

**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA**

**LAIRCE CRISTINA RIBEIRO BRITO, IARA BEATRIZ DE CARVALHO
BOTELHO E LANNA MATOS SILVA FERNANDES**

**AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA
FINA DA TIREOIDE**

PARNAIBA-PI

2023

**LAIRCE CRISTINA RIBEIRO BRITO, IARA BEATRIZ DE CARVALHO
BOTELHO E LANNA MATOS SILVA FERNANDES**

**AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA
FINA DA TIREOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Patologia geral

Orientador: Prof(a). Dra. Nayze Lucena Sangreman
Aldeman

PARNAIBA-PI

2023

**LAIRCE CRISTINA RIBEIRO BRITO, IARA BEATRIZ DE CARVALHO
BOTELHO E LANNA MATOS SILVA FERNANDES**

**AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA
FINA DA TIREOIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de Pesquisa: Patologia geral

Orientador: Prof(a). Dra. Nayze Lucena Sangreman
Aldeman

Aprovado em 20 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). (Orientador)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Dr(a). Uziel Nunes Silva

Dr(a). Lianna Martha Soares Mendes

SUMÁRIO

	RESUMO	5
1	INTRODUÇÃO	6
2	REFERENCIAL TEÓRICO	7
2.1	A glândula tireoide e nódulos tireoidianos	7
2.2	Diagnóstico das disfunções tireoidianas	7
2.3	A importância da PAAF na avaliação do nódulo tireoidiano	8
2.4	Como a PAAF de tireoide é feita	8
2.5	Análise citopatológica de acordo com o sistema Bethesda	9
2.6	Citologia em meio líquido e testes moleculares	9
3	METODOLOGIA	9
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
5	CONCLUSÃO	20
6	REFERÊNCIAS	21

Avaliação Da Adequabilidade Da Punção Aspirativa Por Agulha Fina Da Tireoide

Lairce Cristina Ribeiro Brito¹, Iara Beatriz de Carvalho Botêlho¹, Lanna Matos Silva Fernandes¹, Nayze Lucena Sangreman Aldeman², Uziel Nunes Silva².

¹ Discente do Curso de Medicina da FAHESP/IESVAP, Parnaíba-PI.

² Docente do Curso de Medicina da FAHESP/IESVAP, Parnaíba-PI.

Resumo

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa sobre PAAF de tireoide e suas contribuições atuais frente aos nódulos tireoidianos, como importante ferramenta diagnóstica para eliminar precocemente o câncer de tireoide, uma patologia recorrente nos consultórios. Em relação aos métodos, por se tratar de uma revisão integrativa da literatura, por meio de um estudo descritivo, foram utilizadas bases de dados, como Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A consulta foi realizada utilizando os descritores controlados advindos do DeCS/MeSH: “nódulo tiroideo”, “biópsia por agulha fina”, “tireoide”, “citologia em meio líquido”, “teste molecular”. Ademais, como resultados, obteve-se uma revisão geral a respeito da adequabilidade da PAAF de tireoide, um método diagnóstico eficiente e confiável na decisão e seleção de pacientes que precisam de cirurgia. No entanto, esse método apresenta algumas limitações, como a necessidade de melhora da qualidade da coleta de amostras ou na sua interpretação, limitações estas que podem ser reduzidas, diminuindo os casos de falsos positivos e negativos, quando coletadas por profissionais experientes, guiado por ultrassom, podendo ser combinado com doppler colorido, assim como, buscar opiniões de outros especialistas. O presente estudo também abordou os novos métodos diagnósticos de nódulos tireoidianos, como a citologia em meio líquido, usada como uma técnica em conjunto com os esfregaços convencionais quando aplicadas técnicas auxiliares, e ainda, os testes moleculares, que deram aos profissionais a oportunidade de fornecerem uma avaliação mais precisa em casos de nódulos indeterminados. Com isso, reiteramos a importância de se identificar a melhor estratégia individualizada para o paciente, prevenindo os procedimentos desnecessários e oferecendo melhora da qualidade de vida.

Palavras-chave: nódulo tireoideo; biópsia por agulha fina; tireoide; citologia em base líquida; teste molecular

1. Introdução

O nódulo tireoidiano constitui-se em uma patologia frequente na sociedade hodierna e se configura como manifestação principal de uma série de doenças tireoidianas (Morais *et al.*, 2019). A descoberta incidental de nódulos geralmente pequenos e assintomáticos em exames de imagem, solicitados por razões muitas vezes não relacionados à tireoide, colaborou para o elevado número de diagnósticos (Forneiro *et al.*, 2022).

Apesar de a maioria dos nódulos tireoidianos ser benigna, a abordagem diagnóstica visa excluir a malignidade, uma vez que em alguns indivíduos, a neoplasia de tireoide pode constituir uma patologia agressiva (Morais *et al.*, 2019). A avaliação diagnóstica do nódulo é de extrema importância para diferenciar nódulos benignos de malignos, através de características clínicas, exames iniciais e citopatológicos, investigando principalmente os indivíduos com maior suspeita de malignidade, com o objetivo de proporcionar ao paciente um tratamento precoce, seguro e adequado, reduzindo assim o número de casos agressivos (Silveira & Silveira, 2018).

Dentre os exames diagnósticos utilizados nos nódulos de tireoide, destaca-se a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). A PAAF de tireoide é um procedimento ambulatorial simples e seguro, minimamente invasivo, no qual amostras de tecido são obtidas para exame citológico e/ou testes moleculares. Para a análise, utiliza-se a classificação de Bethesda, que possui seis categorias de acordo com o risco de malignidade (Vilela & Carvalho, 2019).

Esse exame é o melhor método para diferenciar nódulos malignos e benignos, tendo sido utilizada como padrão-ouro, demonstrando ser segura, de fácil execução, baixo custo, baixo índice de complicação e com boa acurácia, exibindo altas taxas de sensibilidade e especificidade, por isso, destaca-se sua importância no diagnóstico de benignidade ou malignidade dos nódulos tireoidianos. É importante destacar que, a utilização de uma técnica adequada, médicos experientes para realização da PAAF e para análise do material aspirado são fatores determinantes no aumento da acurácia do método, guiando uma terapêutica apropriada (Morais *et al.*, 2019).

Ademais, um sistema de estratificação de risco conhecido por TIRADS, foi proposto em 2017 pelo Colégio Americano de Radiologia, sendo muito importante para selecionar os pacientes que devem realizar uma biópsia pelo método de PAAF, em virtude de reduzir o número de procedimentos desnecessários, uma vez que grande parte dos nódulos puncionados são benignos. De acordo com esta classificação, podemos categorizar os nódulos em benignos, minimamente suspeitos, moderadamente suspeitos e altamente suspeitos (Silva & Ferreira, 2019).

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa sobre PAAF de tireoide e suas contribuições atuais frente aos nódulos tireoidianos, como importante ferramenta diagnóstica para eliminar precocemente o câncer de tireoide, uma patologia recorrente nos consultórios.

