

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

IMPACTO DO USO DO *AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY
THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (ACR TI-RADS)*
NO DESEMPENHO DAS PUNÇÕES ASPIRATIVAS COM AGULHA FINA
DE NÓDULOS DE TIREOIDE

Dissertação de Mestrado

Débora Lunkes Strieder

Porto Alegre, agosto de 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

IMPACTO DO USO DO *AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY
THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (ACR TI-RADS)*
NO DESEMPENHO DAS PUNÇÕES ASPIRATIVAS COM AGULHA FINA
DE NÓDULOS DE TIREOIDE

DÉBORA LUNKES STRIEDER

Dissertação apresentada ao curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia, UFRGS como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Professor Dr. Rafael Selbach Scheffel

Coorientadora: Professora Dra. Ana Luiza Maia

Porto Alegre, agosto de 2020

Dedico este trabalho à todas as
mulheres pesquisadoras e cientistas,
pelos obstáculos para obter nosso espaço.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me deu energia e saúde para concluir este trabalho.

Aos pacientes, que permitiram o desenvolvimento destes dados, para os quais busco melhores cuidados diariamente.

Ao meu orientador, professor Rafael, pelos incansáveis conselhos, pelas respostas dos inúmeros e-mails e paciência em me ensinar a pesquisar. Certamente foi essencial, exemplar e inspirador.

A minha coorientadora professora Ana, exemplo de mulher pesquisadora.

A todas as pessoas do grupo de pesquisa de tireoide do HCPA que contribuíram para o meu crescimento.

Aos meus preceptores Dr. Antônio Carlos, Dr. Carlo, Dra. Caroline, Dr. Leandro e Dr. Maurício, pelos estímulos para a realização desta formação, por todos os conhecimentos e conselhos.

Aos meus pais, Marinês e Nelson e a minha irmã Helena, que me estimulam diariamente e me apoiam incondicionalmente.

A todos os meus amigos, que souberam, com amor, aceitar os momentos de ausência.

Só é útil o conhecimento que nos torna melhores.
Sócrates

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto da dissertação e na sequência o artigo original, seguido das considerações finais.

Artigo original: Título

- Artigo original referente ao trabalho de pesquisa: *Impact of the use of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) on Thyroid Fine Needle Aspiration Performance*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - *American College of Radiology*

Anti-TPO - Anticorpos anti-tireoperoxidase

ATA - *American Thyroid Association*

BI-RADS - *Breast Imaging Reporting and Data System*

CAEE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

IC – Intervalo de confiança

CPDA - Centro de Pronto Diagnóstico Ambulatorial

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

FNA - *Fine needle aspiration puncture*

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

K-TIRADS - *Koren Thyroid Imaging Reporting and Data System*

LFN - linfonodo

PAAF - Punção aspirativa com agulha fina

PACS - *Picturing Archiving Communication System*

rpm – Rotações por minuto

SD - *Standard deviation*

T4 livre – Hormônio tiroxina

TI-RADS - *Thyroid Imaging Reporting and Data System*

TSH – Hormônio estimulante da tireoide

US - Ultrassonografia

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

Resumo.....	11
Abstract.....	14
Parte I – Referencial Teórico.....	17
1 - Introdução.....	18
1.2 Ultrassonografia na avaliação dos nódulos de tireoide	19
1.3 Sistemas de classificação de nódulos tireoidianos	22
1.4 <i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i> (ACR TI-RADS)	24
1.5 Análise citopatológica e anatomopatológica dos nódulos de tireoide .	25
2 – justificativa	27
Parte II – Artigo original.....	28
2.1 Impact of the use of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) on thyroid fine-needle aspiration performance in a tertiary, university based institution	Erro! Indicador não definido.
Parte III - Considerações finais	30
Referências bibliográficas	36

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 Correlation of TI-RADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) and cytology and histology results**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Table 1 False Negatives Review	Erro! Indicador não definido.
Table 2 Ultrasound characteristics	Erro! Indicador não definido.
Tabela 1 Sistema de pontuação ACR TI-RADS.	33
Tabela 4 Critérios para PAAF de nódulo de tireoide de acordo com os achados de US e estimativa de risco de malignidade definidos pela ATA.....	33
Tabela 5 Sistemas de Classificação de Nódulos de Tireoide.....	35
Table 6 Sistema de Classificação Bethesda.....	35

RESUMO

Nódulos de tireoide são uma condição clínica prevalente, principalmente na população feminina. Nas últimas décadas, em função do avanço e maior disponibilidade dos métodos de imagem, houve um aumento da incidência de nódulos tireoidianos, na maioria dos casos diagnosticados incidentalmente.

A ultrassonografia tem papel fundamental na caracterização dos nódulos ao apontar critérios suspeitos de malignidade, avaliar os linfonodos cervicais adjacentes, guiar a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e realizar o seguimento pós-operatório. Múltiplos sistemas de classificação surgem na tentativa de homogeneizar a avaliação, aumentar a predição de malignidade e orientar condutas. O Colégio Americano de Radiologia (*American College of Radiology*, ACR), baseando-se em outros sistemas de classificação já largamente utilizados e consolidados como o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) para avaliação de nódulos mamários, criou o *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS) para nódulos de tireoide. A partir de cinco características ecográficas (composição, ecogenicidade, forma, margem e focos ecogênicos) estabelece um sistema de soma de pontos para estes achados e cria cinco categorias (TI-RADS 1 ao TI-RADS 5).

Se espera uma relação linear entre o escore de pontuação do ACR TI-RADS e as taxas de malignidade. Estudos recentes demonstram redução das taxas de PAAF, de forma segura, ao aplicar esta classificação. Validar escores ultrassonográficos aumenta a aplicabilidade clínica destes sistemas de pontuação e torna a abordagem conservadora mais segura.

