



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
BIOMEDICINA – BACHARELADO

GABRIEL JOSÉ MATTOS LEÃO

**NÓDULOS TIREOIDIANOS, ULTRASSONOGRAFIA E
METALOPROTEINASES DE MATRIZ: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Recife
2024

GABRIEL JOSÉ MATTOS LEÃO

**NÓDULOS TIREOIDIANOS, ULTRASSONOGRRAFIA E
METALOPROTEINASES DE MATRIZ: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Jacinto da Costa Silva Neto

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Leão, Gabriel José Mattos.

Nódulos Tireoidianos, Ultrassonografia e Metaloproteínas de Matriz: Uma Revisão de Literatura / Gabriel José Mattos Leão. - Recife, 2024.

59 p. : il., tab.

Orientador(a): Jacinto da Costa Silva Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

1. Nódulo da Glândula Tireoide. 2. Ultrassonografia. 3. Metaloproteínas da Matriz. 4. Imuno-Histoquímica. I. Silva Neto, Jacinto da Costa . (Orientação). II. Título.

570 CDD (22.ed.)

GABRIEL JOSÉ MATTOS LEÃO

**NÓDULOS TIREOIDIANOS, ULTRASSONOGRRAFIA E
METALOPROTEINASES DE MATRIZ: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Dr. Jacinto da Costa Silva Neto (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Histologia e Embriologia

Profa. Dra. Carina Scanoni Maia
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Histologia e Embriologia

Esp. Julliano Matheus de Lima Maux
Universidade Federal de Pernambuco / Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares

Dedico este trabalho à minha mãe, pai e irmão por todo amor, suporte e carinho concedidos ao longo de minha vida e, especialmente, nestes quatro anos de graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, o professor Dr. Jacinto Costa, pela oportunidade de conhecer a belíssima área da Citopatologia, por todo apoio e confiança desde meus primeiros dias, como monitor da disciplina de Exames Citopatológicos e, posteriormente, como membro do Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares (LPCM) e iniciante no vasto mundo da pesquisa acadêmica.

Aos meus queridos amigos e companheiros de laboratório, em especial a Emmanuel, Helbert (Help), Julliano, Isa e Júlia Jordão por me proporcionarem momentos de absoluta alegria ao longo de todos os dias de nosso convívio, por toda amizade, carinho, suporte, orientações, bons conselhos e adoráveis momentos de diálogo.

Aos meus amigos da graduação em Biomedicina, em especial a Letícia (Leca), João Victor, Letícia (Leu) e Mariana pelos agradáveis dias de convívio, pela amizade construída e todos os demais momentos de estudos em grupo e compartilhamento de conhecimentos e experiências de vida.

Aos preceptores do estágio no Hospital das Clínicas, aos professores e demais funcionários da Universidade Federal de Pernambuco, por toda dedicação e ensinamentos ao longo desses anos de graduação.

“Não há nada nobre em ser superior ao seu semelhante. A verdadeira nobreza é ser superior ao seu antigo eu.”

~ Ernest Hemingway

RESUMO

Nódulos da tireoide são processos patológicos comuns e heterogêneos, cuja origem está associada a um conjunto complexo de fatores. Apesar da alta prevalência, as lesões nodulares são, em ampla maioria, diagnosticadas como benignas, assintomáticas e de baixo risco para câncer tireoidiano. Nódulos classificados como malignos, embora menos frequentes, demandam tratamento médico imediato. A ultrassonografia é o principal método de diagnóstico por imagem para avaliação de nódulos tireoidianos, orientando a necessidade de realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) sempre que houver suspeita de malignidade. A amostra citológica obtida por PAAF é, então, avaliada com base nos critérios estabelecidos pelo *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, padrão para laudos em citopatologia de tireoide. Para além das sistematizações em perfis de benignidade e malignidade, contudo, existe ainda um considerável quantitativo de lesões nodulares classificadas como indeterminadas. A insuficiência de critérios citomorfológicos mais precisos e acurados, nesses casos, impede a diferenciação da lesão nodular em padrão benigno ou maligno, inviabilizando um diagnóstico conclusivo. Nesse sentido, a aplicação de técnicas moleculares e imunológicas, como a imunohistoquímica (IHQ), desponta como importante ferramenta diagnóstica para laudos citopatológicos inconclusivos. Dentre os marcadores em análise, as metaloproteinases de matriz (MMPs) se destacam por desempenhar importantes papéis em processos fisiopatológicos relacionados à tireoide. Desse modo, por meio da pesquisa, avaliação e sistematização de produções científicas nacionais e internacionais, publicadas entre os anos de 2017 e 2023, realizou-se um fichamento bibliográfico dos estudos selecionados. Baseando-se em metodologia de Revisão Sistemática da Literatura, objetivou-se revisar o “estado da arte” a respeito da associação entre nódulos tireoidianos (com ênfase em lesões indeterminadas), achados do exame ultrassonográfico e expressão de MMPs. Quanto aos resultados, observou-se correlação positiva entre lesões nodulares (benignas ou malignas) e diferentes padrões de expressão IHQ das MMPs, bem como entre os achados ecográficos do ultrassom e as lesões indeterminadas da tireoide. Contudo, em razão da escassez de estudos correlacionando as três temáticas de modo único e conjunto, não foi possível estabelecer uma associação robusta entre elas. Dessa forma, faz-se imprescindível o desenvolvimento de estudos aptos a investigar essa provável associação, no intuito de esclarecê-la e, assim, fortalecer a produção de ferramentas de maior acuracidade diagnóstica.

Palavras-chave: Nódulo da Glândula Tireoide. Ultrassonografia. Metaloproteinases da Matriz. Imuno-Histoquímica.

ABSTRACT

Thyroid nodules are common and heterogeneous pathological processes whose origin is associated with a complex set of factors. Despite their high prevalence, the vast majority of nodular lesions are diagnosed as benign, asymptomatic and of low risk for thyroid cancer. Nodules classified as malignant, although less frequent, require immediate medical treatment. Ultrasound is the main diagnostic imaging method for evaluating thyroid nodules, guiding the need for fine needle aspiration biopsy (FNAB) whenever malignancy is suspected. The cytological sample obtained by FNAB is evaluated based on the criteria established by the *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, the standard for thyroid cytopathology reports. In addition to the systematization into benign and malignant profiles, however, there is still a considerable number of nodular lesions classified as indeterminate. The lack of more precise and accurate cytomorphological criteria in these cases prevents the nodular lesion from being differentiated into a benign or malignant pattern, making a conclusive diagnosis unfeasible. In this sense, the application of molecular and immunological techniques, such as immunohistochemistry (IHC), has emerged as an important diagnostic tool for inconclusive cytopathological reports. Among the markers being analysed, matrix metalloproteinases (MMPs) stand out for their important role in thyroid-related pathophysiological processes. In this way, through research, evaluation and systematization of national and international scientific productions published between 2017 and 2023, a bibliographic summary of the selected studies was carried out. Thus, based on the Systematic Literature Review methodology, the aim was to review the "state of the art" regarding the association between thyroid nodules (with an emphasis on indeterminate lesions), ultrasound findings and MMP expression. The results showed a positive correlation between nodular lesions (benign or malignant) and different patterns of IHC expression of MMPs, as well as between ultrasound findings and indeterminate thyroid lesions. However, due to the scarcity of studies correlating the three themes in a single and joint way, it was not possible to establish a robust association between them. It is, therefore, essential to develop studies capable of investigating this probable association, in order to clarify it and thus strengthen the production of more accurate diagnostic tools.

Keywords: Thyroid Gland Nodule. Ultrasound. Matrix Metalloproteinases. Immunohistochemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	– Histologia da tireoide com folículos tireoidianos	15
Figura 02	– Folículos tireoidianos	16
Figura 03	– Fluxograma para avaliação e conduta de nódulos da tireoide	17
Figura 04	– Classificação TI-RADS para lesões nodulares da tireoide	19
Figura 05	– Ultrassonografia de nódulo adenomatoso da tireoide	21
Figura 06	– Ultrassonografia de nódulo TR5	22
Figura 07	– Ultrassonografia de nódulo TR4	23
Figura 08	– Ultrassonografia de nódulo de carcinoma papilífero da tireoide	24
Figura 09	– Bethesda I (Não Diagnóstico)	27
Figura 10	– Lesões nodulares benignas da tireoide (Bethesda II)	28
Figura 11	– Atipia de significado indeterminado (AUS, Bethesda III)	29
Figura 12	– Neoplasia folicular (Bethesda IV)	30
Figura 13	– IHQ de lesão tireoidiana	31
Figura 14	– Lesão suspeita de carcinoma papilífero de tireoide (Bethesda V).	32
Figura 15	– Carcinoma papilífero de tireoide (Bethesda VI, Maligno)	33
Figura 16	– Bethesda VI (Maligno)	34
Figura 17	– Estrutura das metaloproteinases de matriz (MMPs).	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Radiology</i>
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AUS	Atipia de Significado Indeterminado
BFN	Nódulo Folicular Benigno
BMN	Bócio Multinodular
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal
CEUS	Ultrassom com Contraste
CMT	Carcinoma Medular da Tireoide
CPD	Carcinoma Pobrememente Diferenciado
CPT	Carcinoma Papilífero de Tireoide
ECE	Extensão Extracapsular
FN	Neoplasia Folicular
GEC	<i>Gene Expression Classifier</i>
GSC	<i>Genomic Sequencing Classifier</i>
ICQ	Imunocitoquímica
IHQ	Imunohistoquímica
MEC	Matriz Extracelular
MMPs	Metaloproteinases de Matriz
NIS	Co-transportadores sódio-iodeto
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PUBMED	<i>National Library of Medicine</i>
ROM	Risco de Malignidade
RSS	Estratificação de Risco
RT-PCR	Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
STRING	<i>Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins</i>
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TIMPs	Inibidores teciduais de Metaloproteinases
TI-RADS	<i>Thyroid Imaging Report and Data System</i>
TR	TI-RADS
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1. HISTOLOGIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE	14
2.2. LESÕES NODULARES DA TIREOIDE	17
2.3. DIAGNÓSTICO DAS LESÕES NODULARES DA TIREOIDE	18
2.3.1. O Exame Ultrassonográfico	18
2.3.1.1. Parâmetros do TI-RADS	19
2.3.1.2. Lesões nodulares benignas e malignas	21
2.3.2. Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)	25
2.3.3. O Sistema Bethesda	25
2.3.3.1. Bethesda 1 (Não Diagnóstica)	26
2.3.3.2. Bethesda II (Benigno)	27
2.3.3.3. Bethesda III e IV (Lesões Indeterminadas)	28
2.3.3.4. Bethesda V (Suspeito para Malignidade)	31
2.3.3.5. Bethesda VI (Maligno)	32
2.3.4. Metaloproteinases de Matriz (MMPs)	34
3. OBJETIVOS	37
3.1. OBJETIVO GERAL	37
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4. METODOLOGIA	38
4.1. DETERMINAÇÃO DO OBJETO DA PESQUISA	38
4.2. SELEÇÃO DAS FONTES DE DADOS	39
4.3. ESCOLHA DAS PALAVRAS-CHAVE DA REVISÃO	39
4.4. PESQUISA E ARMAZENAMENTO DOS RESULTADOS	39
4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	39
4.6. SELEÇÃO DOS DADOS DOS ARTIGOS	40
4.7. ANÁLISE DOS ARTIGOS	40
4.8. SISTEMATIZAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1. LESÕES NODULARES DA TIREOIDE E MMPs	42
5.2. LESÕES NODULARES DA TIREOIDE E ULTRASSONOGRAFIA	47
5.3. ULTRASSONOGRAFIA E MMPs	50
5.4. LESÕES NODULARES, ULTRASSONOGRAFIA E MMPs	51
6 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

A presença de nódulos na tireoide configura uma condição clínica comum, frequentemente assintomática e de baixo risco para o indivíduo (Alexander, Cibas, 2022). Dentre os nódulos tireoidianos, cerca de 5% são classificados como malignos, enquanto 10-15% são categorizados como neoplasias foliculares benignas e os outros 80% correspondem a nódulos coloidais, cistos e tireoidites (Kobaly, Kim, Mandel, 2022). Aproximadamente em 7% das mulheres e 1% dos homens adultos, os nódulos tireoidianos podem ser identificados por palpação ao exame físico (Rosário *et al.*, 2013). Quanto aos nódulos malignos, por volta de 90% apresentam-se como carcinomas bem diferenciados de tireoide, com maior prevalência dos subtipos papilífero e folicular (Kobaly, Kim, Mandel, 2022).

Fatores de risco para o desenvolvimento de nódulos da tireoide englobam, tradicionalmente, o sexo feminino, a idade avançada, a deficiência de iodo e o histórico de exposição à radiação. Para além destes, contudo, novos fatores de risco mais específicos têm sido avaliados, como tabagismo, obesidade, mioma uterino e consumo de álcool, tendo sido identificada possível correlação com a presença de nódulos tireoidianos (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). Uma história familiar de carcinoma papilífero de tireoide (CPT) e condições patológicas, como a Síndrome de Werner e o Complexo de Carney também parecem estar associados ao aparecimento de nódulos da tireoide (Kobaly, Kim, Mandel, 2022).

A ultrassonografia é o principal método de imagem designado para avaliação da tireoide, sendo realizada sempre que houver suspeita da presença de nódulos (Alexander, Cibas, 2022). Com base em vários sistemas de estratificação de risco para malignidade, diversos parâmetros são analisados pela ultrassonografia (Kobaly, Kim, Mandel, 2022). Alguns desses parâmetros abrangem o tamanho, composição, localização, formato, margens, ecogenicidade, e possíveis presenças de neovascularizações e microcalcificações (Wong, Farrel, Grossmann, 2018). O sistema de classificação padrão para avaliação de nódulos da tireoide por ultrassonografia é o *Thyroid Imaging Report and Data System (TI-RADS®)*, que determina, usualmente a partir da categoria TI-RADS 3, a depender do crescimento nodular e risco de malignidade, a necessidade de realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (Horvath *et al.*, 2009).

A PAAF é executada com o propósito de obter a amostra citológica do nódulo tireoidiano, a partir dos achados da ultrassonografia (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). A

finalidade principal da PAAF é possibilitar maior exatidão diagnóstica, mediante avaliação citopatológica da amostra obtida (Wong, Farrel, Grossmann, 2018). Entretanto, quando da presença de lesões nodulares indeterminadas, a avaliação citológica torna-se insuficiente, sendo necessário aplicar métodos complementares de maior sensibilidade e acurácia diagnóstica (Kobaly, Kim, Mandel, 2022).

Considerando-se os critérios citomorfológicos propostos para avaliação citopatológica de amostras obtidas por PAAF, sistematizados e padronizados no *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, são duas as categorias referentes às lesões indeterminadas: a categoria III, que abrange atipias de significado indeterminado (*Atypia of Undetermined Significance*, AUS) e a categoria IV, que engloba as neoplasias foliculares (Follicular Neoplasm, FN) (Wong, Farrell, Grossmann, 2018; Cibas, Alexander, 2022). A insuficiência de critérios citomorfológicos conclusivos para benignidade ou malignidade, nesses casos, leva à necessidade de repetição da PAAF ou de procedimentos mais invasivos, como lobectomias e tireoidectomias, em geral, evitáveis, já que cerca de 70% dos nódulos tireoidianos removidos cirurgicamente acabam sendo posteriormente confirmados como benignos (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019).