2. Referencial Teórico

Este referencial teórico trabalhará em sete tópicos: a) a glândula tireoide e nódulos tireoidianos; b) diagnóstico das disfunções tireoidianas; c) a importância da PAAF na avaliação do nódulo tireoidiano; d) como a PAAF de tireoide é feita; e) análise citopatológica de acordo com o Sistema Bethesda; f) citologia em meio líquido e testes moleculares.

2.1 A glândula tireoide e nódulos tireoidianos

A tireoide é uma glândula endócrina do corpo humano que está localizada abaixo da laringe, na parte anterior do pescoço e abaixo de uma região chamada de Pomo de Adão, pesando em média 20 a 30 gramas. Ela é responsável pela produção de hormônios, conhecidos como hormônios tireoidianos, são eles T3 (tri-iodotironina) e T4 (tiroxina), extremamente importantes para o bom funcionamento do organismo (Porto, 2019, p. 700).

Várias afecções podem acometer a tireoide, dentre elas, o surgimento de nódulos nessa região, considerada uma das alterações mais frequentes da glândula, uma vez que pode aparecer em quase todas as doenças da tireoide. Essa aparição deve-se a áreas de crescimento exagerado que acabam se diferenciando do restante do tecido tireoidiano. Considerando a elevada frequência na população geral, é muito importante definir os nódulos tireoidianos que têm um maior risco de desenvolver câncer (Ross *et al.*, 2021).

Os nódulos tireoidianos podem ser constituídos por cistos, bócios, tireoidites, adenomas ou carcinomas. Quanto à malignidade, os nódulos tireoidianos podem ser classificados como benignos, malignos e indeterminados. Os nódulos benignos geralmente são constatados em exames de rotina e achados incidentalmente, os quais, menores ou iguais a 1 cm, aplica-se o termo incidentaloma. Já os nódulos indeterminados são aqueles que não têm benignidade ou malignidade bem esclarecida, e em relação aos nódulos malignos, geralmente são mais aparentes em indivíduos com imunossupressão, e os mais frequentes são os microcarcinomas papilíferos (Filho, 2016, p. 1774).

2.2 Diagnóstico das disfunções tireoidianas

Para avaliação inicial, a anamnese e o exame físico da tireoide são passos imprescindíveis. O exame físico da tireoide é a principal ferramenta no diagnóstico e avaliação de um paciente com possíveis distúrbios na glândula, pois avalia seus aspectos, através de inspeção, palpação e ausculta, observando a presença de prováveis alterações, como por exemplo a presença de um nódulo. Uma vez que o nódulo é descoberto, o médico irá determinar se o nódulo é o único problema ou se a glândula tireoide inteira foi afetada (Ross *et al.*, 2020).

Seguida da anamnese e exame físico, a avaliação da tireoide requer exames laboratoriais, que avaliam a função da glândula. O funcionamento é avaliado pela dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH), que é responsável por regular a secreção dos hormônios T3 e T4. No entanto, a medição direta desses hormônios permanece importante em muitos pacientes, pois pode ser difícil em alguns ter certeza sobre o estado da função pituitária e hipotalâmica apenas com a dosagem de TSH (Ross *et al.*, 2021).

Em casos de alterações no exame físico e nos resultados dos exames laboratoriais, a avaliação mais precisa inclui outros testes especializados, tais como exames de imagem e biópsia com agulha fina. Dentre os testes de imagem, a US da tireoide é o exame mais utilizado, seguido da cintilografia da tireoide (Vilela & Carvalho, 2019). Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética são raramente indicadas, pois não diferenciam lesões malignas e benignas, porém são úteis na avaliação de bócio mergulhantes ou da compressão e invasão de estruturas adjacentes, como a traqueia (Morais *et al.*, 2019).

A US de tireoide é o exame mais indicado e utilizado para confirmar achados do exame físico, e para guiar a PAAF, um exame padrão-ouro na distinção de nódulos benignos e malignos (Morais *et al.*, 2019). Avalia a anatomia da glândula, determinando o tamanho exato do nódulo, se um nódulo é sólido ou cístico, se tem calcificações e se estão crescendo ou diminuindo (Vilela & Carvalho, 2019).

A cintilografia da tireoide é usada para determinar o estado funcional de um nódulo, e pode ser útil em pacientes com nódulos múltiplos da tireoide, para selecionar aqueles que são hipofuncionais ou hiperfuncionais. É indicada caso a dosagem de TSH estiver elevada (Ross *et al.*, 2020).

2.3 A importância da PAAF na avaliação do nódulo tireoidiano

A PAAF de tireoide é um método de fundamental importância no diagnóstico das neoplasias de tireoide, sendo padrão-ouro, pois diferencia nódulos benignos e malignos. É um exame de fácil execução, com elevada sensibilidade e especificidade, pouco invasivo, de baixo custo, baixo índice de complicação e com boa acurácia. Também conta com baixas taxas de falso positivo e falso negativo, reduzindo as tireoidectomias desnecessárias. Requer a utilização de uma técnica adequada, médicos experientes para a execução do procedimento e para análise do material aspirado, sendo fatores determinantes no aumento da acurácia do método, guiando uma terapêutica apropriada (Morais *et al.*, 2019).

Além disso, a importância da PAAF de tireoide também consiste no fato de que antes de sua implantação, os nódulos tireoidianos eram rotineiramente encaminhados para cirurgia diagnóstica, um método invasivo, devido ao possível risco de malignidade. Sendo assim, a PAAF diminuiu a incidência das tireoidectomias diagnósticas, pois a maioria dos resultados do material aspirado é conclusivamente diagnosticado como citologia benigna (Morais *et al.*, 2019).

2.4 Como a PAAF de tireoide é feita

Neste exame, uma pequena agulha (calibre 23 a 27, comumente 25) é introduzida no nódulo com a finalidade de extrair as amostras de células, que serão posteriormente analisadas. É realizada com ou sem anestesia de lidocaína ou xilocaína, atravessando uma agulha através do nódulo. A agulha é anexada a uma seringa de 10 ml, que pode ser contida em um suporte projetado para facilitar a aplicação de sucção constante ou intermitente. O ultrassom é utilizado para localizar com exatidão o local que deve ser feito o procedimento. O material aspirado é manchado diretamente em lâminas, fixados ou podem também ser coletados em um conservante líquido, do qual são feitas preparações de camada fina (Ross *et al.*, 2022).

2.5 Análise citopatológica de acordo com o Sistema Bethesda

O resultado do material colhido na punção é classificado de acordo com a análise da citopatologia. Essa análise é denominada Sistema Bethesda, que guia os laudos citopatológicos de tireoide ao dividir em 6 categorias baseadas no risco de malignidade, sendo: I- Amostra não diagnóstica; II-Benigno; III-Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado; IV-suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular; V-suspeito para malignidade e VI-Maligno (Morais *et al.*, 2019).

