

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**  
**CAMPUS PASSO FUNDO**  
**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

**JULIANE ANSCHAU LASTA**

**O PAPEL DOS TESTES MOLECULARES NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE  
MALIGNIDADE EM NÓDULOS TIREOIDEANOS**

**PASSO FUNDO, RS**

**2025**

**JULIANE ANSCHAU LASTA**

**O PAPEL DOS TESTES MOLECULARES NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE  
MALIGNIDADE EM NÓDULOS TIREOIDEANOS**

Trabalho apresentado à Universidade Federal da  
Fronteira Sul (UFFS), *Campus* Passo Fundo, RS,  
como requisito parcial para a conclusão do  
Programa de Residência Médica em Clínica  
Médica.

Orientadora: Ana Cláudia Martins Ferreira  
Coorientadora: Prof. Dra. Shana Ginar da Silva

**PASSO FUNDO, RS**

**2025**

## RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o papel dos testes moleculares na estratificação de risco de nódulos com citologia indeterminada a partir de uma revisão narrativa da literatura, considerando sua sensibilidade na distinção entre lesões benignas e malignas. A escolha do tema se justifica pelo impacto clínico e pela necessidade de estratégias que reduzam intervenções invasivas sem comprometer a segurança do paciente. A investigação demonstrou que os testes moleculares complementam a avaliação clínica, citológica e ultrassonográfica, permitindo maior precisão diagnóstica e contribuindo para decisões terapêuticas mais individualizadas. Conclui-se que tais testes apresentam relevância significativa no manejo dos nódulos indeterminados, auxiliando na redução de cirurgias desnecessárias e na definição de condutas mais adequadas.

**Palavras-chave:** citologia indeterminada; nódulos de tireoide; punção por agulha fina; testes moleculares.

## ABSTRACT

This study aimed to evaluate the role of molecular testing in risk stratification of indeterminate thyroid nodules, considering their usefulness in distinguishing benign from malignant lesions. The relevance of the topic lies in the clinical impact of avoiding invasive procedures without compromising patient safety. The literature review demonstrated that molecular tests complement clinical, cytological, and ultrasonographic assessment, increasing diagnostic accuracy and supporting more individualized therapeutic decisions. It is concluded that these tests play an important role in managing indeterminate nodules by helping reduce unnecessary surgeries and guiding more appropriate and patient-centered care strategies.

**Keywords:** indeterminate cytology; molecular testing; thyroid nodules; fine-needle aspiration.

## SUMÁRIO

|     |                             |    |
|-----|-----------------------------|----|
| 1   | INTRODUÇÃO .....            | 5  |
| 2   | JUSTIFICATIVA .....         | 6  |
| 3   | OBJETIVOS .....             | 6  |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS ..... | 6  |
| 4   | METODOLOGIA: .....          | 7  |
| 5   | REVISÃO DA LITERATURA ..... | 7  |
| 6   | CONCLUSÃO.....              | 14 |
| 7   | REFERÊNCIAS.....            | 15 |

## 1 INTRODUÇÃO

Conforme as diretrizes da Associação Europeia da Tireoide de 2023, até 60% da população adulta é portadora de um ou mais nódulos tireoideanos. A grande maioria dessa população completamente assintomática, sendo estes nódulos por muitas vezes detectados apenas por exame de imagem. Embora a percentagem seja grande, apenas 1 a 5% destes nódulos representa de fato um câncer de tireoide. Além disso, dentro os nódulos que representam câncer, a maioria destes são neoplasias pequenas e indolentes que por muitas vezes podem ser tratadas de forma conservadora com segurança. [1]

Em 2017 foi publicado no The Journal of the American Medical Association (JAMA) uma declaração de recomendação da força tarefa de serviços preventivos dos EUA sobre rastreamento para câncer de tireoide não recomendando o rastreio de câncer de tireoide em adultos assintomáticos. O estudo concluiu com moderada certeza que o rastreamento em pessoas assintomáticas resulta em danos que superam os benefícios. Isto porque a maioria dos cânceres de tireoide tem um bom prognóstico e a taxa de sobrevivência de 5 anos é aproximada de 98,1%, variando de 99,9% para doença localizada a 55,3% para doença distante. Assim sendo, é preciso cautela frente a identificação de um nódulo tireoideano e a conduta a ser tomada. [2]

