

# Associação de nódulos tireoidianos únicos e múltiplos com maior incidência de neoplasias malignas

## ***Association of single and multiple thyroid nodules with a higher incidence of malignant neoplasms***

**Camila Bollmann Bertoli<sup>1</sup>, Maria Gabriela Schneider<sup>2</sup>, Rodrigo Ribeiro e Silva<sup>3</sup>, Manuella Zattar Medeiros<sup>4</sup>, Leonora Zozula Blind Pope<sup>5</sup>**

### **RESUMO**

<sup>1</sup> Ensino superior incompleto - Acadêmica do Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), SC. Brasil E-mail: camilabbertoli09@gmail.com.

<sup>2</sup> Graduação em andamento em Medicina. Universidade da Região de Joinville, (UNIVILLE), SC. Brasil.

<sup>3</sup> Graduação em Medicina - Universidade da Região de Joinville, (UNIVILLE), SC. Brasil. Acadêmico do Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), SC. Brasil.

<sup>4</sup> Mestrado em Saúde e Meio Ambiente. Universidade da Região de Joinville, (UNIVILLE), SC. Brasil - Médica Patologista do Hospital Dona Helena, Joinville-SC e Professora do Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville - (UNIVILLE), SC. Brasil.

<sup>5</sup> Mestrado em Medicina (Clínica Cirúrgica). Universidade Federal do Paraná, (UFPR), Brasil. - Médica Patologista do Hospital Dona Helena, Joinville-SC e Professora do Departamento de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), SC. Brasil.

**Introdução:** O aumento da incidência de nódulos tireoidianos se deve ao número crescente de pacientes submetidos a exames de imagem e a detecção precoce é clinicamente relevante, a fim da necessidade de exclusão do câncer de tireoide. **Objetivo:** Comparar a prevalência de nódulos únicos e múltiplos da tireoide e associá-los à presença de cânceres tireoidianos.

**Método:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado em um centro de referência de patologia, em um hospital privado de Joinville, Santa Catarina, Brasil. Os dados coletados foram relativos ao período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021. Dividiram-se os pacientes em dois grupos: portadores de nódulos tireoidianos únicos e múltiplos. As variáveis analisadas foram idade, sexo dos pacientes, tamanho, localização e quantidade de nódulos, achados ultrassonográficos, citologia obtida pela PAAF e a histologia das lesões, considerada como padrão ouro. Os critérios de inclusão foram: pacientes que realizaram ultrassonografia, PAAF e procedimento cirúrgico com análise no laboratório de anatomia patológica. **Resultados:** Em relação às características dos nódulos tireoidianos, os múltiplos apresentaram maior irregularidade e acometeram indivíduos de maior idade. Não houve impacto significativo sobre as demais características analisadas. No cálculo de razão de chance ajustado, compararam-se nódulos únicos e múltiplos, demonstrando maior quantidade de casos de nódulos únicos com classificação BETHESDA (4). Diferenças significativas na classificação TI-RADS não foram encontradas entre os grupos. **Conclusão:** O presente estudo não observou diferenças significativas entre a associação de nódulos tireoidianos únicos e múltiplos com maior incidência de neoplasias malignas da tireoide, como câncer papilífero.

**Palavras-chave:** Tireoidectomia; Biópsia por Agulha Fina; Nódulo da Glândula Tireoide; Neoplasias da Glândula Tireoide.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** The increased incidence of thyroid nodules is due to the increasing number of patients diagnosed by imaging tests and early detection is clinically relevant, in order to rule out thyroid cancer.

