



Artigo Original

## Classificação de Bethesda da Tiróide: Experiência de 6 Anos no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga



Alcinda Reis <sup>a,\*</sup>, Marta Sousa <sup>a</sup>, Alexandre Alves <sup>b</sup>, Florinda Cardoso <sup>b</sup>, Horácio Scigliano <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Radiologia / Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>b</sup>Departamento de Cirurgia / Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>c</sup>Serviço de Anatomia Patológica / Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-08-18

Accepted/Aceite: 2022-01-03

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Biópsia por Agulha Fina;  
Neoplasias da Tiróide/classificação;  
Neoplasias da Tiróide/diagnóstico;  
Neoplasias da Tiróide/patologia;  
Nódulo da Tiróide/classificação;  
Nódulo da Tiróide/diagnóstico;  
Nódulo da Tiróide/patologia.

Keywords:

Biopsy, Fine-Needle;  
Thyroid Neoplasms/classification;  
Thyroid Neoplasms/diagnosis;  
Thyroid Neoplasms/pathology;  
Thyroid Nodule/classification;  
Thyroid Nodule/diagnosis;  
Thyroid Nodule/pathology.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [alcinda.reis@gmail.com](mailto:alcinda.reis@gmail.com) (Alcinda Maria Pereira Reis)

Serviço de Radiologia - Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga

Rua Dr Cândido Pinho, nº 5, 4520-211 Santa Maria da Feira, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200053>

1646-3439/© 2022 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

### R E S U M O

**Introdução:** A citopunção aspirativa da tiroide é o método mais custo-efetivo na seleção dos nódulos com indicação cirúrgica. A classificação de Bethesda uniformizou a apresentação desses resultados citológicos em seis categorias, associadas a um risco progressivo de malignidade, permitindo comparação de dados entre diferentes centros, e melhor orientação do paciente.

Numa tentativa de melhoria da qualidade, é recomendado que cada instituição avalie os seus resultados. O nosso objetivo foi rever e analisar os resultados das citologias da tiróide efetuadas entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019: a distribuição por categorias segundo a classificação de Bethesda; o respetivo risco malignidade usando a correlação cito-histológica, nos pacientes operados; avaliar a utilidade da repetição nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia”.

Comparar com os dados da literatura.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo do resultado das punções aspirativas da tiroide efetuadas entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019, no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga. Correlação com o diagnóstico histológico nos pacientes submetidos a cirurgia na instituição.

**Resultados:** Avaliadas 2543 citologias aspirativas da tiroide, de 1952 pacientes (idade média de 57 anos, 87,1% mulheres); das 2543 citologias, 2173 correspondem à primeira abordagem, 325 a repetição, e 37 a segunda repetição. Foram operados 365 pacientes (422 nódulos), dos quais 3,8% com malignidade. A percentagem por categoria na primeira citologia e o respetivo risco de malignidade foram de: 15,5% não diagnósticos com 1,5% de malignidade; 73,3% benignos com 0% de malignidade; 4,7% atipia de significado indeterminado com 3,9% de malignidade; 3,2% suspeita de neoplasia folicular com 11,8% de malignidade; 2,0% suspeitos de malignidade, com 93,0% malignos e 1,3% malignos com 89,3% de malignidade.

Nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” (não diagnóstico e atipia de significado indeterminado) a primeira repetição teve uma amostra adequada em 80,6% e em 88,3% respetivamente, e considerando ambas as repetições, permitiu o diagnóstico de benignidade em 43,2% e 53,4% desses nódulos.

**Conclusão:** Os nossos resultados de risco de malignidade por categoria, e da repetição da citologia estão de acordo com o publicado. Na distribuição por categoria, deverá haver uma tentativa de diminuição dos não diagnósticos.

## Bethesda Thyroid Classification: A 6-Year Experience at Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga

### A B S T R A C T

**Introduction:** Fine-needle aspiration cytology is the most cost-effective method for selecting thyroid nodules for surgery. Bethesda's classification standardized the presentation of these cytological results in six categories, associated with a progressive risk of malignancy, allowing data to be com-

pared between different centers, and better patient guidance.

In an attempt to improve quality, it is recommended that each institution evaluates its own results. Our aim was to review and analyze the results of thyroid cytologies performed between February 2013 and January 2019: the distribution by categories according to the Bethesda classification; the respective malignancy risk using the cyto-histological correlation, in operated patients; to evaluate the usefulness of repetition in nodules with “recommendation for repeat biopsy”.

To compare our results with the published data.

**Material and Methods:** Retrospective study of thyroid fine needle aspiration cytologies performed between February 2013 and January 2019, at Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga. Correlation with histological diagnosis in patients submitted to surgery.

**Results:** A total of 2543 thyroid fine needle aspiration were evaluated in 1952 patients (mean age 57 years, 87.1% women); 2173 correspond to the first approach, 325 the repetition, and 37 the second repetition. 365 patients (422 nodules) were operated on, of which 3.8% had malignancy. The percentage by category in the first cytology and the respective risk of malignancy were: 15.5% non-diagnostic with 1.5% malignancy; 73.3% benign with 0% malignancy; 4.7% atypia of undetermined significance with 3.9% malignancy; 3.2% suspected follicular cancer with 11.8% malignancy; 2.0% suspected of malignancy, with 93.0% malignant and 1.3% malignant with 89.3% malignancy.

