

Citologia versus histologia nos nódulos tiroideus: o impacto das categorias Bethesda III e IV

Artigo Original

Autores

Ana Raquel Bastos

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Manuel Sousa

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Joana Freitas Rebelo

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Manuela Ferreira

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Leandro Ribeiro

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Edite Coimbra Ferreira

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Rita Osório

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Pedro Oliveira

Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho (ULSGE), Portugal

Correspondência:

Ana Raquel Bastos
anaraquel.bastos99@gmail.com

Artigo recebido a 13 de Abril de 2026.
Aceite para publicação a 22 de Maio de 2026.

Resumo

Objetivos: Avaliar o desempenho diagnóstico da citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) nos nódulos tiroideus e identificar preditores de malignidade dos nódulos Bethesda III-IV.

Desenho do Estudo: Estudo retrospectivo unicêntrico.

Material e Métodos: Nos adultos tratados cirurgicamente entre 2016-2025, classificámos a citologia como benigna, suspeita/maligna ou inconclusiva (respetivamente Bethesda II, V-VI, III-IV) e a histologia como benigna ou maligna. Avaliámos a concordância citologia-histologia e a acuidade da CAAF considerando diferentes abordagens das citologias inconclusivas. Nestas últimas, analisámos a associação entre malignidade e características clínicas e ecográficas.

Resultados: Em 72 doentes, 23 apresentaram citologia benigna, 14 suspeita/maligna e 35 inconclusiva. A concordância citologia-histologia foi globalmente fraca, mas excelente excluindo citologias inconclusivas (κ 0,266 vs 0,830; $p < 0,001$). A acuidade da CAAF variou entre 56,9% e 91,9%, dependendo da abordagem das citologias inconclusivas. Nos nódulos Bethesda III-IV, nenhuma variável mostrou associação significativa com malignidade.

Conclusões: Citologias Bethesda III-IV reduzem a acuidade da CAAF. Identificar preditores de malignidade permitirá otimizar a seleção cirúrgica. **Palavras-chave:** nódulo tiroideu; citologia aspirativa por agulha fina (CAAF); acuidade; citologia inconclusiva.

Introdução

A patologia nodular da tiroide é muito frequente, apresentando uma prevalência de 50 a 60% na população geral¹. O uso crescente e a melhoria da sensibilidade dos exames de imagem têm contribuído para o aumento da incidência de nódulos da tiroide, através da deteção incidental de lesões pequenas e assintomáticas. Os nódulos tiroideus são benignos e permanecem assintomáticos na grande maioria dos casos, pelo que não

requerem tratamento para além de vigilância regular e adequada. O desafio na prática clínica consiste em identificar de forma precisa os casos de malignidade ou de risco acrescido, equilibrando a necessidade de investigação e tratamento com o risco de sobre tratamento e a imprevisibilidade da evolução dos nódulos. Neste contexto, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) destaca-se pelo seu papel na avaliação inicial dos nódulos tiroideus e na identificação destes casos^{1,2}. De acordo com as recomendações internacionais, a CAAF está indicada quando há suspeita de malignidade ou risco aumentado, com base no tamanho, fatores clínicos e características ecográficas do nódulo^{3,4}. O sistema de *Bethesda* é utilizado por rotina para classificar os resultados e orientar a abordagem, sendo que a cirurgia está indicada nos casos com citologia suspeita (*Bethesda* V) ou maligna (*Bethesda* VI), ou nos nódulos sintomáticos com citologia benigna (*Bethesda* II). Porém, nos restantes casos, a abordagem é questionável e variável entre os centros; nos casos com resultado não diagnóstico (*Bethesda* I) ou atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS do acrónimo em inglês, *Bethesda* III), a repetição da CAAF pode ser considerada; nos casos de tumor folicular (*Bethesda* IV), habitualmente advoga-se uma orientação cirúrgica precoce, para esclarecimento diagnóstico^{2,3,4}. A histologia é considerada o exame *goldstandard* para o diagnóstico dos nódulos tiroideus, e permite ultrapassar as limitações da citologia nos casos indeterminados ou quando a arquitetura tecidual é essencial para um diagnóstico definitivo⁵. A obtenção de um diagnóstico histológico implica a realização de cirurgia, que se associa a riscos e complicações não desprezíveis, pelo que está reservada para quando não é possível estabelecer o diagnóstico de forma confiável através de métodos menos invasivos, como a CAAF². Este trabalho teve como principais objetivos avaliar a concordância entre citologia e histologia e determinar a acuidade diagnóstica da CAAF nos nódulos da tiroide, considerando diferentes