**Objective:** To compare the prevalence of single and multiple thyroid nodules and associate them with the presence of thyroid cancers. **Methods:** This is an observational and retrospective study, carried out in a reference center for pathology, in a private hospital in Joinville, Santa Catarina, Brazil. The data collected related to the period from January 2011 to December 2021. Patients were divided into two groups: those with single and multiple thyroid nodules. The variables were age, sex of patients, size, location and number of nodules, ultrasound findings, cytology faced by fine needle aspiration biopsy (FNA) and histology of lesions, considered as the gold standard. Inclusion

criteria were patients who underwent ultrasound, FNA and surgical procedure with analysis in the pathological anatomy laboratory. **Results:** Regarding the characteristics of thyroid nodules, they exemplified greater irregularity and affected older individuals. There was no significant impact on other passenger characteristics. In the calculation of the adjusted chance ratio, single and multiple nodules were compared, demonstrating a greater number of cases of single nodules with BETHESDA (4) classification. Significant differences in the TI-RADS classification were not found between groups. **Conclusion:** The present study did not observe differences between the association of single and multiple thyroid nodules with a higher incidence of malignant thyroid neoplasms, such as papillary cancer.

**Keywords:** Thyroid Nodule; Thyroidectomy; Thyroid Neoplasms; Biopsy; Fine-Needle.

## INTRODUÇÃO

A glândula tireoide corresponde a uma das maiores glândulas endócrinas do organismo humano, estando localizada inferiormente a laringe e anterolateral à traqueia, logo abaixo da cartilagem cricoide. Os hormônios tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), produzidos por essa estrutura, são essenciais para a manutenção da homeostasia corporal, sendo a secreção controlada, sobretudo, por meio da liberação da tireotropina sérica (TSH) pela adenófíse.<sup>(1)</sup>

Essa patologia é definida, de acordo com a American Thyroid Association (ATA), como crescimento anormal de células tireoidianas, formando lesões discretas dentro da glândula tireoide, radiologicamente distintas do parênquima tireoidiano circundante.<sup>(2)</sup> Entre as diversas causas responsáveis pelo desenvolvimento dos nódulos, relatam-se alterações da arquitetura morfológica da glândula, defeito no armazenamento dos hormônios produzidos ou da disponibilidade de substrato de produção, exposição à radiação na infância, neoplasias malignas e benignas.<sup>(3)</sup>

À medida que um número crescente de pacientes é submetido a exames de imagem para avaliações médicas, cada vez mais nódulos tireoidianos são detectados. As recomendações diagnósticas para pacientes com patologia tireoidiana são baseadas especialmente em dados obtidos da análise dos nódulos antes da utilização generalizada da ultrassonografia.<sup>(4)</sup> A detecção precoce da presença desses nódulos é clinicamente relevante, a fim de evitar disfunções tireoidianas, sintomas compressivos e neoplasias malignas, residindo na necessidade de excluir o câncer de tireoide. Entretanto, os achados da US ainda não permitem diferenciar, com precisão, as lesões malignas das benignas. Assim, o exame considerado como padrão ouro para o diagnóstico e

diferenciação dos nódulos da tireoide, a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) com o estudo do material citológico obtido, estratificando assim o risco de malignidade do nódulo.<sup>(5,6)</sup>

Estudos relataram que há disparidades a respeito do risco de malignidade comparando-se nódulos únicos e múltiplos da tireoide, com estudos sugerindo que o risco é superior na presença de nódulos únicos, e outros, que esta é mais elevada em bário multinodular.<sup>(2,6)</sup>

Dessa maneira, o presente estudo visa comparar a prevalência de nódulos únicos e múltiplos da tireoide, submetidos à tireoidectomia, e a suas características. Além de associá-los à presença de cânceres tireoidianos, dada a importância de rastreamento precoce para manejo clínico e tratamento.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional de caráter retrospectivo em um centro de referência de patologia, em um hospital privado de Joinville, Santa Catarina, Brasil. Foram avaliados achados ultrassonográficos, citologia obtida pela PAAF e a histologia das lesões, considerada como padrão ouro. Os dados foram coletados do próprio sistema interno do hospital, relativos ao período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021. A coleta de dados teve início após a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto foi aprovado sob o número CAAE 63922422.2.0000.8062 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Dona Helena, em Joinville, SC, Brasil.

Os critérios de inclusão foram: pacientes que realizaram ultrassonografia, PAAF e procedimento cirúrgico com análise no laboratório de anatomia patológica. Foram excluídos pacientes com dados de prontuário incompletos.