No presente estudo, analisamos retrospectivamente 1390 nódulos de pacientes que realizaram PAAF na Unidade de Tireoide do Hospital de Clínicas.

Destes, foram excluídos 346 nódulos que não tinham imagens disponíveis para classificação. Dos 1044 nódulos analisados, 924 (88,6%) foram em mulheres e a média de idade da amostra foi de $56 \pm 18,5$ anos. Em relação às características ultrassonográficas: a) composição - a maioria dos nódulos eram mistos (592; 56,7%), seguidos pelos nódulos sólidos (438, 42%); b) ecogenicidade - a maioria (776, 74%) é isoecogênico; c) forma – grande parte deles mais largos que altos (1006, 96,4%); c) margens lisas em 800; 76,6%; d) focos ecogênicos - somente 76 nódulos (7,2%) apresentaram focos ecogênicos puntiformes. Quanto às dimensões, a média do maior diâmetro dos nódulos avaliados foi de 2,8 cm. Ao classificarmos nas categorias, a maioria dos nódulos foi ACR TI-RADS 2 (524, 50,2%). Seguindo as recomendações do ACR TI-RADS, 730 (69,9%) dos nódulos não se enquadrariam nos critérios de PAAF.

Os dados ultrassonográficos foram correlacionados com a análise citopatológica através do Sistema Bethesda de classificação e com o diagnóstico anatomopatológico nos 183 casos submetidos a cirurgia. A taxa de malignidade teve relação linear com a classificação ACR TI-RADS, sendo maior nos pacientes com ACR TI-RADS 5 (35; 41,1%) e menor nos pacientes com ACR TI-RADS 2 (4; 0,7%). A taxa de falsos negativos foi de 2,3% (17 nódulos). Ressalta-se, no entanto, que quando individualizados estes casos, quase metade (47,0%) permaneceriam em seguimento com avaliações ultrassonográficas, segundo as recomendações do ACR TI-RADS.

Ainda, ao analisarmos a performance do ACR TI-RADS, o valor preditivo negativo da nossa amostra foi similar ao de outros estudos, com melhor desempenho nos valores de especificidade e acurácia, possivelmente relacionado ao maior tamanho da amostra. As limitações do estudo foram

principalmente relacionadas ao desenho retrospectivo do estudo (classificação foi realizada através de imagens estáticas e perda de um grupo de pacientes que não tinha a imagem disponível) e por analisar pacientes submetidos a PAAF, que por si pertencem ao subgrupo que apresenta maior risco de malignidade.

Em suma, nosso estudo permitiu observar que com a implementação do ACR TI-RADS há uma redução significativa no número de PAAF, mantendo bons níveis de especificidade e acurácia. Além disso, a taxa de falsos negativos foi similar à classificação da *American Thyroid Association* (ATA), até então utilizada para a indicação de PAAF no serviço. Desse modo, a implementação do ACR TI-RADS na prática clínica deve ser encorajada, uma vez que reduzirá a realização de procedimentos desnecessários.

ABSTRACT

Thyroid nodules are a prevalent clinical condition, especially in the female population. In recent decades, due to the advance and greater availability of imaging methods, there has been an increase in the incidence of thyroid nodules, in most cases diagnosed incidentally.

Ultrasonography has a fundamental role in the characterization of the nodules by pointing out suspicious malignancy criteria, assessing the adjacent cervical lymph nodes, guiding fine needle aspiration (FNA) and performing postoperative follow-up. Multiple classification systems appear in an attempt to homogenize the evaluation, increase the prediction of malignancy and guide conduct. The American College of Radiology (ACR), based on other classification systems already widely used and consolidated as the *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) for evaluation of breast nodules, created the *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS) for thyroid nodules. Based on five echographic characteristics (composition, echogenicity, shape, margin and echogenic foci), it establishes a point sum system for these findings and creates five categories (TI-RADS 1 to TI-RADS 5).

A linear relationship between the ACR TI-RADS score and malignancy rates is expected. Recent studies demonstrate a reduction in FNA rates, safely, when applying this classification. Validating ultrasound scores increases the clinical applicability of these scoring systems and makes the conservative approach safe.

In the study, we retrospectively analyzed 1390 nodules from patients who underwent FNA at the Thyroid Unit of Hospital de Clinicas. Of these, 346 nodules that did not have images available for classification were excluded. Of the 1044

nodules analyzed, 924 (88.6%) were in women and the average age of the sample was 56 ± 18.5 years. Regarding ultrasound characteristics: a) composition - most nodules were mixed (592; 56.7%), followed by solid nodules (438, 42%); b) echogenicity - the majority (776, 74%) is isoecogenic; c) shape - most of them wider than tall (1006, 96.4%); c) smooth margins at 800; 76.6%; d) echogenic foci - only 76 nodules (7.2%) presented punctiform echogenic foci. As for the dimensions, the average of the largest diameter of the nodules evaluated was 2.8 cm. When classifying in the categories, most of the nodules were ACR TI-RADS 2 (524, 50.2%). Following the recommendations of ACR TI-RADS, 730 (69.9%) of the nodules would not meet the FNA criteria.

The ultrasound data were correlated with the cytopathological analysis by the Bethesda System of classification and with the anatomopathological diagnosis in the 183 cases submitted to surgery. The rate of malignancy was linearly related to the ACR TI-RADS classification, being higher in patients with ACR TI-RADS 5 (35; 41.1%) and lower in patients with ACR TI-RADS 2 (4; 0.7%). The false negative rate was 2.3% (17 nodules). It is noteworthy that when these cases are individualized, almost half (47.0%) would remain in follow-up, with ultrasound assessments, according to the ACR TI-RADS recommendations.