cenários de abordagem clínica dos casos com citologia inconclusiva. Adicionalmente, pretendemos identificar possíveis fatores de malignidade dos nódulos com citologia inconclusiva, de forma a melhorar a seleção dos casos com indicação cirúrgica e, assim, reduzir a morbilidade associada.

Material e Métodos

Efetuámos um estudo longitudinal retrospectivo no serviço de Otorrinolaringologia de um centro hospitalar terciário do norte de Portugal. Foram incluídos como participantes doentes com idade superior ou igual a 18 anos submetidos a cirurgia por patologia nodular da tiroide entre 01 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2025. Todos os resultados das citologias pré-operatórias foram classificados segundo o sistema de Bethesda e posteriormente categorizados em 3 grupos: citologia benigna (*Bethesda* II), citologia suspeita/maligna (*Bethesda* V-VI), e citologia inconclusiva (*Bethesda* III-IV). Os nódulos com citologia não diagnóstica (*Bethesda* I) foram submetidos a uma segunda punção aspirativa e reclassificados numa das outras cinco categorias. Excluímos os casos sem resultado citológico pré-operatório ou com citologia não diagnóstica (*Bethesda* I) apesar da repetição da CAAF. O resultado histológico da peça cirúrgica foi considerado o diagnóstico definitivo e classificado em 2 grupos: histologia benigna e histologia maligna. Quando disponíveis, os resultados das ecografias tiroideias foram classificados de acordo com o sistema TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*). Para avaliar a associação entre os resultados citológico e histológico, recorremos ao teste qui-quadrado de *Pearson* e considerámos 2 cenários: incluindo a totalidade dos casos e excluindo as citologias inconclusivas. Para avaliar a concordância entre os resultados citológico e histológico, calculámos o coeficiente de *kappa* (*k*) considerando a totalidade dos casos e excluindo as citologias inconclusivas. Para avaliar o desempenho diagnóstico da CAAF, determinámos a

sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acuidade da citologia em comparação com a histologia (tida como *goldstandard* diagnóstico). Considerámos 3 cenários clínicos de decisão cirúrgica, de forma a analisar o impacto das citologias inconclusivas no desempenho diagnóstico da CAAF: abordagem de exclusão (citologias inconclusivas excluídas da análise), abordagem conservadora (citologias inconclusivas abordadas como benignas), e abordagem intervencionista (citologias inconclusivas abordadas como suspeitas/malignas). Nos nódulos *Bethesda* III e IV, avaliámos a associação entre o diagnóstico histológico e características clínicas e ecográficas do nódulo. Adicionalmente, verificámos se o tempo decorrido entre a realização da CAAF e da cirurgia (meses) estava associado ao diagnóstico histológico destes nódulos. Incluímos as seguintes características clínicas: sexo (masculino/feminino); idade à data da CAAF (< 55 anos/≥ 55 anos); sintomas na apresentação inicial (assintomático/tumefação palpável/sintomas compressivos ou crescimento rápido); história prévia de irradiação cervical (não/sim); antecedentes pessoais oncológicos (não/sim); antecedentes pessoais de doença tiroideia (não/tiroidite linfocítica/doença de Graves/bócio multinodular não tóxico/bócio multinodular tóxico/nódulo solitário); história de tabagismo atual/prévio (não/sim); antecedentes de pelo menos um fator de risco cardiovascular (não/sim), incluindo excesso de peso/obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Relativamente às características ecográficas do nódulo, analisámos as seguintes: multifocalidade (nódulo solitário/doença nodular multifocal); dimensão máxima (mm); dimensão categorizada (< 1 cm/1-4 cm/≥ 4 cm); categoria TI-RADS (baixo ≤ 3/alto > 3). Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, recorreremos ao teste qui-quadrado de *Pearson*; para as variáveis contínuas com distribuição normal, utilizámos os testes paramétricos *t-student* e *one-way* ANOVA; para as variáveis contínuas que não