Em contrapartida, frente a um diagnóstico de um nódulo suspeito a vigilância ativa em detrimento a um procedimento cirúrgico imediato pode trazer muita angústia para o paciente e também para a equipe médica. É preciso que os médicos estejam confiantes sobre a segurança da vigilância ativa e que o sistema público de saúde garanta condições adequadas para avaliações periódicas de acompanhamento incluindo a realização de ultrassonografia. [3]

Nesse contexto, especificamente quanto a nódulos de citologia indeterminada, quando não é possível afirmar que o nódulo é benigno, mas também não se tem a certeza sobre malignidade, surgem os testes moleculares como ferramenta de auxílio nas decisões clínicas. Em um passado não muito distante ter um nódulo com citologia indeterminada era sinônimo de cirurgia diagnóstica. Entretanto, tendo em vista uma maior detecção de nódulos tireoideanos nos dias atuais associado ao “superdiagnóstico” de lesões indolentes, e considerando que as cirurgias de tireoide não são isentas de complicações, é imprescindível que novas estratégias e exames, assim como os testes moleculares, sejam incrementados para auxiliar nas condutas clínicas. [4, 5]

## **2 JUSTIFICATIVA**

Nódulos tireoideanos são achados frequentes na prática clínica, e embora a maioria seja benigna, uma parcela apresenta características suspeitas que demandam investigação adicional. O grande desafio clínico reside nos nódulos com citologia indeterminada, cujo risco intermediário de malignidade gera incertezas diagnósticas e pode levar a indicações cirúrgicas desnecessárias. Nas últimas décadas, a incidência de nódulos e de câncer de tireoide aumentou substancialmente, impulsionada pela maior detecção por ultrassonografia e PAAF, enquanto as taxas de mortalidade permanecem baixas. Esse cenário evidencia a necessidade de estratégias capazes de distinguir, com maior precisão, os pacientes que realmente se beneficiam de intervenções invasivas.

Os testes moleculares surgem como importante ferramenta complementar, permitindo avaliar mutações e perfis genéticos associados ao risco de malignidade, refinando a estratificação e apoiando decisões mais individualizadas. Sua relevância é especialmente significativa em um contexto no qual a conduta adequada deve equilibrar segurança, efetividade diagnóstica e racionalização de recursos. Assim, este trabalho justifica-se pela necessidade de compreender o papel dos testes moleculares na avaliação de nódulos com citologia indeterminada e seu impacto na prática clínica, contribuindo para condutas mais precisas e alinhadas às exigências contemporâneas da endocrinologia.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o papel dos testes moleculares na estratificação de risco de malignidade em nódulos tireoideanos com citologia indeterminada

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Revisar as indicações de PAAF em nódulos tireoideanos pelas diretrizes da ATA de 2015  
Descrever o sistema de classificação Bethesda e uso dos testes moleculares nas citologias indeterminadas.

Descrever as principais mutações e painéis moleculares utilizados na avaliação de nódulos de tireoide

Avaliar o impacto dos testes moleculares na decisão terapêutica (cirurgia x vigilância ativa)

Avaliar custo efetividade dos testes moleculares nos nódulos indeterminados de tireoide.

#### **4 METODOLOGIA:**

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre nódulos tireoideanos e o papel dos testes moleculares na estratificação de risco de malignidade, especificamente nos nódulos com citologia indeterminada. As bases de dados consultadas foram PubMed/Medline, Scielo e LILACS, sem restrição de período de publicação, com a utilização dos seguintes descritores para identificação dos estudos de interesse: “testes moleculares, nódulos de tireoide, citologia indeterminada, punção por agulha fina”.

Os critérios de inclusão foram artigos originais, revisões sistemáticas e de literatura, guidelines e diretrizes de manejo clínico, nos idiomas inglês e português, que se enquadraram no tema proposto. Foram encontrados e incluídos 18 estudos sobre os testes moleculares como ferramenta de auxílio nas citologias indeterminadas para a análise e revisão de literatura. Foram excluídos trabalhos sem texto completo disponível, relatos de casos e estudos com conteúdo não relacionado a nódulos de tireoide.

A análise e síntese dos achados foi feita a partir da integração das evidências de forma qualitativa.