As variáveis analisadas foram: idade e sexo dos pacientes, tamanho, localização e quantidade de nódulos. Outras características ultrassonográficas coletadas foram: composição (cístico, misto ou sólido), focos ecogênicos (nenhum, macrocalcificações, periféricas ou microcalcificações), ecogenicidade (anecoico, hiperecoico, isoecoico ou hipoeocoico), margens (suave, mal definida, irregular ou extratireoidiana), formato (mais alto ou largo), classificação TI-RADS e indicação de PAAF. Avaliaram-se também os resultados citológicos pelo Sistema Bethesda e histopatológicos (benigno, carcinoma papilífero, carcinoma folicular ou outros tipos).

A classificação ultrassonográfica dos nódulos foi realizada de acordo com a classificação da ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS, 2017)<sup>(1)</sup>, sendo: TR1 (zero ou um ponto - benigno), TR2 (dois pontos - não suspeito), TR3 (três pontos - suspeita leve), TR4 (quatro a seis pontos - suspeita moderada) e TR5 (>seis pontos - suspeita alta). Quanto à indicação de PAAF, nódulos TR3  $\geq 2,5$ cm, TR4  $\geq 1,5$ cm e TR5  $\geq 1,0$ cm devem ser submetidos à análise citológica (ACR TI-RADS, 2017).<sup>(1)</sup>

Os resultados obtidos pela PAAF foram classificados conforme The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC, 2017)<sup>(2)</sup>, sendo: I - amostra insatisfatória, II - benigno, III - atipias de significado indeterminado, IV - suspeita de neoplasia folicular ou neoplasia folicular, V - malignidade suspeita e VI - maligno. Além da interpretação da PAAF, o manejo pode depender de outros fatores, como clínico, ultrassonográfico ou desejos individuais do paciente.<sup>(2)</sup>

Concomitantemente à coleta foi realizada a digitalização dos dados em um banco eletrônico. Utilizou-se o software estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 21.0, para análises estatísticas dos dados. Todas as variáveis foram analisadas descritivamente, assim, as variáveis contínuas (numérica) foram estudadas por meio do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas frequências absolutas e relativas. Para a verificação da hipótese de igualdade entre as médias dos grupos, foi utilizado teste T de *student*, quando a distribuição for normal, e o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*, quando o teste de normalidade for recusado. O teste de normalidade utilizado foi o Kolmogorov-Smirnov. Para se provar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para frequências abaixo de cinco.

Foram construídos modelos de regressão logística multinomial a fim de comparar a prevalência de nódulos únicos e múltiplos da tireoide, suas características e associação com a presença de cânceres tireoidianos. Desse modo, foi estimada a relevância do efeito das variáveis pelo cálculo da razão de chances (Odds Ratio - OR) ajustada conforme fatores de confusão, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Os fatores de confusão utilizados foram: idade e tamanho do nódulo. Os valores foram considerados significativos quando  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dentre os trezentos e sessenta pacientes incluídos no estudo, dada a importância clínica de avaliar as características histopatológicas de nódulos tireoidianos, a fim de associar com a presença de malignidade neoplásica, os pacientes foram divididos em dois grupos, os pacientes com presença de nódulo único submetido à tireoidectomia ( $n = 234/65\%$ ) e múltiplos nódulos submetidos à tireoidectomia ( $n = 126/35\%$ ).

Entre as variáveis analisadas, citamos a idade do paciente, sendo que a idade média dos pacientes com nódulo único foi de 42,7 em comparação com 45,3 dos pacientes que apresentaram múltiplos nódulos. Pacientes entre 31 e 40 anos de idade apresentaram dado significativo de maior presença de nódulo único em 67 (28,6) em comparação a múltiplos nódulos ( $n=50/39,7\%$ ). No entanto, pacientes entre 41 e 50 anos demonstraram maior prevalência em ambos os tipos de nódulos, com 75 pacientes (31,1%) portadores de nódulos solitários, enquanto 50 pacientes (39,7%) de múltiplos nódulos. Além disso, entre a designação dos sexos feminino e masculino, não se observou relevância estatística ao comparar nódulos solitários com nódulos múltiplos. Nota-se, portanto, que há uma predominância do sexo feminino sob o masculino em ambos os nódulos, em 188 (80,3%) pacientes com nódulos únicos e 105 (83,3%) pacientes com nódulos múltiplos, em comparação com os homens.