Nesta perspectiva, a aplicação de técnicas moleculares e a identificação de novos biomarcadores para processos patológicos tireoidianos configuram métodos diagnósticos inovadores (Wong, Farrell, Grossmann, 2018). Dentre os possíveis marcadores em análise, as metaloproteinases de matriz (MMPs) têm se destacado por desempenhar importantes papéis em lesões nodulares da tireoide, demarcando padrões de malignidade (Kraiem, Korem, 2000). Dessa forma, tendo em vista o contínuo desenvolvimento de estudos dispostos a analisar a expressão de MMPs em lesões tireoidianas, percebe-se a necessidade de compreender melhor seu potencial como ferramenta diagnóstica preditiva e complementar à avaliação citopatológica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTOLOGIA E FISILOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

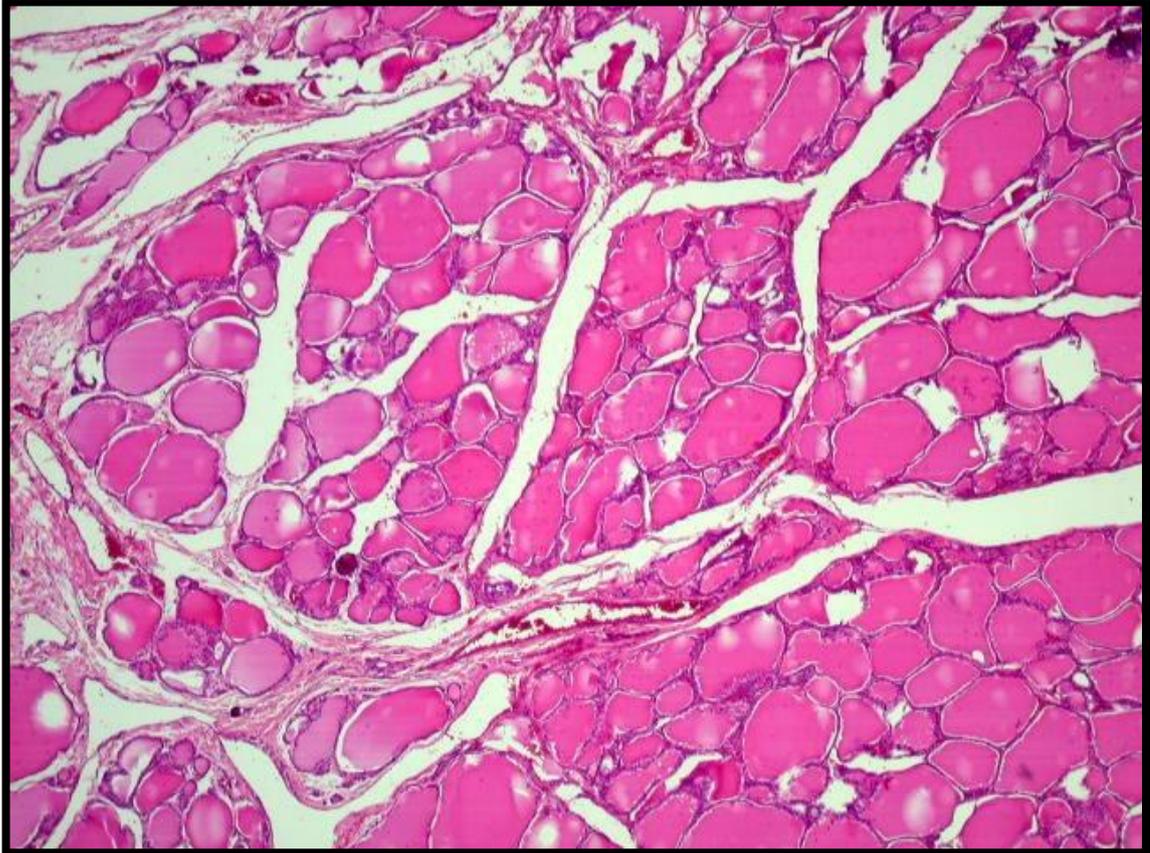
A tireoide é uma glândula endócrina cujos hormônios desempenham uma pluralidade de funções essenciais ao equilíbrio homeostático e fisiológico do organismo (Nilsson e Fagman, 2017). Anatomicamente, é constituída por uma estrutura bilobulada, localizada na região anterior do pescoço, disposta ao redor da traqueia, e conectada por uma estreita porção de tecido, denominada istmo, em sua faixa central (Nachiappan *et al.*, 2014). A aparência macroscópica da glândula tireoide revela uma superfície lisa e homogênea, circundada por vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e tecidos musculares (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019).

Histologicamente, a tireoide é composta por diversas unidades funcionais, regiões produtoras de hormônios denominadas folículos tireoidianos (figura 1) (Beynon, Pinneri, 2016). Cada folículo apresenta um conjunto periférico de células secretoras, as células foliculares (tireócitos), arranjadas numa monocamada epitelial que envolve o lúmen central do folículo, cavidade composta por um líquido viscoso denominado coloide (Detweiler, Elfenbein e Mayers, 2019). As células foliculares, tipicamente, exibem conformação cuboide, com uma membrana basolateral, voltada ao polo extrafolicular, e uma membrana apical, voltada ao lúmen intrafolicular (figura 2) (Nilsson, Fagman, 2017). Por meio de uma sucessão de eventos bioquímicos complexos, essas células tornam-se aptas a produzir os hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), reguladores do equilíbrio fisiológico do corpo (Rousset *et al.*, 2015). O coloide, nestes processos, se estabelece como local de armazenamento de proteínas precursoras de hormônios tireoidianos (hormônios imaturos) (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019).

Para além das células foliculares, a glândula tireoide é também constituída por células parafoliculares (células C), responsáveis pela produção do hormônio proteico calcitonina (Beynon, Pinneri, 2016). Macrófagos, mastócitos e fibroblastos são algumas das outras células que constituem a matriz intersticial tireoidiana, além de uma complexa rede de capilares sanguíneos com funções de transporte dos hormônios sintetizados nos folículos (Nilsson, Fagman, 2017). Os mecanismos fisiológicos envolvidos na liberação desses hormônios na circulação têm origem nas vias neuroendócrinas do Eixo Hipotálamo-Hipófise. Neste processo, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), sintetizado pelo hipotálamo,

estimula a glândula pituitária anterior (adenohipófise) a secretar o hormônio tireoestimulante (TSH), o qual irá agir sobre os folículos tireoidianos induzindo a produção hormonal (Loevner, 1996).

Figura 1. Histologia da tireoide com folículos tireoidianos (Hematoxilina e Eosina, 40X).



Fonte: Atlas de Anatomia Patológica da Unicamp.

Inicialmente, as células foliculares sintetizam tireoglobulina, uma proteína inativa, liberada da membrana apical para o interior dos folículos na forma de colóide. Os co-transportadores sódio-iodeto (NIS), presentes na membrana basolateral das células foliculares, captam o iodeto da circulação sanguínea e o liberam nos folículos por intermédio de uma proteína transportadora denominada pendrina. Nos folículos, o iodeto é oxidado em iodo, e ao ser conjugado aos resíduos de tirosina da tireoglobulina constitui T3 e T4. A tireoglobulina iodada, levada novamente ao ambiente intracelular folicular, é, então, degradada por enzimas lisossomais, com liberação de T3 e T4 nos capilares sanguíneos (Beynon, Pinneri, 2016).

Contudo, disfunções hormonais da glândula tireoide acarretam processos patológicos que podem culminar em hipotireoidismo ou hipertireoidismo, sendo derivados de doenças tireoidianas primárias, ou desordens fisiológicas relacionadas ao Eixo Hipotálamo-Hipófise,

além de condições autoimunes (Taylor *et al.*, 2018). O Hipertireoidismo é caracterizado, principalmente, pela diminuição significativa dos valores de TSH e síntese aumentada de hormônios tireoidianos, com elevação dos níveis séricos de T3 e T4 (Wang *et al.*, 2023). As causas mais comuns de hipertireoidismo incluem a Doença de Graves, Bócio Multinodular Tóxico e Adenoma Tóxico. A sintomatologia recorrente envolve o relato de palpitação, cansaço, tremor, ansiedade, perda de peso, entre outras (De Leo, Lee, Braverman, 2016).

Figura 2. Folículos tireoidianos (Hematoxilina e Eosina, 400X).



Legenda: *Coloide. Seta: células foliculares.

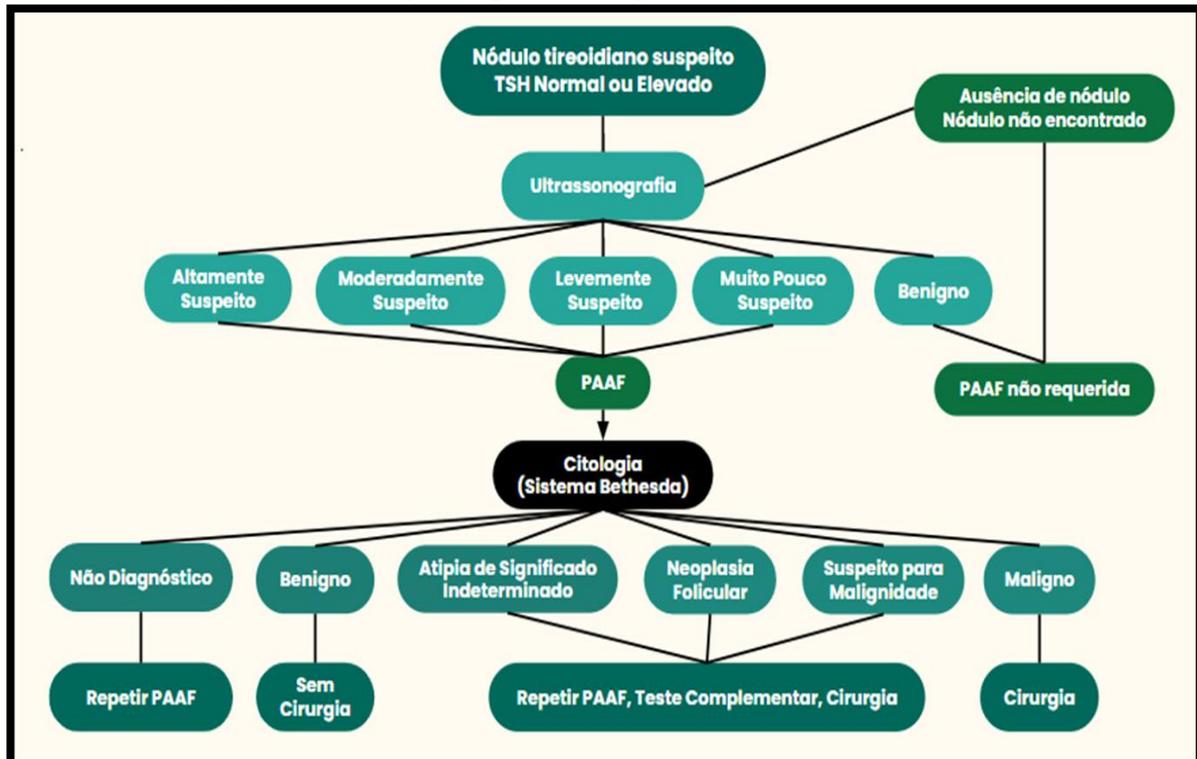
Fonte: Atlas de Anatomia Patológica da Unicamp.

O Hipotireoidismo, pelo contrário, é consequência da deficiência da produção hormonal de T3 e T4, cujos níveis séricos tendem a diminuir, enquanto os de TSH estão substancialmente elevados (Wang *et al.*, 2023). Dentre as causas do hipotireoidismo está a Tireoidite de Hashimoto, doença autoimune responsável pela inflamação do epitélio glandular pela ação de autoanticorpos. Os sinais clínicos mais comuns envolvem fadiga, constipação, letargia e ganho de peso (Chaker, *et al.*, 2017).

2.2 LESÕES NODULARES DA TIREOIDE

Nódulos na tireoide são lesões comuns e geralmente benignas. Sua prevalência varia conforme os grupos populacionais estudados e os procedimentos diagnósticos empregados para identificação das lesões (Dean, Gharib, 2008). A avaliação inicial inclui conhecimento da história clínica do paciente e exame físico por palpação. A dosagem do TSH e a realização de ultrassonografia são também ferramentas fundamentais no processo de investigação nodular, fornecendo informações importantes para caracterização da lesão. Havendo suspeição para malignidade, a realização da PAAF é imprescindível ao diagnóstico (figura 3) (Popoveniuc, Jonklaas, 2013).

Figura 3. Fluxograma para avaliação e conduta de nódulos da tireoide.



Fonte: adaptado de HAUGEN *et al.* (2016).

Classificam-se dentre as lesões benignas: nódulos foliculares benignos adenomatosos e coloides), adenomas foliculares (adenomas de células de Hürthle) e tireoidites (linfocítica crônica (Hashimoto), granulomatosa (De Quervain) e indolor crônica). Quanto às lesões malignas, são categorizados: carcinomas papilíferos, foliculares, medulares, pobremente diferenciados e indiferenciados (anaplásicos), além de linfomas, sarcomas e metástases (Nachiappan *et al.*, 2014).

O exame físico por palpação é realizado no intuito de caracterizar os nódulos tireoidianos quanto à tamanho, localização e textura. Sinais de disфонia, linfadenopatia cervical e firmeza nodular podem ser sugestivos de malignidade. Um padrão de crescimento acelerado dos nódulos pode, também, indicar maior agressividade tumoral. Condições benignas, como as tireoidites autoimunes, em geral, apresentam nódulos firmes e bilaterais, com presença variável de bócio. Hemorragias intranodulares são raramente associadas à malignidade, enquanto manifestações clínicas de disfagia e dispneia podem resultar do crescimento da massa nodular (Wong, Farrell, Grossmann, 2018). Para pacientes com nódulos maiores que 1 cm, se recomenda a dosagem do TSH. Níveis elevados de TSH estão associados a um maior risco de malignidade, enquanto sua diminuição requer avaliação por cintilografia, podendo estar relacionada a estados hiperfuncionais (“hot nodules”) ou hipofuncionais (“cold nodules”) (Escalante, Anderson, 2022).

2.3 DIAGNÓSTICO DAS LESÕES NODULARES DA TIROIDE

2.3.1 O Exame Ultrassonográfico

A ultrassonografia é o principal método de imagem para diagnóstico inicial de nódulos da tireoide, sendo capaz de caracterizar a glândula e estimar a estratificação de risco das lesões nodulares, orientando a realização da PAAF quando necessário (Kobaly, Kim, Mandel, 2022). Nesse processo, o exame ultrassonográfico inclui a avaliação da ecogenicidade dos nódulos, suas formas, margens e composições (sólido, cístico, misto), além da presença de microcalcificações e comportamento dos linfonodos cervicais (Grani *et al*, 2020).

Características ultrassonográficas sugestivas de benignidade, em geral, identificam a presença de nódulos predominantemente císticos, com halo uniforme e ausência de vascularização. Pode haver crescimento da tireoide acompanhado de lesões multinodulares. O exame ultrassonográfico também se utiliza de critérios bem estabelecidos para investigação de nódulos possivelmente malignos. Nesses casos, é comum a presença de nódulos hipoecóicos, sólidos, vascularizados, mais altos que largos e de limites irregulares, além de eventuais metástases em linfonodos cervicais (Nachiappan *et al.*, 2014).

O exame ultrassonográfico avalia os nódulos tireoidianos com base em seu risco de malignidade (ROM), organizando sistemas de estratificação de risco (RSS) no intuito de categorizar as lesões conforme seus achados ecográficos (Kobaly, Kim, Mandel, 2022).

Apesar da existência de outros sistemas de padronização de laudos ultrassonográficos, cada qual com diretrizes específicas a respeito da conduta e manejo clínico dos nódulos, o *American College Of Radiology Thyroid Imaging Reporting And Data System* (ACR TI RADS™) é o frequentemente empregado (figura 4). Isso pelo fato de o TI-RADS, diferente dos demais sistemas, que tendem a descrever as características ecográficas das lesões nodulares e reservar a interpretação diagnóstica para o clínico, ser fundamentado em cinco categorias bem estabelecidas (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). Para avaliação dos nódulos, os achados ultrassonográficos são graduados em escalas de pontuação específicas para cada parâmetro (composição, margem, forma, ecogenicidade e foco ecogênico), de modo que, ao final, o *score* resultante guie a conduta clínica: sendo a lesão suspeita para malignidade, a realização da PAAF é indicada (Alexander *et al.*, 2020).

Figura 4. Classificação TI-RADS para lesões nodulares da tireoide.

Composição	Ecogenicidade	Margens	Formato	Foco Ecogênico
Cístico.....0 pontos	Anecoico.....0 pontos	Bem Definidas0 pontos	Mais largo que alto.....0 pontos	Cauda de Cometa0 pontos
Espongiforme0 pontos	Isoecoico.....1 ponto	Mal Definidas0 pontos	Mais alto que largo.....3 pontos	Microcalcificações1 ponto
Misto.....1 ponto	Hipoecoico2 pontos	Irregulares2 pontos		Calcificações periféricas2 pontos
Sólido.....2 pontos	Muito Hipoecoico3 pontos	Extratireoidiana3 pontos		Puntiforme3 pontos
TR1 - Benigno (0 pontos) Sem PAAF	TR2 - Não Suspeito (2 pontos) Sem PAAF	TR3 - Levemente Suspeito (3 pontos) PAAF (> 2,5 cm)	TR4 - Moderadamente Suspeito (4 a 6 pontos) PAAF (> 1,5 cm)	TR5 - Altamente Suspeito (7 ou + pontos) PAAF (> 1,0 cm)

Fonte: adaptado de Tessler *et al.* (2017).

2.3.1.1 Parâmetros do TI-RADS

A composição do nódulo é estruturada de acordo com seu conteúdo, seja sólido ou fluido (Pires, Mustafá, Magalhães, 2022). Dessa forma, são subclassificados em: císticos (parcial ou completamente fluidos), bem circunscritos e, em geral, anecoicos; espongiformes (constituídos de pequenos espaços císticos que ocupam mais da metade do volume nodular);

mistos (com a caracterização do componente sólido sendo o mais importante) e, por fim, sólidos (figura 5) (Alexander *et al.*, 2020).