O Sistema Bethesda também tem o objetivo de direcionar o tipo de tratamento. O tratamento cirúrgico é recomendado para pacientes cuja citologia for suspeita para malignidade ou maligna (categoria V ou VI). Quando a citologia é sugestiva de neoplasia folicular (categoria IV), a cintilografia com radio-iodo deve definir a conduta, pois caso o nódulo seja hipercaptante, sua retirada não é necessária; quando o nódulo é hipocaptante, está indicada a cirurgia. Se a citologia sugere lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (categoria III) ou amostra não identificada (categoria I), uma nova punção deve ser realizada com intervalo de 3 a 6 meses. Se esse resultado persiste, a cirurgia está indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo maior que 2cm. E por fim, se a amostra é classificada como benigna (categoria II) mas o nódulo marca uma combinação de achados ultrassonográficos suspeitos para malignidade, associado a fatores de risco, é aconselhada a repetição da punção (Morais *et al.*, 2019).

2.6 Citologia em meio líquido e testes moleculares

A citologia à base de líquido (CML) é um método de preparação de lâminas com monocamada que supera os exames de esfregaços convencionais (EC) devido à fixação mais acurada, com condições de obscurecimento reduzidas e transferência de células padronizada. No CML, a amostra é coletada imergindo totalmente o dispositivo de amostragem no frasco de fluido conservante do local, que simultaneamente preserva e fixa as células, não sendo assim nos esfregaços convencionais, onde a amostra é espalhada em uma lâmina de vidro e fixada de forma separada. (Makde & Sathawane, 2022).

Para mais, os testes moleculares melhoram a precisão diagnóstica de nódulos tireoidianos indeterminados, além de fornecer informações relevantes sobre o prognóstico do tumor. São capazes de identificar variantes e fusões moleculares, sendo útil para informar os médicos a respeito da elegibilidade de um paciente para terapias sistêmicas direcionadas, como no caso de câncer de tireoide com doença metastática, progressiva e refratária ao radioiodo (Patel *et al.*, 2023).

3. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizado no período de março de 2022 a abril de 2023. Para tanto, foi obedecida uma ordem para a produção do trabalho, sendo esta: definição do tema a ser abordado; pesquisa e escolha de descritores na base de dados; definição de critérios de inclusão e exclusão dos artigos; busca e seleção de

artigos na literatura; análise crítica do conteúdo adquirido; discussão dos resultados e, por fim, construção da revisão.

Além disso, esta pesquisa foi operacionalizada por meio da estratégia Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO), que serve como guia para a construção da pesquisa, e, a partir disto, foi elaborada a pergunta norteadora do presente estudo: como ocorre a adequabilidade da punção aspirativa por agulha fina em nódulos tireoidianos?

Para a busca de dados, a pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), devido as suas relevâncias na literatura e aos seus amplos acervos de documentos completos. A consulta foi realizada utilizando os descritores controlados advindos dos DeCS/MeSH: “nódulo tiroideo”, “biópsia por agulha fina”, “tireoide”, “citologia em meio líquido”, “teste molecular”. Foram realizadas combinações com o operador booleano AND, sendo realizado também o cruzamento de todas as palavras-chave utilizadas.

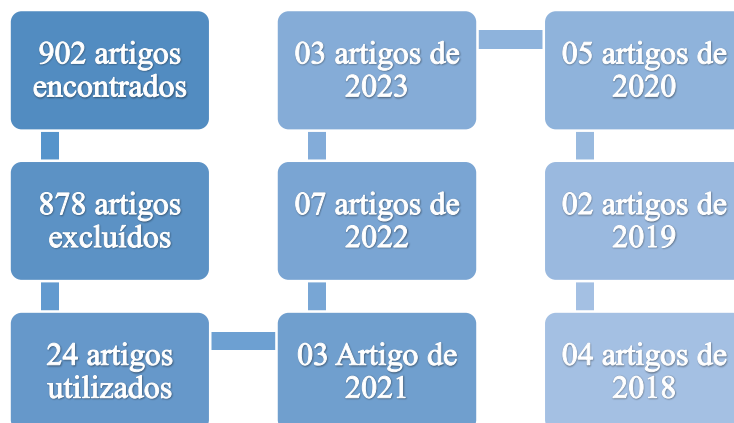
Ademais, foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos relacionados à temática em questão, publicados entre 2018 e 2023, com texto completo, em língua inglesa e espanhola e portuguesa, indexados em uma das bases de dados citadas anteriormente. Como critérios de exclusão foram utilizados: artigos que não apresentaram o tema principal, artigos que não responderam à questão norteadora, artigos duplicados, que não abrangessem texto completo, bem como, aqueles publicados fora do intervalo dos anos de 2018 a 2023, e aqueles que não abordassem os idiomas selecionados. Após a pesquisa, sua qualidade e pertinência foram analisadas a partir dos resumos, e desde então, foram selecionados os periódicos mais congruentes com a temática, onde a apresentação dos dados foi registrada em uma tabela, apresentando: ano, autor, título e principais conclusões.

4. Resultados e discussão

Depois de iniciarmos a busca por artigos, foram encontrados um total de 902 artigos. Logo após, realizou-se a leitura integral de 62 trabalhos, que se destacaram por alguns critérios específicos, a saber: características diagnósticas da PAAF de tireoide, sua adequabilidade e contribuição diante do exame citopatológico, bem como em testes moleculares. Entretanto, desses 62 artigos, 24 foram selecionados para o embasamento do trabalho. Sendo assim, 878 foram excluídos por não se encaixarem totalmente para a discussão frente ao diagnóstico da PAAF de tireoide. Por fim, como apresentado na Figura 1, dos artigos utilizados para auxílio da escrita do presente trabalho, 03 compreendiam o ano de 2023, 07 compreendiam o ano de 2022, 03 o ano de 2021, 05 o ano de 2020, 02 o ano de 2019 e 04 o ano de 2018.

Figura 1

Fluxograma da busca de artigos



Nota. Fonte: Os autores, 2023.

Durante a realização do trabalho, 24 artigos foram escolhidos para serem examinados. O Quadro 1 compreende os artigos utilizados para a revisão de literatura integrativa sobre o tema proposto nos trabalhos, a partir das bases de dados analisadas.