Sob os achados ultrassonográficos, características como tamanho, localização, quantidade de nódulos, composição, focos ecogênicos, microcalcificações, ecogenicidade e formato não demonstraram diferença estatística significativa nos pacientes em comparação ao aspecto do nódulo - se solitário ou múltiplo. Por fim, diante da análise da característica ecografia de margens, observou-se que os nódulos múltiplos apresentaram maior irregularidade em 29 (23%) pacientes, em comparação aos pacientes portadores de nódulos únicos em 32 (13,7%) pacientes, de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1.** Características de nódulos únicos e múltiplos submetidos a Tireoidectomia\*

	Único (n=234)	Múltiplos (n=126)	P
<b>Idade</b>	<b>42,7 (11,6)</b>	<b>45,3 (12,4)</b>	<b>0,037</b>
<30 anos	37 (15,8)	17 (13,5)	0,557**
31-40 anos	67 (28,6)	24 (19,0)	0,046**
41-50 anos	75 (32,1)	50 (39,7)	0,147**
51-60 anos	36 (15,4)	22 (17,5)	0,609**
>61 anos	19 (8,1)	13 (10,3)	0,485**
<b>Sexo</b>			<b>0,487**</b>
Masculino	46 (19,7)	21 (16,7)	
Feminino	188 (80,3)	105 (83,3)	
<b>Tamanho</b>	<b>2,3 (1,5)</b>	<b>2,3 (1,4)</b>	<b>0,676</b>
>1,0cm	194 (82,9)	105 (83,3)	0,918**
>1,5cm	147 (62,8)	78 (61,9)	0,864**
>2,5cm	87 (37,2)	52 (41,3)	0,447**
<b>Localização</b>			<b>0,082**</b>
Lobo Direito	141 (60,3)	63 (50,0)	
Lobo Esquerdo	78 (33,3)	57 (45,2)	
Istmo	15 (6,4)	6 (4,8)	
<b>Número de nódulos</b>	<b>1,0 (0,0)</b>	<b>2,5 (0,7)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Composição			0,523**
Cístico	5 (2,1)	3 (2,4)	0,574***
Misto	47 (20,1)	30 (23,8)	0,411**
Sólido	179 (76,5)	93 (73,8)	0,572**
Indeterminado	3 (1,3)	0 (0,0)	0,273***
<b>Focos ecogênicos</b>			<b>0,579**</b>
Nenhum	151 (64,5)	78 (61,9)	0,621**
Macrocalcificações	13 (5,6)	6 (4,8)	0,748**
Calcificações periféricas	9 (3,8)	9 (7,1)	0,171**
Microcalcificações	61 (26,1)	33 (26,2)	0,980**
<b>Ecogenicidade</b>			<b>0,468**</b>
Anecoico	8 (3,4)	2 (1,6)	0,313***
Hiper ou Isoecoico	96 (41,0)	56 (44,4)	0,531**
Hipoecoico	122 (52,1)	65 (51,6)	0,921**
Muito hipoecoico	4 (1,7)	3 (2,4)	0,660***
Indeterminado	4 (1,7)	0 (0,0)	0,177***
<b>Margens</b>			<b>0,127**</b>
Suave	150 (64,1)	71 (56,3)	0,150**
Mal definida	48 (20,5)	26 (20,6)	0,978**
Irregular	32 (13,7)	29 (23,0)	0,024**
Extratireoidiana	3 (1,3)	0 (0,0)	0,273***
Indeterminado	1 (0,4)	0 (0,0)	0,650***
<b>Formato</b>			<b>0,917**</b>
Mais largo que alto	179 (76,5)	97 (77,0)	
Mais alto que largo	55 (23,5)	29 (23,0)	

Média e desvio-padrão, números absolutos e percentagens; \*\* Teste Qui-quadrado; \*\*\*Teste Exato de Fisher.