Still, when analyzing the performance of the ACR TI-RADS, the negative predictive value of our sample was similar to that of other studies, with better performance in the specificity and accuracy values, possibly related to the larger sample size. The limitations of the study were mainly related to the retrospective design of the study (classification was performed through static images and loss of a group of patients who did not have the image available) and by analyzing

patients undergoing FNA, which in itself is a subgroup that presents increased risk of malignancy.

In summary, our study allowed us to observe that with the implementation of ACR TI-RADS there is a significant reduction in the number of FNA, maintaining good levels of specificity and accuracy. In addition, the false negative rate was similar to the classification of the American Thyroid Association (ATA), until then used for the indication of FNA in the service. Thus, the implementation of ACR TI-RADS in clinical practice should be encouraged, as it will reduce the performance of unnecessary procedures.

PARTE I – REFERENCIAL TEÓRICO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 Nódulos de tireoide

Nódulos de tireoide são uma condição prevalente, principalmente em mulheres. O aumento das taxas de detecção nas últimas décadas coincide com a evolução dos métodos de imagem, que se tornaram mais sensíveis e mais disponíveis. De fato, 19 a 67% dos nódulos são diagnosticados através de métodos de imagem, em muitos casos de forma incidental (Horvath, et al. 2009; Grant, et al. 2015; Choi SH, et al, 2014; Kim MJ, et al 2008; INCA 2017). Antes da disponibilidade dos métodos de imagem, a maioria das neoplasias tireoidianas eram diagnosticadas devido a sintomas compressivos, massas visíveis ou nódulos palpáveis para a realização de biópsias. Secundariamente a esse aumento de detecção dos nódulos de tireoide, houve também um aumento da incidência de câncer de tireoide, com aumento importante da incidência de microcarcinomas, onde as taxas de detecção passaram de 14% em 1995 para 56% dez anos após (Ahn, et al. 2014).

Apesar do câncer da tireoide ser considerado o mais comum da região da cabeça e pescoço e a principal neoplasia endocrinológica, a taxa de malignidade dos nódulos de tireoide é baixa, variando entre 1,2% e 16%, se mantendo estável ao longo dos anos apesar do aumento da prevalência dos nódulos (Horvath, et al. 2009; Grant, et al. 2015; INCA 2017).

Estudos mostram uma maior incidência de câncer de tireoide em países com maior poder econômico (Vacarella, S. et al. 2015). Nos Estados Unidos, as curvas de incidências são correlacionadas com a densidade de endocrinologistas e de ultrassonografia cervical nos diferentes estados. Alguns

estudos, inclusive destacam um sobrediagnóstico de câncer de tireoide, que tende a se perpetuar e aumentar ao longo do tempo. (Udelsman, R. 2014).

A estabilidade das taxas de mortalidade ao longo das décadas e o conhecimento que o diagnóstico de uma neoplasia maligna tem extensas implicações clínicas e psicológicas para o paciente, devem ser ponderadas frente ao atual uso das ferramentas diagnósticas. Além disso, deve-se ponderar o uso de estratégias terapêuticas agressivas para uma doença até então indetectável e por vezes indolente (Udelsman, R. 2014. Panato, C. et al 2019).

1.2 Ultrassonografia na avaliação dos nódulos de tireoide

Aproximadamente 19 a 68% dos nódulos são detectados por ultrassonografia (US) (Cooper DS, et al. 2016). Assim, a US tem papel fundamental no manejo destes pacientes ao: a) caracterizar os nódulos de tireoide e linfonodos e apontar critérios suspeitos de malignidade; b) guiar punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para coleta de material citológico; c) avaliar o seguimento pós-operatório nos pacientes que realizaram procedimento cirúrgico.

Os principais achados de imagem avaliados ao estudo de US são: a) tamanho, que é avaliado através da mensuração do nódulo em três eixos, com dois eixos axiais e um eixo longitudinal; b) forma, que é avaliado no plano axial, comparando-se altura e largura, sendo o nódulo medido paralelamente e perpendicularmente ao feixe de ultrassom e classificado em mais alto que largo ou mais largo que alto; c) ecogenicidade, que se refere a “cor”, ou refletividade do nódulo em relação ao tecido tireoidiano adjacente, sendo hiperecogênicos, aqueles com maior refletividade, isoecogênicos similares, hipoecogênicos

menos refletivos e muito hipoecogênicos, que tem ecogenicidade muito menor e similar à musculatura adjacente. Esta categoria também inclui anecoicos, que correspondem a nódulos completamente císticos e que não apresentam nenhuma refletividade; d) composição, que descreve o componente interno do nódulo, a presença de componente de tecido mole ou líquido e a proporção de ambos, sendo que os sólidos são formados por tecido mole, podendo apresentar até 5% de componente líquido, os mistos são formados por conteúdo sólido e líquido e os císticos são formados por conteúdo completamente líquido. Há uma outra categoria de nódulos, que são os nódulos espongiiformes, que são nódulos constituídos por pequenos cistos agrupados, que lembram o aspecto de uma esponja molhada, pelo léxico proposto pelo ACR, este componente deve ocupar pelo menos 50% do nódulo; e) margens, que é definida pela característica com a interface do tecido adjacente intra ou extra tireoidiano, sendo que margens lisas tem interface gradual, lobuladas ou irregulares quando há angulação ou lobulação do nódulo em relação ao tecido adjacente ou extensão extra tireoidiana, quando há clara invasão de estruturas adjacentes, sendo patognomônica de malignidade; f) focos ecogênicos, que são áreas de maior ecogenicidade do nódulo, sendo as macrocalcificações ou calcificações periféricas de fácil caracterização. O maior desafio desta categoria é a distinção dos focos colóides de focos ecogênicos puntiformes, em outros léxicos denominados como microcalcificações. Focos colóides são pequenos focos ecogênicos com reverberação posterior, formando uma espécie de cauda de cometa ou uma forma de “V” em sua porção posterior e são um sinal de benignidade associado ao colóide e encontrados em nódulos com componente

cístico. Já focos ecogênicos puntiformes são focos menores que 1mm, que não apresentam reverberação posterior (Tesser, F. et al. 2018; Grant, E. et al. 2015;).