Quadro 1

Artigos utilizados para a revisão integrativa da literatura sobre o tema proposto no trabalho

ANO	AUTOR	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
2022	Guindan, <i>et al.</i>	Valor da PAAF e o Sistema Bethesda em tumores de tireóide	A PAAF e o relatório segundo o sistema Bethesda é confiável para avaliar a malignidade dos nódulos de tireóide e classifica a necessidade de tratamento cirúrgico aos pacientes estudados em pré-operatório.
2023	Joo, <i>et al.</i>	Desempenho diagnóstico de sistemas de estratificação de risco baseados em ultrassom para nódulos de tireoide: uma revisão sistemática e meta-análise	Resultados falso-positivos da PAAF implicam em um risco de biópsias desnecessárias e a classificação TIRADS pode ajudar na redução do número dessas biópsias.
2022	Foroughi, <i>et al.</i>	Concordância entre TIRADS e Citologia em Nódulo de Tireóide	Existe uma concordância relevante entre TIRADS e citologia nos pacientes com nódulos tireoidianos.
2018	Cordes, <i>et al.</i>	Biópsia aspirativa com agulha fina de nódulos tireoidianos	Eventos adversos foram pouco observados, e os que apresentaram,

			não exigiam intervenção ou podiam ser autogerenciados pelo paciente.
2023	Park, <i>et al.</i>	Uma avaliação abrangente dos danos da biópsia aspirativa com agulha fina para nódulos tireoidianos: uma revisão sistemática	É importante a realização da avaliação completa da condição médica dos pacientes ao decidir realizar PAAF, pois, diminui possíveis complicações.
2020	Pinto-Blázquez, Jesús & Úrsua-Sarmiento.	Patologia da tireóide e patologia da paratireóide. Sistema Bethesda de Diagnóstico Citológico de Patologia da Tireóide	O Sistema Bethesda é uma classificação que concede relatórios mais homogêneos que permitem estabelecer a melhor conduta terapêutica para o paciente.
2018	Brites, <i>et al.</i>	Investigação da correlação entre achados citológicos e histológicos na suspeita de carcinoma da tireoide	As taxas de malignidade foram maiores em Bethesda III. A associação entre a categoria Bethesda II e o carcinoma de tireóide foi mais baixa que o previsto.
2022	Rodríguez-González, <i>et al.</i>	Como melhorar a precisão do Bethesda System Diagnostics I e III	Atualmente há métodos para obter-se maior rendimento dos resultados em casos inconclusivos da PAAF. Quando as amostras são insatisfatórias, é recomendada uma atitude de vigilância, a depender dos resultados da US.
2019	Núñez & Vela	Eficiência da punção aspirativa com agulha fina no diagnóstico de doenças da tireoide	Apesar de ser considerado o método mais confiável para selecionar os pacientes que serão submetidos à cirurgia, este estudo revelou limitações da PAAF para o diagnóstico definitivo em nódulos tireoidianos.
2022	Wang, <i>et al.</i>	Escala de cinza, doppler colorido subjetivo, combinação de escala de cinza com doppler colorido subjetivo na previsão de carcinoma da tireoide: uma análise retrospectiva	A US em escala de cinza associada ao doppler colorido subjetivo e biópsias por PAAF guiadas por US são recomendados para o diagnóstico de carcinoma da tireoide.

2020	Pantanowitz, <i>et al.</i>	A biópsia com agulha grossa da tireoide é um complemento válido para a aspiração com agulha fina?	A biópsia com agulha grossa (BAG) da glândula tireoide pode demonstrar uma boa ferramenta para complementar o diagnóstico quando o resultado inicial foi inadequado ou indeterminado da PAAF.
2020	Poller <i>et al.</i>	Medidas para reduzir o erro diagnóstico e melhorar a tomada de decisão clínica na citologia aspirativa da PAAF da tireoide: uma estrutura proposta	Com base na experiência pessoal dos autores, foram retratadas 12 recomendações para auxiliar a tomada de decisão clínica, garantir a qualidade e reduzir o erro diagnóstico na PAAF e histopatologia da tireoide.
2021	Ucak, <i>et al.</i>	Avaliação de biópsias aspirativas com agulha fina de tireóide de acordo com métodos citológicos e comparação com diagnóstico histopatológico	É recomendado o uso do método citologia em meio líquido (CML), que parece ter a maior sensibilidade, em vez do esfregaço convencional (EC).
2022	Sharma, <i>et al.</i>	Utilidade diagnóstica da citologia convencional e líquida no tratamento de lesões da tireoide; uma experiência institucional	O método CML permite o armazenamento de um número variável de células por até 6 meses após a PAAF, sendo assim, o material remanescente no frasco pode ser utilizado para a aplicação de técnicas auxiliares como Imunohistoquímica, citometria de fluxo e biologia molecular.
2022	Makde & Sathawane	Citologia em meio líquido: Aspectos técnicos	São conhecidos dois métodos principais de preparação à base de líquido, que são o ThinPrep e SurePath. Esses dois métodos diferem em seus princípios de coleta, contudo, produzem preparações semelhantes.
2022	Sayer, <i>et al.</i>	Comparação de esfregaço convencional e citologia em meio líquido na adequação de biópsias de aspiração com agulha fina da tireoide sem um	A taxa de adequação da PAAF foi significativamente maior no método CML em comparação com o método EC, sendo o primeiro mais prático e rápido.

		citopatologista acompanhante	
2021	Mahajan, <i>et al.</i>	A citologia em meio líquido (CML) deve ser aplicada a amostras de citologia aspirativa com agulha fina da tireoide?: análise comparativa de esfregaços convencionais e de CML	No geral, os EC foram melhores em sua eficácia diagnóstica. Portanto, a CML deve ser vista como uma técnica complementar se forem necessárias técnicas auxiliares, como imunohistoquímica ou testes moleculares.
2018	Sharma, <i>et al.</i>	Diferenças citomorfológicas entre citologia líquida e esfregaços convencionais em aspirados por agulha fina de lesões da tireoide	O CML pode complementar o EC, mas não pode substituí-lo.
2020	Kant, <i>et al.</i>	Nódulos de tireoide: Avanços na avaliação e tratamento	O teste molecular identifica mutações relacionadas ao câncer de tireoide e pode ajudar a informar decisões sobre excisão cirúrgica versus monitoramento contínuo por ultrassom.
2019	Angell.	Tirando mais proveito dos testes moleculares para nódulos tireoidianos indeterminados	A avaliação citológica e, mais recentemente, o teste molecular refinaram a capacidade dos médicos de fornecer a avaliação mais precisa do risco de malignidade.
2021	Patel, <i>et al.</i>	Testes moleculares para nódulos de tireoide, incluindo sua interpretação e uso na prática clínica	O teste molecular foi incorporado como um importante adjuvante diagnóstico no tratamento de nódulos tireoidianos indeterminados nas diretrizes da American Thyroid Association (ATA).
2018	Nishino & Nikiforova.	Atualização em Testes Moleculares para Nódulos de Tireóide Citologicamente Indeterminados	Os 4 testes moleculares disponíveis comercialmente para citologia da tireoide oferecem abordagens únicas para melhorar a estratificação de risco de nódulos tireoidianos.
2023	Patel, <i>et al.</i>	Diagnóstico molecular na avaliação de nódulos	Nos últimos 15 a 20 anos, houve rápidos avanços nos testes

	tireoidianos: uso atual e oportunidades prospectivas	citomoleculares para auxiliar no tratamento de nódulos tireoidianos.
2020 Grani, <i>et al.</i>	Avaliação e manejo contemporâneo de nódulos de tireoide	Quando existem múltiplas opções de diagnóstico e/ou tratamento, elas devem ser discutidas com os pacientes o mais francamente possível para identificar uma abordagem que melhor atenda às suas necessidades.