#### **5 REVISÃO DA LITERATURA**

A utilização dos testes moleculares na avaliação de nódulos tireoideanos vem da crescente necessidade de diferenciar nódulos malignos de benignos visto o aumento significativo de diagnóstico de nódulos na população geral. O câncer de tireoide se apresenta quase sempre como um nódulo tireoideano, e os nódulos são muito comuns na prática médica [6]. Conforme as diretrizes da Associação Europeia da Tireoide de 2023, até 60% da população adulta tem um ou mais nódulos tireoideanos. Embora seja um valor elevado, destes apenas 1 a 5% representa de fato neoplasia maligna [1]. Nesse sentido, distinguir e diferenciar nódulos benignos daqueles com características malignas e possível câncer se torna fundamental.

Conforme os Guidelines da American Thyroid Association de 2015, frente ao achado de um nódulo tireoidiano se faz necessário sua avaliação e adequada classificação quanto à benignidade ou a presença de características sugestivas de malignidade e câncer. Esta avaliação tem como “pilares” uma avaliação e história clínica detalhada, exame físico da glândula tireoide e cadeias linfonodais cervicais adjacentes, exames laboratoriais visando avaliar funcionalidade do nódulo e achados ultrassonográficos. O conjunto destes irá direcionar as próximas condutas e indicar a punção por agulha fina (PAAF) por exemplo, nos casos onde houver indicação e suspeita de malignidade [7].

Em relação a história clínica e exame físico, fatores que nos fazem atentar e estão relacionados a malignidade incluem nódulos em pacientes do sexo masculino, extremos de idade (menor 20 anos ou maior de 70 anos), história pregressa de exposição a radioterapia da cabeça e pescoço durante a infância, diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial, história familiar de câncer de tireoide, principalmente familiares de primeiro grau, algumas síndromes hereditárias como por exemplo Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM 2) dentre outros [8]. Além destes, presença de nódulo endurecido, com crescimento rápido, aderido a planos profundos, com presença de linfadenopatia cervical sugerem também malignidade [7].

Em conjunto com a história clínica e exame físico já mencionados anteriormente, a avaliação laboratorial quanto a funcionalidade do nódulo e as características ultrassonográficas se faz imprescindível. Conforme as diretrizes da ATA de 2015, nódulos maiores de 1 cm em qualquer diâmetro necessitam de uma dosagem de TSH sérico. Valores de TSH abaixo do normal indicam a necessidade de realização de cintilografia, uma vez que podemos estar diante de um nódulo hiperfuncionante [7]. A cintilografia determinará a captação de iodo radioativo, ou outro traçador, pela glândula tireoide e/ou pelo nódulo. Se a captação do traçador for maior pelo nódulo em comparação a tireoide normal circundante estamos diante de um nódulo hiperfuncionante, também conhecido como “nódulo quente”, e nódulos hiperfuncionantes raramente são malignos. Assim sendo, nenhuma avaliação citológica adicional se faz necessária. Em contrapartida, nódulos hipocaptantes, também conhecidos como “frios”, aumentam a suspeita de malignidade, e associado a outros fatores como características ultrassonográficas e tamanho irão definir necessidade de PAAF [9]

Tendo como base a classificação ultrassonográfica ACR TI-RADS, os nódulos tireoideanos são avaliados quanto a cinco características ultrassonográficas, são elas: composição, ecogenicidade, forma, margem e focos ecogênicos. Para cada característica é atribuído uma pontuação e após, conforme as pontuações, os nódulos são classificados em cinco categorias. Cada categoria corresponde a uma recomendação de tratamento específico. Assim, é indicado realizar PAAF em nódulos TI-RADS 3 com maior igual 2,5 cm, nódulos TI-RADS 4 quando tamanho do nódulo for maior igual 1,5 cm e em nódulos TI-RADS 5 quando tamanho for maior igual 1 cm [10].

Uma vez indicado a punção por agulha fina e coletado material para análise citológica é utilizado o Sistema Bethesda para classificar os resultados encontrados na citologia. Este sistema foi instituído pelo National Cancer Institute, dos Estados Unidos, em 2007, com

objetivo de unificar e direcionar as condutas clínicas [11].

O sistema Bethesda reconhece seis categorias e fornece uma estimativa de risco de câncer para cada uma. As categorias são: I - não diagnósticas/insatisfatórias, II – benignas, III – atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significância indeterminada, IV – neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular, V – suspeito de malignidade e VI – maligno. Em relação ao risco estimado de malignidade por este sistema e conforme cada categoria, determina-se que a categoria I apresenta um risco estimado de 1-4%, a categoria II risco de 0-3%, 5 – 15% para categoria III, 15 – 30% para categoria IV, 60 – 75% para categoria V e 97-99% para categoria VI [7].