In the nodules with “recommendation for repeat biopsy” (non-diagnosis and atypia of undetermined significance) the first repetition had an adequate sample in 80.6% and 88.3% respectively, and considering the result of both repetitions, it allowed the diagnosis of benignity in 43.2% and 53.4% of these nodules.

**Conclusion:** Our results of malignancy risk by category, and the repetition of cytology in the nodules with this recommendation are, in general, in accordance with the published data. Regarding the distribution by category, there should be an attempt to decrease non-diagnostic results.

## Introdução

A elevada prevalência da patologia nodular tiroideia (50% a 60%)<sup>1</sup> requer critérios relativamente uniformizados na sua abordagem, a fim de evitar intervenções desnecessárias. Esses critérios vão sendo atualizados em função dos respetivos resultados, e assentam em três pilares: características clínico-ecográficas, resultado citológico, e diagnóstico histológico (*gold-standard*).

As características ecográficas suspeitas de malignidade estão identificadas: presença de microcalcificações, hipocogenicidade em relação à tiroide e aos músculos hioideos, margens irregulares, e diâmetro ântero-posterior maior que o transversal numa imagem axial (“mais alto que largo”). O risco relativo de cada uma das delas tem sido ponderado em diferentes sistemas de estratificação / guidelines, dos quais o mais utilizado atualmente na prática clínica é o TIRADS (*Thyroid Image Reporting And Data System*) com duas versões: a americana (ACR-TIRADS) e a europeia (EU-TIRADS) com pequenas diferenças na orientação dos nódulos em cada categoria.<sup>2,3</sup>

Identificados os nódulos com indicação para punção, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF – também designada punção aspirativa por agulha fina: PAAF) é o método mais custo-efetivo para selecionar os que têm indicação cirúrgica.

A classificação de Bethesda, inicialmente publicada em 2010<sup>4,5</sup> e revista em 2017,<sup>6,7</sup> divide os achados citológicos em seis categorias, associadas a um risco progressivo de malignidade: I – não diagnóstico; II – benigno; III – atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS – acrónimo em inglês, por simplicidade e seguindo a recomendação do sistema Bethesda, designado neste artigo como AUS); IV – neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular (designado neste artigo como suspeita de neoplasia folicular); V – suspeito de malignidade e VI – maligno. Melhorou a comunicação entre o patologista e o clínico, e uniformizou o relatório citológico, permitindo a comparação de dados entre diferentes centros. O risco de malignidade por categoria foi recalculado face aos dados pós-2010, permitindo definir linhas de orientação clínica do paciente, com “nódulos com recomendação para repetição da biópsia” (I e III) e “nódulos com recomendação para cirurgia” (IV a VI).

O diagnóstico histológico segue a classificação da OMS, a qual foi atualizada em 2017, salientando-se a inclusão de um gru-

po de tumores borderline,<sup>8</sup> equivalente aos tumores in situ nouros órgãos, como a neoplasia folicular tiroideia não invasora com núcleos *papillary-like* (NIFTP – *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like features*), antes designada por carcinoma papilar variante folicular encapsulado não invasivo, reforçando o comportamento mais indolente desta neoplasia.

Numa tentativa de melhoria da qualidade, foram revistos os resultados das citologias da tiroide efetuadas no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga (CHEDV) desde a introdução da classificação de Bethesda em fevereiro de 2013 até janeiro de 2019, a sua correlação com o diagnóstico histológico nos pacientes submetidos a cirurgia, e com o resultado citológico consecutivo nos nódulos com recomendação para repetição da CAAF.

O nosso objetivo foi rever e analisar os resultados das citologias efetuadas entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019 no CHEDV: distribuição por categorias segundo a classificação de Bethesda; calcular o risco de malignidade em cada uma das categorias usando a correlação cito-histológica, nos pacientes operados; avaliar a utilidade da repetição da CAAF nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia”.

Comparar com os dados da literatura.

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo de todas as CAAF da tiroide efetuadas no CHEDV entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019.

Correlação com o diagnóstico histológico nos pacientes submetidos a cirurgia no CHEDV.

Aprovado pela Comissão de Ética da Instituição.

Para cada paciente foram recolhidos os seguintes dados: sexo; idade (aquando da punção); maior diâmetro do nódulo puncionado; resultado da(s) citologia(s); seguimento dos nódulos e diagnóstico histológico quando aplicável.

Todas as citologias foram ecoguiadas, realizadas por quatro radiologistas com diferente experiência (1 interno e 3 especialistas); o(s) nódulo(s) a puncionar foram selecionados de acordo com a informação clínica e as características ecográficas de maior suspeição.

Maioritariamente efetuadas duas colheitas com agulha 25 G, após desinfeção cutânea, e seguido de compressão local; as técnicas de aspiração e capilaridade são ajustadas às características

do nódulo aquando da punção (mais ou menos friável), e muitas vezes simultâneas; quando é puncionado mais do que um nódulo, opta-se frequentemente por fazer duas colheitas do nódulo imagiologicamente mais “suspeito”, e uma do outro nódulo.