seguiram uma distribuição normal, recorreremos aos testes não-paramétricos *Mann-Whitney-U* e *Kruskal-Wallis*.

Os dados foram obtidos através do sistema informático *SClínico*. Para a análise estatística, recorreremos ao *IBM® SPSS® Statistics versão 30.0.0.0*. Considerámos existir significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Da amostra inicial de 79 doentes, 7 foram excluídos por não terem realizado citologia do nódulo tiroideu no período pré-operatório ou por apresentarem citologia não diagnóstica (*Bethesda* I) apesar da repetição da CAAF. Obteve-se uma amostra final de 72 participantes, com uma média de idade de 51,3 anos ($\pm 14,3$) e constituída por 58 mulheres (80,6%). À apresentação clínica inicial, 27 doentes (37,5%) eram assintomáticos, 11 (25,0%) apresentavam uma tumefação cervical palpável e 27 (37,5%) referiam sintomas compressivos e/ou rápido crescimento do nódulo. As características demográficas e clínicas dos participantes encontram-se sumariadas na Tabela 1.

Relativamente à localização dos nódulos, 35 (48,6%) encontravam-se no lobo direito, 34 (47,2%) no lobo esquerdo e 2 (2,8%) no istmo. A mediana da dimensão dos nódulos, aquando da realização da CAAF, foi de 32,0 mm (amplitude interquartil = 21,0). A maioria dos nódulos foram classificados como TI-RADS 3 (40,3%) ou TI-RADS 4 (44,4%). As características ecográficas dos nódulos tiroideus encontram-se resumidas na Tabela 2. Apenas um doente não realizou ecografia tiroideia previamente à realização da CAAF.

A Figura 1 ilustra a distribuição dos resultados citológicos segundo a classificação de *Bethesda*. Os 7 nódulos inicialmente classificados como *Bethesda* I foram reclassificados de acordo com o resultado da segunda CAAF: 1 como *Bethesda* II (11,1%), 3 *Bethesda* IV (33,3%), 1 *Bethesda* V (11,1%) e 2 *Bethesda* VI (22,2%). De acordo com as categorias que definimos, 23 citologias foram classificadas como benignas (31,9%), 14 suspeitas/malignas (19,4%) e 35

Tabela 1
Características demográficas e clínicas da população em estudo (n=72).

	Total n (%)
Sexo	
Masculino	14 (19,4)
Feminino	58 (80,6)
Idade	
< 55 anos	36 (50,0)
≥ 55 anos	36 (50,0)
Idade (anos), média ± DP	51,3 ± 14,3
Sintomas iniciais	
Assintomático	27 (37,5)
Tumefação palpável	11 (25,0)
Sintomas compressivos / crescimento rápido	27 (37,5)
Irradiação cervical prévia	
Não	70 (97,2)
Sim	2 (2,8)
Antecedentes oncológicos	
Não	64 (88,9)
Sim	8 (11,1)
Doença tiroideia prévia	
Não	41 (56,9)
Tiroidite linfocítica	2 (2,8)
Doença de Graves	1 (1,4)
BMN não tóxico	22 (30,6)
BMN tóxico	3 (4,2)
Nódulo solitário	3 (4,2)
Tabagismo atual/prévio	
Não	61 (84,7)
Sim	11 (15,3)
FRCV (≥ 1)	
Não	41 (56,9)
Sim	31 (43,1)

BMN – bócio multinodular; DP – desvio-padrão; FRCV – fatores de risco cardiovascular (incluindo excesso de peso/obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus).