Aproximadamente 15 a 30% de todos os nódulos submetidos a PAAF são classificados como citologicamente indeterminados, sendo classificados como Bethesda III (atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significância indeterminada) ou Bethesda IV (neoplasia folicular/suspeita de neoplasia folicular), e é justamente nesse cenário que os testes moleculares surgem como ferramenta de auxílio para melhor compreensão destes nódulos objetivando consequentemente reduzir a necessidade de cirurgias diagnósticas [12]. Historicamente o manejo da maioria dos pacientes com nódulos tireoideanos indeterminados ou suspeitos era de forma cirúrgica, sendo uma abordagem quase que unificada para todos. No entanto, nos últimos anos, o manejo dos nódulos tireoideanos felizmente teve diversas mudanças e cada vez mais tem-se buscado individualizar as condutas e priorizar medidas menos invasivas. Sabemos que a cirurgia de tireoide embora seja de baixo risco não é inerente a complicações, sendo assim, condutas menos invasivas se tornam fundamentais, desde que garantam a segurança do paciente e permitam com adequada confiabilidade descartar possibilidade de malignidade.

Foram selecionados 18 estudos sobre os testes moleculares como ferramenta de auxílio nas citologias indeterminadas, dentre artigos e diretrizes, para a análise e revisão de literatura. Estes foram incluídos conforme sua relevância para diagnóstico e conduta e se encontram listados na tabela 1.

**Tabela 1. Artigos incluídos**

| <b>Artigo</b>            | <b>Ano</b> | <b>Tipo de Estudo</b>                                                                      |
|--------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dettmer MS et al         | 2025       | Revisão de literatura                                                                      |
| Matthew D. Ringel et al. | 2025       | Diretriz da Associação Americana de Tireoide                                               |
| Ding M                   | 2025       | Revisão de literatura                                                                      |
| MacKay C et al           | 2024       | Artigo original                                                                            |
| Molina F. D.             | 2024       | Artigo original / dissertação de mestrado                                                  |
| Moposita et al.          |            |                                                                                            |
| Durante C et al.         | 2023       | Diretriz da Associação Europeia de Tireoide                                                |
| Patel J et al.           | 2023       | Nódulos tireoidianos e câncer diferenciado da tireoide: atualização do consenso brasileiro |
| Alzahrani AS et al.      | 2023       | Estudo observacional multicêntrico                                                         |
| Attia AS et al.          | 2022       | Meta análise                                                                               |
| Dharampal N et al        | 2022       | Revisão retrospectiva                                                                      |
| Barreno LRQ              | 2022       | Artigo original / estudo retrospectivo                                                     |
| Mahmoud Al-Masri         | 2021       | Coorte                                                                                     |
| Merdad M et al.          | 2020       | Artigo original                                                                            |
| Débora Lúcia Seguro      | 2019       | Artigo original                                                                            |
| Danolovic et al.         |            |                                                                                            |
| Carolina F               | 2018       | Revisão de literatura                                                                      |
| Durante C et al          | 2018       | Revisão de literatura                                                                      |
| Rosário PW et al.        | 2013       | Revisão de literatura                                                                      |
| Hauache, Omar M          | 2003       | Revisão de literatura                                                                      |

As primeiras descrições de biomarcadores séricos, como a calcitonina e a tireoglobulina, impulsionaram o desenvolvimento de pesquisas subsequentes voltadas a identificação de novos biomarcadores para o diagnóstico de câncer de tireoide [12, 13, 14]. Assim como as medições de calcitonina tem um papel importante como meio de triagem de pessoas de alto risco para carcinoma medular de tireoide [14] tem-se buscado e pesquisado muito acerca de novos biomarcadores para ajudar na identificação dos cânceres de tireoide. O avanço dos testes moleculares e o conhecimento sobre os genes envolvidos na tumorigênese tireoideana tem sido fundamental e gerado expectativas promissoras em relação a nódulos tireoideanos, principalmente nos de citologia indeterminada, auxiliando também no encaminhamento a cirurgia e orientando quanto extensão desta, levando em consideração aqueles de pior prognóstico e presença de metástases [15].