Do material obtido foram realizados no mínimo quatro esfregaços: dois fixados em álcool a 50° para a técnica de Papanicolau, e dois secos ao ar para a técnica de Giemsa.

A interpretação da citologia foi efetuada pelo mesmo patologista.

O resultado citológico foi apresentado segundo a classificação de Bethesda.

A repetição do procedimento teve, em todos os casos, um intervalo superior a 3 meses.

Para o seguimento dos nódulos, foram consultados o processo clínico do paciente e o PACS (*Picture Archiving and Communicating System*).

Pacientes submetidos a cirurgia noutra instituição, não submetidos a cirurgia por comorbilidades ou recusa, ou falecidos sem confirmação de diagnóstico, não foram incluídos no seguimento.

A análise estatística foi efetuada no programa IBM® SPSS *Statistics* versão 24. Foram apenas comparadas variáveis categóricas entre grupos, utilizando o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher; a significância estatística foi definida para  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Geral

Realizaram-se 2543 CAAF, em 1952 pacientes, com idades entre 13 e 90 anos (media 57 anos), dos quais 1294 (87,1%) do género feminino.

O nódulo menor puncionado media 5 mm e o maior 100 mm; a mediana da dimensão dos nódulos na primeira CAAF foi de 20 mm (AIQ: P25:15 – P75: 28).

Das 2543 citologias, 2173 correspondem à primeira abordagem, 325 a repetição, e 37 a segunda repetição; em oito pacientes, aquando da primeira repetição, foi também efetuada citologia de um outro nódulo, para facilidade de compreensão designado como “novo”.

Na primeira abordagem foram puncionados um único nódulo em 1734 pacientes e mais do que um nódulo em 218 pacientes (em três pacientes foram puncionados três nódulos); 142 do total de nódulos puncionados era menor ou igual a 10 mm (*Tabela 1*).

*Tabela 1.* Resultados da 1ª CAAF nas diferentes categorias Bethesda na totalidade dos casos, quando puncionados nódulos maiores que 10 mm, menores ou iguais a 10 mm, e quando puncionados um ou mais nódulos

Bethesda 1ª CAAF	I	II	III	IV	V	VI	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>todos</b>	336 (15,5)	1593 (73,3)	103 (4,7)	69 (3,2)	44 (2,0)	28 (1,3)	2173
<b>&gt; 10 mm</b>	300 (14,7)	1509 (74,3)	99 (4,8)	66 (3,2)	34 (1,7)	23 (1,1)	2031 (93,5)
<b>≤ 10 mm</b>	36 (25,3)	84 (59,1)	4 (2,8)	3 (2,1)	10 (7,0)	5 (3,5)	142 (6,5)
<b>punção de um só nódulo</b>	271 (15,6)	1269 (73,2)	81 (4,7)	58 (3,3)	33 (1,9)	22 (1,3)	1734 (79,8)
<b>punção de nódulos múltiplos</b>	65 (14,8)	324 (73,8)	22 (5,0)	11 (2,5)	11 (2,5)	6 (1,4)	439 (20,2)

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina.

Os resultados por categorias Bethesda não foram significativamente diferentes quando foi puncionado um ou mais nódulos (teste do qui-quadrado:  $X^2(5)=1,685$ ;  $p=0,891$ ).

Quando comparados os resultados dos nódulos maiores com os menores ou iguais a 10 mm, verificou-se associação entre o tamanho dos nódulos e a distribuição por categorias (teste exato de Fisher:  $X^2=32,153$ ;  $p<0,0001$ ), com uma maior percentagem de não diagnóstico e de malignos nos menores.

### Seguimento dos Nódulos

#### Correlação cito-histológica

Foi efetuada ressecção cirúrgica no nosso hospital em 365 pacientes, correspondendo a 422 nódulos analisados, dos quais 82 com diagnóstico histológico de malignidade (em 74 pacientes); foram incidentalmente encontrados na peça operatória 19 microcarcinomas (menor ou igual a 10 mm), e um carcinoma papilar com 11 mm. Assim, foi detetada malignidade em 3,8% dos nossos pacientes, e microcarcinomas incidentais em 5,2% dos operados.

A correlação entre a histologia e o resultado da primeira citologia (*Tabela 2*), independentemente de ter sido ou não repetida a citologia (*Fig. 1*), permitiu o cálculo do risco de malignidade por categoria.