A ecogenicidade de um nódulo é estabelecida com base em comparações com os tecidos adjacentes (parênquima tireoidiano ou musculatura cervical anterior), sendo exclusiva do componente sólido (Alexander *et al.*, 2020). Assim, os nódulos tireoidianos podem ser subcategorizados em hiperecoicos, isoecoicos ou hipoecoicos (Pires, Mustafá, Magalhães, 2022). A hipoecogenicidade de um nódulo está fortemente associada a maiores riscos de malignidade (Kim, Na, Lee, 2018). Quando anecoicas, as lesões nodulares são, em geral, nódulos císticos (Pires, Mustafá, Magalhães, 2022).

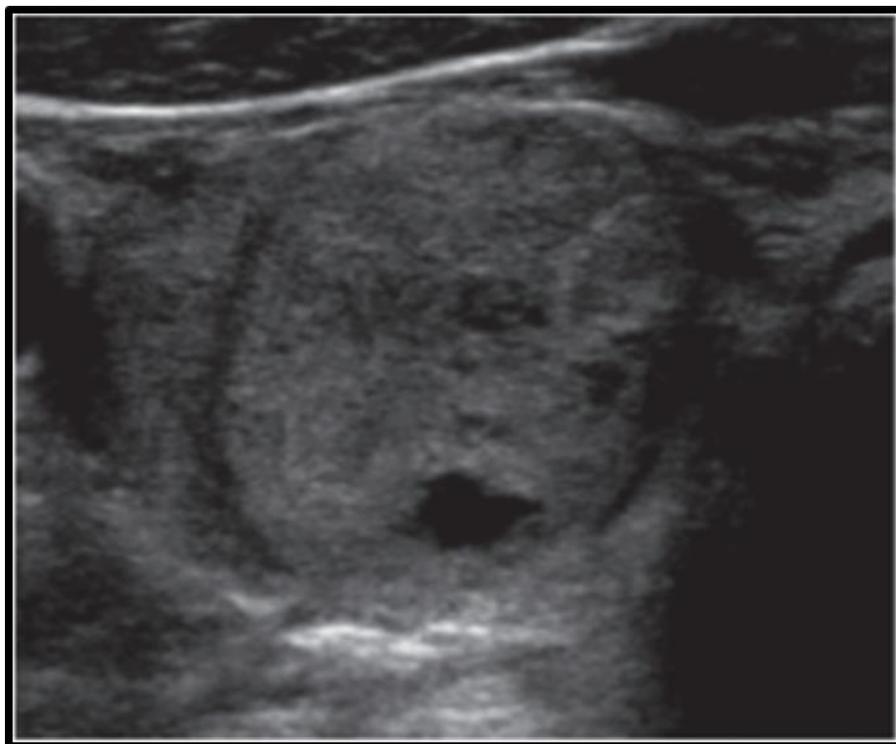
O formato de um nódulo é estimado em plano transversal, com medição das dimensões anteroposterior (altura) e transversal (largura) (Alexander *et al.*, 2020). Como em lesões benignas o diâmetro anteroposterior é, geralmente, menor ou equivalente ao diâmetro transversal, o formato tende a ser ovoide ou arredondado. Essa configuração morfológica é influenciada pelo padrão de crescimento paralelo do nódulo, disposto ao longo do parênquima tireoidiano (Rago, Vitti, 2022). Por outro lado, apesar de pouco sensíveis, nódulos mais altos que largos representam um achado específico para malignidade (Pires, Mustafá, Magalhães, 2022). Isso porque lesões nodulares malignas crescem tipicamente através do tecido tireoidiano e, em geral, do centro para as margens (Rago, Vitti, 2022).

As margens de um nódulo correspondem às bordas entre sua própria estrutura e o parênquima adjacente, podendo ser categorizadas como: bem definidas, quando bem circunscritas, curvilíneas e ininterruptas; mal definidas, quando incapazes de distinguir dos tecidos adjacentes; e irregulares ou lobulares (com espículas ou angulações) (Alexander *et al.*, 2020). Em alguns casos, as margens da lesão nodular podem se estender para além da glândula, invadindo tecidos extratireoidianos ou estruturas vasculares (Pires, Mustafá, Magalhães, 2022). A presença de nódulos com margens irregulares é, em geral, sugestiva de malignidade (Rago, Vitti, 2022).

Os nódulos podem também conter focos ecogênicos, áreas de elevada ecogenicidade dentro ou nas margens da lesão, as quais podem representar presença de calcificações, coloide ou microcistos (Alexander *et al.*, 2020). Quando de nódulos com focos puntiformes, não há sombra acústica. As macrocalcificações, por conta de seu tamanho acentuado e formato irregular, também não constituem sombras acústicas (Pires, Mustafá, Magalhães, 2022). De forma geral, a calcificação pode ser observada tanto em nódulos benignos quanto malignos,

enquanto microcalcificações estão diretamente associadas a um risco maior de malignidade (Rago, Vitti, 2022).

Figura 5. Ultrassonografia de nódulo adenomatoso da tireoide.



Legenda: lesão benigna, com composição predominantemente sólida e margens bem definidas.

Fonte: Nachiappan (2014).

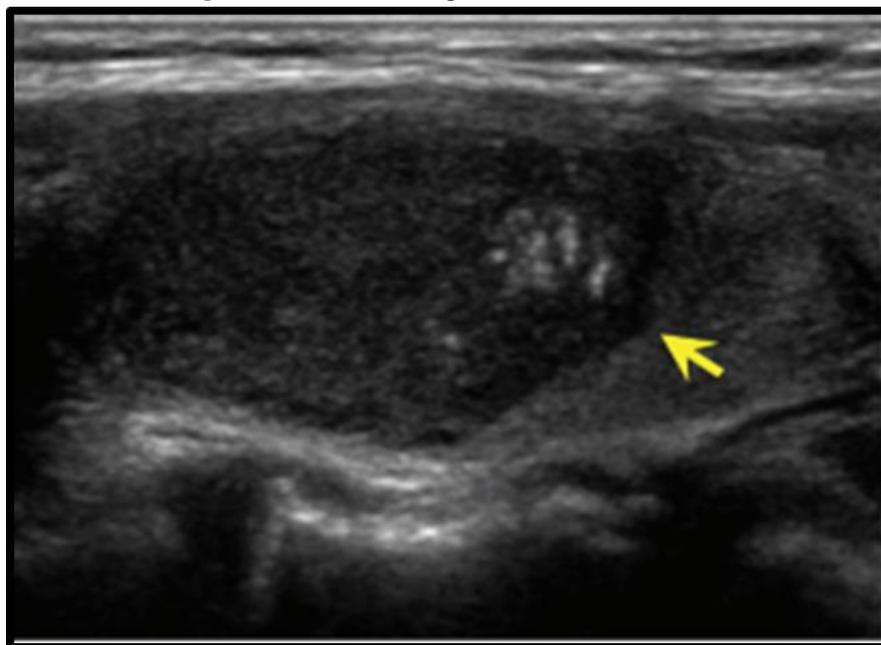
Algumas outras características ecográficas dos nódulos tireoidianos, entretanto, não são consideradas parâmetros para avaliação das lesões, conforme estabelecido pelo TI-RADS. Dessa forma, achados como vascularização e tamanho nodulares não são avaliados, por não possibilitarem uma distinção eficiente entre benignidade e malignidade. Apesar disso, a análise do tamanho dos nódulos ainda é realizada, sendo importante critério de conduta quanto à necessidade de realização da PAAF (Alexander *et al.*, 2020).

2.3.1.2 Lesões nodulares benignas e malignas

Seguindo-se a avaliação das características ecográficas dos nódulos tireoidianos, para cada parâmetro são atribuídas escalas de pontuação específicas com base no RSS proposto pelo TI-RADS. Dessa maneira, são estabelecidas cinco categorias de risco TI-RADS (TR), que se iniciam com TR1 (benignos) e chegam ao TR5 (altamente suspeitos) (figura 6)

(Kobaly, Kim, Mandel, 2022). Conforme o nível TI-RADS e o diâmetro do nódulo tireoidiano, recomenda-se o seguimento pela ultrassonografia ou realização da PAAF (Escalante, Anderson, 2022).

Figura 6. Ultrassonografia de nódulo TR5.



Legenda: composição sólida, hipoeoico, de margens irregulares e focos ecogênicos pontilhados. Seta: nódulo tireoidiano.

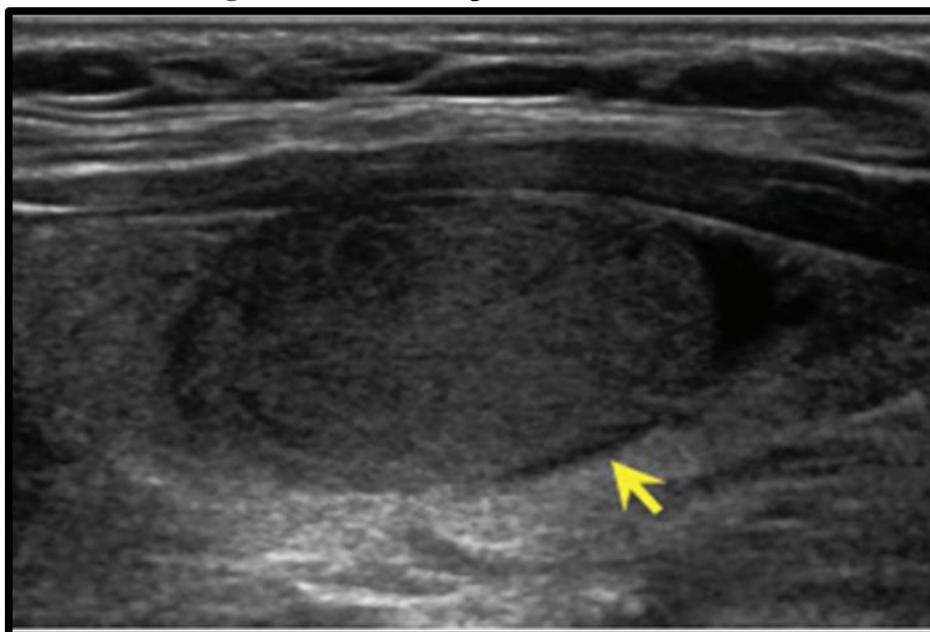
Fonte: Kobaly, Kim, Mandel (2022).

Nódulos sólidos, tipicamente hipoeoicos, com margens bem definidas e sem outras características suspeitas para malignidade são categorizados como TR4 (moderadamente suspeitos) (figura 7). Já lesões nodulares sólidas, iso ou hiperecoicas e de margens bem delimitadas são classificadas, em geral, como TR3 (levemente suspeitos), com risco de malignidade reduzido. Nesse processo, a PAAF é majoritariamente indicada entre as categorias TR3 e TR5, desde que o diâmetro máximo do nódulo seja $\geq 2,5$ cm, $\geq 1,5$ cm e ≥ 1 cm, respectivamente (Escalante, Anderson, 2022). Já para nódulos mistos, sem demais parâmetros sugestivos de malignidade, propõe-se a categoria TR2 (não suspeita), com ROM bastante baixo. Lesões consideradas TR1 (benignas) são, em sua maioria, espongiiformes ou simplesmente císticas. Nesses casos (TR1 e TR2), o reduzido risco de câncer torna desnecessária a realização da PAAF (Kobaly, Kim, Mandel, 2022).

Quando da identificação ultrassonográfica de lesões nodulares benignas, é possível reconhecer a que doença correspondem pela avaliação dos achados ecográficos. Bócios, de forma geral, representam o alargamento da glândula tireoide, podendo ser subdivididos em

difusos e nodulares (uni ou multinodulares). Os bóciós multinodulares (BMN) podem ser hiperplásicos ou adenomatosos, com tamanhos diversos (Alexander *et al.*, 2020). Ao exame ultrassonográfico, o BMN se apresenta como um crescimento bem distribuído, de margens bem definidas, e aparência bastante heterogênea. Calcificações, fibroses e hemorragias podem estar presentes, enquanto o risco de malignidade é o mesmo para BMN e bóciós uninodulares (Yuen, Wong, Ahuja, 2016).

Figura 7. Ultrassonografia de nódulo TR4.



Legenda: composição sólida, hipoecoico, não calcificado e de margens bem definidas. Seta: nódulo tireoidiano.

Fonte: Kobaly, Kim, Mandel (2022).

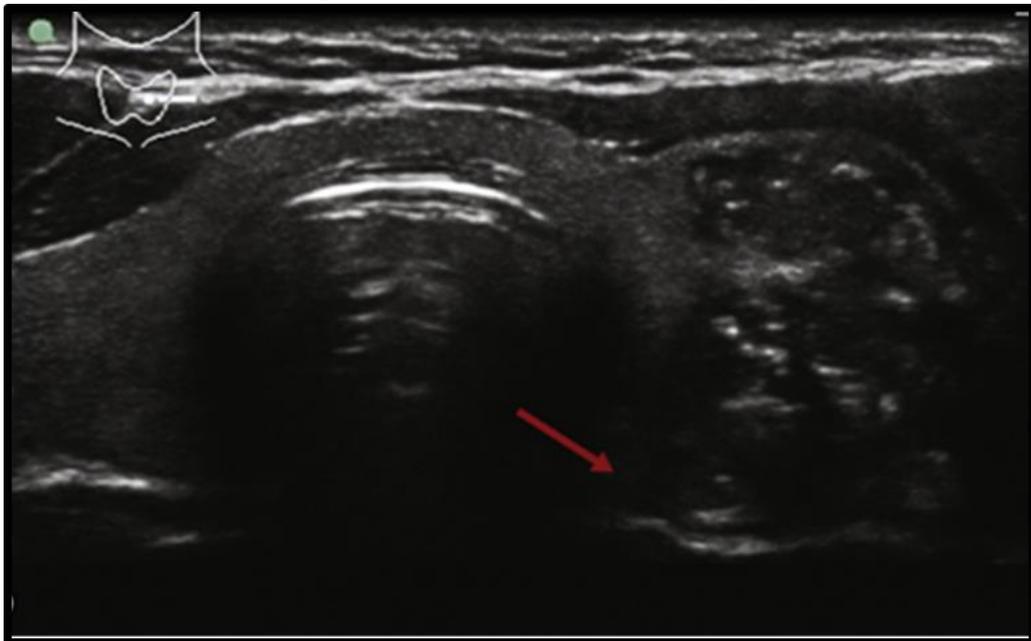
Diferentemente dos bóciós nodulares, as tireoidites são, em geral, um grupo de distúrbios fisiomorfológicos de diversificada etiologia (autoimune, infecciosa etc) que podem provocar hipo ou hipertireoidismo, processos inflamatórios, formação de pseudonódulos e bócio difuso. Destacam-se as tireoidites de Hashimoto (linfocítica crônica) e De Quervain (subaguda granulomatosa) (Alexander *et al.*, 2020). Quando de lesões malignas, a ultrassonografia tem boa capacidade preditiva se o nódulo apresentar várias características ecográficas sugestivas de malignidade (Wong, Ahuja, 2005).

Lesões foliculares da tireoide, cujo espectro inclui de adenomas a neoplasias, não diferenciam precisamente benignidade de malignidade à avaliação ultrassonográfica. De maneira geral, as características ecográficas envolvem: nódulos predominantemente sólidos e homogêneos, de margens bem definidas e hipoecoicos. Pode haver invasão a vasos adjacentes

e extensão extracapsular (Wong, Ahuja, 2005). A distinção entre neoplasias foliculares malignas e simples hiperplasias nodulares, portanto, é de difícil aplicação por ultrassom (Alexander *et al.*, 2020).

Dentre os achados ecográficos tradicionalmente associados ao carcinoma papilífero da tireoide estão inclusos: predominância de nódulos sólidos, de margens mal definidas, mais altos que largos, intensamente hipoeoicos, com microcalcificações puntiformes e vascularização intranodular bastante caótica (figura 8) (Yuen, Wong, Ahuja, 2016). Metástases ocorrem, em geral, por via linfática, chegando aos linfonodos cervicais com alterações nodulares de composição e foco ecogênico (Alexander *et al.*, 2020).

Figura 8. Ultrassonografia de nódulo de carcinoma papilífero da tireoide.



Legenda: a lesão é solitária, larga, sólida, hipoeoica, de margens irregulares e com microcalcificações.

Fonte: Wong, Farrell, Grossmann (2018).

Carcinomas medulares são constituídos por nódulos sólidos, hipoeoicos, de proeminentes focos ecogênicos e calcificações associadas, além de vasculatura intranodular caótica (Wong, Ahuja, 2005). A identificação de linfonodos metastáticos é relativamente comum (Alexander *et al.*, 2020). Já os carcinomas anaplásicos (indiferenciados) apresentam tumores hipoeoicos espalhados ao longo da glândula, com margens irregulares, áreas de necrose, invasão aos vasos adjacentes e extensão extracapsular, além de processos metastáticos bastante avançados (Wong, Ahuja, 2005). O prognóstico, nesses casos, é desfavorável (Alexander *et al.*, 2020).