Tabela 2
Características ecográficas dos nódulos tiroideus (n=71).

	Total n (%)
Localização	
Lobo direito	35 (48,6)
Lobo esquerdo	34 (47,2)
Istmo	2 (2,8)
Multifocalidade	
Nódulo solitário	30 (41,7)
Doença nodular multifocal	41 (56,9)
Dimensão máxima (mm), mediana (AIQ)	32,0 (21,0)
Dimensão categorizada	
< 1 cm	3 (4,2)
1-4 cm	49 (68,1)
≥ 4 cm	19 (26,4)
Composição	
Sólido	49 (68,1)
Quístico	1 (1,4)
Misto	21 (29,2)
Ecogenicidade	
Isoecogénico	30 (41,7)
Hipoecogénico	25 (34,7)
Heterogénico	14 (19,4)
Anecoico	2 (2,8)
Calcificações associadas	
Não	54 (75,0)
Microcalcificações	10 (13,9)
Calcificações grosseiras	7 (9,7)
Classificação TI-RADS	
TI-RADS 1	1 (1,4)
TI-RADS 2	7 (9,7)
TI-RADS 3	29 (40,3)
TI-RADS 4	32 (44,4)
TI-RADS 5	2 (2,8)

AIQ – amplitude interquartil;
TI-RADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System.

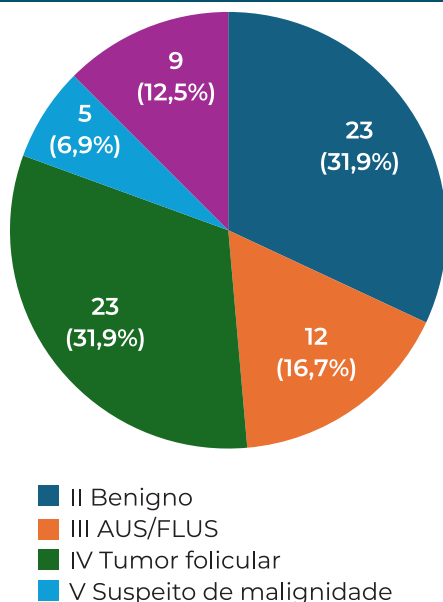
Tabela 3
Concordância entre os resultados citológicos e os resultados histológicos (n=72).

	Histologia benigna n (%)	Histologia maligna n (%)	Total n (%)
Citologia benigna (Bethesda II)	21 (42,0)	2 (9,1)	23 (31,9)
Citologia suspeita/maligna (Bethesda V-VI)	1 (2,0)	13 (59,1)	14 (19,4)
Citologia inconclusiva (Bethesda III-IV)	28 (56,0)	7 (31,8)	35 (48,6)
Total	50	22	72

inconclusivas (48,6%). A histologia foi benigna em 21 (91,3%), 1 (7,1%) e 28 (80,0%) destes casos, respetivamente (Tabela 3).

A mediana do período entre a realização da CAAF e da cirurgia foi de 4 meses (amplitude interquartil = 4,8).

Figura 1
Distribuição dos resultados citológicos, segundo a classificação de Bethesda (n=72).