Os critérios de imagem mais sugestivos de malignidade são nódulos sólidos, hipoecogênicos, mais altos que largos, com margens lobuladas/irregulares/extensão extra glandular e presença de microcalcificações. O conjunto destes critérios permite definir quais nódulos apresentam maiores riscos de malignidade e, desse modo, tem indicação para prosseguimento da investigação (Horvath, et al. 2009; Haugen, et al. 2016).

O modo Doppler colorido na avaliação de nódulos de tireoide foi muito utilizado enquanto haviam evidências que a presença de vascularização central teria relação com malignidade. No entanto, estudos posteriores descreveram que a taxa de benignidade e malignidade é similar em nódulos com vascularização central (Frates, M. et al. 2003) e que a combinação de estudo Doppler associado aos parâmetros em escala de cinza teve pior desempenho que estes últimos avaliados isoladamente (Moon, H. et al. 2010).

A mensuração da rigidez do nódulo através de técnica de elastografia, onde softwares avaliam a capacidade de deformação dos tecidos com as ondas de ultrassom – tecidos com maior celularidade e conseqüentemente maior chance de malignidade são menos deformados - surgiu recentemente. As sociedades científicas ainda indicam a elastografia como técnica complementar aos achados em escala de cinza e não como um substituto (Gharib, H. et al. 2016). No entanto, alguns autores afirmam que esta técnica seria um preditor independente de malignidade e o uso concomitante com US em escala de cinza seria adjuvante, aumentando a sensibilidade e especificidade no diagnóstico,

podendo ser incluída como perspectiva futura na avaliação dos nódulos (Park, AY. et al. 2015).

1.3 Sistemas de Classificação de Nódulos Tireoidianos

Existem vários sistemas de classificação de nódulos de tireoide, que se baseiam no tamanho e em padrões ultrassonográficos dos nódulos para prever risco de malignidade e orientar condutas.

O sistema da *American Thyroid Association* (ATA) inclui um atlas de características ultrassonográficas usadas para classificar os nódulos em cinco padrões: 1 – benigno, nódulos císticos onde a PAAF não é recomendada; 2 – muito baixa suspeita, nódulos císticos, espongiiformes ou que não preenchem características de maior risco e a PAAF é considerada se nódulos maiores que 2,0 cm; 3 – baixa suspeita, compreendem nódulos isoecogênicos ou hiperecogênicos, parcialmente císticos e sem características consideradas suspeitas (microcalcificações, margens irregulares, focos ecogênicos ou forma mais alto que largo) e a PAAF é recomendada se maiores que 1,5 cm; 4 – suspeita intermediária, compostos por nódulos hipoecogênicos, sólidos, com margens lisas e sem características consideradas suspeitas, tem PAAF recomendada se maiores que 1,0 cm; 5 – alta suspeita, categoria formada por nódulos sólidos ou mistos, com componente sólido hipoecogênico e com pelo menos uma característica suspeita, tem PAAF recomendada se maiores que 1,0 cm (Haugen, BR. et al. 2015). Este sistema de classificação, usado como o padrão para indicação de PAAF em nossa amostra é avaliado na tabela 1.

A sociedade Coreana de Radiologia da Tireoide, através do *Koren Thyroid Imaging Reporting and Data System* (K-TIRADS) usa características

ultrassonográficas para categorizar os nódulos em cinco categorias: K-TIRADS 1 – sem nódulos; K-TIRADS 2 – benignos, com nódulos espongiiformes, mistos ou puramente císticos, recomendam PAAF apenas nos casos de nódulos espongiiformes maiores que 2,0 cm; K-TIRADS 3 – baixa suspeita, com nódulos mistos ou isoecogênicos ou hiperecogênicos sem três achados suspeitos (microcalcificações, mais altos que largos ou margens espiculadas), indicada PAAF se maiores que 1,5 cm; K-TIRADS 4 – suspeita intermediária, com nódulos sólidos hipocogênicos ou mistos, sem as características suspeitas, tem indicação de PAAF se maiores que 1,0 cm; K-TIRADS 5 – alta suspeita, com nódulos sólidos hipocogênicos e com pelo menos uma das características suspeitas, sendo indicada PAAF se maiores que 1,0 cm ou 0,5 cm em casos selecionados (Shin, JH. et al. 2016).

Já a sociedade Europeia de Tireoide, através do *European Thyroid Imaging Reporting and Data System* (EU-TIRADS), classifica os nódulos em 5 categorias: EU-TIRADS 1 – Normal, sem nódulos; EU-TIRADS 2 – benigno, nódulos puramente císticos ou espongiiformes, sem indicação de PAAF; EU-TIRADS 3 – baixo risco, nódulos ovalados, com margens lisas, hipocogênicos ou hiperecogênicos e sem características de alta suspeita, sendo indicada PAAF se nódulos maiores que 2,0 cm; EU-TIRADS 4 – risco intermediário, nódulos ovóides, com margens lisas e hipocogênicos, sem características de alta suspeita, indicada PAAF se maiores que 1,5 cm; EU-TIRADS 5 – alto risco, com nódulos com pelo menos um achado de alto risco (forma ou margens irregulares, microcalcificações ou marcadamente hipocogênicos), com PAAF se maiores que 1,0 cm (Russ, G. et al. 2017).