2.3.2 Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)

A realização da PAAF de nódulos da tireoide é recomendada com base na avaliação clínica por exame físico, resultados laboratoriais e ultrassonográficos, com aplicação guiada por ultrassom (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). É um procedimento, em geral, simples e de baixo risco, com relatos de dor e pequenos hematomas sendo as queixas mais comuns (Escalante, Anderson, 2022). O objetivo da técnica, para além de possibilitar a obtenção de amostra citológica de lesões nodulares, também é de reduzir o risco de cirurgias desnecessárias (Wong, Farrel, Grossmann, 2018). A amostra citológica obtida por PAAF precisa seguir padrões específicos de adequabilidade, devendo apresentar, no mínimo, seis agrupamentos de células foliculares, cada qual com 10 a 15 células (Escalante, Anderson, 2022).

2.3.3 O Sistema Bethesda

A avaliação citopatológica das lesões nodulares tireoidianas é realizada com base no *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). O Sistema Bethesda padroniza laudos e classifica lesões em categorias específicas de acordo com características citopatológicas e riscos de malignidade (ROM) correlacionados (Tabela 1) (Kobaly, Kim, Mandel, 2022). São seis categorias ao todo (Ali *et al*, 3ª ed., 2023) Bethesda I, para lesões tireoidianas não diagnósticas, cuja hipocelularidade impossibilita o diagnóstico; Bethesda II, para lesões benignas, com baixa taxa de falsos-negativos; Bethesda III para atipias de significado indeterminado (AUS) e Bethesda IV para neoplasias foliculares, sendo ambas designadas a classificar lesões indeterminadas; Bethesda V, para lesões suspeitas de malignidade e, por fim, Bethesda VI, confirmatória de malignidade (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019; Escalante, Anderson, 2022).

Para as lesões tireoidianas indeterminadas (Bethesda III e IV) ou suspeitas (Bethesda V) recomenda-se a realização de testes moleculares, no intuito de complementar o diagnóstico citopatológico (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). Muitas vezes, porém, a conduta clínica propõe a repetição da PAAF, ou ainda, a excisão parcial ou total da glândula tireoide (lobectomia e tireoidectomia, respectivamente) (Wong, Farrel, Grossmann, 2018). Quando confirmatória para malignidade (Bethesda VI), a recomendação clínica é a biópsia cirúrgica, sendo realizadas lobectomias ou tireoidectomias, a depender das características de cada lesão

especificamente. Por serem benignas, para lesões Bethesda II, o acompanhamento clínico já é suficiente, enquanto para Bethesda I (não diagnósticas) sugere-se, em geral, a repetição da PAAF (Kobaly, Kim, Mandel, 2022).

Tabela 1. Classificações propostas pelo *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* conforme 3ª edição (2023).

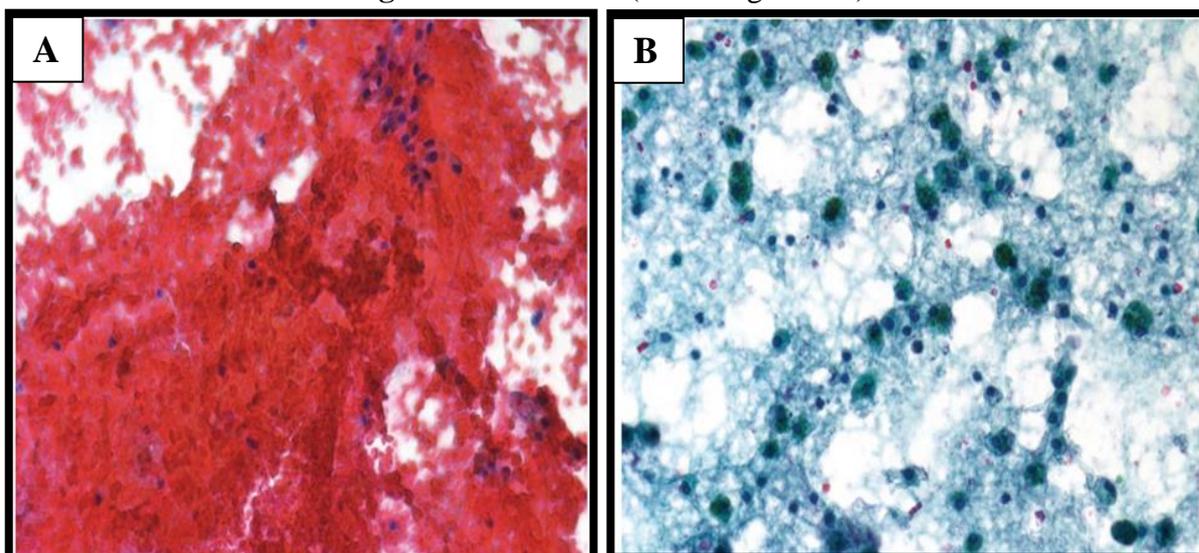
Categoria	Diagnóstico	ROM (%)	Conduta Clínica
I	Não diagnóstica	05-20	Repetir PAAF guiada por ultrassom
II	Benigno	02-07	Acompanhamento clínico
III	AUS	13-30	Repetir PAAF, Teste Molecular, Lobectomia
IV	Neoplasia Folicular	23-34	Teste Molecular ou Lobectomia
V	Suspeito para Malignidade	67-83	Teste Molecular, Lobectomia, Tireoidectomia
VI	Maligno	97-100	Tireoidectomia

Fonte: adaptado de Ali, Cibas (1ª ed., 2010) e Ali, VanderLaan (3ª ed., 2023).

2.3.3.1 Bethesda 1 (Não Diagnóstica)

Citologias classificadas como não diagnósticas correspondem àqueles cujos critérios de adequabilidade não são atingidos (figura 9). Ou seja, a quantidade mínima de seis grupamentos foliculares, com 10 a 15 células cada, não é alcançada. As exceções, nesses casos, são as tireoidites diversas (linfocítica crônica, granulomatosa etc.), os nódulos coloides e as lesões císticas (Pusztaszeri *et al.*, 2016). Para a maioria dos nódulos classificados como Bethesda I é recomendada repetição da PAAF, o que, em geral, soluciona o problema da adequabilidade, possibilitando o diagnóstico da lesão (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019).

Figura 9. Bethesda I (Não Diagnóstico).



Legenda: (A) Esfregaço hemorrágico dificultando a visualização das células foliculares (coloração de Papanicolaou). (B) Lesão cística, com presença de macrófagos e debris celular (coloração de Papanicolaou).

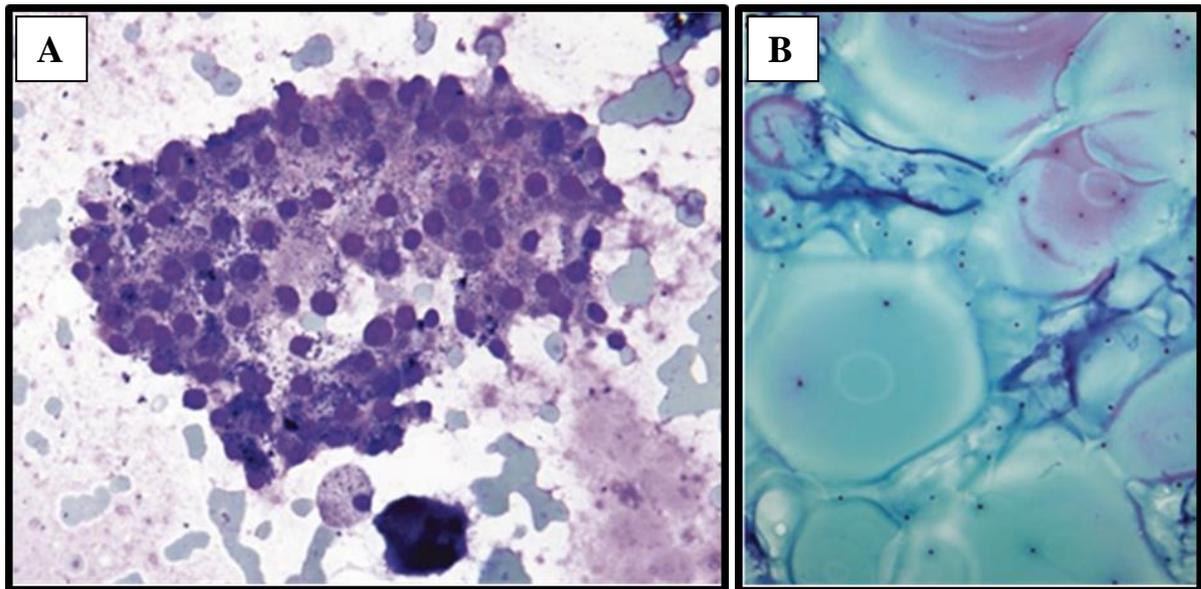
Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas, 1^a ed., 2010).

2.3.3.2 Bethesda II (Benigno)

Lesões benignas da tireoide têm um risco de malignidade estimado entre 0 a 3% (Escalante, Anderson, 2022). Em síntese, são subclassificadas em nódulos foliculares benignos (*Benign Follicular Nodules*, BFNs) e tireoidites (Nachiappan *et al.*, 2014). BFNs compreendem, principalmente, células foliculares benignas e coloide dispostos em arquitetura macrofolicular, sendo subclassificados em: bóciós nodulares, nódulos hiperplásicos e adenomatosos, coloides e nódulos da Doença de Graves (figura 10) (Ali, 2011; Nachiappan *et al.*, 2014). Para pacientes diagnosticados com BFNs a conduta recomendada é repetir o exame físico por palpação ou a ultrassonografia em intervalos de 6 a 18 meses (Ali, 2011).

Nódulos adenomatosos ou hiperplásicos são lesões de caráter não neoplásico constituídas, em geral, por agrupamentos de células foliculares típicas, não sobrepostas, com coloide de fundo. Já os nódulos coloidais são lesões compostas, majoritariamente, por amontoados de líquido coloide e escassa celularidade. (Nachiappan *et al.*, 2014). A Doença de Graves, cujo ROM é geralmente baixo (1,9% a 2,5%), apresenta características citomorfológicas inespecíficas, a exemplo da presença de solenócitos, linfócitos, células de Hürthle e células foliculares pleomórficas, o que exige correlação clínica para diferenciá-la de outros processos patológicos da tireoide (Rossi, Adeniran, Faquin, 2019).

Figura 10. Lesões nodulares benignas da tireoide (Bethesda II).



Legenda: (A) Células foliculares em nódulo folicular benigno (coloração Panóptica). (B) Coloide de aspecto aquoso e cor rosa-esverdeada em esfregaço fixado por álcool (coloração de Papanicolaou).

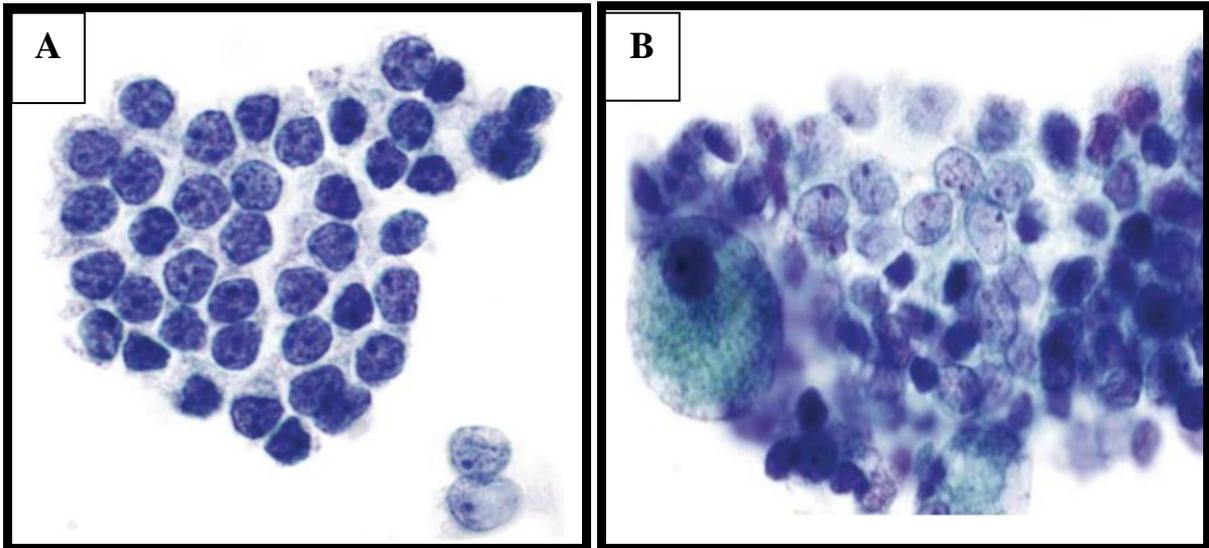
Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas 1ª ed., 2010).

2.3.3.3 Bethesda III e IV (Lesões Indeterminadas)

Bethesda III trata principalmente de atipias de significado indeterminado (AUS), correspondendo a um grupo heterogêneo de citologias com características citomorfológicas inconclusivas para benignidade ou malignidade (Ali, 2011). Alguns dos critérios considerados para a subclassificação de nódulos indeterminados incluem: arquitetura celular atípica e atipias nucleares (Pusztaszeri *et al.*, 2016). A conduta clínica para essas lesões pode envolver a realização de cirurgias de excisão da glândula (lobectomia ou tireoidectomia), muitas vezes desnecessárias e de alto custo, já que a maioria das lesões nodulares eram diagnosticadas como benignas após a ressecção (Rossi, Adeniran, Faquin, 2019; Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019).

Diante da variedade de padrões sugestivos de AUS, foram preconizados diferentes painéis para Bethesda III, conforme características citomorfológicas específicas (figura 11). Algumas delas incluem: predomínio de microfolículos, hipocelularidade e escasso coloide; predomínio de células de Hürthle, hipocelularidade e escasso coloide; atipia folicular mal identificada, em razão de interferências artefatuais; características isoladas de carcinoma papilífero (com atipias nucleares focais) em uma citologia sugestiva de tireoidite linfocítica crônica; entre outras (Ali, 2011).

Figura 11. Atipia de significado indeterminado (AUS, Bethesda III).



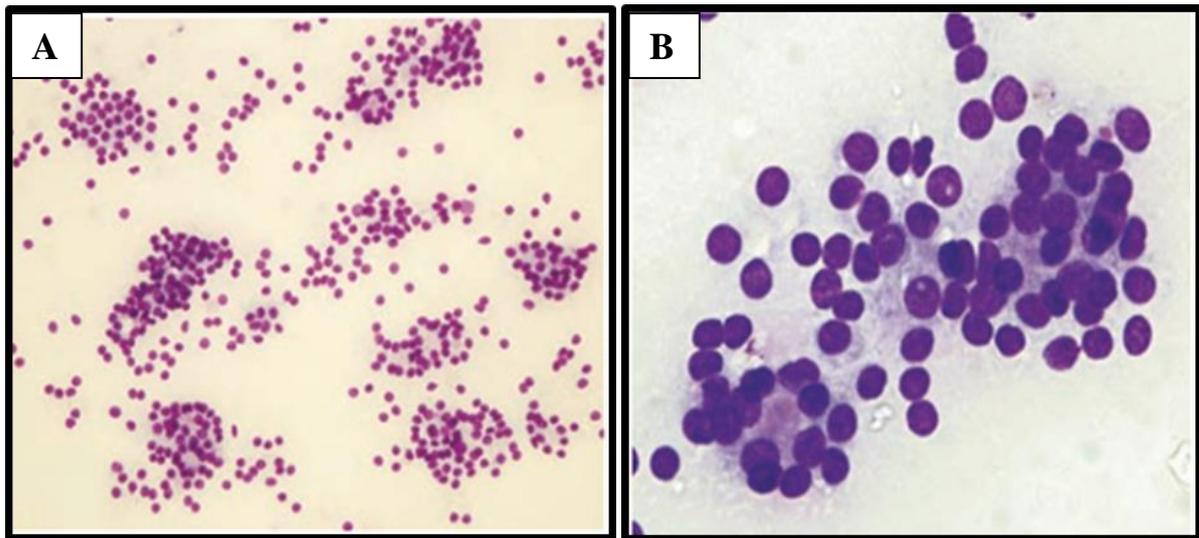
Legenda: (A) Maioria das células foliculares estão dispostas em agrupamentos macrofoliculares de aparência benigna. (B) Presença de raras células atípicas, com núcleos pálidos e membranas nucleares discretamente irregulares (ThinPrep, coloração de Papanicolaou).

Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas, 1ª ed., 2010).

As lesões nodulares avaliadas em Bethesda IV correspondem a padrões citológicos de neoplasia folicular, com hiper celularidade folicular acompanhada de escasso colóide (figura 12). Pelo fato de a arquitetura morfológica do nódulo não ser preservada, a distinção da lesão entre benigna (adenoma folicular) ou maligna (carcinoma folicular) fica impossibilitada (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019). Sendo uma citologia liberada como neoplasia folicular (Bethesda IV), estima-se entre 70% a 85% de chance de ser um adenoma folicular, e 15% a 30% de ser uma lesão maligna. Destaca-se ainda a existência do adenoma de células de Hürthle, variante do adenoma folicular cuja maioria das células apresenta alterações oncócicas ou atipias de células de Hürthle (Nachiappan *et al.*, 2014).

