. Datasus. Ministério da Saúde. Sistema de informação sobre Mortalidade (SIM). Brasil. 2018 [acessado em 02 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
5. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(4):240-64.
6. Delfim RLC, Veiga LCGD, Vidal APA, Lopes FPPL, Vaisman M, Teixeira PFDS. Likelihood of malignancy in thyroid nodules according to a proposed *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS) classification merging suspicious and benign ultrasound features. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):211-21. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000262>
7. Conceição TMB, Canalli MHBS, Patel LS, Krebs CM. Relação dos níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH) com a malignidade dos nódulos de tireoide. *Arq Catarin Med*. 2015;44(4):03-20.
8. Al Dawish MA, Alwin Robert A, Thabet MA, Braham R. Thyroid nodule management: thyroid-stimulating Hormone, ultrasound, and cytological classification system for predicting malignancy. *Cancer Inform*. 2018;17(1):1-9. <https://doi.org/10.1177/1176935118765132>

9. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa da incidência de câncer no Brasil. 2018 [acessado em 05 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>
10. Harvey AM, Mody DR, Amrikachi M. Thyroid fine-needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation within a combined academic and community hospital system. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(11):1664-8. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0366-OA>
11. Bastos Filho LC, Vanderlei FAB. Categorias citopatológicas III, IV e V de Bethesda: correlação entre achados histopatológicos e epidemiológicos. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2013;42(4):187-9.
12. Osório C, Fernández A, Ensuncho C, Redondo K, Herrera F. Comparación entre la citología por aspiración con aguja fina y la biopsia por congelación en el diagnóstico de las neoplasias malignas de la glándula tiroides: un estudio prospectivo. *Rev Colomb Cir.* 2016;31(1):17-26.
13. Menegassi J, Bordin V, Oliveira SS. Diagnostic accuracy between fine needle aspiration biopsy (FNA) and pathological examination of the thyroid. *J Bras Patol Med Lab.* 2013;49(4):288-93. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442013000400011>
14. Unsal O, Akpınar M, Turk B, Ucak I, Ozel A, Kayaoglu S, et al. Sonographic scoring of solid thyroid nodules: effects of nodule size and suspicious cervical lymph node. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(1):73-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.013>
15. Sahu N, Padhy RN. Bayesian analysis of high-resolution ultrasonography and guided fine needle aspiration cytology in diagnosis of palpable thyroid nodules. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(1):20-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.10.010>
16. López LMH, Kuba EB, Durán ERMO, Cejudo AP, Ortega RV, Gutiérrez CA. Prevalencia de nódulo tiroideo en el valle de México. *Cir Cir.* 2011;79(2):114-7.
17. Figueiredo RB, Ono LM, Jezini III F, Medeiros JM, Rocha MAC, Soares MCCX, et al. Perfil dos pacientes com nódulos de tireoide tratados em um hospital de referência em oncologia no Amazonas. *Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço.* 2016;45(4):115-20.
18. Paz-Filho G, Graf H, Ward LS. Análise comparativa das novas diretrizes e consensos para o manejo do hipotireoidismo, nódulos tireoidianos e câncer diferenciado de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):233-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302013000400001>
19. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809-14. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>
20. Park SY, Hahn SY, Shin JH, Ko EY, Oh YL. The diagnostic performance of thyroid US in each category of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *PLoS ONE.* 2016;11(6):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155898>
21. Amorós AI, Obret ZR, Duarte RR. Características clínicas, ultrasonográficas y anatomopatológicas de pacientes operados por sospecha de malignidad tiroidea. *Rev Cubana Endocrinol.* 2014;25(2):35-45.
22. Kamran SC. Thyroid nodule size predictive of risk for follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;10:2012-29. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2968>