#### Categoria VI

Dos nódulos classificados como malignos (VI) (28 na 1ª citologia e 3 na 2ª, um deles “novo”), 27 (87,1% (27/31)) foram operados: 1 não maligno (adenoma microfolicular com focos de tipo trabecular hialinizante); 1 carcinoma anaplásico; 1 carcinoma

*Tabela 2.* Correlação cito-histológica por categoria Bethesda, com base nos resultados da 1ª CAAF

Bethesda	1ª CAAF	operados CHEDV		hiperplasia		adenoma		tiroidite*		outro	total benigno		carcinoma papilar				carcinoma folicular				total maligno		NIFTP	micro-carc. incidental							
		(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)		(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)									
		(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)								
I	336	66	19,6	42	63,6	15	22,7	3	4,5	1	61	92,4	4	6,1							5	7,6		3							
II	1593	199	12,5	170	85,4	25	12,6	2	1,0	2	199	100,0												7 + 1*							
III	103	30	29,1	14	46,7	11	36,7	1	3,3		26	86,7	4	13,3							4	13,3		1							
IV	69	60	87,0	7	11,7	42	70,0	1	1,7	1	51	85,0	2	3,3	1	1,7	2	3,3	1	1,7	2	3,3		8							
V	44	41	93,2			1	2,4				1	2,4	33	80,5	5	12,2	1	2,4			39	95,1	1	2,4							
VI	28	26	92,9			1	3,8				1	3,8	18	69,2	3	11,5	2	7,7			1	3,8	1	3,8	25	96,2					
<b>total</b>	2173	422	19,4	233	55,2	95	22,5	7	1,7	4	339	80,3	61	14,5	9	2,1	5	1,2	1	0,2	3	0,7	1	0,2	1	0,2	81	19,2	2	0,5	19 + 1*

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina; NIFTP - neoplasia folicular tiroideia não invasora com núcleos *papillary-like*. \* só classificados como tiroidite os que histologicamente têm exclusivamente esse diagnóstico.

medular, e os restantes 24 (1 classificado como AUS na 1ª CAAF), todos carcinomas papilares, dos quais 2 variante folicular, 3 microcarcinomas, e 6 multifocais (um paciente com dois nódulos puncionados em simultâneo, ambos classificados como VI).

### Categoria V

Dos nódulos suspeitos de malignidade (V) (43, todos na 1ª citologia), 41 (95,3% (41/43)) foram operados: 1 não maligno (adenoma folicular); 1 NIFTP, e os restantes corresponderam a carcinomas papilares: 1 variante folicular, 5 microcarcinomas e 5 multifocais (dois pacientes com dois nódulos puncionados em simultâneo, ambos classificados como V).

### Categoria IV

Dos nódulos classificados como suspeita de neoplasias foliculares (IV) (69 na 1ª citologia, 10 na 2ª e 3 na 3ª), 72 (87,8% (72/82)) foram operados: 9 malignos: 5 carcinomas papilares, dos quais 2 variante folicular, e 1 microcarcinoma; 4 carcinomas foliculares, dos quais 3 variante oncótica (1 classificado como não diagnóstico na 1ª CAAF); 1 NIFTP, e os restantes 61 corresponderam a patologia benigna, maioritariamente adenomas, também hiperplasia e tiroidite, e 1 nódulo da paratiroide.

### Categoria III

Dos nódulos classificados como AUS (III) (103 na 1ª citologia, 34 na 2ª, e 5 na 3ª), 30 (21,1% (30/142)) foram operados (10 sem repetição da punção): 4 malignos, todos carcinomas papilares, e os restantes 26 benignos.

### Categoria II

Dos nódulos classificados como benignos (II) (1593 na 1ª citologia, 133 na 2ª e 15 na 3ª), 229 (13,2% (229/1741)) foram operados, todos benignos.

Destes nódulos operados, 30 haviam sido classificados na 1ª CAAF como não diagnósticos ou AUS (classificados como benignos na 2ª CAAF), o que justifica a diferença com o valor apresentado na Tabela 1 que se reporta ao resultado da 1ª citologia.

Em 8 coexistiu malignidade na peça operatória: um carcinoma papilar com 11 mm e os restantes microcarcinomas.

### Categoria I

Dos nódulos classificados como não diagnósticos (I) (336 na 1ª citologia, 81 na 2ª e 9 na 3ª) 66 (15,5% (66/426)) foram operados (22 sem repetição da punção): 5 malignos: 4 carcinomas papilares, e 1 carcinoma folicular variante oncótica; os 60 restantes corresponderam a patologia benigna, maioritariamente hiperplasia,

e 1 a quisto simples da paratiroide.

Em resumo, a percentagem por categoria na primeira citologia e o respetivo risco de malignidade foram de: 15,5% não diagnósticos com 1,5% de malignidade; 73,3% benignos com 0% de malignidade; 4,7% AUS com 3,9% de malignidade; 3,2% suspeita de neoplasia folicular com 11,8% de malignidade; 2,0% suspeitos de malignidade, com 93,0% malignos e 1,3% malignos com 89,3% de malignidade.

### Repetição da CAAF

#### Categorias III e I

Foi efetuada 2ª e 3ª CAAF em 15% (325/2173) e 1,7% (37/2173) do total de nódulos inicialmente puncionados.

Como representado na Fig. 1, nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” (439) na primeira abordagem (não diagnóstico em 336 e AUS em 103) foram repetidas citologias em 301 (215 + 86) nódulos (68,4% (301/439)), com resultado similar em 107 (35,5%): não diagnóstico em 77 e AUS em 29.

Foi repetida uma 3ª citologia em 32 (29,9% (32/107)) destes 107 nódulos (27 não diagnóstico e 5 com AUS), com resultado sobreponível em 13 (40,6%): não diagnóstico em 8 e AUS em 5.