A conduta geralmente recomendada nesses casos envolve a excisão parcial da glândula (lobectomia), que pode ou não levar a uma tireoidectomia (Ali, 2011). Apesar de o manejo clínico, em geral, incluir procedimentos cirúrgicos de ressecção, ou mesmo a repetição da PAAF, tem-se recomendado a aplicação de testes moleculares no intuito de complementar o diagnóstico citopatológico (Escalante, Anderson, 2022).

Figura 12. Neoplasia folicular (Bethesda IV).



Legenda: (A) Esfregaço hipercelular composto por células foliculares de aspecto homogêneo, arranjadas em grupamentos populosos e microfóliculos (Coloração Panóptica). (B) Grupamento de células foliculares de núcleos arredondados e homogêneos, com citoplasma escasso (Coloração Panóptica).

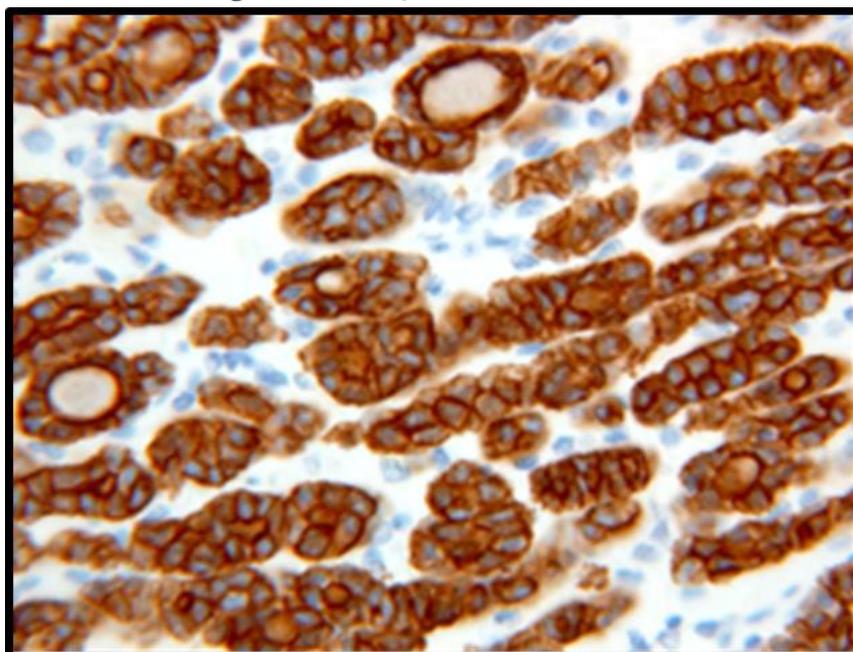
Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas 1ª ed., 2010).

Com base nos amplos avanços em tecnologias de sequenciamento de nova geração, genômica e bioinformática, a maioria dos testes moleculares desenvolvidos envolve a análise: de mutações somáticas ao longo da estrutura do DNA ou RNA; expressão gênica de RNA mensageiro (RNAm); e classificadores de nódulos tireoidianos via MicroRNAs (Kobaly, Kim, Mandel, 2022). Nesses casos, destacam-se os testes *Gene Expression Classifier* (GEC) e *Genomic Sequencing Classifier* (GSC) da Afirma®. Tanto o GEC quanto o GSC utilizam tecnologia de microarranjo para analisar a expressão de RNAm em genes envolvidos com câncer de tireoide. Já o *ThyroSeq* é um método de sequenciamento de nova geração que analisa DNA e RNA de genes expressos na tireoide no intuito de identificar possíveis alterações moleculares (Escalante, Anderson, 2022).

Apesar da elevada sensibilidade e dos altos valores preditivos negativos dos testes moleculares empregados para avaliação de lesões indeterminadas, o alto custo associado à necessidade de validações mais completas e representativas acabam por torná-los inviáveis em muitos países (Kobaly, Kim, Mandel, 2022). Dessa forma, métodos alternativos como a imunohistoquímica (IHQ) podem ser aplicados, investigando-se a expressão de antígenos teciduais eventualmente associados a processos carcinogênicos da tireoide (figura 13) (Patel, Klopfer, Cottrill, 2023). O uso da IHQ para diagnóstico complementar de patologias da tireoide envolve três principais fundamentos: determinação do tipo celular e seu sítio de

origem; diferenciação entre neoplasias benignas e malignas; e influência sobre a conduta clínica recomendada. Dessa maneira, pela análise de biomarcadores específicos de linhagem celular, de agressividade, proliferação e invasão, além dos envolvidos em mutações e rearranjos, é possível compreender melhor a tumorigênese e o comportamento clínico das neoplasias tireoidianas, com vistas a condutas médicas mais eficientes e precisas (Crescenzi, Baloch, 2023).

Figura 13. IHQ de lesão tireoidiana.



Legenda: confirmação de origem folicular de lesão (adenoma folicular) pela expressão IHQ de tireoglobulina.

Fonte: Crescenzi, Baloch (2023).

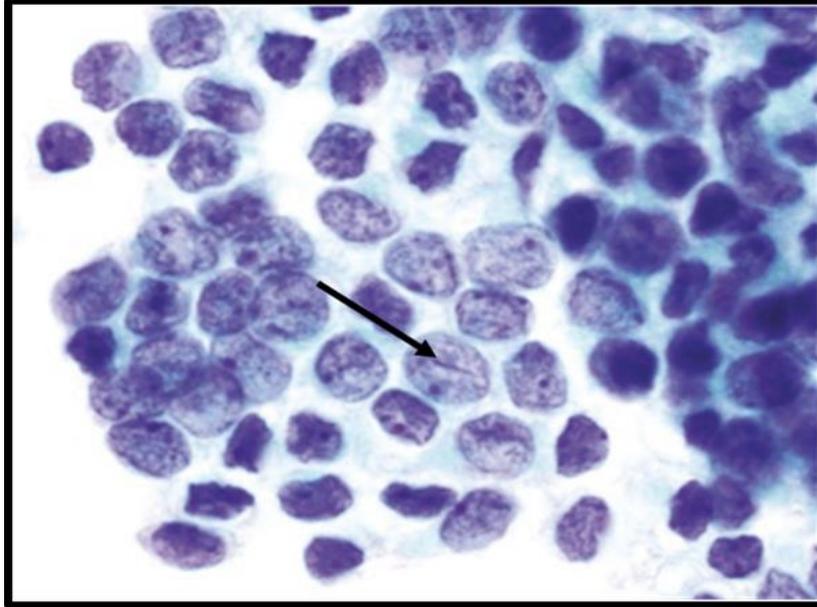
2.3.3.4 Bethesda V (Suspeito para Malignidade)

Nódulos classificados como Bethesda V, diferentemente das lesões indeterminadas de Bethesda III e IV, são majoritariamente malignos, com a conduta clínica incluindo a ressecção parcial ou total da glândula. Para confirmação de malignidade, recomenda-se a realização de testes moleculares que investiguem características de alto risco em neoplasias suspeitas, influenciando no manejo terapêutico (Detweiler, Elfenbein, Mayers, 2019).

Nódulos suspeitos para malignidade podem apresentar atipias celulares proeminentes, e ainda assim carecer de características definitivas para o diagnóstico de carcinomas

tireoidianos. Dentre os vários subtipos, o “suspeito para carcinoma papilífero” é o mais comum (figura 14) (Ali, 2011).

Figura 14. Lesão suspeita de carcinoma papilífero de tireoide (Bethesda V).



Legenda: apresentação de algumas características de Carcinoma papilífero de tireoide (núcleos aumentados, fendas nucleares (seta), irregularidades de membrana nuclear) (ThinPrep, coloração Papanicolaou).

Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas 1ª ed., 2010).

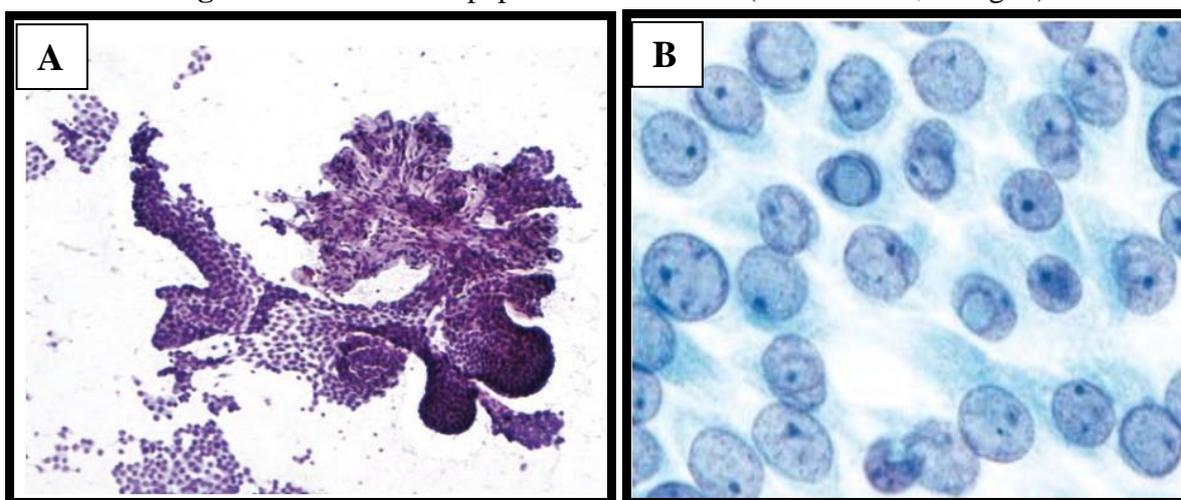
2.3.3.5 Bethesda VI (Maligno)

Carcinomas tireoidianos primários correspondem à ampla maioria das neoplasias malignas da tireoide, com linfomas e metástases sendo menos prevalentes. Dentre as lesões malignas primárias, destacam-se majoritariamente os carcinomas bem diferenciados, como o papilífero e folicular, com prognóstico mais favorável. Carcinoma medular e indiferenciados, como o anaplásico, apresentam prognóstico intermediário e desfavorável respectivamente (figura 15) (Nachiappan *et al.*, 2014).

O carcinoma papilífero (CPT) é a neoplasia maligna mais comum da glândula tireoide, com características citomorfológicas que incluem geralmente: pseudoinclusões intranucleares, fendas nucleares e escasso colóide. Para uma interpretação diagnóstica correta de CPT recomenda-se a avaliação integrada dos critérios citomorfológicos, principalmente nucleares (Rossi, Adeniran, Faquin, 2019). Ademais, existem outros diversos tipos variantes de CPT

cuja diferenciação, quando possível, pode auxiliar na redução do risco de diagnósticos incorretos (Pusztaszeri *et al.*, 2016). Carcinomas foliculares são lesões malignas caracterizadas por invasão capsular ou vascular, e assim como os adenomas foliculares, são classificados citologicamente como neoplasias foliculares (Bethesda IV). Da mesma forma, o carcinoma de células de Hürthle, variante do carcinoma folicular, também está incluso em Bethesda IV, junto ao adenoma homônimo (Nachiappan *et al.*, 2014).

Figura 15. Carcinoma papilífero de tireoide (Bethesda VI, maligno).



Legenda: (A) presença de agrupamentos papiliformes (Coloração de Papanicolaou). (B) Características nucleares atípicas, tais como presença de pseudoinclusões e micronúcleolos (Coloração de Papanicolaou).

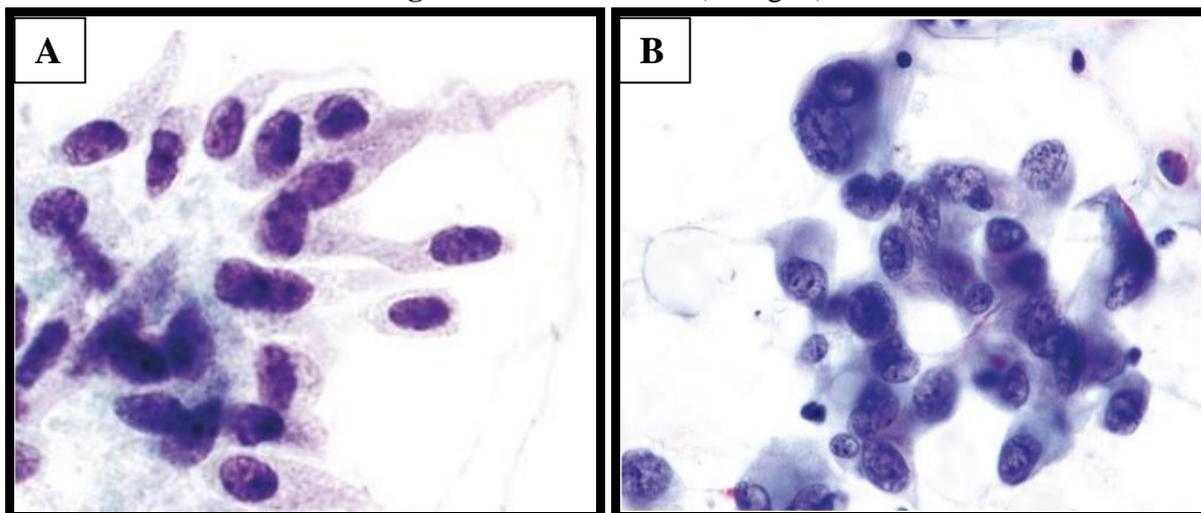
Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas, 1ª ed., 2010).

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é uma neoplasia maligna de células parafoliculares secretoras de calcitonina, representando cerca de 4% dos tumores tireoidianos primários (Nachiappan *et al.*, 2014). Características citomorfológicas abrangem: grupos de células soltas com morfologia arredondada, fusiforme, poligonal e/ou plasmocitoide (figura 16) (Rossi, Adeniran, Faquin, 2019). O tratamento envolve, primariamente, tireoidectomia total (Nachiappan *et al.*, 2014). Já os carcinomas pobremente diferenciados (CPD) são neoplasias malignas da tireoide constituídas de células foliculares arranjadas em distintos padrões de crescimento: sólido, trabecular ou insular. Em razão da semelhança citomorfológica entre os CPDs e as neoplasias foliculares, muitas vezes acabam por ser classificados como Bethesda IV (Rossi, Adeniran, Faquin, 2019).

Carcinomas indiferenciados da tireoide, como o anaplásico, apresentam irrefutáveis características citomorfológicas de malignidade, a exemplo da presença de células

intensamente pleomórficas (epitelioides ou fusiformes), atípicas e isoladas, com núcleos irregulares e macronucéolos, além de fundo necrótico (figura 16) (Nachiappan *et al.*, 2014; Rossi, Adeniran, Faquin, 2019). Neoplasias malignas secundárias da tireoide, como linfomas e metástases, usualmente requerem avaliações por IHQ ou imunocitoquímica (ICQ) (Pusztaszeri *et al.*, 2016).

Figura 16. Bethesda VI (Maligno).



Legenda: (A) carcinoma medular de tireoide, com presença de células fusiformes com citoplasma abundante e granular (ThinPrep, coloração de Papanicolaou). (B) Carcinoma anaplásico de tireoide, com presença de células de aspecto epitelióide (poligonais), variando em tamanho e com núcleos aumentados e de margens irregulares (Coloração de Papanicolaou).

Fonte: adaptado do Sistema Bethesda para Tireoide (Ali, Cibas 1ª ed., 2010).

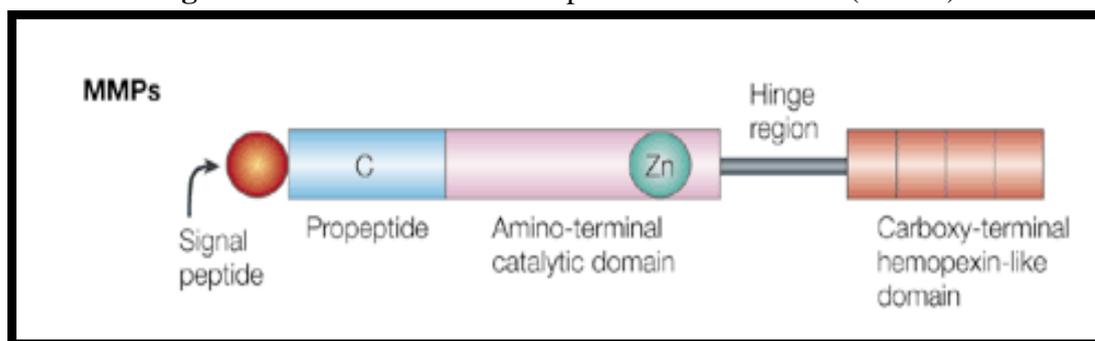
2.4 METALOPROTEINASES DE MATRIZ (MMPs)

Metaloproteinases de matriz (MMPs) são endopeptidases zinco-dependentes envolvidas com processos de degradação e remodelamento da matriz extracelular (MEC) e seus componentes, tais como colágeno, elastina, fibronectina e laminina (Lee, Kim, 2022). Desempenham importantes funções em múltiplos processos fisiológicos e patológicos do organismo. Dentre os fisiológicos, as MMPs atuam em diversos mecanismos, sejam de migração, adesão e proliferação celulares, angiogênese, apoptose, reparo e regeneração tecidual, sejam de desenvolvimento embrionário, resolução trombótica, aprendizado e memória. Quanto aos processos patológicos, as MMPs estão envolvidas principalmente em mecanismos de crescimento, invasão e metástase tumoral, bem como doenças metabólicas,

inflamatórias e cardiovasculares, além de aneurismas e desordens neurodegenerativas (Asgari *et al.*, 2023).