AUS/FLUS – Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance

Considerando a totalidade dos casos, verificou-se uma associação significativa entre os diagnósticos citológico e histológico (χ^2 32,627, $p < 0,001$), com uma fraca concordância entre citologia e histologia (κ 0,266 $\pm$ 0,058, $p < 0,001$). Quando excluídos os nódulos com citologia inconclusiva, verificou-se igualmente uma associação significativa entre os diagnósticos citológico e histológico (χ^2 25,572, $p < 0,001$), mas a concordância entre citologia e histologia foi excelente e significativamente mais elevada (κ 0,830 $\pm$ 0,094, $p < 0,001$). O desempenho diagnóstico da CAAF variou significativamente consoante a abordagem clínica dos nódulos com citologia inconclusiva. Na Tabela 4 é apresentada a concordância entre os resultados citológicos e histológicos, considerando os diferentes cenários de abordagem dos nódulos com citologia inconclusiva. As principais métricas diagnósticas da CAAF (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN

Tabela 4
Concordância entre os resultados citológicos e os resultados histológicos, consoante a abordagem clínica das citologias inconclusivas (n=72).

	Histologia benigna n (%)	Histologia maligna n (%)	Total n (%)
Abordagem de exclusão (n=37)			
Citologia benigna (Bethesda II)	21 (95,5%)	2 (13,3)	23 (62,2)
Citologia suspeita/maligna (Bethesda V-VI)	1 (4,5%)	13 (86,7)	14 (37,8)
Abordagem conservadora			
Citologia benigna ou inconclusiva (Bethesda II-IV)	49 (98,0)	9 (40,9)	58 (80,6)
Citologia suspeita/maligna (Bethesda V-VI)	1 (2,0)	13 (59,1)	14 (19,4)
Abordagem intervencionista			
Citologia benigna (Bethesda II)	21 (42,0)	2 (9,1)	23 (31,9)
Citologia suspeita/maligna ou inconclusiva (Bethesda III-VI)	29 (58,0)	20 (90,9)	49 (68,1)
Total	50	22	72

Tabela 5
Desempenho diagnóstico da citologia aspirativa por agulha fina, consoante a abordagem clínica das citologias inconclusivas (n=72).

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acuidade (%)
Abordagem de exclusão (n=37)	86,7	95,5	92,9	91,3	91,9
Abordagem conservadora	59,1	98,0	92,9	84,4	86,1
Abordagem intervencionista	95,5	42,0	40,8	91,3	56,9

VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.

Tabela 6

Características clínicas e ecográficas dos casos com citologia inconclusiva (n=35).