A segunda CAAF reclassificou como benignos 133 (39,6% (133/336)) e 50 (48,5% (50/103)) dos nódulos inicialmente classificados como não diagnósticos e AUS, respetivamente, e como “nódulos cirúrgicos” 5 (1,5% (5/336)) e 7 (6,8% (7/103)).

A terceira CAAF reclassificou como benignos 17 (53,1% (17/32)), e 2 (6,3% (2/32)) como “cirúrgicos”.

Considerando os resultados da 1ª e da 2ª CAAF, a repetição da citologia em nódulos com resultado inicial não diagnóstico, teve uma amostra adequada (excluídos os não diagnósticos) em 271 (336-65) de 336 nódulos (80,6%), e em nódulos com resultado inicial AUS, foi adequada em 91 (103-12) de 103 nódulos (88,3%).

Alguns nódulos mantiveram a mesma categoria nas sucessivas punções:

- Dois AUS: um operado, maligno (carcinoma papilar), e outro em vigilância ecográfica por comorbilidades;
- Sete não diagnósticos: 3 operados, todos benignos, e os restantes mantêm-se em vigilância ecográfica.

#### Categoria II

Em 24 nódulos inicialmente classificados como benignos, pelas características clinico-ecográficas, foi repetida citologia ao longo do período estudado:

- Dezassete mantiveram-se como benignos;
- Três não diagnósticos: 1 submetido a 3ª CAAF com resultado benigno, e os restantes sem *follow-up*;

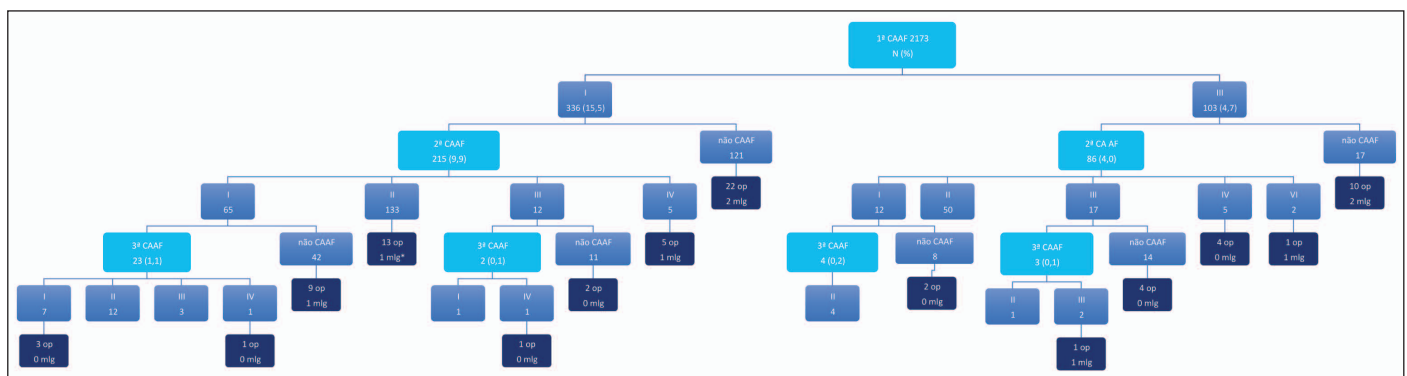


Figura 1. Fluxograma do seguimento dos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” na 1ª CAAF

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina; op - nódulos operados; mlg - malignos. \* paciente a quem foi puncionado um nódulo “novo” aquando da repetição, classificado como maligno (histologicamente: carcinoma papilar).



- Quatro AUS: 2 submetidos a 3ª CAAF:
  - Um não diagnóstico, sem *follow-up*;
  - Um suspeita de neoplasia folicular, operado, benigno (adenoma folicular).

#### Categoria IV, V e VI

Não houve repetição de punção nestas categorias.

#### Evolução ao longo do tempo

Na análise por categorias nos diferentes anos estudados (Fig. 2), além de alguma variabilidade no número total por anos, houve uma progressiva diminuição do número de nódulos benignos punccionados (média 77,9% de 2013 a 2015 vs 68,2% de 2016 ao início de 2019), e em 2017 e 2018, um aumento de não diagnósticos.

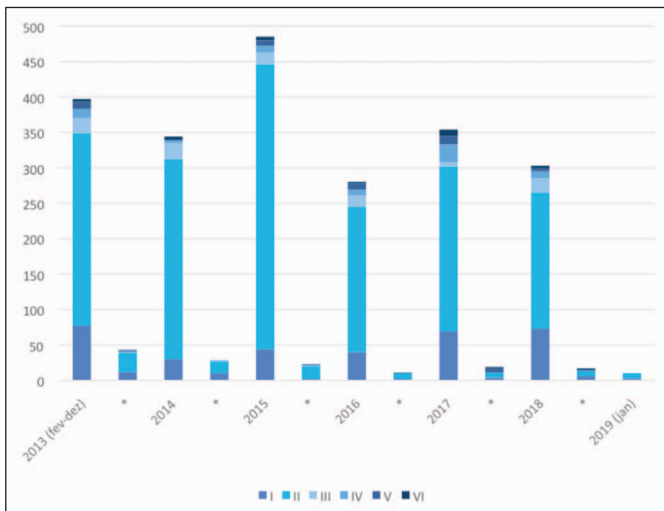


Figura 2. Distribuição dos resultados da 1ª CAAF segundo a classificação de Bethesda nos diferentes anos, na totalidade dos casos e em nódulos menores ou iguais a 10 mm (\*)

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina. \* nódulos menores ou iguais a 10 mm.