Atualmente, os testes moleculares disponíveis na avaliação de nódulos tireoideanos, usando amostras coletadas de PAAF, são baseados na análise de mutações somáticas, avaliação de expressão gênica e classificadores baseados em microRNAs [1]. A descoberta de mutações somáticas em aproximadamente dois terços dos carcinomas papilares de tireoide e dos carcinomas foliculares da tireoide trouxe perspectivas promissoras na classificação e diagnóstico de tumores de tireoide e atualmente é o método diagnóstico molecular mais estudado nas citologias obtidas por PAAF [12, 16].

Conforme as diretrizes de 2025 da American Thyroid Association (ATA) sobre carcinoma diferenciado de tireoide, o carcinoma papilífero da tireoide (CPT), o carcinoma folicular da tireoide (CFT) e o carcinoma oncocítico representam mais de 90% dos cânceres de tireoide. O carcinoma papilífero é o tipo mais comum, de comportamento indolente e com uma sobrevida aproximada de 96% em 5 anos e mais de 90% em 20 anos. A grande maioria dos CPTs se desenvolve pela ativação da via da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK). Essa ativação ocorre por mutações nos oncogenes BRAF ou RAS. Um subconjunto de CPTs envolve o gene RET ou outros receptores de tirosina quinase. Mutações oncogênicas em BRAF V600E são as mais comuns nos CPTs e uma minoria pode apresentar mutações não V600E, como BRAF K601E ou fusões de BRAF [17].

Quanto aos carcinomas foliculares da tireoide, sabe-se que estes ocorrem principalmente por mutações ativadoras nos oncogenes RAS (NRAS > HRAS > KRAS), fusões PAX8::PPAR $\gamma$ , mutações em EIF1AX, mutações em PIK3CA ou perda da expressão de PTEN. As fusões BRAF V600E e RET tipicamente não são observadas em carcinomas foliculares da tireoide [17]. Em suma, os marcadores moleculares mais relevantes até o momento são o BRAF, seguido por RAS e RET/PTC para os carcinomas papilíferos de tireoide e a presença de RAS

ou PAX8/PPAR $\gamma$  para os carcinomas foliculares [17/18].

Foi observado que a sensibilidade e especificidade para mutações independentes é muito baixa, sendo assim, foi criado um painel de mutações objetivando melhorar as taxas de sensibilidade e especificidade. Nikiforov e colaboradores foram os primeiros a descrever e relatar uma sensibilidade de 80% e acurácia de 97,4% ao analisarem um painel de mutações BRAF, RAS, RET/PTC e PAX8/PPAR $\gamma$ , estes resultaram do desenvolvimento do chamado “Painel de 7 genes”. Assim, o primeiro teste disponível comercialmente foi criado em 2009, denominado “miRInform” (Asuragen, Inc., Austin, TX, EUA) substituído posteriormente pelo ThyGenX, adicionado ao painel a mutação do gene PIK3CA, oferecido pela Interpace Diagnostics (Parsippany, NJ, EUA) [12].

Atualmente, os testes moleculares comercialmente disponíveis e validados para avaliação de nódulos tireoideanos com citologia indeterminada são o ThyroSeq v3, o Afirma Gene Sequencing Classifier (GSC), o ThyGeNEXT/ThyraMIR, e Paineis de NGS customizados [22, 23]. No Brasil, os testes moleculares disponíveis incluem os painéis de sequenciamento de múltiplos genes por NGS, análise de mutações pontuais (principalmente BRAF, RAS, TERT, TP53) e a detecção de rearranjos gênicos como RET/PTC e PAX8/PPARG. A disponibilidade de testes, como afirma GSC, ThyroSeq v3 e ThyGeNEXT/ThyraMIR, é limitada no Brasil, sendo mais comum em centros privados ou por envio internacional [24].

A sensibilidade e especificidade dos testes moleculares em nódulos com citologia indeterminada variam dependendo do tipo de teste utilizado. Para o Afirma Gene Sequencing Classifier (GSC), a sensibilidade é de aproximadamente 95% e a especificidade é de 81%. O valor preditivo negativo é alto, de aproximadamente 99%. Paineis de mutação baseados em NGS, como o ThyroSeq v3 apresentam sensibilidade de 96,9% e especificidade de 84,8%, com valor preditivo negativo de 91 – 96%. Já em relação aos testes multiplataforma, como ThyGeNEXT e ThyraMIR, a especificidade e sensibilidade são mais baixas, de aproximadamente 75% e 76% respectivamente, com valor preditivo negativo de 83% [12].