	Citologia Bethesda III (n=12)			Citologia Bethesda IV (n=23)		
	Histologia benigna n (%)	Histologia maligna n (%)	p	Histologia benigna n (%)	Histologia maligna n (%)	p
Características clínicas						
Sexo						
Masculino	3 (33,3)	1 (33,3)	0,745	3 (15,8)	0	0,547
Feminino	6 (66,7)	2 (66,7)		16 (84,2)	4 (100,0)	
Idade						
< 55 anos	5 (55,6)	0	0,205	4 (21,1)	1 (25,0)	0,654
≥ 55 anos	4 (44,4)	3 (100,0)		15 (78,9)	3 (75,0)	
Sintomas iniciais						
Assintomático	5 (55,6)	2 (66,7)	0,643	10 (52,6)	3 (75,0)	0,776
Tumefação palpável	1 (11,1)	0		4 (21,1)	1 (25,0)	
Sintomas compressivos/ crescimento rápido	3 (33,3)	1 (33,3)		5 (26,3)	0	
Irradiação cervical prévia						
Não	9 (100,0)	3 (100,0)	ND	17 (89,5)	4 (100,0)	0,676
Sim	0	0		2 (10,5)	0	
Antecedentes oncológicos						
Não	8 (88,9)	3 (100,0)	0,750	13 (68,4)	4 (100,0)	0,539
Sim	1 (11,1)	0		6 (31,6)	0	
Doença tiroideia prévia						
Não	6 (66,7)	1 (33,3)	0,362	13 (68,4)	2 (50,0)	0,586
Tiroidite linfocítica	0	1 (33,3)		1 (5,3)	0	
Doença de Graves	0	0		0	0	
BMN não tóxico	1 (11,1)	1 (33,3)		3 (15,8)	2 (50,0)	
BMN tóxico	1 (11,1)	0		1 (5,3)	0	
Nódulo solitário	1 (11,1)	0		1 (5,3)	0	
Tabagismo atual/prévio						
Não	7 (77,8)	1 (33,3)	0,236	17 (89,5)	3 (75,0)	0,453
Sim	2 (22,2)	2 (66,7)		2 (10,5)	1 (25,0)	
FRCV (≥ 1)						
Não	4 (44,4)	1 (33,3)	0,636	8 (42,1)	2 (50,0)	0,596
Sim	5 (55,6)	2 (66,7)		11 (57,9)	2 (50,0)	
Características ecográficas						
Multifocalidade						
Nódulo solitário	4 (44,4)	1 (33,3)	0,636	10 (52,6)	1 (25,0)	0,590
Doença nodular multifocal	5 (55,6)	2 (66,7)		9 (47,4)	3 (75,0)	
Dimensão máxima (mm), mediana (AIQ)	36,0 (23,5)	31,0 (7,0)	0,517	25,0 (25,0)	19,5 (4,8)	0,208
Dimensão categorizada						
< 1 cm	0	0	0,509	0	0	0,539
1-4 cm	6 (66,7)	3 (100,0)		14 (73,7)	4 (100,0)	
≥ 4 cm	3 (33,3)	0		5 (26,3)	0	
Categoria TI-RADS						
Baixo (≤ 3)	6 (66,7)	2 (66,7)	0,764	8 (42,1)	1 (25,0)	0,483
Alto (> 3)	3 (33,3)	1 (33,3)		11 (57,9)	3 (75,0)	
Tempo entre a realização de CAAF e cirurgia (meses), mediana (AIQ)	4,0 (4,5)	4,0 (2,0)	0,707	4,0 (3,0)	2,0 (4,3)	0,187

e acuidade) foram calculadas para cada um destes cenários e constam da Tabela 5. Quando excluídos os casos com citologia inconclusiva, a CAAF demonstrou ter elevada sensibilidade (86,7%) e especificidade (95,5%) para o diagnóstico dos nódulos tiroideus, com valores preditivos superiores a 90% e acuidade diagnóstica de 91,9%. Quando as citologias inconclusivas foram tratadas como benignas (abordagem conservadora), a especificidade da CAAF manteve-se elevada (98,0%), mas a sensibilidade diminuiu para 59,1% e o VPN para 84,4%, verificando-se uma acuidade diagnóstica de 86,1%. Por outro lado, quando as citologias inconclusivas foram tratadas como suspeitas/malignas (abordagem intervencionista), a sensibilidade da CAAF manteve-se elevada (95,5%), tendo-se observado uma redução significativa da especificidade (42,0%), VPP (40,8%) e acuidade diagnóstica (56,9%) da citologia.

A análise das características clínicas e ecográficas dos nódulos com citologia inconclusiva está sumariada na Tabela 6. A maioria dos nódulos com citologia inconclusiva ocorreu em doentes do sexo feminino (80%), com idade igual ou superior a 55 anos (71,4%) e sem antecedentes conhecidos de doença tiroideia (62,9%). Estes nódulos eram na sua maioria assintomáticos (57,1%), tendo sido detetados incidentalmente em exames de imagem. Ecograficamente, a maioria dos nódulos com citologia inconclusiva enquadrava-se no contexto de doença multinodular da tiroide (54,3%) e media entre 1-4 cm (77,1%), tendo-se verificado uma dimensão máxima mediana de 25,0 mm (amplitude interquartil = 18,0). Os nódulos *Bethesda* III foram maioritariamente classificados como TI-RADS ≤ 3 (66,7%) e os nódulos *Bethesda* IV foram mais frequentemente classificados como TI-RADS 4 ou 5 (60,9%). A mediana do período entre a realização da CAAF e da cirurgia foi de 4,0 meses (amplitude interquartil = 3,0). Em relação às características clínicas e ecográficas dos nódulos *Bethesda* III e IV, não se verificaram diferenças estatisticamente

significativas entre os nódulos com histologia benigna e os nódulos com histologia maligna ($p>0,05$ para todas as variáveis analisadas) (Tabela 6).