O número de nódulos punccionados menor ou igual a 10 mm diminuiu gradualmente de 2013 a 2016 (de 10,8 a 3,9 %); em 2017 e 2018 a percentagem foi similar (5,4 e 5,6%).

#### Discussão

Na distribuição pelas várias categorias Bethesda verificamos que na nossa Instituição tivemos uma percentagem superior de não diagnósticos comparativamente com o publicado<sup>9,10</sup> e o recomendado<sup>4,5</sup> que deveria ser até 10% (Tabela 3). Algumas possíveis razões são a inexistência de avaliação citológica na sala de colheita para decidir a adequação da amostra, a tentativa de ser o menos invasivo possível para o paciente (agulha fina com duas colheitas) e 6,5% dos nódulos punccionados eram menores ou iguais a 10 mm, verificando-se uma maior taxa de não diagnóstico nestes casos.<sup>11</sup>

Em 2017 e 2018 notou-se um acréscimo destes resultados, que relacionamos com a indisponibilidade das agulhas habitualmente utilizadas (Terumo<sup>®</sup>, descontinuadas no mercado português desde o final de 2016).

Temos também uma elevada percentagem de resultados benignos, que poderá em parte ser justificada pelo nível de referência, uma vez que o CHEDV é primeira linha na articulação com os cuidados de saúde primários, sendo muitos pacientes enviados

Tabela 3. Distribuição por categorias Bethesda - comparação dos nossos resultados com os valores publicados

Categorias Bethesda (%)	CHEDV	NCI Bethesda (5)	Instituição nacional (12)	Instituição internacional (13)	Meta-análise 2012 (9)
I	15,5	< 10	9,8	13,5	12,9
II	73,3	60-70	73,1	32,3	59,3
III	4,7	< 7	6,1	13,2	9,6
IV	3,2	NA	5	2,8	10,1
V	2,0	NA	3,3	9,5	2,7
VI	1,3	3-7	2,8	28,7	5,4
<b>total nódulos (N)</b>	2173	NA	906	13351	25445

CHEDV - Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga; NCI - National Cancer Institute.

à consulta hospitalar (maioritariamente de Cirurgia e Endocrinologia) para a realização da citologia.

A não adoção sistemática de um esquema de estratificação do risco de malignidade no período estudado (a publicação do TIRADS é posterior ao início do estudo) poderá ser também uma justificação para o maior número de não diagnósticos e de benignos.

Com esta noção da prática diária e com o objetivo de divulgar e implementar um conjunto de *guidelines* para CAAF, compiladas de várias fontes e baseadas nas características clínicas e ecográficas,<sup>14</sup> foi organizada uma reunião multidisciplinar em 2015, que resultou numa diminuição do número de nódulos benignos punccionados nos anos seguintes (média 77,9% de 2013 a 2015 vs 68,2% de 2016 ao início de 2019).

A percentagem de AUS na nossa amostra obedece às recomendações da descrição Bethesda, inferior a 7% das CAAF.<sup>6</sup>

Na avaliação da correlação cito-histológica verificamos que a prevalência de malignidade (3,8%) é ligeiramente inferior aos 5% frequentemente citados para nódulos tiroideus detetados ao longo da vida;<sup>15</sup> o risco de malignidade por categoria (Tabela 4) é similar ao publicado, à exceção dos suspeitos de malignidade que no CHEDV são quase invariavelmente malignos.

Tabela 4. Risco de malignidade por categoria Bethesda - comparação dos nossos resultados com valores publicados

Bethesda / risco malignidade (%)	CHEDV	Instituição nacional (12)	Meta-análise 2012 (9)	Meta-análise 2016 (10)	Bethesda 2009 (4)	Bethesda 2017 (6)
I	1,5 – 8,3	2-15	16,8**	12	1-4	5-10
II	0	1-8	3,7	5	0-3	0-3
III	3,9 – 13,3	13-35	15,9**	17	5-15	6-18 / 10-30*
IV	11,8 – 13,3 / 13,2 – 15,0*	24-33	26,1	25	15-30	10-40 / 25-40*
V	93,0 – 97,6 / 95,3 – 100*	57-77	75,2	72	60-75	45-60 / 50-75*
VI	89,3 – 96,2	84-100	98,6	98	97-99	94-96 / 97-99*

CHEDV - Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga; \* diferença em considerar a neoplasia folicular tiroideia não invasora com núcleos *papillary-like* (NIFTP) entidade benigna ou maligna; \*\* calculado pelo n° de casos operados.

Não foram detetados falsos negativos. Os dois casos falsos positivos, um classificado como maligno e outro como suspeito de malignidade, cujo diagnóstico histológico foi de adenoma folicular em ambos, justificam-se pela presença de focos de tipo trabecular hialinizante no primeiro, e marcada atipia nuclear no segundo, que fazem diagnóstico diferencial com carcinoma papilar.