Existem em torno de 23 MMPs no organismo humano, classificadas conforme sequências específicas de aminoácidos e tipos de substrato. Algumas das classes de MMPs incluem gelatinases (MMP-2 e MMP-9), colagenases (MMP-1, 8 e 13), matrilisinas (MMP-7 e 26), estromelinas (MMP-11) e tipo transmembrana (MMP-14, 15, 16, 17, 23, 24 e 25) (Amabebe, Ogidi, Anumba, 2022). A MMP consiste, tradicionalmente, de uma estrutura propeptídica disposta numa sequência de aproximadamente 80 aminoácidos, com dois domínios: um de hemopexina e outro puramente catalítico, além de um peptídeo de ligação de tamanho variável entre ambos (figura 17). A família das metaloproteínas, de modo geral, compartilha de um mesmo padrão estrutural, com algumas variações específicas entre os diversos tipos (Cui, Hu, Khalil, 2017).

Figura 17. Estrutura das metaloproteínases de matriz (MMPs).



Fonte: Adaptado de Yong *et al.* (2001).

As MMPs têm sua atividade regulada por diversos mecanismos fisiológicos, desde expressão gênica (transcrição) e atuação de ativadores ou inibidores endógenos. A regulação da ativação das MMPs inclui a síntese inicial de proMMPs (zimógenos), a partir da remoção do peptídeo sinal de pré-proMMP. A conversão dos zimógenos em enzimas fisiologicamente ativas (com capacidade proteolítica) é o mecanismo fisiológico de ativação das metaloproteínases de matriz (Kessenbrock, Plaks, Werb, 2010). Para controle por transcrição gênica, diversos agentes moduladores, como citocinas, oncogenes e fatores de crescimento, influenciam nos níveis de expressão enzimática das MMPs (Yadav *et al.*, 2014).

Inibidores teciduais de metaloproteínases (TIMPs) são as moléculas responsáveis pela inativação fisiológica das MMPs, equilibrando a atuação remodeladora dessas enzimas (Amabebe, Ogidi, Anumba, 2022). Os TIMPs consistem em uma sequência de 184-194 aminoácidos subdivididos em dois domínios: N-terminal e C-terminal. Cada um dos domínios

é constituído por três pontes dissulfeto bem preservadas, e o domínio N-terminal apresenta atividade inibitória de MMPs. Além dos TIMPs, moléculas de α 2-macroglobulina também atuam como bloqueadores endógenos das MMPs. A α 2-macroglobulina é uma glicoproteína plasmática que inibe a atividade das proteases por meio de mecanismos de aprisionamento dessas enzimas. Durante esse processo, em geral, endocitoses mediadas por receptor, as MMPs permanecem presas dentro da macroglobulina e o complexo proteico é então esvaziado (Nagase, Visse, Murphy, 2006).

As MMPs, em geral, apresentam expressão e atividade aumentadas em diferentes tipos de câncer, associando-se a mau prognóstico, estadiamentos tumorais avançados, processos invasivos e metástases. As MMPs, seja por estímulo de células cancerígenas, seja por ação do estroma circundante, atuam promovendo o remodelamento tecidual da matriz extracelular (MEC), bem como ativando fatores de crescimento que, em conjunto, impulsionam o desenvolvimento de um microambiente tumoral favorável (Kapoor *et al.*, 2016). Apesar de as MMPs apresentarem mecanismos de ação diversos, quanto às dinâmicas fisiopatológicas teciduais, suas funções não se limitam à degradação da MEC, estando envolvidas em neovascularizações e progressão tumoral (Niland, Riscanevo, Eble, 2022). Portanto, sendo as MMPs alvos terapêuticos promissores para o tratamento contra o câncer, bem como prováveis ferramentas diagnósticas para identificação de lesões malignas, entende-se a necessidade de constituir uma compreensão mais completa a respeito de sua expressão nos mais diversos processos patológicos malignos (Kapoor *et al.*, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Revisar o “estado da arte” referente à associação entre lesões nodulares da tireoide, com ênfase em citologias indeterminadas (Bethesda III e IV), achados ultrassonográficos e superexpressão de MMPs.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar artigos científicos cuja temática aborda a citopatologia de tireoide e métodos complementares de diagnóstico das lesões nodulares.

Avaliar a associação entre os achados ultrassonográficos (TI-RADS) e citomorfológicos de lesões nodulares da tireoide, com ênfase para as categorias III e IV, conforme padronizado pelo *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*.

Avaliar a associação entre a superexpressão das MMPs e os achados citomorfológicos de lesões nodulares tireoidianas, conforme categorias estabelecidas pelo *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*.

Avaliar a associação entre os achados ultrassonográficos (TI-RADS) e a superexpressão das MMPs em lesões nodulares tireoidianas, descrevendo a importância de métodos diagnósticos complementares em amostras de PAAF.

4 METODOLOGIA

Segundo proposto por Akobeng (2005), “uma revisão sistemática, diferentemente de uma revisão narrativa, é uma forma de pesquisa que fornece um resumo dos estudos médicos sob uma condição clínica específica, utilizando de métodos para pesquisar, analisar criticamente e sintetizar a literatura publicada de forma sistemática”. Dessa forma, ainda segundo Akobeng (2005), “revisões sistemáticas nos permitem tomar conhecimento de uma gama de achados relevantes publicados em pesquisa, sobre um assunto específico, e não apenas um ou dois resultados”.

Este estudo, portanto, trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura, de caráter qualitativo, ancorada na pesquisa de artigos científicos em bancos de dados nacionais e internacionais, publicados entre os anos de 2017 e 2023. No que se refere à pesquisa, sistematização e avaliação das informações obtidas será aplicada a metodologia proposta por Akobeng (2005), conforme a sequência de tópicos estruturada a seguir:

4.1 DETERMINAÇÃO DO OBJETO DA PESQUISA

A determinação do objeto da pesquisa foi iniciada com a consulta, em bancos de dados específicos, de três temas norteadores: lesões nodulares da tireoide, com classificações citopatológicas baseadas no Sistema Bethesda e ênfase para as categorias III e IV (lesões indeterminadas); achados ultrassonográficos sugestivos de processos patológicos tireoidianos, com correlações a lesões inconclusivas ou malignas; e, por fim, aplicação de testes diagnósticos complementares, desde que avaliadas as expressões moleculares ou imunológicas das MMPs.

A partir da pesquisa inicial constituiu-se a ideia central desta revisão: avaliar a relação entre MMPs e lesões indeterminadas, e se é possível estabelecer associações entre ambas e os achados ecográficos da ultrassonografia. Para isso, foram selecionadas e analisadas publicações científicas que tratassem desta relação, no intuito de revisar de forma crítica e sistemática a associação investigada.

4.2 SELEÇÃO DAS FONTES DE DADOS

Com o propósito de estabelecer um panorama representativo dos estudos selecionados, para consulta inicial e escolha das fontes de dados, foram empregados alguns critérios específicos de seleção, por exemplo: os artigos obrigatoriamente deveriam ter sido publicados entre os anos de 2017 e 2023, seja em idioma inglês ou português, sem restrição quanto à localidade de desenvolvimento do estudo, ou aporte financeiro. Também não houve restrições quanto às revistas nas quais os estudos foram publicados, seus fatores de impacto ou respectivos qualis.

A partir disso foram selecionados bancos de dados específicos, sendo eles: *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *ScienceDirect* e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal (Capes).

4.3 ESCOLHA DAS PALAVRAS-CHAVE DA REVISÃO

As palavras-chave escolhidas para essa revisão sistemática incluem: nódulos da glândula tireoide; ultrassonografia, metaloproteinases de matriz e imuno-histoquímica.

4.4 PESQUISA E ARMAZENAMENTO DOS RESULTADOS

As pesquisas foram realizadas nos bancos de dados previamente informados, e os dados coletados foram armazenados em pastas de sistemas de arquivamento digital. A obtenção dos dados ocorreu entre os meses de outubro e dezembro de 2023, e após organização primária das informações, sistematizou-se o conjunto de dados em planilhas digitais.

Para organização das planilhas, dispuseram-se os dados de cada pesquisa conforme ordenação específica, iniciando-se pelo título do estudo; autoria; revista e ano de publicação (Tabela 2).

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão englobam: artigos científicos publicados entre os anos de 2017 e 2023, escritos em inglês ou português, com enfoque em nódulos tireoidianos

(principalmente as categorias III e IV do Sistema Bethesda) e sua associação a achados ultrassonográficos e/ou superexpressão de MMPs. Quanto aos critérios de exclusão, estão envolvidos: estudos que tenham sido escritos em idiomas diferentes dos predeterminados, ou publicados fora da faixa temporal pré-estabelecida.

Tabela 2. Fichamento Bibliográfico dos artigos selecionados para Revisão Sistemática

Título	Autores	Revista	Ano
Values of ultrasound features and MMP-9 of papillary thyroid carcinoma in predicting cervical lymph node metastases	Zhang, Y. <i>et al.</i>	Nature / Scientific Reports	2017
Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules	Grani, G. <i>et al.</i>	Endocrine	2017
The association between the ultrasonography TIRADS classification system and surgical pathology among indeterminate thyroid nodules	Sahli, Z.T. <i>et al.</i>	Surgery	2019
The association between the ultrasonography TIRADS classification system and surgical pathology among indeterminate thyroid nodules	Sahli, Z.T. <i>et al.</i>	Surgery	2019
. Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis	Liu, X. <i>et al.</i>	Oncology Letters	2019
Role of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Locally Invasive Papillary Thyroid Cancer	Ivković, I., <i>et al.</i>	Biomedicines	2022
Risk stratification of indeterminate thyroid nodules using ultrasound and machine learning algorithms	Gild, M.L. <i>et al.</i>	Clinical Endocrinology	2022
Relationship between Trace Elements and Matrix Metalloproteinases 2 and 9 and their Tissue Inhibitors in Medullary Thyroid Carcinoma	Vázquez-Lorente, H. <i>et al.</i>	Biological Trace Element Research	2023
Potentially important markers in thyroid neoplasia: Claudin-1 and MMP-7	Sayar, I.; Gurbuzel, M.	Nigerian Journal of Clinical Practice	2023
Elevated Plasma Levels of MT4-MMP and MT6-MMP; A New Observation in Patients with Thyroid Nodules	Shirazkeytabar, K. <i>et al.</i>	Archives of Iranian Medicine	2023

Fonte: o autor (2024).

4.6 SELEÇÃO DOS DADOS DOS ARTIGOS

Foi realizado o fichamento bibliográfico dos artigos selecionados, extraíndo-se o título do estudo, autoria, periódico no qual foi publicado e os argumentos referentes ao objeto de estudo (revisão). A partir da determinação desses dados e organização em planilhas, foi feita a análise dos artigos e consequente interpretação de seus resultados.

4.7 ANÁLISE DOS ARTIGOS

Com o propósito de analisar os artigos, investigou-se cada um em busca de informações referentes ao objetivo central desta revisão. Dentre os objetos de interesse, destacam-se passagens relacionadas às lesões nodulares da tireoide (com ênfase para as

categorias III e IV do Sistema Bethesda), características ultrassonográficas e expressão das metaloproteinases de matriz. A partir da triagem inicial, identificaram-se as associações entre os objetos de interesse para, dessa forma, constituir a sistematização e interpretação desejada nesta revisão.

4.8 SISTEMATIZAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Ao final, todas as informações obtidas foram analisadas, sistematizadas, interpretadas e adicionadas à revisão. A partir disso, os dados dos estudos foram comparados no intuito de encontrar possíveis correlações, e dessa forma possibilitar a constituição de respostas mais completas e representativas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para organização dos conteúdos discutidos, foram desenvolvidos tópicos referentes à cada objetivo desta revisão, no intuito de estabelecer associações mais completas a respeito das temáticas abordadas. Dessa maneira, subdividiram-se as sínteses em: associação entre lesões nodulares (benignas ou malignas, por avaliação histopatológica) e expressão de metaloproteinases de matriz; correlação entre as lesões nodulares (com ênfase em lesões indeterminadas, categorias III e IV do Sistema Bethesda, por avaliação citopatológica) e achados ultrassonográficos; associação entre o exame ultrassonográfico e expressão de MMPs. Então, debateu-se sobre o objetivo central desta revisão: a associação entre lesões nodulares da tireoide, achados da ultrassonografia e a expressão de metaloproteinases de matriz.

5.1 LESÕES NODULARES DA TIREOIDE E MMPs

O primeiro artigo, estudo realizado por Ivković e colaboradores (2022), buscou avaliar os níveis de MMP-1, -2 e -9, bem como TIMP-1 e -2 em amostras histológicas de carcinoma papilífero invasivo e não invasivo de tireoide, sugerindo a possibilidade de associação entre a superexpressão desses biomarcadores e o desenvolvimento do CPT. Inicialmente, o artigo aborda conceitos gerais sobre as MMPs e os TIMPS, desde funções fisiológicas, estrutura e classificação à atuação em processos patológicos malignos (invasão, progressão tumoral e metástases) em diversos órgãos, incluindo a tireoide. A partir disso, avalia a expressão imunohistoquímica dessas enzimas e identifica consideráveis aumentos em CPTs invasivos, quando comparados a não invasivos.

Ao se analisar o comportamento da MMP-1, para ambos os CPT (invasivo e não invasivo), constata-se sua acentuada expressão em células de tumores invasivos, fortalecendo a hipótese de associação direta desta enzima com a progressão tumoral do CPT. Contribuem para este entendimento os resultados de pesquisas anteriores citadas pelos autores, cujas conclusões correlacionaram a elevação da MMP-1 a características de agressividade, desdiferenciação celular e metástase para linfonodos cervicais. Quanto à avaliação imunohistoquímica de MMP-2 não foram identificadas diferenças significativas de expressão quando comparados os grupos invasivo e não invasivo de CPT, o que, segundo os autores, resulta de diferenças metodológicas para com outros estudos e seus objetivos, centrados

principalmente na distinção entre lesões tireoidianas benignas e malignas. Dessa forma, a MMP-2 parece estar associada ao desenvolvimento do CPT, independentemente de seu potencial metastático.

Analisando-se a expressão da MMP-9, apesar da elevada expressão em CPT, não foram observadas correlações significativas entre sua detecção e as formas invasivas e não invasivas de CPT. Discordante de outros estudos citados pelos autores, que relataram superexpressão de MMP-9 em CPT quando comparada a lesões tireoidianas benignas e notável aumento de sua atividade em invasões capsulares e extratireoidianas, infiltração neoplásica metástases e estágios metastáticos avançados. Ainda assim, MMP-9 está provavelmente associada à progressão tumoral em CPT, servindo como importante marcador de prognóstico. TIMP-1 apresentou-se elevado em células tumorais e significativamente elevado em tecidos não tumorais adjacentes a áreas de CPT invasivo, quando comparado ao não invasivo. Já para TIMP-2 não foram identificadas diferenças significativas entre ambos os grupos de CPT, apesar de sua alta expressão em CPT invasivo.

Quando correlacionadas as expressões de todas as enzimas avaliadas, percebe-se interação considerável entre MMP-2 e TIMP-2 em CPT não invasivo, enquanto para o invasivo constatou-se significativa correspondência entre MMP-9 e TIMP-2. Segundo os autores, as correlações descritas podem ser compreendidas, muito provavelmente, pelo fato de TIMP-2 ser a enzima responsável pela regulação e controle inibitório das metaloproteinases de matriz 2 e 9. Dessa forma, Ivković *et al.* (2022), concluem o estudo afirmando que a elevada expressão tumoral de MMP-1 e TIMP-1 serve como ferramenta preditiva de invasão em CPT, enquanto MMP-9 e TIMP-2 podem se destacar como importantes marcadores prognósticos de CPT.

Na pesquisa desenvolvida por Liu e colaboradores (2019), buscou-se compreender a associação entre a expressão imunohistoquímica de MMP-9 e características clínico-patológicas de CPT, bem como atuação da enzima como biomarcador de diagnóstico ou prognóstico em CPT. A partir disso, foi demonstrado que a expressão IHQ de MMP-9 era consideravelmente maior em CPT que em lesões nodulares benignas, destacando-se em metástases avançadas e apresentando boa sensibilidade e especificidade para diagnóstico e prognóstico da lesão maligna. Segundo os autores, o fato de as MMPs serem secretadas em forma inativa e, posteriormente, ativadas por enzimas extracelulares, guarda relação direta com processos carcinogênicos. Além disso, a presença de vascularização é importante para os contínuos crescimento e progressão tumorais. Assim, atuando a MMP-9 em angiogênese,

tem-se a persistência do desenvolvimento tumoral e liberação de fatores de crescimento, como VEGF, o que explica a associação da expressão IHQ da MMP-9 e tumores de dimensões alargadas.