Os testes moleculares nos nódulos com citologia indeterminada podem ser classificados como testes de inclusão (rule-in) ou testes de exclusão (rule-out). Os testes de exclusão são aqueles com alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, usados para identificar nódulos benignos, como exemplo clássico temos o Afirma Gene Sequencing Classifier (GSC). Já os testes de inclusão são aqueles com alta especificidade e alto valor preditivo positivo, utilizados para confirmar a presença de malignidade quando detectadas mutações sugestivas e associadas

ao câncer. Um exemplo deste é o ThyGenX [12].

Um estudo realizado em dois hospitais públicos terciários no Sul do Brasil em pacientes com nódulos tireoideanos submetidos à PAAF guiada por USG ou pacientes com citologia indeterminada submetidos a cirurgia diagnóstica, entre os anos de 2019 e 2024, concluiu que houve associação importante da mutação BRAF V600E com o câncer de tireoide, especificamente o carcinoma papilífero, sendo que 89% dos nódulos com essa mutação foram malignos. Quanto as mutações “RAS – like” (alterações ativadoras nos genes da família RAS – NRAS, HRAS e KRAS) foi observado a presença de 9,3% em nódulos benignos, destacando a importância do monitoramento contínuo para avaliar o risco de progressão e, embora seja um potencial transformador para câncer, sua progressão ainda é incerta [15].

Outro estudo realizado no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do A.C Camargo, entre os anos de 1980 e 2007, onde foi analisado 85 amostras de carcinomas papilares de tireoide de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica para extração de DNA e avaliação da mutação em BRAF V600E, mostrou que a mutação em BRAF foi detectada em 57 dos 85 pacientes, correspondendo a 67% dos casos [19], frequência semelhante a encontrada no estudo de Mahmoud e colaboradores. Neste, 71,7 % dos pacientes com CPT, submetidos a tireoidectomia total ou parcial, entre os anos de 2006 e 2015 apresentaram a mutação BRAF V600E [20]. Tem-se pesquisado também acerca do papel da mutação em BRAF V600E quanto a agressividade clínico-patológica e tem-se visto que, de fato, a presença da mutação correlaciona-se com presença de metástases linfonodais, maior risco de recorrência e extensão extratireoideana [21], embora outros fatores possam estar associados também como por exemplo determinadas etnias e pacientes de alto risco [19].

Foi publicado na JAMA Oncology em 2020 um ensaio clínico randomizado que avaliou 346 pacientes com 372 nódulos de tireoide indeterminados comparando o desempenho do teste de RNA com o teste DNA-RNA. O estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de malignidade de ambos os testes e “evitou” que 49% dos pacientes fossem submetidos a cirurgia diagnóstica tendo com base um resultado benigno do teste molecular [25]. Resultados como estes reforçam a importância e o impacto do uso dos testes moleculares em nódulos de tireoide de citologia indeterminada.

Além das complicações inerentes a uma cirurgia de tireoide tem-se visto também que, embora os testes moleculares ainda tenham um valor alto e não estejam amplamente disponíveis, estes parecem ser uma estratégia econômica quando comparados a uma lobectomia diagnóstica por exemplo. O estudo de Navjit Dharampal e colaboradores que usou o caso base

de um nódulo solitário de tireoide com citologia indeterminada na PAAF a partir da perspectiva do pagador com tempo de 1 ano corrobora esta afirmação [26].

Outro estudo publicado em 2024, realizado na Nova Escócia, avaliando custo-benefício de testes moleculares para nódulos tireoideanos indeterminados concluiu que, embora atualmente o teste molecular tenha um custo médio mais alto em comparação com a estratégia de gerenciamento atual, à medida que o custo dos testes moleculares diminui, este provavelmente se tornará a estratégia ideal nos próximos anos. É preciso levar em consideração também que com a capacidade dos testes identificarem mutações de alto risco antes da cirurgia a opção de tratamento inicial recomendada de tireoidectomia total, em detrimento de uma hemitireoidectomia diagnóstica mais a tireoidectomia de conclusão, tem o potencial de diminuir o custo por cirurgia evitada [27].

Em suma, os testes moleculares além de ajudaram no diagnóstico das citologias indeterminadas tem possibilitado a redução de cirurgias diagnósticas desnecessárias além de mostrar ter papel prognóstico importante. Sabe-se que a disponibilidade destes ainda é limitada, principalmente no que tange ao nosso país e sistema público de saúde. Esforços para melhorar os custos e a acessibilidade em diversos sistemas de saúde são fundamentais. Além disso, apesar dos avanços nas pesquisas, mais estudos se fazem necessários. É importante frisar ainda que os testes moleculares não substituem a avaliação clínica, citológica e ultrassonográfica, devendo ser usados como ferramenta complementar. [24, 28].