À medida que se utilizou o sistema de classificação de nódulos tireoidianos com objetivo de padronizar a descrição e classificar o risco de malignidade com base em achados ultrassonográficos, a pontuação TI-RADS média dos pacientes com nódulos únicos e múltiplos foi de 5,2 (2,2%) e 5,4 (2,4%). Não se observou diferença significativa entre as classes TR1, TR2, TR3, TR4 e TR5 em comparação aos dois tipos de nódulo. Também, analisou-se por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) em conjunto com sistema Bethesda para laudos citopatológicos de nódulos tireoidianos, relevância na classificação II (Benigno), com 46

(19,7%) pacientes portadores de nódulos solitários e 37 (29,4%) com múltiplos nódulos. A classificação IV (suspeito de neoplasia folicular), também apresentou importância significativa com maior prevalência de pacientes com nódulos únicos (n=21/9%), em comparação com o número de pacientes de nódulos múltiplos (n=2/1,6%). As demais classificações, tais quais, I - amostra não diagnóstica, III - atipias de significado indeterminado, V - suspeito de malignidade e VI - maligno não se mostraram significativas. Quanto à histopatologia do nódulo, nenhum tipo demonstrou relevância estatística, como evidenciada na Tabela 2.

**Tabela 2.** TI-RADS e BETHESDA de nódulos únicos e múltiplos submetidos a Tireoidectomia\*

	Único (n=234)	Múltiplos (n=126)	P
<b>Pontuação TI-RADS</b>			
TI-RADS	5,2 (2,2)	5,4 (2,4)	0,418
TR1	4 (1,7)	4 (3,2)	0,811**
TR2	18 (7,7)	8 (6,3)	0,368***
TR3	38 (16,2)	21 (16,7)	0,639**
TR4	102 (43,6)	50 (39,7)	0,917**
TR5	72 (30,8)	43 (34,1)	0,474**
<b>PAAF indicada pelo tamanho do nódulo?</b>	135 (57,7)	68 (54,0)	0,515**
<b>PAAF (Bethesda)</b>			
1	16 (6,8)	7 (5,6)	0,635**
2	46 (19,7)	37 (29,4)	0,037**
3	38 (16,2)	12 (9,5)	0,079**
4	21 (9,0)	2 (1,6)	0,006***
5	67 (28,6)	35 (27,8)	0,864**
6	46 (19,7)	33 (26,2)	0,153**
<b>Histopatologia</b>			
Benigno	98 (41,9)	44 (34,9)	0,197**
Carcinoma papilífero	123 (52,6)	79 (62,7)	0,065**
Carcinoma folicular	10 (4,3)	1 (0,8)	0,058***
Outros tipos	4 (1,7)	2 (1,6)	0,646***

Média e desvio-padrão, números absolutos e percentagens; \*\* Teste Qui-quadrado; \*\*\*Teste Exato de Fisher.

Em síntese, de acordo com as Tabelas 3 e 4, após o cálculo de razão de chance bruta e ajustada de Bethesda e carcinoma papilífero em comparação a nódulos únicos, não se observou diferenças significativas entre a associação de nódulos tireoidianos únicos e múltiplos com maior incidência

de neoplasias malignas da tireoide, como câncer papilífero. Contudo, por mais que não se constatou tal correlação entre a característica do nódulo e a malignidade, há de se considerar que houve variáveis de confusão na amostra, como idade e tamanho do nódulo.

**Tabela 3.** Razão de Chance Bruta de Bethesda e Carcinoma Papilífero em comparação a nódulos únicos

	P	RC	IC95%
<b>≥2 NÓDULOS</b>			
Bethesda 4	0,020	0,168	0,038-0,752
Bethesda 5	0,216	0,638	0,314-1,299
Bethesda 6	0,685	0,853	0,395-1,840
Carcinoma papilífero	0,092	1,783	0,910-3,495
<b>≥3 NÓDULOS</b>			
Bethesda 4	0,622	0,680	0,147-3,140
Bethesda 5	0,283	0,561	0,195-1,611
Bethesda 6	0,712	1,216	0,432-3,423
Carcinoma papilífero	0,510	1,377	0,531-3,569
<b>≥4 NÓDULOS</b>			
Bethesda 4	0,573	0,548	0,068-4,429
Bethesda 5	-	-	-
Bethesda 6	0,753	0,766	0,145-4,035
Carcinoma Papilífero	0,763	0,798	0,183-3,473