Ainda conforme discutido pelos pesquisadores, o rompimento da membrana basal é um processo fundamental para a invasão da lesão sobre os tecidos adjacentes, bem como para estabelecer metástases. Nesse cenário, a MMP-9 atua degradando o colágeno tipo IV, principal componente da membrana basal, e ao promover a angiogênese, acaba consolidando a constituição de um microambiente tumoral favorável à invasividade da neoplasia maligna. Dessa maneira, a MMP-9 pode ser aplicada como marcador biológico de agressividade tumoral em CPT e, de forma mais ampla, considerada fator de risco independente para a condição do processo maligno.

Apesar dos resultados, a pesquisa apresenta numerosas limitações. De acordo com Liu *et al.* (2019), trata-se de um estudo de coorte, unicêntrico, com um pequeno quantitativo de amostras e tempo relativamente curto para estabelecimento de prognósticos com base nos achados da MMP-9. Além disso, se valeu apenas de um método (IHQ) nas análises de expressão proteica, e por isso necessita de testes de validação completos e esclarecedores. Ainda assim, foi possível concluir que a expressão imunohistoquímica de MMP-9 esteve significativamente elevada em CPT, com associação a estágios tumorais avançados e metástases linfonodais, bem como possibilidade de utilização dessa enzima como biomarcador de diagnóstico e talvez prognóstico em CPT.

A pesquisa desenvolvida por Vázquez-Lorente e colaboradores (2022) buscou comparar a presença de elementos-traço (Cobre (Cu), Zinco (Zn), Ferro (Fe) e Manganês (Mn)) à expressão de MMPs em carcinomas medulares da tireoide (CMT). Segundo os autores, apesar da detecção de intensa expressão IHQ de TIMP-1 e TIMP-2 em CMT, o estudo não identificou distinções quanto ao tipo de CMT, tanto para MMPs quanto para TIMPs. Quanto aos elementos-traço, todos se apresentaram em níveis reduzidos, exceto o cobre, enquanto o zinco parece ser o único a interagir com a expressão das metaloproteinases de matriz.

De modo geral, MMP-2 e MMP-9 apresentaram de baixa a moderada intensidade de marcação por imunohistoquímica, enquanto TIMP-1 e TIMP-2 destacaram-se pela acentuada expressão em CMT. É importante destacar que, em processos de desenvolvimento e progressão tumoral, os TIMPs atuam como inibidores de atuação das MMPs e, portanto, de angiogênese, crescimento tumoral, invasão e metástase. Correlacionando a expressão dessas

enzimas com os elementos-traço, percebeu-se que apenas o zinco apresentou potencial de direta associação para com os TIMPs, e comportamento inverso à expressão das metaloproteinases de matriz.

Algumas das limitações citadas por Vázquez-Lorente *et al.* (2022) incluem um pequeno quantitativo de amostras para análise e a impossibilidade de constituir propostas de causalidade para as correlações entre elementos-traço e enzimas biomarcadoras (MMPs e TIMPs). Dessa forma, os autores concluíram que o CMT está associado a uma redução nos níveis dos elementos-traço, enquanto o zinco se destaca por estabelecer correlações com as MMPs, servindo junto às enzimas como eventual biomarcador de carcinoma medular de tireoide.

O estudo elaborado por Sayar e Gurbüzel (2023) propôs a investigação da expressão de Claudina-1 e MMP-7 em tecidos tireoidianos saudáveis e neoplasias da tireoide. Inicialmente observou-se, após a obtenção dos resultados imuno-histoquímicos, que a MMP-7 poderia estar relacionada a lesões benignas, como adenomas foliculares, e malignas, a exemplo dos carcinomas papilífero e medular, servindo como ferramenta de diagnóstico diferencial para carcinoma folicular, medular e papilífero de tireoide. Processos carcinogênicos invasivos envolvem tipicamente rupturas de matriz extracelular e membrana basal, como eventos de progressão tumoral contínua.

Estudos anteriores, referenciados pelos autores, discorrem sobre a MMP-7 sugerindo sua intensa expressão em células cancerígenas, indicando aparente atividade em patogenias carcinogênicas de potencial extracapsular. Dessa forma, a MMP-7 seria componente ativo do processo de constituição de neoplasias malignas da tireoide. Entretanto, discordante dessas pesquisas, o estudo de Sayar e Gurbüzel (2023) estabelece que a relação da MMP-7 com as patologias tireoidianas se dá pela reduzida expressão desta enzima nessas doenças, sejam benignas, a exemplo do adenoma folicular, ou malignas, como os carcinomas papilífero e medular. Em tecidos saudáveis a MMP-7 se expressa mais intensamente, o que sugere maior probabilidade de progressão tumoral em condições nas quais a MMP-7 está reduzida.

Apesar disso, também foi identificado um padrão de marcação mais expressivo em carcinomas foliculares da tireoide, quando em paralelo às neoplasias papilífera e medular, o que torna a MMP-7 um potencial marcador de diagnóstico diferencial entre os carcinomas, principalmente se houver sobreposição de critérios citomorfológicos entre eles. Portanto, como conclusão, os autores destacam a relevância da MMP-7, a partir de sua expressão em

tecidos tireoidianos saudáveis e neoplásicos, como biomarcador IHQ de diagnóstico diferencial entre adenomas foliculares e neoplasias malignas da tireoide.

O estudo de Khadijeh Shirazkeytabar e colaboradores (2023) teve o objetivo de determinar os níveis circulantes de MT4-MMP (MMP-17) e MT6-MMP (MMP-25) em pacientes com nódulos na tireoide, baseando-se nos papéis fundamentais dessas enzimas em processos carcinogênicos diversos. Inicialmente, os pesquisadores discorrem sobre as MMPs, com ênfase nas MT-MMPs e suas estruturas, capacidade proteolítica e participação em tumorigênese e progressão tumoral. Nesse cenário, investigou-se a atuação dessas enzimas em CPT, bócio multinodular e tecidos tireoidianos saudáveis.

A princípio, foi identificado que os níveis plasmáticos de MT4-MMP e MT6-MMP estavam consideravelmente elevados em CPT e bócio multinodular, sugerindo que a suprarregulação dessas enzimas resultaria nesse aumento e contribuiria para a patogênese de ambas as lesões tireoidianas. Em seguida, foi considerada a importância dessas MMPs como possíveis biomarcadores diagnósticos de CPT, com base em resultados de pesquisas anteriores, cujas metodologias envolveram a determinação da expressão de MT4-MMP e MT6-MMP via IHQ ou transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

Posteriormente, foi analisada a associação entre as concentrações plasmáticas de MT4-MMP e MT6-MMP e características epidemiológicas ou clínico-patológicas das doenças tireoidianas, mas não foram identificadas correlações significativas. Em contraste, quando comparadas a pesquisas que testaram IHQ para avaliação da expressão dessas enzimas, foi identificada associação, levando à necessidade de uma melhor compreensão a respeito do microambiente tumoral e processos carcinogênicos de migração, invasão e metástase. Quando avaliada a correlação entre ambas as metaloproteinases de matriz, MT4-MMP e MT6-MMP, detectou-se uma forte associação entre seus níveis, sugerindo que a atuação de uma enzima poderia influenciar no comportamento da outra. Apesar disso, quando investigada a possibilidade de interação entre ambas por meio da base de dados STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*), não foram identificadas correlações diretas entre MT4-MMP e MT6-MMP.

Como conclusão, Shirazkeytabar *et al.* (2023) propõem que os elevados níveis plasmáticos dessas MMPs em CPT estão provavelmente associados à tumorigênese e progressão tumoral. Contudo, não podem ser consideradas marcadores de diagnóstico quando dosadas no sangue, tampouco estão aptas a distinguir benignidade de malignidade nesses

casos, embora novos estudos envolvendo lesões nodulares indeterminadas da tireoide estejam sendo desenvolvidos.

5.2 LESÕES NODULARES DA TIREOIDE E ULTRASSONOGRRAFIA

Em estudo desenvolvido por Grani e colaboradores (2017), buscou-se estabelecer a reprodutibilidade e acurácia dos sistemas de classificação ultrassonográfica para lesões indeterminadas da tireoide (Bethesda III e IV). Para isso, foram analisados nódulos já removidos cirurgicamente, cuja classificação citopatológica tenha indicado lesão de caráter indeterminado. Primeiramente, investigaram-se as ultrassonografias correspondentes, com a classificação das lesões nodulares seguindo as diretrizes recomendadas pelo TI-RADS ou ATA (*American Thyroid Association*). Em seguida, as lâminas citológicas foram reavaliadas e o diagnóstico de benignidade ou malignidade foi confirmado histologicamente.

Levando-se em consideração a conduta clínica para lesões nodulares de significado citológico indeterminado, que pode envolver repetição da punção, lobectomias ou avaliações moleculares complementares, os autores buscaram aplicar estratégias diferentes para manejo dos nódulos. No caso deste estudo, sistemas padronizados de classificação ultrassonográfica foram testados como possíveis ferramentas de auxílio diagnóstico. A partir dos resultados alcançados, observou-se que esses sistemas podem ser úteis na avaliação de nódulos indeterminados da tireoide que requeiram excisão total ou parcial da glândula.

Analisando-se o desempenho de ambos os sistemas de ultrassonografia, identificou-se uma taxa de confiança bastante elevada para exclusão de malignidade, semelhante à Bethesda II (benigno) da avaliação citopatológica. A partir disso, sugeriu-se que cirurgias desnecessárias podem ser evitadas se os nódulos não apresentarem nenhuma das características típicas da categoria TI-RADS 3 (TR3), sendo considerados de “muito baixa suspeição” pelos critérios preconizados pela ATA. Contudo, a presença de consideráveis variações interobservador são de elevada frequência na avaliação ultrassonográfica, principalmente para o sistema da ATA, tradicionalmente mais complexo e aparentemente menos reprodutível.

Em contraste com as variações características dos sistemas de classificação ultrassonográfica, as classificações citopatológicas apresentam maior reprodutibilidade, muito em razão da existência de atlas e padronizações bem definidas e aceitas pelos citopatologistas. Além disso, a depender do tipo de lesão tireoidiana, características suspeitas identificadas por

TI-RADS ou ATA podem não se manifestar quando da avaliação citomorfológica. De modo geral, ambos os sistemas se destacam pelo alto potencial de influência sobre o manejo clínico das lesões nodulares.

No caso de nódulos indeterminados, a insuficiência de critérios citomorfológicos conclusivos para confirmação da natureza benigna ou maligna da lesão, torna a ultrassonografia importante ferramenta de reavaliação das lesões, com vistas a reestimativas de risco que podem evitar a realização de procedimentos cirúrgicos invasivos. Como conclusão, Grani *et al.*, (2017) sugerem a inclusão de novos objetivos para o desenvolvimento de estudos subsequentes, tais como: a utilização das escalas TI-RADS e ATA na avaliação de carcinomas foliculares e a análise do risco de malignidade associado às categorias ultrassonográfica e citopatológica isoladamente.

A pesquisa de Sahli e colaboradores (2019) propôs a determinação do valor diagnóstico do sistema TI-RADS para lesões nodulares de citologia indeterminada. Para isso, foi necessário reavaliar amostras classificadas previamente como categorias Bethesda III e IV, obtidas a partir da PAAF. As características ultrassonográficas da maioria das lesões descreviam a presença de nódulos majoritariamente sólidos, hipoeoicos, mais largos que altos e sem focos ecogênicos. A classificação TI-RADS reportou, em geral, predomínio de TR4 (moderadamente suspeitos) e TR3 (levemente suspeitos). TR2 (não suspeitos) e TR5 (altamente suspeitos) representaram a minoria dos nódulos, enquanto a categoria TR1 não foi reportada.

A avaliação histopatológica (pós-cirúrgica) das lesões nodulares, anteriormente classificadas como suspeitas por ultrassonografia (TR3 e TR4) e indeterminadas pela citopatologia (Bethesda III e IV), identificou predomínio considerável de processos benignos (77,4%), tais como adenomas foliculares, nódulos hiperplásicos e adenomatosos. Já neoplasias malignas incluíam principalmente carcinomas papilífero e folicular. Considerando a aplicação dos critérios TI-RADS, constatou-se que, quando utilizado isoladamente, apresentava falhas no reconhecimento diagnóstico de lesões tireoidianas, principalmente malignas, não evitando a ressecção da glândula

De forma geral, os autores afirmam que se tratando de lesões indeterminadas, a classificação TI-RADS não é confiável para manejo dos nódulos. Discordantes desta concepção, outros estudos identificaram elevados valores preditivos negativos para TR4 e TR5, sugerindo eficiência na exclusão da possibilidade de malignidade das lesões. Quando se associou o TI-RADS aos critérios de classificação do Sistema Bethesda, foram detectadas

elevadas taxas de concordância diagnóstica. Nesse processo, achados ecográficos suspeitos são úteis para predizer risco de malignidade em Bethesda III. Quando de avaliação histopatológica, a diferença de valor diagnóstico para a classificação TI-RADS pode estar associada à adição de novos parâmetros de avaliação das lesões.

Ainda conforme Sahli *et al.*, (2019), o estudo apresentou diversas limitações, como o fato de ser unicêntrico e o reduzido quantitativo de amostras. Em razão disso, a proposta de associar a classificação TI-RADS à avaliação citopatológica de nódulos indeterminados não pôde ser determinada com acurácia. Como conclusão, os pesquisadores afirmaram que o TI-RADS não é um sistema confiável para avaliação de risco de malignidade quando analisadas lesões indeterminadas da tireoide (Bethesda III e IV). Dessa forma, em razão das baixas especificidade, para identificação de lesões benignas, e sensibilidade, para presunção de lesões malignas, a utilização do TI-RADS não traz benefícios clínicos significativos quando da avaliação de nódulos indeterminados.

Em estudo desenvolvido por Gild e colaboradores (2021) descreveu-se a dificuldade de se identificar lesões tireoidianas indeterminadas de outra forma além do diagnóstico pós-cirúrgico. Nesse cenário, a aplicação de estratégias complementares, tais como testes moleculares, algoritmos de *machine learning* e classificação TI-RADS pode servir para prevenir cirurgias desnecessárias e estabelecer valores preditivos mais acurados. Inicialmente, foram avaliados nódulos indeterminados (Bethesda III), dos quais apenas alguns tiveram os exames de imagem disponíveis para revisão. Dentre estes, houve predomínio absoluto de lesões benignas em avaliação histopatológica final. Quanto aos processos malignos, ampla maioria correspondia aos carcinomas papilífero e folicular. Os resultados do TI-RADS apresentaram predomínio da classificação TR4 (moderadamente suspeitos) e TR3 (levemente suspeitos). Categorizações TR5 (altamente suspeitos) e TR2 (não suspeitos) foram minoria, enquanto TR1 (benigno) não foi relatado.

A partir dessas avaliações iniciais, os autores discorrem sobre a eventual possibilidade de a classificação TI-RADS otimizar a estratificação de risco para lesões indeterminadas da tireoide. A aplicação desse sistema de classificação para diferenciação entre lesões benignas e malignas demonstrou ser estatisticamente significativa, com determinação de elevados valores preditivos negativos a depender dos grupos pesquisados. Nesse cenário, a aplicação de testes moleculares complementares, apesar de custosos e dispendiosos, pode contribuir para uma estimativa mais representativa do risco de malignidade das lesões nodulares tireoidianas. A associação entre a avaliação TI-RADS e o teste molecular aplicado, para nódulos

indeterminados, pode reavaliar a necessidade de realização de cirurgias de remoção parcial ou total da glândula.

Como conclusão, Gild *et al.* (2021) discorrem sobre o uso de testes moleculares e sistemas de avaliação por imagem na classificação de lesões indeterminadas da tireoide, e como o aprimoramento dessas metodologias pode diminuir custos e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes. Assim, seria possível minimizar intervenções cirúrgicas quando de patologias benignas e predizer malignidade quando de lesões inconclusivas.

5.3 ULTRASSONOGRAFIA E MMPs

Em estudo desenvolvido por Zhang e colaboradores (2017), buscou-se investigar a associação de critérios diagnósticos do exame ultrassonográfico e a expressão da MMP-9 em CPT, no intuito de predizer o potencial metastático dessa neoplasia maligna. Inicialmente, os autores relatam que a ultrassonografia é a principal ferramenta diagnóstica pré-operatória do CPT, destacando que o diâmetro total de um tumor está intrinsecamente relacionado ao risco de metástases para linfonodos cervicais. Concordante com estudo anterior, que correlacionou CPTs de comportamentos mais agressivos a características ecográficas específicas (hipoecogenicidade, formato mais alto que largo e presença de microcalcificações), foi identificado que achados como formato irregular, margens mal definidas, ecogenicidade heterogênea e extensão extracapsular (ECE) eram mais comuns em CPTs com metástase em linfonodos cervicais.