Nota. Fonte: Os autores, 2023.

A PAAF é uma ferramenta diagnóstica imprescindível para categorizar a evolução de nódulos da tireoide e útil para organizar a conduta mais adequada e identificar os pacientes suscetíveis a uma intervenção cirúrgica. Além de ser um procedimento seguro, de baixo custo, fácil de realizar, a PAAF tem uma elevada sensibilidade, ou seja, poucas taxas de falsos negativos (Guindan *et al.*, 2022). Segundo Joo *et al.* (2023), resultados falso-positivos implicam no risco de complicações potenciais e custos aumentados pelo fato de ser necessário um número maior de biópsias. Além disso, resultados inconclusivos podem levar a abordagens cirúrgicas desnecessárias para alguns nódulos da tireoide.

De acordo com Foroughi *et al.* (2022), existe ainda uma concordância significativa entre a citologia e as técnicas de imagem para melhor detecção de nódulo tireoidiano. A ultrassonografia aumenta a taxa de detecção de nódulos benignos e nódulos suspeitos de malignidade, e o TIRADS pode ser utilizado para diminuir o número de punções desnecessárias em nódulos aparentemente benignos, uma vez que nódulos suspeitos achados na ultrassonografia devem ser submetidos a PAAF.

As PAAFs tireoidianas são em sua maioria seguras, uma vez que sejam obedecidos requisitos da técnica e da higiene. Embora se constitua um método bem tolerado entre os pacientes submetidos, esses ainda podem ser acometidos de algumas complicações que podem ser contidas, não necessitando de intervenção médica. Dentre esses eventos adversos estão a dor, presença de hematomas, sangramentos, sendo mais raro as infecções (Cordes *et al.*, 2018).

Com base nessas complicações, o estudo de Park *et al.* (2023) relata algumas formas para reduzir esses eventos adversos, como: utilizar agulha de calibre menor, realizar anestesia local em pacientes mais sensíveis a dor; analisar propensão para sangramento, descontinuar anticoagulantes dependendo do caso; fazer ultrassom com Doppler na procura de alta vascularização; ter atenção redobrada quando pacientes idosos, pois há maior chance de fragilidade venosa e possíveis shunts arteriovenosos; evitar furar a parte dorsal do nódulo para não lesionar cordas vocais; realizar procedimento estéril, principalmente em imunocomprometidos e na suspeita, entrar com tratamento antibiótico empírico e drenagem; por fim, realizar testes de função tireoidiana em suspeita de tireotoxicose pós-aspirativa.

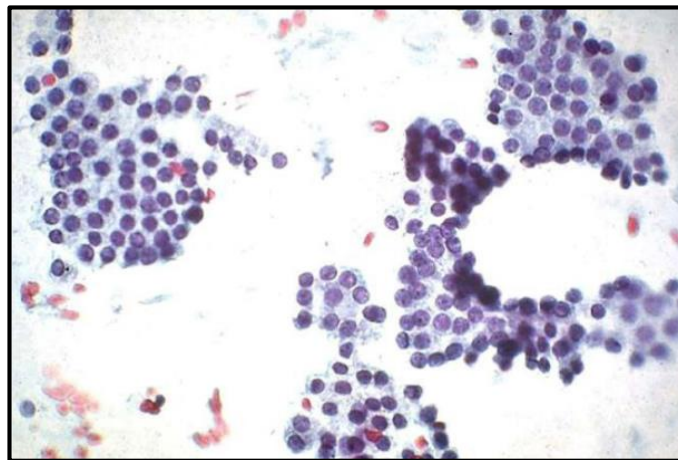
As análises obtidas através da PAAF são classificadas de acordo com o sistema Bethesda,

uma escala desenvolvida para diferenciar as amostras com maior probabilidade de malignidade e que é dividida em 6 categorias diagnósticas que irão guiar o manejo do paciente com nódulo de tireoide (Guindan *et al.*, 2022).

A categoria I do sistema Bethesda diz respeito aos nódulos inconclusivos, com risco de malignidade entre 5-10%. Para se chegar a essa conclusão, deve ser observado um parâmetro histológico de 6 grupos com pelo menos 10 células foliculares bem visualizadas e preservadas para serem consideradas satisfatórias, como demonstrado na figura 2. Amostras insatisfatórias constituem número abaixo do ideal, baixa qualidade (artefato intenso), amostras com material sanguíneo, células musculares ou cilíndricas do tipo respiratório, assim como a ausência de células foliculares. Há uma exceção para nódulos sólidos com atipia na PAAF, nódulo sólido com inflamação e amostras com abundante material coloidal, pois nesses casos, os nódulos não são considerados inconclusivos, mesmo que a quantidade de grupos e células foliculares seja menor que o estimado. Nessa categoria é recomendado repetir a PAAF com controle por ultrassom (Pinto-Blázquez & Úrsua-Sarmiento., 2021). Embora represente um desafio clínico, segundo Brites *et al.* (2018), a categoria I é mais propensa a apresentar resultados benignos do que malignos.

Figura 2

PAAF de nódulo folicular benigno mostrando agrupamento de células foliculares

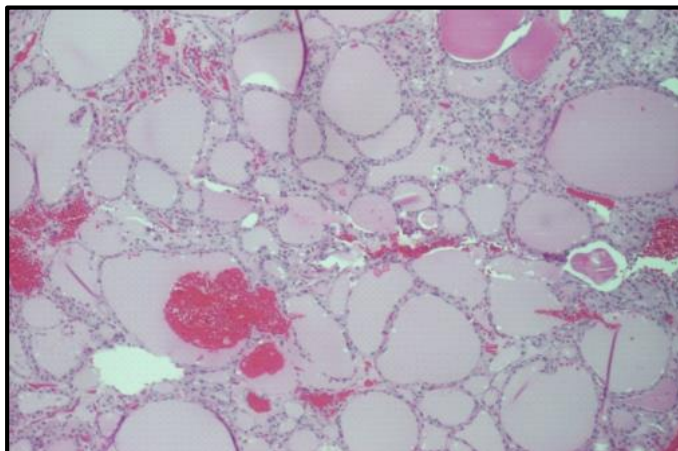


Nota. Fonte: Pinto-Blázquez (2021).

Cerca de 60-70% dos nódulos da tireoide são benignos e se enquadram na categoria II de Bethesda. O risco de malignidade varia apenas entre 0 e 3%. O nódulo folicular benigno é a forma mais frequente. Outros exemplos são a tireoidite linfocítica, tireoidite granulomatosa, tireoidite aguda e tireoidite de Riedel. Histologicamente, pode ser observada a distensão de grandes folículos tireoidianos, demonstrada na figura 3. Nesses casos é indicado apenas seguimento ecográfico e clínico (Pinto-Blázquez e Úrsua-Sarmiento, 2021).

Figura 3

Amostra histológica de bócio multinodular mostrando vários folículos distendidos



Nota. Fonte: Pinto-Blázquez (2021).