**Tabela 4.** Razão de Chance Ajustada de Bethesda e Carcinoma Papilífero em comparação a nódulos únicos

	P	RC	IC95%
<b>≥2 NÓDULOS</b>			
Bethesda 4	0,023	0,175	0,039-0,788
Bethesda 5	0,325	0,686	0,324-1,453
Bethesda 6	0,939	0,969	0,431-2,175
Carcinoma papilífero	0,115	1,722	0,876-3,387
<b>≥3 NÓDULOS</b>			
Bethesda 4	0,713	0,747	0,158-3,529
Bethesda 5	0,475	0,665	0,218-2,033
Bethesda 6	0,468	1,505	0,498-4,545
Carcinoma papilífero	0,553	1,332	0,516-3,437
<b>≥4 NÓDULOS</b>			
Bethesda 4	0,534	0,510	0,061-4,263
Bethesda 5	-	-	-
Bethesda 6	0,744	0,747	0,130-4,298
Carcinoma Papilífero	0,732	0,774	0,178-3,360

Fatores de Confusão: Idade e Tamanho

## DISCUSSÃO

A análise comparativa da maior incidência de neoplasias malignas entre nódulos tireoidianos únicos e múltiplos proposta nesta pesquisa, não identificou, de modo geral, diferenças significativas entre ambos os grupos. Disparidades foram

observadas em relação à maior idade dos pacientes e irregularidade dos nódulos, que se mostraram superiores nos casos de nódulos múltiplos. Além de diferenças no cálculo de razão de chances ajustados na classificação BETHESA 4, com esta mais presente em nódulos únicos.

Os nódulos tireoidianos são afecções frequentemente encontrados na prática clínica, com maior prevalência na população feminina e com o avançar da idade.<sup>(7)</sup> No entanto, os resultados da pesquisa não demonstraram diferenças significativas em relação ao sexo dos pacientes com a maior incidência de nódulos únicos ou múltiplos, além de idades avançadas se mostrarem mais relacionadas com a prevalência de nódulos múltiplos. Ainda, em relação à comparação de tais características com a malignidade do nódulo, a literatura demonstra que o sexo masculino e extremos de idade (abaixo de 20 anos e acima dos 70 anos) representam fatores de risco.<sup>(3)</sup> Nesta pesquisa, não foi possível realizar tal comparação, uma vez que ambos os grupos apresentaram semelhantes índices de pacientes masculinos e femininos. Outros fatores de risco conhecidos correspondem ao histórico de exposição à radiação ionizante e ao histórico familiar de câncer da tireoide, porém a presente pesquisa não fornece estas informações, as quais denotam influência nos resultados encontrados.<sup>(8)</sup>

O câncer tireoidiano, em pacientes eutireoidianos, se manifesta mais comumente como um nódulo único, com funcionamento da glândula considerado normal, sendo geralmente de tamanho reduzido e assintomático.<sup>(8)</sup> Dessa forma, a maioria dos indivíduos são diagnosticados de forma acidental. Já, na presença de nódulos maiores, estes podem ser diagnosticados mais facilmente, uma vez que levam a manifestações clínicas, como dor, constrição traqueal e esofágica, devido à compressão de estruturas adjacentes.<sup>(3,8)</sup>