Nesse sentido, em virtude das limitações da ultrassonografia tradicional na investigação pré-operatória, recomenda-se a aplicação de novas ferramentas com maior capacidade de detecção de ECE, a exemplo do Ultrassom com Contraste (CEUS). Segundo os autores, a avaliação pelo CEUS apresentou maior capacidade de detecção de ECE que a ultrassonografia tradicional, com diferenças significativas entre CPTs com e sem metástases para linfonodos cervicais. Para além dos exames ultrassonográficos, também foi analisada a expressão imuno-histoquímica da MMP-9, cuja intensidade foi superior em pacientes com CPT acompanhado de metástases linfonodais cervicais.

Apesar das limitações do estudo de Zhang *et al.* (2017), que incluem, por exemplo, reduzido quantitativo de amostras analisadas, foi possível concluir que tumores largos, de margens mal definidas e com ECE, detectados por ultrassonografia tradicional e CEUS em avaliações pré-operatórias, estão diretamente associados à CPT e metástases linfonodais. Da

mesma forma, a acentuada expressão de MMP-9 também se destaca como importante biomarcador de carcinoma papilífero de tireoide. Assim, a associação entre ultrassonografia convencional, CEUS e expressão IHQ de MMP-9 pode ser aplicada como ferramenta diagnóstica pré-operatória de CPT, com capacidade de predizer o risco de desenvolvimento de potenciais metástases linfonodais.

5.4 LESÕES NODULARES, ULTRASSONOGRAFIA E MMPs

Tratando-se da associação entre as lesões nodulares da tireoide (sejam benignas ou malignas), achados do exame ultrassonográfico e padrão de expressão das metaloproteinases de matriz, nesses casos, Grani *et al.* (2017) concluem que a avaliação dos nódulos, classificados com base em análises ecográficas, citopatológicas e moleculares combinadas oferece um considerável potencial diagnóstico aos diversos processos patológicos da glândula tireoide.

6 CONCLUSÃO

Levando-se em consideração os objetivos propostos e os artigos selecionados, conclui-se que o desenvolvimento de estudos a respeito da proposta abordada é bastante escasso. De maneira geral, ao longo do processo de pesquisa e seleção dos artigos científicos, observou-se que muitas publicações discorriam sobre a correlação entre as lesões nodulares e a expressão de MMPs, lesões nodulares e ultrassonografia, ou ainda, a expressão das MMPs e os achados do ultrassom, sem que houvesse o intuito de associar as três temáticas numa análise única e conjunta.

Dessa forma, quando considerados os resultados das sínteses, é possível afirmar que houve correspondência positiva entre as lesões nodulares da tireoide e a expressão das MMPs, seja com o propósito de diferenciar processos benignos de malignos, seja com o intuito de potencializar o desenvolvimento de novos marcadores diagnósticos e prognósticos para as lesões tireoidianas. Do mesmo modo, quando avaliada a relação entre os achados ecográficos e as lesões nodulares, principalmente aquelas classificadas como indeterminadas por avaliação citopatológica (Bethesda III e IV), houve positividade de associação. Nesses casos, destaca-se a importância do exame ultrassonográfico na reavaliação de lesões inconclusivas, com vistas à reestimar riscos de malignidade e reduzir cirurgias de excisão parcial ou total da glândula. Por fim, quando se associou a ultrassonografia à expressão das MMPs, houve correlação positiva, com ambas, conjuntamente, possibilitando maior acurácia diagnóstica e preditiva.

Outro ponto relevante a se destacar é a carência de estudos que busquem não apenas associar as temáticas pesquisadas, mas também proceder testes de expressão das MMPs com amostras provenientes de PAAF. A ampla maioria das publicações, ao tratar da análise *in situ* das metaloproteinases de matriz em patologias tireoidianas, desempenham a IHQ em amostras histológicas de glândulas já removidas cirurgicamente. Dessa forma, estuda-se o potencial preditivo e eventualmente terapêutico das MMPs em lesões cujo diagnóstico tenha sido previamente confirmado por avaliação histopatológica, não havendo correlação com o laudo citopatológico. Com isso, a possibilidade de se utilizar a expressão das MMPs como ferramenta diagnóstica complementar às classificações ultrassonográfica e citológica fica limitada, com a perspectiva de evitar a realização de procedimentos cirúrgicos desnecessários, permanecendo restrita.

Portanto, com base nas conclusões apresentadas, recomenda-se o desenvolvimento de novos estudos cujo objetivo central perpassa pela investigação da associação entre as lesões nodulares tireoidianas, os achados ultrassonográficos e a expressão das MMPs. Da mesma forma, a elaboração de pesquisas que avaliem os nódulos tireoidianos, inicialmente por ultrassonografia e análise citológica a partir de amostra de PAAF, e posteriormente por métodos complementares como a imunocitoquímica (ICQ) ou imunohistoquímica (IHQ), poderia aprimorar a acurácia diagnóstica das lesões da tireoide. Assim, seria possível aplicar biomarcadores diagnósticos e prognósticos mais eficientes na identificação e diferenciação da natureza dessas doenças (benignas ou malignas), bem como reduzir custos e garantir maior qualidade de vida para o paciente, ao tornar desnecessária a ressecção cirúrgica da tireoide em cenários de lesões indeterminadas.

REFERÊNCIAS

- AKOBENG, A.K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Arch Dis Child**, Manchester, v. 90, n. 8, p. 845-848, Aug. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1136%2Fadc.2004.058230>. Acesso em: 5 dez. 2023.
- ALEXANDER, L.F. *et al.* Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. **Radiol Clin North Am**, Jacksonville, v. 58, n. 6, p. 1041-1057, Nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.003>. Acesso em: 5 dez. 2023.
- ALEXANDER, E.K.; CIBAS, E.S. Diagnosis of thyroid nodules. **Lancet Diabetes Endocrinol**. v. 10, n. 7, p. 533-539, Jul. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00101-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00101-2). Acesso em: 10 dez. 2023.
- ALI, S.Z. Thyroid Cytopathology: Bethesda and Beyond. **Acta Cytol**. v. 55, n. 1, p. 4-12, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000322365>. Acesso em: 10 dez. 2023.
- ALI, S.Z. *et al.* The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Thyroid**. v. 33, n. 9, p. 1039-1044, 2023. Disponível em: <http://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>. Acesso em: 20 dez. 2023.
- ALI, S.Z.; CIBAS, E.S. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes**. 1ª ed. Springer. 2010. p. 327.
- ALI, S.Z.; VanderLaan, P.A. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes**. 3ª ed. Springer. 2023. p. 300.
- AMABEBE, E.; OGIDI, H.; ANUMBA, D.O. Matrix metalloproteinase-induced cervical extracellular matrix remodelling in pregnancy and cervical cancer. **Reprod Fertil**. v. 3, n. 3, p. 177-191, Aug. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/RAF-22-0015>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- ASGARI, R. *et al.* CD147 and MMPs as key factors in physiological and pathological processes. **Biomed Pharmacother**. v. 157: 113983, Jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113983>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- BEYNON, M.E.; PINNERI, K. An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. **Academic forensic pathology**. v. 6, n. 2, p. 217-236, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.23907/2016.024>. Acesso em: 15 dez. 2023.
- CHAKER, L. *et al.* Hypothyroidism. **Lancet**. (London, England). v. 390: 10101, p. 1550-1562, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30703-1). Acesso em: 15 dez. 2023.
- KAPOOR, C. *et al.* Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs). **Journal of cancer research and therapeutics**. v. 12, n. 1, p. 28-35, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.157337>. Acesso em: 20 dez. 2023.

CRESCENZI, A; Baloch Z. Immunohistochemistry in the pathologic diagnosis and management of thyroid neoplasms. **Front Endocrinol.** v. 14, n. 1198099, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2023.1198099>. Acesso em: 25 nov. 2023.

CUI, N. *et al.* Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. **Progress in molecular biology and translational science.** v. 147, p. 1-73, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>. Acesso em: 25 nov. 2023.

DEAN, D.S, and GHARIB, H. Epidemiology of thyroid nodules. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism.** v. 22, n. 6, p. 901-11, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.019>. Acesso em: 5 dez. 2023.

DE LEO, S. *et al.* Hyperthyroidism. **Lancet (London, England).** v. 388: 10047, p. 906-918, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00278-6). Acesso em: 5 dez. 2023.

DETWEILER, K.; ELFENBEIN, D.M.; MAYERS, D. Evaluation of Thyroid Nodules. **Surg Clin North Am,** Irvine, v. 99, n. 4, p. 571-586, Aug. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.001>. Acesso em: 5 dez. 2023.

ESCALANTE, D.A.; ANDERSON, K.G. Workup and Management of Thyroid Nodules. **The Surgical clinics of North America.** v. 102, n. 2, p. 285-307, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.12.006>. Acesso em: 10 dez. 2023.

GILD, M.L. *et al.* Risk stratification of indeterminate thyroid nodules using ultrasound and machine learning algorithms. **Clinical endocrinology.** v. 96, n. 4, p. 646-652, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.14612>. Acesso em: 15 dez. 2023.

GRANI, G. *et al.* Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. **Endocrine.** v. 57, n. 2, p. 256-261, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1148-6>. Acesso em: 12 dez. 2023.

GRANI, G. *et al.* Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. **The Journal of clinical endocrinology and metabolismo.** v. 105, n. 9, p. 2869–2883, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa322>. Acesso em: 19 nov. 2023.

HORVATH, E. *et al.* An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,** v. 90, n. 5, p. 1748–1751, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>. Acesso em: 15 nov. 2023.

HAUGEN, B.R. *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.** v. 26, n. 1, p. 1-133, Jan 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089%2Fthy.2015.0020>. Acesso em: 11 dez. 2023.

IVKOVIĆ, I., *et al.* Role of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Locally Invasive Papillary Thyroid Cancer. **Biomedicines.** Dec 8; 10(12): 3178, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123178>. Acesso em: 12 dez. 2023.

KESSENBROCK, K. *et al.* Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. **Cell**. v. 141, n. 1, p. 52-67, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.015>. Acesso em: 12 dez. 2023.

KIM, J.H. *et al.* Ultrasonographic Echogenicity and Histopathologic Correlation of Thyroid Nodules in Core Needle Biopsy Specimens. **Korean Journal of Radiology**. v. 19, n. 4, p. 673-681, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.673>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KOBALY, K.; KIM, C.S.; MANDEL, S.J. Contemporary Management of Thyroid Nodules. **Annu Rev Med**, Filadélfia, v. 73, p. 517-528, Jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-015032>. Acesso em: 5 dez. 2023.

KRAIEM, Z., KOREM, S. Matrix metalloproteinases and the thyroid. **Thyroid**. v. 10, n. 12, p. 1061-9, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.1061>. Acesso em: 5 dez. 2023.

LEE, H.S.; KIM, W.J. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. **International journal of molecular sciences**. v. 23, n. 18:10546, Sep. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms231810546>. Acesso em: 5 dez. 2023.

LIU, X *et al.* Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. **Oncol Lett**. v. 17, n. 2, p.2308-2316, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3892%2Fol.2018.9850>. Acesso em: 5 dez. 2023.

LOEVNER, L.A. Imaging of the thyroid gland. **Seminars in ultrasound, CT, and MR**. v. 17, n. 6, p. 539-62, 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0887-2171\(96\)90003-7](https://doi.org/10.1016/s0887-2171(96)90003-7). Acesso em: 11 dez. 2023.

NACHIAPPAN, A.C. *et al.* The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, Houston, v. 34, n. 2, p. 276-293, Mar./Abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.342135067>. Acesso em: 5 dez. 2023.

NAGASE, H. *et al.* Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular research**. v. 69, n. 3, p. 562-73, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NILAND, S.; RISCANEVO, A.X.; EBLE, J.A. Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. **Int. J. Mol. Sci**. v. 23, n. 1: 146, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>. Acesso em: 5 dez. 2023.

NILSSON, M.; FAGMAN, H. Development of the thyroid gland. **Development**, Göteborg, v. 144, n. 12, p. 2123-2140, Jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/dev.145615>. Acesso em: 5 dez. 2023.

PATEL, J. *et al.* Molecular diagnostics in the evaluation of thyroid nodules: Current use and prospective opportunities. **Frontiers in endocrinology**. v. 14: 1101410, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1101410>. Acesso em: 10 dez. 2023.

PIRES A.T., Mustafá A.M.M., Magalhães M.O.G. The 2017 ACR TI-RADS: pictorial essay. **Radiol Bras.** v. 55, n.1, p. 47-53, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590%2F0100-3984.2020.0141>. Acesso em: 4 dez. 2023.

POPOVENIUC, G.; JONKLAAS, J. Thyroid nodules. **The Medical clinics of North America.** v. 96, n. 2, p. 329-49, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.002>. Acesso em: 05 dez. 2023.

PUSZTASZERI, M. *et al.* The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. **Acta cytologica.** v. 60, n. 5, p. 399-405, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000451020>. Acesso em: 15 dez. 2023.

RAGO, T.; VITTI, P. Risk Stratification of Thyroid Nodules: From Ultrasound Features to TIRADS. **Cancers.** v. 14, n. 3: 717, Jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14030717>. Acesso em: 18 nov. 2023.

ROSÁRIO, P.W. *et al.* Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Belo Horizonte, v. 57, n. 4, p. 240-264, Jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400002>. Acesso em: 5 dez. 2023.

ROSSI, E.D. *et al.* Pitfalls in Thyroid Cytopathology. **Surgical pathology clinics.** v. 12, n. 4, p. 865-881, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.001>. Acesso em: 10 dez. 2023.

ROUSSET, B. *et al.* Chapter 2: Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. **Endotext.** 2015.

SAHLI, Z.T. *et al.* The association between the ultrasonography TIRADS classification system and surgical pathology among indeterminate thyroid nodules. **Surgery.** v. 165, n. 1, p. 69-74, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.094>. Acesso em: 24 nov. 2023.

SAYAR, I., GURBUZEL, M. Potentially important markers in thyroid neoplasia: Claudin-1 and MMP-7. **Niger J Clin Pract.** Apr; 26(4): 412-416, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/jcp.jcp.440.22>. Acesso em: 24 nov. 2023.

SHIRAZKEYTABAR K. *et al.* Elevated Plasma Levels of MT4-MMP and MT6-MMP; A New Observation in Patients with Thyroid Nodules. **Arch Iran Med.** v. 26, n. 6, p. 338-345, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34172%2Faim.2023.51>. Acesso em: 24 nov. 2023.

TAYLOR, P.N. *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nature reviews. Endocrinology.** v. 14, n. 5, p. 301-316, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>. Acesso em: 13 dez. 2023.

TESSLER, F.N. *et al.* ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. **Journal of the American College of Radiology: JACR.** v. 14, n. 5, p. 587-595, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>. Acesso em: 5 dez. 2023.

VÁZQUEZ-LORENTE, H. *et al.* Relationship between Trace Elements and Matrix Metalloproteinases 2 and 9 and their Tissue Inhibitors in Medullary Thyroid Carcinoma. **Biol Trace Elem Res.** v. 201, p. 3225–3232, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03431-z>. Acesso em: 5 dez. 2023.

WANG M. *et al.* The relationship between sleep duration and thyroid function in the adult US population: NHANES 2007-2012. **PLoS One.** v. 18, n. 9: e0291799, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291799>. Acesso em: 27 nov. 2023.

WONG, K.T.; AHUJA, A.T. Ultrasound of thyroid cancer. **Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society.** v. 5, n. 1, p. 157-66, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2005.0110>. Acesso em: 05 dez. 2023.

WONG, R.; FARRELL, S.G.; GROSSMANN, M. *et al.* Thyroid nodules: diagnosis and management. **Med J Aust,** Melbourne, v. 209, n. 2, p. 92-98, Jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5694/mja17.01204>. Acesso em: 5 dez. 2023

YADAV, L. *et al.* Matrix Metalloproteinases and Cancer - Roles in Threat and Therapy. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 15, n. 3, p. 1085-1091, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.3.1085>. Acesso em: 20 nov. 2023.

YONG, V.W. *et al.* Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. **Nature reviews. Neuroscience.** v. 2, n. 7, p. 502-11, 2001.

YUEN, H.Y.; WONG, K.T.; AHUJA, A.T. Sonography of diffuse thyroid disease. **Australas J Ultrasound Med,** Hong Kong, v. 19, n. 1, p. 13-29, Feb. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajum.12001>. Acesso em: 5 dez. 2023.

ZHANG, Y. *et al.* Values of ultrasound features and MMP-9 of papillary thyroid carcinoma in predicting cervical lymph node metastases. **Sci Rep** 7, 6670, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07118-7>. Acesso em: 10 dez. 2023.