A categoria III se refere a atipia ou lesão folicular de significado incerto e compreende um grupo heterogêneo de lesões no ponto de vista histológico, com risco de malignidade entre 10 e 30%. Nesse grupo são observadas amostras com irregularidades arquitetônicas ou citológicas maiores do que se espera de uma amostra benigna, mas ao mesmo tempo são insuficientes para serem classificadas como malignas. Pode ser observado presença de células histiocitoides, punções com pequenas células oncócicas e atipias não especificadas. O sistema Bethesda recomenda repetir a PAAF nesses casos (Pinto-Blázquez & Úrsua-Sarmiento, 2021).

Para a categoria IV está incluída neoplasia folicular ou neoplasia folicular suspeita, e nesses casos o sistema Bethesda recomenda lobectomia ou técnicas moleculares, já que a PAAF não consegue distinguir adenoma de carcinoma. Já na categoria V, inclui amostras altamente suspeitas de malignidade, como lesões suspeitas de carcinoma papilífero ou medular, linfoma ou outras lesões não especificadas, mas suspeitas de malignidade, e nesses casos, o sistema Bethesda recomenda lobectomia ou tireoidectomia (Pinto-Blázquez & Úrsua-Sarmiento, 2021).

A categoria VI de Bethesda inclui achados citológicos conclusivos de malignidade como carcinoma papilífero e variantes, carcinoma medular e variantes, carcinoma anaplásico, carcinoma pouco diferenciado, linfoma e metástase. Nesses casos, é necessário investigar metástases e ver necessidade de realização de tireoidectomia total/parcial ou lobectomia (Pinto-Blázquez & Úrsua-Sarmiento, 2021).

Segundo Rodríguez-González *et al.* (2022) as categorias I e III representam um desafio em termos de manejo clínico pois alguns pacientes, principalmente da categoria III, são submetidos a cirurgia diagnóstica, como a lobectomia, quando não precisam. Dessa forma, se faz necessário buscar estratégias para evitar traumas ao doente e reduzir custos de saúde que o excesso de procedimentos implica. Uma das estratégias seria repetir a punção preconizada pelo próprio sistema Bethesda, uma vez que 10 a 30% dos nódulos são reclassificados como categoria III após a segunda punção, o que evitaria lobectomia diagnóstica. Outras estratégias seriam aumentar o valor clínico das amostras quando vierem acompanhadas de achados ecográficos

com elevado risco de malignidade como na categoria TIRADS 5, além de associar a estudos imunohistoquímicos e moleculares.

De acordo com o estudo de Núñez & Vela (2019), ainda que a PAAF seja o método mais eficiente e confiável para a decisão e seleção de pacientes que serão submetidos a cirurgia, o método revelou limitações para fins de diagnóstico definitivo da patologia de tireoide. Nesta pesquisa, foram comparados os resultados de PAAF com resultados da biópsia em bloco de parafina, o que demonstrou discrepâncias entre os diagnósticos de PAAF e a biópsia em parafina. Dessa forma, foi realizada uma análise matemática dos resultados obtidos, que permitiu especificar que a sensibilidade e a especificidade da PAAF não eram suficientes para fechar um diagnóstico.

No entanto, a maioria dos pesquisadores relata uma eficácia diagnóstica da PAAF superior a 85%, e quando realizada por especialistas é superior a 95%, sendo que neste estudo foi de 80%, o que pode ser indicativo da necessidade de melhorar a qualidade da coleta de amostras ou sua interpretação, visto que a obtenção de esfregaços celulares adequados é essencial para otimizar esse desempenho (Núñez & Vela, 2019). Portanto, a análise de amostras satisfatórias, coletadas por profissionais experientes podem reduzir as limitações diagnósticas da PAAF.

Ademais, a pesquisa de Wang *et al.* (2022) revelou que a PAAF de tireoide apresenta como desvantagens os resultados falso-negativos e falso-positivos. Porém, a combinação da US em escala de cinza com biópsia por punção aspirativa com agulha fina, guiada por US doppler colorido subjetivo, pode auxiliar no diagnóstico definitivo, diminuindo os casos de falsos positivos e negativos, sendo recomendada em casos de suspeita de carcinoma de tireoide.

Para mais, estudos mostram que a biópsia por agulha grossa (BAG) da tireoide pode configurar uma boa ferramenta diagnóstica complementar em indivíduos que se manifestam com resultado inicial inadequado ou indeterminado da PAAF. Essa complementação se faz de forma vantajosa por conta de a BAG conseguir apreender maiores quantidades de tecido, fazer a avaliação da arquitetura histológica, do mesmo modo que pode realizar imunohistoquímica de maneira mais acessível quando esta é necessário. Contudo, nesse método há maior chance de ocorrer dor, sangramento, deslocamento de células tumorais e dificuldade em abordar certas lesões posteriores da glândula tireoide ou próximas a estruturas vitais como artéria carótida ou traqueia. Dessa maneira, é interessante lembrar que a American Thyroid Association (ATA) não recomenda o seu uso em tumores de tireoide (Pantanowitz *et al.*, 2020).

Em vista disso, quanto a prevenção ou redução de erros diagnósticos, Poller *et al.* (2020) elencaram algumas sugestões para tal, como: compreender e explicar aos pacientes as limitações do procedimento; expor sempre o risco de malignidade de acordo com o resultado; se possível, realizar uma análise rápida do aspirado no local; fazer a análise de achados clínicos e ultrassonográficos; buscar opiniões de outros especialistas, da mesma ou de outra instituição. Recomendaram também a discussão multidisciplinar sobre a terapêutica, bem como, gerenciar adequadamente as expectativas do paciente e do clínico em relação à análise citológica do nódulo tireoidiano.

Em relação ao ambiente da prática clínica, o conteúdo aspirado é preparado por métodos de esfregaço convencionais (EC), que consistem em examinar as células espalhando-se

diretamente na lâmina (Ucak *et al.* 2021). Entretanto, essas preparações convencionais comumente contêm algumas desvantagens, como fundo sujo e hemorrágico, o que pode dificultar na realização do diagnóstico. A adequação gera preocupação, sobretudo quando a lesão é hemorrágica e, pensando nisso, surgiram as preparações em meio líquido (Sharma *et al.*, 2022).