1.4 *Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS)*

Neste contexto, afim de homogeneizar a avaliação ultrassonográfica e aumentar sua capacidade resolutiva, o Colégio Americano de Radiologia (*American College of Radiology, ACR*), inspirado no já amplamente consolidado *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*, que classifica e determina qual a melhor forma de prosseguimento da investigação, criou o *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS)*. O ACR TI-RADS é um sistema de pontuação para caracterização dos nódulos tireoidianos e que se baseia em cinco critérios ultrassonográficos – composição, ecogenicidade, forma, margens e focos ecogênicos – e através da pontuação destes achados e sua soma, categoriza os nódulos de tireoide em cinco categorias (TI-RADS 1 ao TI-RADS 5) (Franklin, et al. 2017; Franklin, et al. 2018). O conjunto destes critérios permite definir quais nódulos apresentam maior risco de malignidade e têm indicação para prosseguimento da investigação. O ACR TI-RADS é uma busca do ACR por padronizar os laudos em que são descritos nódulos de tireoide e fornecer informações objetivas aos médicos assistentes sobre quais nódulos apresentam risco maior e necessitam PAAF ou seguimento e quais nódulos seguramente são benignos ou tem um baixo risco de malignidade (Horvath, et al. 2009; Grant, et al. 2015). Atualmente, por ser um sistema novo e pouco conhecido, tanto por médicos radiologistas quanto endocrinologistas, ainda não é amplamente utilizado na prática clínica, sendo necessário ratificar sua eficácia. O sistema de pontuação ACR-TI-RADS é melhor detalhado na tabela 2 e a comparação com os demais sistemas é resumida na tabela 3.

Hoang *et al* avaliaram retrospectivamente 100 nódulos de tireoide, reclassificando-os nas categorias ACR TI-RADS e comparando com os demais

sistemas de classificação, demonstrando uma redução das taxas de PAAF: 57% dos nódulos avaliados por ACR TI-RADS, 77% por ATA e 85% dos nódulos na classificação K-TIRADS. Neste estudo, a taxa de falsos negativos foi de 2%, com sensibilidade, especificidade e acurácia de 92%, 44% e 52% respectivamente (Hoang, JK. et al. 2018f).

Ainda, como já esperado, estudos demonstram uma maior prevalência de nódulos de tireoide em mulheres (79,9%), com média de idade de 54,4 anos. As taxas de predição de malignidade dos nódulos ACR TI-RADS 1 e 2 são menores de 2%, ACR TI-RADS 3, 4 e 5 de menos que 5%, 5,1-20% e maior que 20% respectivamente, sendo que os autores demonstraram um aumento do risco agregado de malignidade a medida que o nível de pontos do ACR TI-RADS aumentava entre 0 e 10 e entre as categorias 1 e 5 (Middleton, WD. et al. 2017).

Já outros estudos demonstram risco de malignidade nas categorias 2, 3, 4 e 5 de respectivamente 0%, 1,2%, 13% e 67,1 %, com acurácia de 60,0 % (Zheng, Y. et al. 2018).

1.5 Análise citopatológica e anatomopatológica dos nódulos de tireoide

A PAAF é o método mais acurado, custo-efetivo e minimamente invasivo para obtenção de material citopatológico de nódulos e de linfonodos suspeitos de malignidade, com uma baixa taxa de complicações (Kim, et al. 2008). Este método apresenta sensibilidade de 76%–98%, especificidade de 71%–100% e acurácia de 69%–97% na avaliação de nódulos (Cristo, et al. 2016). A PAAF guiada por US apresenta resultados superiores quando comparada com a punção guiada pela palpação manual (Kim, et al. 2008). As indicações de PAAF

que seguem critérios baseados nas características de imagem do nódulo e nas recomendações da *American Thyroid Association* (ATA) são as seguintes: 1 – Nódulo maior ou igual à 1 cm com microcalcificações; 2 – Nódulo sólido hipoecogênico, maior ou igual a 1 cm; 3 – Nódulo sólido isoecogênico ou hiperecogênico maior ou igual à 1,5 cm; 4 – Nódulo sólido-cístico com características suspeitas no componente sólido se maior ou igual à 1,0 cm; 5 – Nódulo sólido-cístico sem características suspeitas se maior ou igual à 1,5 cm; 6 – Nódulo sólido cístico sem achados suspeitos se maior que 2,0 cm. Estes critérios e a probabilidade de malignidade de cada grupo são avaliados na tabela 3 (Kumbhar, et al. 2016, Haugen, BR. et al. 2015).

A análise citológica do material obtido por PAAF segue o sistema de classificação Bethesda (Cibas, et al. 2009), onde os resultados são categorizados em seis subtipos, cada qual apresentando um risco de malignidade que orienta a tomada de decisão terapêutica pelos médicos assistentes (Tabela 4). Os resultados citológicos podem ser benignos (60 a 70%), malignos (5 a 10%), suspeitos ou indeterminados (10 a 20%) e insatisfatórios (10 a 15%) (Cristo, et al. 2016; Tununcu, et al. 2014).