Conforme achados da literatura, a prevalência de nódulos tireoidianos malignos biopsiados é de aproximadamente 5%, independente do tamanho e do número de nódulos, evidenciando que a maioria desses apontam à benignidade.<sup>(8,9)</sup> Esse achado corrobora com os do presente estudo, uma vez que não foram identificadas diferenças significativas entre a presença de nódulos múltiplos ou únicos com maior potencial maligno. Todavia, outras pesquisas sugerem que o nódulo dominante apresenta maior risco de malignidade e que esse risco diminui na presença de 2 ou mais nódulos. Assim, dados indicam que o risco individual de cada nódulo é dependente dos demais, logo, a presença de um segundo nódulo suspeito reduz de forma significativa o potencial de malignidade do primeiro presente.<sup>(10)</sup> Nesse contexto, o uso da USG de alta resolução tem sua importância centrada principalmente com a necessidade de descartar a potencial malignidade do nódulo e de sua ressecção cirúrgica, devendo ser aplicada em todos os pacientes que apresentam nódulos tireoidianos palpáveis.<sup>(9,11)</sup> Contudo, uma vez que ampliou a quantidade de diagnósticos realizados, houve crescimento de forma significativa da incidência desses.

À medida que se torna evidente a necessidade da realização de ultrassonografia para a visualização de características que apontem para a possível malignidade do nódulo, há necessidade da tomada de condutas, como a Aspiração por Agulha Fina (PAAF).

Os aspectos considerados malignos correspondem à presença de nódulo sólido, borda irregular, mais alto que largo, hipoeucônico e com presença de focos ecogênicos (microcalcificações). Neste estudo, diferenças em tais características não foram correlacionadas com a maior incidência de malignidade dos nódulos.

A partir dos achados ultrassonográficos, os nódulos são classificados no sistema TI-RADS em 5 categorias, que tem como objetivo definir o nódulo como benigno ou suspeito em variados graus e auxiliar na escolha da conduta que deverá ser realizada, como a necessidade de realização de PAAF para análise citopatológica. As categorias TI-RADS 3 e 4 correspondem a nódulos suspeitos e a necessidade de punção depende do tamanho, já na categoria TI-RADS 5 o nódulo é altamente suspeito e necessita de PAAF.<sup>(12)</sup> Logo, quanto maior o nível de classificação, maior a probabilidade de malignidade. Neste artigo, conforme o cálculo de razão de chances ajustado, em que se compararam nódulos únicos e múltiplos, não foi observado diferenças significativas na classificação TI-RADS entre ambos os grupos. Logo, não é possível observar uma relação entre maior prevalência de nódulos malignos ou benignos com o nível de classificação no sistema TI-RADS.

O questionamento a respeito de quantos nódulos devem ser biopsiados, nos casos de múltiplos, variam de acordo com pesquisas. Conforme as Diretrizes de Gerenciamento da American Thyroid Association de 2015 para PAAF da tireoide, todos os nódulos maiores que 1 cm carregam um potencial independente de malignidade, além disso, é sugerido que todos os que apresentem características clínicas suficientemente preocupantes devem ser biopsiados.<sup>(2,10)</sup> Se nenhum dos nódulos presentes apresentar suspeita considerável de malignidade, deve-se biopsiar o maior. Neste artigo, não foram observadas diferenças significativas na classificação histológica obtida dos nódulos tireoidianos únicos e múltiplos, expressando a mesma probabilidade de resultados benignos, carcinoma papilífero, carcinoma folicular, entre outros tipos.

A partir da análise dos resultados dos nódulos tireoidianos submetidos à biópsia por PAAF, estes foram classificados conforme o sistema BETHESDA em 6 categorias diagnósticas, que orientam o manejo dos pacientes.<sup>(13,14)</sup> Observou-se no presente estudo, no cálculo de razão de chances ajustado, diferença na classificação BETHESDA<sup>(4)</sup>, correspondente à

suspeita de neoplasia folicular, a qual se mostrou mais presente em nódulos únicos. Tal resultado expõe, em nível celular, a semelhança a neoplasias benignas, dificultando a capacidade de precisão diagnóstica por parte do patologista.<sup>(13)</sup> Assim, as taxas absolutas de potencial maligno ainda não estão totalmente estabelecidas para nódulos tireoidianos classificados como BETHESDA 3 e 4.