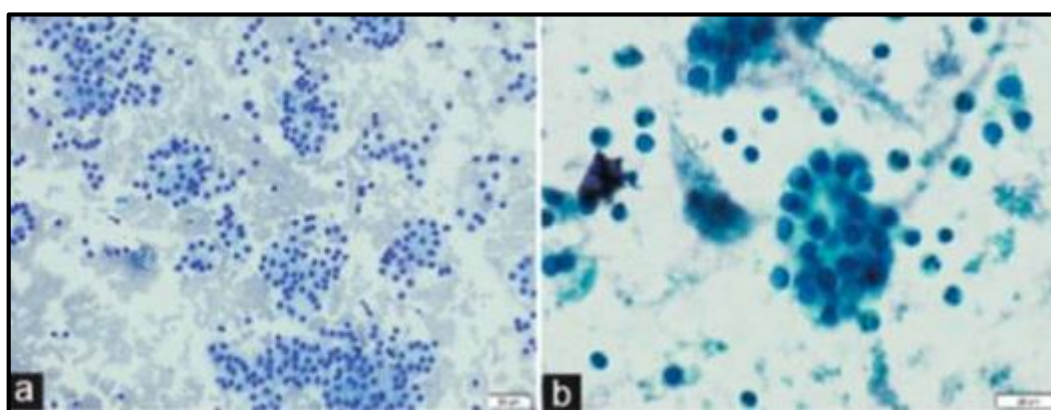
Autores tem relatado que a técnica de esfregaço de citologia em base líquida (CML) vem sendo bastante utilizada para a PAAF de tireoide, como mostrado na figura 4, método no qual as células são postas em uma solução em um tubo especial e a preparação é criada em um dispositivo automático (Ucak *et al.* 2021). Atualmente, estão no mercado dois sistemas de preparação principais com a base líquida: o ThinPrep e SurePath. Esses métodos apresentam regimes de coleta celular diferentes, porém, com produções de preparação muito parecidos (Makde & Sathawane, 2022).

Segundo Sayer *et al.* (2022), a CML torna-se viável para os patologistas, pois apresenta tempo menor de preparo, facilidade no transporte, eliminação de artefatos, pode fornecer a oportunidade de preparações adicionais a partir da amostra, mais detalhes na avaliação de uma pequena área e em grande número de células, tornando mais fácil detectar malignidades, e também, não há necessidade de aprender a técnica de esfregaço. Além do mais, dado o diagnóstico citológico, o restante do material coletado pode ser utilizado para aplicações de técnicas auxiliares como imunohistoquímica, citometria de fluxo e biologia molecular. Isso ocorre porque o método CML pode preservar variados números de células por até 6 meses após a PAAF (Sharma *et al.*, 2022).

Em contrapartida, em um estudo feito por Mahajan *et al.* (2021), não foi achado superioridade com o método CML em PAAF da tireoide, pelo contrário, relatou-se maior eficácia relacionada a celularidade e diagnóstico no EC, recomendando que os EC não devem ser substituídos na rotina clínica, mas pode-se complementar quando forem necessárias técnicas auxiliares, como imunohistoquímica ou testes moleculares, corroborando assim, com o estudo de Sharma *et al.* (2018).

Figura 4

Esfregaços convencionais (a) versus citologia líquida (b) em caso representativo de neoplasia folicular



Nota. Fonte: Adaptado de Mahajan *et al.* (2021).

Dando segmento com as atualizações frente a PAAF de tireoide, temos que os teste moleculares (TM) tem transformado a maneira com que nódulos tireoidianos com citologia indeterminada são abordados. Estudos evidenciam que um padrão de benignidade nesses testes reduz muito o risco de malignidade, e que eles aprimoraram a capacidade de médicos de concederem uma avaliação mais precisa desse risco (Kant *et al.*, 2020; Angell, 2019). A ATA indica que, posteriormente à análise das características clínicas e ultrassonográficas, o TM pode ser utilizado em conjunto para determinar o risco de nódulos tireoidianos indeterminados (Patel *et al.*, 2021).

Os TMs objetivam poupar os pacientes de submeterem-se a cirurgias desnecessárias para nódulos benignos, diferenciar cânceres de risco alto que são candidatos à tireoidectomia total ou de risco baixo/intermediário que possuem como escolha inicial a lobectomia. Esses testes são baseados em 3 atuações principais: avaliação da expressão gênica, classificadores baseados em microRNA e teste de mutações somáticas. Atualmente, 4 testes encontram-se disponíveis para PAAF de tireoide: Afirma, ThyroSeq, ThyGenX /ThyraMIR e RosettaGX Reveal (Nishino & Nikiforova, 2018).

Por conseguinte, o TM é uma ferramenta que contribui no entendimento do prognóstico daqueles com mutações específicas identificadas no câncer de tireoide. Algumas mutações foram relacionadas à da agressividade do tumor, disseminação metastática dos linfonodos, propensão para desdiferenciação e/ou eficácia diminuída da terapia com iodo radioativo. As principais causas genéticas conhecidas de câncer de tireoide incluem mutações pontuais nos genes BRAF, RAS, promotor TERT, RET e TP53, bem como genes de fusão RET/PTC, PAX8/PPAR γ e NTRK (Patel *et al.*, 2023).

Em vista disso, a avaliação e conduta frente ao nódulo tireoidiano não se dá de forma única para todos, mas cabe a equipe médica oferecer uma abordagem personalizada junto a uma análise cuidadosa na determinação do resultado, assim como, discutir de maneira clara as possíveis opções com o paciente, elencando os fatores de risco, vantagens e desvantagens de cada uma. (Grani *et al.*, 2020).

5. Conclusão

A PAAF é o melhor exame para detectar a malignidade de um nódulo tireoidiano, mas apesar de ser um procedimento seguro, de baixo custo, fácil de realizar, e de uma elevada sensibilidade, os resultados inconclusivos de amostras ou incluídos na categoria III de Bethesda podem levar à um número de punções desnecessárias. A classificação da amostra segundo o sistema Bethesda guia o manejo do paciente com nódulo da tireóide, e a redução de traumas ao doente e dos custos de saúde que o excesso de procedimento implica, pode ser evitado através da repetição da punção apenas quando é preconizado pelo sistema. Além disso, a ultrassom aumenta a taxa de detecção de nódulos benignos e nódulos suspeitos de malignidade, e o TIRADS pode ser utilizado para diminuir o número de punções desnecessárias em nódulos

aparentemente benignos.

A partir do exposto, é notório que a PAAF de tireoide é um método diagnóstico eficiente e confiável para a decisão e seleção de pacientes que serão submetidos a uma cirurgia, tendo como limitações a necessidade de melhora da qualidade da coleta de amostras ou sua interpretação, visto que a obtenção de esfregaços celulares adequados é essencial para a análise de amostras satisfatórias, limitações estas que podem ser reduzidas, diminuindo os casos de falsos positivos e negativos, quando coletadas por profissionais experientes, guiado pelo US, podendo ser combinado com doppler colorido, assim como, buscar opiniões de outros especialistas.

Por fim, este estudo abordou questões discutidas na atualidade sobre os novos métodos diagnósticos de nódulos tireoidianos, como a citologia em meio líquido, usada como uma técnica em conjunto com os esfregaços convencionais quando aplicadas técnicas auxiliares, como imunohistoquímica ou testes moleculares. Outrossim, os testes moleculares deram aos profissionais a oportunidade de fornecerem uma avaliação mais precisa em casos de nódulos indeterminados de acordo com o sistema Bethesda. Com isso, devemos identificar a melhor estratégia individualizada para o paciente, prevenindo os procedimentos desnecessários e oferecendo melhora da qualidade de vida.