## 6 CONCLUSÃO

Os nódulos tireoideanos são um achado comum na prática clínica, e a adequada diferenciação entre lesões benignas e malignas é essencial para um manejo seguro e correto. Nos casos de citologia indeterminada, a decisão terapêutica historicamente se apoiou em cirurgias diagnósticas, muitas vezes desnecessárias. Nesse contexto, os testes moleculares consolidam-se como instrumentos relevantes para auxiliar na estratificação de risco, reduzindo incertezas e contribuindo para decisões mais individualizadas.

A identificação de mutações e rearranjos associados à tumorigênese tireoidiana trouxe maior precisão à avaliação dos nódulos classificados nas categorias Bethesda III e IV, permitindo evitar intervenções cirúrgicas quando os marcadores sugerem baixo risco de malignidade. Além disso, evidências apontam que essas ferramentas proporcionam impacto significativo na definição da extensão cirúrgica quando indicada, bem como na segurança da adoção de vigilância ativa em casos selecionados. Sob a perspectiva econômica, há também demonstrações consistentes de que o uso dos testes pode reduzir custos relacionados a procedimentos diagnósticos invasivos.

É importante ressaltar que os testes moleculares atuam como complemento à avaliação clínica, ultrassonográfica e citológica, compondo um processo decisório integrado. Apesar de sua relevância, a disponibilidade ainda é restrita no cenário brasileiro, sobretudo no sistema público, o que reforça a necessidade de ampliar o acesso e integrar progressivamente essas ferramentas às rotinas assistenciais.

As principais limitações deste estudo são o risco de viés na seleção e interpretação dos resultados, uma vez que se trata de uma revisão narrativa de literatura. Além disso, reconhece-se a limitação relativa a não exaustividade da busca. Apesar destas, esta revisão permite uma visão ampla do tema e permite a discussão científica e clínica sobre o papel dos testes moleculares nos nódulos tireoideanos indeterminados. Em síntese, o uso dos testes moleculares é consolidado para a estratificação do risco de malignidade em lesões com citologia indeterminada especialmente em nódulos de tireoide Bethesda III/IV. Estes contribuem para um cuidado mais preciso e individualizado, oferecendo suporte e auxiliando nas escolhas terapêuticas e minimizando a realização de cirurgias desnecessárias.

## 7 REFERÊNCIAS

- [01] DURANTE, C. et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. **European Thyroid Journal**, v. 12, n. 5, e230067, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067>.
- [02] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE; BIBBINS-DOMINGO, K. et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 317, n. 18, p. 1882–1887, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4011>.
- [03] DANILOVIC, D. L. S.; MARTINS, J. R. M.; MAIA, A. L. Active surveillance of papillary thyroid microcarcinomas in South America: Are we ready? **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 63, n. 5, p. 451–452, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/HY6C8TPRbNrfdkGFSxj6Jcp/?lang=en>. Acesso em: 12 fev. 2025.
- [04] HAUGEN, B. R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? **CANCER**, v. 123, n. 3, p. 372–381, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30360>.
- [05] MERDAD, M. Uma análise contemporânea sobre o manejo dos nódulos da tireoide. O que todo médico e cirurgião deveria saber. **Saudi Medical Journal**, v. 41, n. 2, p. 123–127, fev. 2020. DOI: 10.15537/SMJ.2020.2.24899. PMID: 32020144; PMCID: PMC7841624.
- [06] PATEL, J.; KLOPPER, J.; COTTRILL, E. E. Molecular diagnostics in the evaluation of thyroid nodules: Current use and prospective opportunities. **Frontiers in Endocrinology**, v.

14, 1101410, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1101410. PMID: 36909304; PMCID: PMC9999006.

[07] HAUGEN, B. R. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1–133, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.

[08] ROSÁRIO, P. W. et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 240–264, 2013.

[09] PIROLA, I. et al. Thyroid scintigraphy in the era of fine-needle aspiration cytology. **Clinical Endocrinology**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14379>.

[10] TI-RADS – Sistema de Relatórios e Dados de Imagem de Tireóides. Disponível em: <https://radiologyassistant.nl/head-neck/ti-rads/ti-rads>. Acesso em: 12 fev. 2025.