A técnica de *cell block*, que consiste em uma técnica que inclui a centrifugação do material aspirado, para reduzir a dispersão dos tradicionais esfregaços (que muitas vezes pela presença de sangue ou baixa celularidade é insatisfatório) e é uma ferramenta valiosa para avaliar a citologia da PAAF e usada como adjuvante dos esfregaços. Com a técnica, é possível, além de um maior detalhamento arquitetônico das células, a realização de estudos complementares como imuno-histoquímica. Estudos comprovam uma redução significativa das taxas de resultados insatisfatórios ao comparar citologia e

citologia combinada com *cell block*, passando de 17,1 % para 4,3%, sendo que o diagnóstico final dos casos foi modificado em 13,4 % ao usar a técnica combinada, na maioria dos casos passando da categoria Bethesda I para II (Cristo, AP. et al. 2016).

2 – JUSTIFICATIVA

O presente estudo busca avaliar a modificação do sistema de indicação de punções vigente e implementação do ACR TI-RADS na prática clínica em um centro de referência para o diagnóstico e tratamento de câncer de tireoide. Ao avaliar as indicações de punção da classificação, determinar taxas de benignidade e malignidade de cada categoria e desempenho da classificação, definir se o ACR TI-RADS pode ser largamente utilizado de forma segura.

PARTE II – ARTIGO ORIGINAL

PARTE III - CONSIDERAÇÕES FINAIS

3.1 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população analisada, como esperado, foi composta predominantemente por mulheres (831; 88,6%), com uma média de idade de 56 ± 18.5 anos, 22 (2,3%).

Ao avaliarmos os nódulos pelas categorias ACR TI-RADS, a maioria (524; 50,2%) foi ACR TI-RADS 2 e ao correlaciona-los com os achados citológicos, como esperado, a probabilidade de malignidade tem relação linear entre as variáveis.

Ao analisarmos os nódulos pela classificação ACR TI-RADS, percebemos uma significativa redução da taxa de PAAF em relação as indicações propostas pela ATA, uma vez que 730 (69,9%) dos nódulos não apresentaram indicação de biópsia.

As taxas de desempenho do teste são compatíveis às encontradas na literatura, sendo nosso valor preditivo negativo similar (97,6% vs. 99,1%), porém com melhor desempenho nos valores de especificidade (73% vs. 44%) e acurácia (73% vs 52%), achados que atribuímos ao maior tamanho amostral.

A taxa de malignidade, como esperado, teve relação linear com a classificação ACR TI-RADS, sendo maior nos pacientes com ACR TI-RADS 5 (35; 41,1%) e menor nos pacientes com ACR TI-RADS 2 (4; 0,7%). A taxa de falsos negativos foi de 2,3% (17 nódulos), similares as taxas de malignidade de outros estudos para essa categoria. Quando individualizados estes pacientes, quase metade (47,0%) permaneceriam em seguimento com avaliações ultrassonográficas pelas recomendações da ACR e não seriam perdidos.

Houveram limitações principalmente relacionadas ao desenho retrospectivo do estudo; subgrupo de pacientes analisados que foram os

submetidos a PAAF, por si já são um subgrupo de maior risco de malignidade; e avaliação de pacientes de um centro especializado em tireoide, que pode ter apresentado este mesmo impacto.

Portanto, nossos resultados permitem concluir que a implementação do ACR TI-RADS em ampla escala na prática clínica levará à uma redução significativa no número de PAAF, mantendo bons níveis de especificidade e acurácia, com uma taxa de falsos negativos similar à classificação até então vigente para a indicação de PAAF. Logo, a implementação do ACR TI-RADS deve ser encorajada, uma vez que reduzirá, de forma segura, a realização de procedimentos.

Tabela 1 Critérios para PAAF de nódulo de tireoide de acordo com os achados de US e estimativa de risco de malignidade definidos pela ATA

US achados	Tamanho (cm)	Risco de Malignidade (%)
Nódulo com microcalcificações	≥ 1,0	>70-90
Nódulo sólido		
Hipoecogênico com achados suspeitos	≥1,0	>70-90
Hipoecogênico sem achados suspeitos	≥1,0	10-20
Isoecogênico ou hiperecogênico	>1,5	5-10
Nódulo sólido cístico		
Componente sólido com achados suspeitos	≥2,0	>70-90
Sem achados suspeitos	≥2,0	5-10
Espongiformes sem achados suspeitos	...	<3

Tabela 2 Sistema de pontuação ACR TI-RADS.

Adaptado de: *Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee.*

COMPOSIÇÃO (escolher 1)	ECOGENICIDADE (escolher 1)	FORMA (escolher 1)	MARGENS (escolher 1)	FOCOS ECOGÊNICOS (escolher todos que se aplicam)
Cístico ou quase completamente cístico 0 ponto	Anecóico 0 ponto	Mais largo Que alto 0 pontos	Finas 0 pontos	Sem ou com Artefatos em Cauda de Cometa 0 ponto
Espongiforme 0 ponto	Hiperecótico ou Isoecótico 1 ponto	Mais alto Que largo 3 pontos	Indefinidas 0 pontos	Macrocalcificações 1 ponto
Sólido cístico 1 ponto	Hipoecótico 1 ponto		Lobuladas/ Irregulares 2 pontos	Calcificações Periféricas Ou em halo 1 ponto
Sólido ou quase completamente sólido 2 pontos	Muito hipoecóticos 2 pontos		Extensão Extra tireoidiana 3 pontos	Focos ecogênicos Puntiformes 3 ponto

Somar os pontos de cada coluna para determinar o TI-RADS

0 pontos	2 pontos	3 pontos	4-6 pontos	≥7 pontos
TR1 Benignos	TR2 Não suspeitos	TR3 Leve suspeita	TR4 Moderada	TR5 Alta suspeita
Não realizar PAAF	Não realizar PAAF	≥1.5 cm follow up ≥ 2.5cm PAAF	1.0 cm follow up ≥ 1.5cm PAAF	≥0,5 cm follow up ≥ 1.0cm PAAF