6. Referências

1. Angell, T. E. (2019). Getting more out of molecular testing for indeterminate thyroid nodules. *Cancer Cytopathology*, 127(9), 555-556.
2. Brites, C. A., Balsimelli, L., Coelho, K. M., Fronza-Júnior, H., Stall, J., & França, P. H. C. (2018). Investigation of correlation between cytological and histological findings in suspected carcinoma of thyroid. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 54, 407-411.
3. Cordes, M., Schmidkonz, C., Horstrup, K., Weppler, M., & Kuwert, T. (2018). Fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*, 57(06), 211-215.
4. Filho, G. B. (2016). *Bogliolo - Patologia geral* (6a ed.). Guanabara Koogan.
5. Forneiro, M., Vieira, J. D. S. C., Dibo, M. V., & Santoro, F. G. (2022). Abordagem do nódulo de tireoide. *Medicina, Ciência e Arte*, 1(1), 92-101.
6. Foroughi, A. A., Mokhtari, M., Heidari, E., Nazeri, M., Rastgouyan, H., & Babaei, A. (2022). Concordance between TIRADS and Cytology in Thyroid Nodule. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 34(6).
7. Grani, G., Sponziello, M., Pecce, V., Ramundo, V., & Durante, C. (2020). Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(9), 2869-2883.
8. Guindan, P. M., Palacios Cointte, J. E., Rubino, A., Pujadas Bigi, M., & González Calderón, J. (2022). Valor de la PAAF y el Sistema Bethesda en tumores de tiroides. *Prensa méd. argent*, 194-200.
9. Joo, L., Lee, M. K., Lee, J. Y., Ha, E. J., & Na, D. G. (2023). Diagnostic performance

- of ultrasound-based risk stratification systems for thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinology and Metabolism*, 38(1), 117-128.
10. Kant, R., Davis, A., & Verma, V. (2020). Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *American family physician*, 102(5), 298–304.
 11. Mahajan, S., Rajwanshi, A., Srinivasan, R., Radotra, B. D., & Panda, N. (2021). Should liquid based cytology (LBC) be applied to thyroid fine needle aspiration cytology samples?: comparative analysis of conventional and LBC smears. *Journal of Cytology*, 38(4), 198.
 12. Makde, M. M., & Sathawane, P. (2022). Liquid-based cytology: Technical aspects. *CytoJournal*, 19.
 13. Morais, O. L., Vieira, G. C. F., Botelho, A. C. L. M., Lacerda, E. A., Nunes, É. J. G., Silva, L. P., ... & Braga, A. C. C. (2019). Nódulos tireoidianos—uma abordagem diagnóstica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (23), e402-e402.
 14. Nishino, M., & Nikiforova, M. (2018). Update on molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(4), 446-457.
 15. Núñez, E. R., & Vela, R. Á. M. (2019). Eficiencia de la punción por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de las afecciones del tiroides. *Revista Información Científica*, 98(5), 577-586.
 16. Pantanowitz, L., Thompson, L. D., Jing, X., & Rossi, E. D. (2020). Is thyroid core needle biopsy a valid compliment to fine-needle aspiration?. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 9(5), 383-388.
 17. Park, J. Y., Choi, W., Hong, A. R., Yoon, J. H., Kim, H. K., & Kang, H. C. (2023). A comprehensive assessment of the harms of fine-needle aspiration biopsy for thyroid nodules: a systematic review. *Endocrinology and Metabolism*, 38(1), 104-116.
 18. Patel, J., Klopper, J., & Cottrill, E. E. (2023). Molecular diagnostics in the evaluation of thyroid nodules: Current use and prospective opportunities. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1101410.
 19. Patel, S. G., Carty, S. E., & Lee, A. J. (2021). Molecular testing for thyroid nodules including its interpretation and use in clinical practice. *Annals of Surgical Oncology*, 1-8.
 20. Pinto-Blázquez, J., & Ursúa-Sarmiento, I. (2020). Anatomía patológica de la patología de tiroides y paratiroides. Sistema Bethesda del diagnóstico citológico de la patología de tiroides. *Revista ORL*, 11(3), 259-264.
 21. Poller, D. N., Johnson, S. J., & Bongiovanni, M. (2020). Measures to reduce diagnostic error and improve clinical decision making in thyroid FNA aspiration cytology: A proposed framework. *Cancer Cytopathology*, 128(12), 917-927.
 22. Porto, C.C. (2019). *Semiologia Médica* (8ª ed.). Guanabara Koogan.
 23. Rodríguez-González, M., González-Velasco, C., Gómez-Muñoz, M. A., Sayagüés-Manzano, J. M., & Ludeña-de-La-Cruz, M. D. (2021). Cómo mejorar la precisión de los diagnósticos I y III del Sistema Bethesda. *Revista ORL*, 12(4), 313-323.

24. Ross, D. S. (2021). Laboratory assessment of thyroid function. *UpToDate, Cooper, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA.*
25. Ross, D. S., Cooper, D. S., & Mulder, J. E. (2020). Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. *UpToDate, Waltham, MA.*
26. Ross, D. S., Cooper, D. S., & Mulder, J. E. (2020). Evaluation and management of thyroid nodules with indeterminate cytology. *UpToDate, Waltham, MA.*
27. Ross, D. S., Cooper, D., & Mulder, J. (2022). Thyroid biopsy. *UpToDate, Waltham, MA.*
28. Sayer, A. O., Mut, D. T., Von Bodelschwingh, B., Ozguven, B. Y., & Sahin, C. (2022). Comparison of Conventional Smear and Liquid-Based Cytology in Adequacy of Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsies without an Accompanying Cytopathologist. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 56(3), 353.
29. Sharma, R., Zaheer, S., & Ahluwalia, C. (2022). Diagnostic utility of conventional and liquid-based cytology in the management of thyroid lesions; an institutional experience. *CytoJournal*, 19.
30. Sharma, S., Agarwal, S., Jain, M., Singh, G. B., & Andley, M. (2018). Cytomorphological differences between liquid-based cytology and conventional smears in fine-needle aspirates of thyroid lesions. *Journal of Cytology*, 35(4), 208.
31. Silva, I. O., & Ferreira, A. M. (2019). Associação das características ecográficas de nódulos tireoideanos com os achados citológicos. *Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí*, 2(3), 38-50.
32. Silveira, E. L. L., & Silveira, Y. S. (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.
33. Ucak, R., Eryilmaz, O. T., Ozguven, B. Y., Uludag, M., & Kabukcuoğlu, F. (2021). Evaluation of thyroid fine-needle aspiration biopsies according to cytological methods and comparison with histopathological diagnosis. *Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni*, 55(1), 93-100.
34. Vilela, E. F., & Carvalho, M. S. (2019). Modelo ambulatorial de atendimento de nódulo de tireoide. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 17(2), 113-117.
35. Wang, M., Wang, X., & Zhang, H. (2022). Grayscale, subjective color Doppler, combined grayscale with subjective color Doppler in predicting thyroid carcinoma: a retrospective analysis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88, 220-227.