[11] BVS APS ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. **Como proceder diante do resultado citológico da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de um nódulo tireoidiano?**. 2014. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/como-proceder-diante-do-resultado-citologico-da-puncao-aspirativa-por-agulha-fina-paaf-de-um-nodulo-tireoidiano/>. Acesso em: 12 fev. 2025.

[12] FERRAZ, C. Os testes moleculares atuais podem ajudar no diagnóstico de FNAB indeterminado do nódulo tireoidiano?. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 62, n. 6, p. 576–584, 2018. DOI: 10.20945/2359-3997000000081. PMID: 30624496; PMCID: PMC10118674.

[13] HAUACHE, OMAR M.; VIEIRA, JOSÉ GILBERTO H.; MACIEL, RUI. Diagnóstico laboratorial do carcinoma medular de tireoide: calcitonina basal e testes de estímulo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 529–533, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000500005>. Acesso em: 20 nov. 2025.

[14] MELVIN, K. E.; MILLER, H. H.; TASHJIAN, A. H. JR. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. **The New England Journal of Medicine**, v. 285, n. 20, p. 1115–1120, 1971. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197111112852004>.

[15] MOLINA, FREDDY DAVID MOPOSITA. **Avaliação molecular de nódulos de tireoide**. 2024. 65 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2024. Disponível em: <https://repositorio.ufcspa.edu.br/items/21b79fc2-85f5-4571-aecd-bad44400c8c7/full>. Acesso em: 20 nov. 2025.

[16] ESZLINGER, M. et al. Perspectives for improved and more accurate classification of thyroid epithelial tumors. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 9, p. 3286–3294, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0201>.

[17] RINGEL, M. D. et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 35, n. 8, p. 841–985, ago. 2025

- [18] HOWELL, G. M.; HODAK, S. P.; YIP, L. RAS mutations in thyroid cancer. **The Oncologist**, v. 18, n. 8, p. 926–932, 2013. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0072. PMID: 23873720; PMCID: PMC3755930.
- [19] BARRENO, L. R. Q.; MELLO, J. B. H.; BARROS-FILHO, M. C.; FRANCISCO, A. L.; CHULAM, T. C.; PINTO, C. A. L.; GONÇALVES-FILHO, J.; KOWALSKI, L. P. Characterization of BRAF mutation in patients older than 45 years with well-differentiated thyroid carcinoma. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 4, p. 523–528, 2022. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.07.007.
- [20] AL-MASRI, M. et al. BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma: its relation to clinical features and oncologic outcomes in a single cancer centre experience. **Endocrine Connections**, v. 10, n. 12, p. 1531–1537, 2021. DOI: 10.1530/EC-21-0410.
- [21] ATTIA, A. S. et al. Associação da mutação BRAFV600E com comportamento agressivo do microcarcinoma papilar da tireoide: uma meta-análise de 33 estudos. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 24, 15626, 2022. DOI: 10.3390/ijms232415626.
- [22] ALZAHIRANI, A. S. Uso clínico de dados moleculares em nódulos tireoidianos e câncer. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 108, n. 11, p. 2759–2771, 2023. DOI: 10.1210/clinem/dgad282.
- [23] DING, M. et al. Implicações clínicas e aplicação de testes moleculares no diagnóstico e manejo de nódulos da tireoide na população chinesa. **Clinical Cancer Research**, 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-25-0270.
- [24] DETTMER, M. S. O papel real e futuro dos testes moleculares na patologia da tireoide. **Virchows Archiv**, 2025. DOI: 10.1007/s00428-025-04334-9.
- [25] LIVHITS, M. J. Et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules. **JAMA Oncology**, v. 7, n. 1, p. 70, 1 jan. 2021.
- [26] DHARAMPAL, N. et al. Cost-effectiveness analysis of molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. **Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery**, v. 51, n. 1, p. 46, 2022. DOI: 10.1186/s40463-022-00604-7.
- [27] MACKAY, C. et al. Cost-effectiveness analysis of molecular testing for indeterminate thyroid nodules in Nova Scotia. **Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery**, v. 53, 19160216241291806, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/19160216241291806>.
- [28] DURANTE, C.; GRANI, G.; LAMARTINA, L.; FILETTI, S.; MANDEL, S. J.; COOPER, D. S. The diagnosis and management of thyroid nodules: A review. **JAMA**, v. 319, n. 9, p. 914–924, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898>.