Tabela 3 Sistemas de Classificação de Nódulos de Tireoide

Sistema	Sociedade	Categorias	Risco de Malignidade (%)	Tamanho para PAAF (cm)
ATA	American Thyroid Association	Benigno	< 1	Não recomendada
		Muito baixa suspeita	< 3	≥ 2,0
		Baixa suspeita	5-10	≥ 1,5
		Intermediária suspeita	10-20	≥ 1,0
		Alta suspeita	> 70-90	≥ 1,0
K-TIRADS	Korean Society of Thyroid Radiology	Sem nódulo	-	-
		Benigno	< 3	≥ 2,0
		Baixa suspeita	3-15	≥ 1,5
		Intermediária suspeita	15-50	≥ 1,0
EU-TIRADS	European Thyroid Association	Normal	-	-
		Benigno	≅ 0	-
		Baixo risco	2-4	> 2,0
		Intermediário risco	6-17	> 1,5
		Alto risco	26-87	> 1,0
ACR TI-RADS	American College of Radiology	Benigno	0,3	-
		Não suspeito	1,5	-
		Leve suspeita	4,8	≥ 2,5
		Moderada suspeita	9,1	≥ 1,5
		Alta suspeita	35	≥ 1,0

Tabela 4 Sistema de Classificação Bethesda

Categoria Diagnóstica	Risco de Malignidade (%)	Manejo Clínico
I - Não diagnóstico/insatisfatória	-	Repetir PAAF
II - Benigno	0-3	Seguimento clínico
III - Atípicas de significado indeterminado	5-15	Repetir PAAF
IV - Suspeito de neoplasia folicular	15-30	Cirurgia: lobectomia
V - Suspeito de malignidade	60-75	Cirurgia: tireoidectomia ou lobectomia
VI - Maligno	97-99	Cirurgia: tireoidectomia ou lobectomia

4 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HORVATH, Eleonora; MAJLIS, Sergio; ROSSI, Ricardo; FRANCO, Carmen; NIEDMANN, Juan P.; CASTRO, Alex; DOMINGUEZ, Miguel. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 94, n. 5, p.1748-1751, maio 2009. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1724>.
2. GRANT, Edward G.; TESSLER, Franklin N.; HOANG, Jenny K.; LANGER, Jill E.; BELAND, Michael D.; BERLAND, Lincoln L.; CRONAN, John J.; DESSER, Terry S.; FRATES, Mary C.; HAMPER, Ulrike M.. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. **Journal Of The American College Of Radiology**, [s.l.], v. 12, n. 12, p.1272-1279, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2015.07.011>.
3. CHOI, Seon Hyeong; KIM, Eun-kyung; KIM, Soo Jin; KWAK, Jin Young. Thyroid Ultrasonography: Pitfalls and Techniques. **Korean Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.267-276, 2014. The Korean Society of Radiology (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2014.15.2.267>.
4. KIM, Min Jung et al. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. **Radiographics**, [s.l.], v. 28, n. 7, p.1869-1886, nov. 2008. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rq.287085033>.
5. INCA INdC - Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2016 (cited 2017 01/10/2017). Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
6. AHN, Hyeong Sik; KIM, Hyun Jung; WELCH, H. Gilbert. Korea's Thyroid-Cancer “Epidemic” — Screening and Overdiagnosis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 19, p.1765-1767, 6 nov. 2014. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1409841>.
7. VACCARELLA, Salvatore; MASO, Luigino dal; LAVERSANNE, Mathieu; BRAY, Freddie; PLUMMER, Martyn; FRANCESCHI, Silvia. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. **Thyroid**, [s.l.], v. 25, n. 10, p.1127-1136, out. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0116>.
8. UDELSMAN, Robert; ZHANG, Yawei. The Epidemic of Thyroid Cancer in the United States: The Role of Endocrinologists and Ultrasounds. **Thyroid**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.472-479, mar. 2014. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0257>.

9. PANATO, Chiara; SERRAINO, Diego; SANTIS, Emilia de; FORGIARINI, Ornella; ANGELIN, Tiziana; BIDOLI, Ettore; ZANIER, Loris; ZOTTO, Stefania del; VACCARELLA, Salvatore; FRANCESCHI, Silvia. Thyroid cancer in Friuli Venezia Giulia, northeastern Italy: incidence, overdiagnosis, and impact of type of surgery on survival. **Tumori Journal**, [s.l.], v. 105, n. 4, p.296-303, 28 mar. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300891619839307>.
10. COOPER, David S.; DOHERTY, Gerard M.; HAUGEN, Bryan R.; KLOOS, Richard T.; LEE, Stephanie L.; MANDEL, Susan J.; MAZZAFERRI, Ernest L.; MCIVER, Bryan; SHERMAN, Steven I.; TUTTLE, R. Michael. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. **Thyroid**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.109-142, fev. 2006. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2006.16.109>
11. TESSLER, Franklin N.; MIDDLETON, William D.; GRANT, Edward G.; HOANG, Jenny K.; BERLAND, Lincoln L.; TEEFEY, Sharlene A.; CRONAN, John J.; BELAND, Michael D.; DESSER, Terry S.; FRATES, Mary C.. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. **Journal Of The American College Of Radiology**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.587-595, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
12. HAUGEN, Bryan R.; ALEXANDER, Erik K.; BIBLE, Keith C.; DOHERTY, Gerard M.; MANDEL, Susan J.; NIKIFOROV, Yuri E.; PACINI, Furio; RANDOLPH, Gregory W.; SAWKA, Anna M.; SCHLUMBERGER, Martin. 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**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.1-133, jan. 2016. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
13. FRATES, Mary C.; BENSON, Carol B.; CHARBONEAU, J. William; CIBAS, Edmund S.; CLARK, Orlo H.; COLEMAN, Beverly G.; CRONAN, John J.; DOUBILET, Peter M.; EVANS, Douglas B.; GOELLNER, John R.. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. **Radiology**, [s.l.], v. 237, n. 3, p.794-800, dez. 2005. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2373050220>.
14. MOON, Hee Jung; KWAK, Jin Young; KIM, Min Jung; SON, Eun Ju; KIM, Eun-kyung. Can Vascularity at Power Doppler US Help Predict Thyroid Malignancy? **Radiology**, [s.l.], v. 255, n. 1, p.260-269, abr. 2010. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.09091284>
15. GHARIB, Hossein; PAPINI, Enrico; GARBER, Jeffrey R.; DUICK, Daniel S.; HARRELL, R. Mack; HEGEDÜS, Laszlo; PASCHKE, Ralf; VALCAVI, Roberto; VITTI, Paolo. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL

- ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES – 2016 UPDATE. **Endocrine Practice**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.1-60, maio 2016. AACE Corp (American Association of Clinical Endocrinologists). <http://dx.doi.org/10.4158/ep161208.gl>.
16. PARK, Ah Young; SON, Eun Ju; HAN, Kyunghwa; YOUK, Ji Hyun; KIM, Jeong-ah; PARK, Cheong Soo. Shear wave elastography of thyroid nodules for the prediction of malignancy in a large scale study. **European Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 84, n. 3, p.407-412, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.019>
17. SHIN, Jung Hee; BAEK, Jung Hwan; CHUNG, Jin; HA, Eun Joo; KIM, Ji-hoon; LEE, Young Hen; LIM, Hyun Kyung; MOON, Won-jin; NA, Dong Gyu; PARK, Jeong Seon. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. **Korean Journal Of Radiology**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.370-395, 2016. The Korean Society of Radiology (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.370>
18. RUSS, Gilles; BONNEMA, Steen j.; ERDOGAN, Murat faik; DURANTE, Cosimo; NGU, Rose; LEENHARDT, Laurence. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. **European Thyroid Journal**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.225-237, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000478927>
19. TESSLER, Franklin N.; MIDDLETON, William D.; GRANT, Edward G.. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. **Radiology**, [s.l.], v. 287, n. 1, p.29-36, abr. 2018. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017171240>
20. HOANG, Jenny K.; MIDDLETON, William D.; FARJAT, Alfredo E.; LANGER, Jill E.; READING, Carl C.; TEEFEY, Sharlene A.; ABINANTI, Nicole; BOSCHINI, Fernando J.; BRONNER, Abraham J.; DAHIYA, Nirvikar. Reduction in Thyroid Nodule Biopsies and Improved Accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. **Radiology**, [s.l.], v. 287, n. 1, p.185-193, abr. 2018. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018172572>
21. MIDDLETON, William D.; TEEFEY, Sharlene A.; READING, Carl C.; LANGER, Jill E.; BELAND, Michael D.; SZABUNIO, Margaret M.; DESSER, Terry S.. Multiinstitutional Analysis of Thyroid Nodule Risk Stratification Using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. **American Journal Of Roentgenology**,

- [s.l.], v. 208, n. 6, p.1331-1341, jun. 2017. American Roentgen Ray Society. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.16.17613>
22. ZHENG, Yi; XU, Shangyan; KANG, Huili; ZHAN, Weiwei. A Single-Center Retrospective Validation Study of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. **Ultrasound Quarterly**, [s.l.], v. 34, n. 2, p.77-83, jun. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ruq.0000000000000350>
23. CRISTO, Ana Patrícia de; GOLDSTEIN, Heloísa Folgieri; FACCIN, Carlo Sasso; MAIA, Ana Luiza; GRAUDENZ, Marcia Silveira. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. **Archives Of Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 60, n. 4, p.367-373, ago. 2016. Archives of Endocrinology and Metabolism. <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000180>
24. KUMBHAR, Sachin S.; O'MALLEY, Ryan B.; ROBINSON, Tracy J.; MAXIMIN, Suresh; LALWANI, Neeraj; BYRD, David R.; WANG, Carolyn L.. Why Thyroid Surgeons Are Frustrated with Radiologists: Lessons Learned from Pre- and Postoperative US. **Radiographics**, [s.l.], v. 36, n. 7, p.2141-2153, nov. 2016. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2016150250>
25. CIBAS, Edmund S.; ALI, Syed Z.. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Thyroid**, [s.l.], v. 27, n. 11, p.1341-1346, nov. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
26. TUTUNCU, Yasemin; BERKER, Dilek; ISIK, Serhat; AKBABA, Gulhan; OZUGUZ, Ufuk; KUCUKLER, Ferit Kerim; GÖCMEN, Erdal; YALCđN, Yavuz; AYDIN, Yusuf; GULER, Serdar. The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. **Endocrine**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.37-45, 17 mar. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-013-9922-1>
27. CHAMMAS, Maria Cristina; GERHARD, René; OLIVEIRA, Ilka Regina Souza de; WIDMAN, Azzo; BARROS, Nestor de; DURAZZO, Marcelo; FERRAZ, Alberto; CERRI, Giovanni Guido. Thyroid nodules: Evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. **Otolaryngology-head And Neck Surgery**, [s.l.], v. 132, n. 6, p.874-882, jun. 2005. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2005.02.003>