Segundo os achados desta pesquisa, não foi possível correlacionar, na razão de chance ajustada de BETHESDA e carcinoma papilífero de nódulos múltiplos em comparação com únicos, diferenças consideráveis de sua incidência, impossibilitando a discussão a respeito da maior frequência desse carcinoma em um dos grupos, independente do número de nódulos. Além disso, houve limitações a respeito da análise, em que o número de pacientes da amostra do presente estudo limitou a capacidade de encontrar a associação entre alguns dos fatores analisados, a qual pode influenciar determinados resultados encontrados. Assim, os dados da pesquisa foram gerados a partir de uma classificação retrospectiva.

## CONCLUSÃO

Os resultados do estudo demonstraram que, por mais que os pacientes portadores de bócio multinodular apresentassem maior irregularidade da lesão e idade mais avançada, além da maior quantidade de casos de pacientes portadores de nódulos solitários com classificação Bethesda<sup>(4)</sup>, outras variáveis analisadas não demonstraram diferenças significativas entre a associação de nódulos tireoidianos únicos e múltiplos com maior incidência de neoplasias malignas da tireoide, como câncer papilífero. Desse modo, conclui-se que não podemos utilizar a presença de nódulo tireoidiano único ou múltiplo como parâmetro para maior suspeita a respeito da malignidade desses, uma vez que tal associação não foi demonstrada.

## REFERÊNCIAS

1. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. European Journal of Clinical Investigation 2009;39:699-706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
2. 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. doi: 10.1089/thy.2015.0020
3. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Cossio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. Eur J Endocrinol. 2010;162:763-70. doi: 10.1530/EJE-09-0895
4. Kant R, Davis A, Verma V. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. Am Fam Physician 2020;102:298-304.
5. Kiblawi MA, Hafeez K, Lami SK, Al Teneiji OA, Al Mubarak AN, Swaid TK, et al. The Pattern of Thyroid Malignancy and Its Associated Characteristics Among United Arab Emirates Population With More Focus on Patients in the Bethesda III Category. Cureus 2022;14:e23321. doi: 10.7759/cureus.23321
6. Rago T, Vitti P. Risk Stratification of Thyroid Nodules: From Ultrasound Features to TIRADS. Cancers 2022;14:717. doi: 10.3390/cancers14030717
7. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary Management of Thyroid Nodules. Annu Rev Med 2022;73:517-28. doi: 10.1146/annurev-med-042220-015032
8. Walsh RM, Watkinson JC, Franklyn J. The management of the solitary thyroid nodule: a review. Clin Otolaryngol 1999;24:388-97. doi: 10.1046/j.1365-2273.1999.00296.x
9. Grani G, Sponzillo M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep 1;105(9):2869-83. doi: 10.1210/clinem/dgaa322
10. Renshaw AA, Gould EW. Adequate sampling of multiple thyroid nodules by fine-needle aspiration: Thyroid FNA of Multiple Nodules. Cancer Cytopathol. 2017;125:848-53. doi: 10.1002/cncy.21904
11. Popoviciuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012;96:329-49. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.002
12. Smith D, Khalighinejad P, Knipe H, et al. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS). Radiopaedia.org. Available from: URL: <https://radiopaedia.org/articles/52374>. Accessed Jun 13, 2023.
13. Yaprak Bayrak B, Eruyar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. BMC Endocr Disord 2020;20:48. doi: 10.1186/s12902-020-0530-9
14. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017;27:1341-6. doi: 10.1089/thy.2017.0500
15. Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. World J Surg. 2009 Mar;33(3):400-5. doi: 10.1007/s00268-008-9808-1
16. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. Am J Otolaryngol. 2014;35(6):784-90. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.04.013

- 
17. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, Broome JT, Sippel RS, Chen H, Solórzano CC. Cancer after thyroidectomy: a multi-institutional experience with 1,523 patients. *J Am Coll Surg*. 2013 Apr;216(4):571-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.022
18. Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *Anz J Surg* 2006;76:123-6. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03667.x
19. Lasithiotakis K, Grisbolaki E, Koutsomanolis D, Venianaki M, Petrakis I, Vrachassotakis N, et al. Indications for Surgery and Significance of Unrecognized Cancer in Endemic Multinodular Goiter. *World J Surg* 2012;36:1286-92. doi: 10.1007/s00268-012-1554-8