A CAAF não permite diferenciar benignidade ou malignidade nas lesões foliculares ou com células de Hurthle, uma vez que é a demonstração de invasão capsular e/ou vascular que permite essa distinção.

A atualização da classificação de Bethesda incluiu uma modificação na definição da categoria suspeita de neoplasia folicular, com exclusão das características nucleares do carcinoma papilar da tireoide, para incluir a recente adoção da nova nomenclatura de NIFTP; a excisão cirúrgica é a abordagem recomendada para esta categoria.<sup>6</sup> Nos nossos dois casos de NIFTP, o diagnóstico foi histológico.

A taxa de malignidade nos nódulos não diagnósticos e AUS é difícil de calcular, uma vez que a maioria não são ressecados;<sup>6,9</sup> no nosso estudo, o risco de malignidade foi calculado tendo como denominadores o resultado da primeira citologia (limite inferior) e os casos operados (limite superior), segundo o proposto por Ho *et al*<sup>16</sup> e também utilizado por outros autores,<sup>12,17</sup> embora nem sempre especificada. Num estudo multicêntrico recente<sup>18</sup> o risco de malignidade nestas categorias foi de 19,2% e 31,9%, superior à última versão de Bethesda, justificado pela coorte estudada, composta por pacientes orientados para cirurgia.

Foram diagnosticados 9 microcarcinomas, e detetados incidentalmente nas peças operatórias outros 19, representando 6,6% de microcarcinomas (nos operados), de acordo com a prevalência publicada de 7,1% a 16,3% em séries de pacientes operados,<sup>19,20</sup> e de 5,6% a 35,6% em estudos de autópsia.<sup>21</sup> Com a crescente noção de sobrediagnóstico, decorrente da percepção epidemiológica de que apesar do aumento da incidência do carcinoma da tireoide, não tem havido variação significativa na mortalidade<sup>22,23</sup>, em 2016 a American Thyroid Association (ATA) emitiu novas diretrizes para punção de nódulos até 10 mm, os quais na ausência de extensão extratiroideia, adenopatias cervicais ou metástases à distância, têm geralmente um curso indolente, e essa decisão deve ser tomada em função da idade do paciente.<sup>1,21</sup> Durante o período avaliado verificou-se uma redução para metade do número destes nódulos punccionados, e os com resultado inicial não diagnóstico, foram seguidos por ecografia.

Nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” esta foi efetuada em 64% e 83% dos nódulos com resultado inicial não diagnóstico e AUS, respetivamente, e teve uma amostra adequada em 80,6% e em 88,3%, o que está de acordo com os resultados publicados.<sup>10,24,25</sup>

A taxa de repetições é variável em diferentes séries, assim como o risco de malignidade por categoria nas repetições.<sup>25-29</sup> Na nossa amostra, considerando globalmente os resultados da 2ª e 3ª CAAF, a repetição permitiu o diagnóstico de benignidade em 43,2% e 53,4% dos nódulos com resultado inicial não diagnóstico e AUS respetivamente, e o de suspeita de tumor folicular / suspeita de malignidade em 2,1% e 6,8% dos nódulos, orientando a terapêutica; cerca de um terço dos nódulos classificados como não diagnóstico e um quinto dos AUS, mantiveram a mesma categoria na repetição.

Nódulos com resultado AUS persistente têm maior risco de malignidade,<sup>24</sup> o que é difícil avaliar na nossa amostra, dado que só tivemos 1 caso.

Apesar da recomendação do intervalo entre citologias superior a três meses ter sido revogada na última revisão da American Thyroid Association,<sup>1</sup> esse critério foi mantido, com o objetivo de

reduzir alterações inflamatórias que poderiam aumentar os falsos positivos.

Ao longo do período analisado houve alguma flutuação nos recursos humanos do serviço, o que condicionou o número de citologias nos diferentes anos.

Este estudo tem algumas limitações: não foi efetuada correlação com o aspeto ecográfico, na tentativa de identificar eventuais causas da maior taxa de não diagnósticos (ex.: conteúdo quístico das lesões), o que poderá ser objeto de estudo posteriormente; não foram avaliadas as sub-categorizações / descrições mais detalhadas nos relatórios da citologia, que muitas vezes orientam a abordagem, como por exemplo quando na categoria AUS são descritas maioritariamente células de Hurthle (ou oncocíticas), a repetição da punção pode não ser informativa, uma vez que podem existir estas células em nódulos hiperplásicos, adenomas e carcinomas foliculares; em nódulos com repetição da citologia, no cálculo do risco de malignidade, foi considerado o resultado da primeira CAAF e não da última; não foi calculada a sensibilidade e a especificidade, nem os valores preditivos negativo e positivo, dado o viés inerente à inexistência de falsos negativos na nossa amostra; não foi explorado o motivo da repetição da citologia em todos os nódulos inicialmente classificados como benignos.

As citologias foram todas avaliadas pelo mesmo citologista, o que apesar de poder introduzir algum viés, elimina, à partida, a variabilidade diagnóstica inter-observador.

## Conclusão

Os nossos resultados de distribuição por categoria apresentam um número de não diagnósticos e de benignos superior ao recomendado.

O risco de malignidade por categoria está, no geral, de acordo com o publicado.

A repetição da citologia nos nódulos com essa recomendação permitiu a reclassificação em benignos ou com indicação cirúrgica em cerca de metade dos casos, o que também está de acordo com o publicado.

Esta correlação cito-histológica poderá ajudar a melhorar procedimentos, reduzindo citologias e repetições desnecessárias, nomeadamente com adequada triagem clínica, adoção mais sistemática da classificação TIRADS, na avaliação ecográfica e respetivas indicações para CAAF, assim como com a avaliação mais detalhada da descrição do resultado da citologia.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

AR, MS: recolha, análise e interpretação dos dados; elaboração do artigo.

AA, FC: revisão crítica do conteúdo nas várias versões e aprovação da versão final.

HS: interpretação dos dados.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados

de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### References / Referências

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:1272-9.
- Russ G, Bonnena SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy - risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-37.
- Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658-65.
- Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer, 2010.
- Cibas ES, Ali ZS. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27:1341-6.
- Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2018.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed. Lyon: WHO; 2017.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-9.
- Krauss E, Mahon M, Fede J, Zhang I. Application of the Bethesda classification for thyroid fine-needle aspiration: institutional experience and meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:1121-31.
- Pereira, BD, Gerhard, R and Schmitt, F. Putting an eye on cytological specimens: an audit of the clinical impact of thyroid fine-needle aspiration in different health care settings. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:1009-12.
- Germano A, Schmitt W, Ribeiro C, Simoes H, Gasparinho G, Ferreira M, et al. Categorização TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) e Bethesda de nódulos da tiróide: experiência institucional. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12:14-21.
- Ke J, Jianyong L, Ying L, Genpeng L, Linlin S, Zhihui, L, et al. The use of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology in a Chinese population: an analysis of 13351 specimens. *Diagn Cytopathol*. 2019;47:876-80.
- Nachiappan AC, Metwalli AZ, Hailey SB, Patel AR, Ostrowski LM, Wynne MD. The thyroid: Review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014;34:276-93.
- Cawood TJ, Mackay GR, Hunt PJ, O'Shea D, Skehan S, Ma Y. TIRADS management guidelines in the investigation of thyroid nodules; illustrating the concerns, costs, and performance. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa031.
- Ho A, Sarti E, Jain K, Wang H, Nixon I, Shaha J, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014;24:832-9.
- Moniz C, Saraiva C, Limbert C, Simoes H, Carriço M, Vasconcelos C, et al. Seguimento de lesões foliculares de significado indeterminado na citologia de nódulos da tiroideia. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2016;11:2-5.
- Inabnet WB, Palazzo F, Sosa JA, Kriger J, Aspinall S, Barczynski M, et al. Correlating the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology with histology and extent of surgery: a review of 21746 patients from four endocrine surgery registries across two continents. *World J Surg*. 2020;44:426-35.
- Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Charitoudis G, Karakostas E, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *2014, Head Neck*. 2014;36:564-70.
- Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer*. 2015;15:330-8.
- Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the Thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003;11:249-51.
- Haymart MR, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Caoili E, Norton EC. Thyroid ultrasound and the increase in diagnosis of low-risk thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:785-92.
- Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):468-70.
- Fernandes V, Pereira T, Eloy C. Punção aspirativa de nódulos da tiróide: vale a pena repetir? *Acta Med Port*. 2017;30:472-8.
- Saieg MA, Barbosa B, Nishi J, Ferrari A, Costa F. The impact of repeat FNA in non-diagnostic and indeterminate thyroid nodules: a 5-year single-centre experience. *Cytopathology*. 2018;29:196-200.
- Schmitt F, Gerhard R, Ferreira MA. Analysis of nondiagnostic results in a large series of thyroid fine-needle aspiration cytology performed over 9 years in a single center. *Acta Cytol*. 2014;58:229-34.
- Anderson TJ, Atalay MK, Grand DJ, Baird GL, Cronan JJ, Beland MD. Management of nodules with initially nondiagnostic results of thyroid fine-needle aspiration: can we avoid repeat biopsy? *Radiology*. 2014; 272:777-84.
- Ogmen BE, Aydin C, Kilinc I, Altinboga AA, Ersoy R, Cakir B. Can repeat biopsies change the prognosis of AUS/FLUS nodule? *Eur Thyroid J*. 2019;9:92-8.
- Huhtamella R, Kholova I. Thyroid Bethesda category AUS/FLUS in our microscopes: three-year-experience and cyto-histological correlation. *Cancers*. 2019;11:1670-7.
- Rossi E, Faquin W, Baloch Z, Fadda G, Thompson L, Larocca L, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): update and diagnostic considerations - a review. *Endocrine Pathol*. 2019;30:155-62.
- Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simoes M. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): impact on the reclassification of thyroid nodules. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25:R247-58.
- Migdal A, Sternberg S, Oshin A, Aronson M, Hennessey J. Building a quality management system for a thyroid nodule clinic. *Thyroid*. 2016;26:825-30.