Discussão

Os resultados do presente estudo indicam que a CAAF possui elevada acuidade diagnóstica nos nódulos da tiroide, mas o seu desempenho diminuiu significativamente na presença de citologias inconclusivas (*Bethesda* III-IV). Embora se tenha verificado associação estatisticamente significativa entre citologia e histologia, a concordância citologia-histologia foi fraca na análise da globalidade dos nódulos e aumentou substancialmente após exclusão dos nódulos com citologia inconclusiva, evidenciando o impacto negativo das categorias *Bethesda* III e IV na acuidade diagnóstica da CAAF.

Adicionalmente, não foram identificados fatores clínicos ou ecográficos associados a malignidade nos nódulos *Bethesda* III e IV, que permanecem um desafio na prática clínica pela dificuldade em estratificar o risco e otimizar a decisão terapêutica. A CAAF tem assumido um papel central na avaliação inicial dos nódulos tiroideus. É um procedimento minimamente invasivo, de execução simples e rápida, com poucas complicações associadas⁶. Tem demonstrado uma elevada performance diagnóstica^{2,7}, mas a sua utilidade é limitada nos nódulos *Bethesda* III e IV. Estes nódulos constituem um grupo heterogéneo, no qual a distinção entre lesões benignas e malignas depende frequentemente da avaliação da arquitetura tecidual, não acessível através da citologia aspirativa. Consequentemente, a abordagem clínica destes casos permanece controversa, variando entre repetição da punção aspirativa, vigilância ecográfica ou cirurgia diagnóstica^{3,4}. O desempenho diagnóstico da CAAF depende substancialmente da decisão terapêutica nestes casos: a abordagem conservadora privilegia a especificidade, reduzindo o risco de cirurgias desnecessárias, mas à custa de menor sensibilidade; por outro lado, a abordagem

intervencionista aumenta a sensibilidade, mas reduz significativamente a especificidade, aumentando o risco de sobretratamento. Os nossos resultados sugerem que os nódulos com citologia inconclusiva são maioritariamente benignos, favorecendo a abordagem conservadora. Tendo em conta a reduzida taxa de malignidade nas citologias inconclusivas, uma estratégia conservadora pode permitir evitar a morbimortalidade associada à cirurgia, sem impacto prognóstico significativo decorrente de um eventual atraso no diagnóstico. Contudo, a literatura indica que a taxa de malignidade destes nódulos varia substancialmente entre os centros ^{8,9}. De acordo com o presente estudo, a utilização isolada de critérios clínicos e ecográficos parece ser insuficiente para uma adequada estratificação do risco nos nódulos *Bethesda* III e IV, refletindo a heterogeneidade destas lesões e reforçando o potencial contributo de abordagens complementares, como testes moleculares ou modelos preditivos multivariáveis, que têm sido progressivamente explorados na literatura recente ^{10,11}.

Este estudo reforça a importância da CAAF enquanto método confiável na abordagem diagnóstica inicial dos nódulos da tiroide, mas apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo em que não foi possível obter informação clínica completa relativamente a possíveis fatores determinantes na decisão de avaliação citológica inicial e abordagem cirúrgica posterior, tais como antecedentes familiares de cancro da tiroide, forma, padrão de vascularização e irregularidade das margens do nódulo. Adicionalmente, incluímos apenas doentes submetidos a cirurgia, pelo que estes casos poderão representar nódulos com maior suspeita clínica ou ecográfica e, assim, não refletir a realidade da população de doentes com patologia nodular da tiroide. A variabilidade inerente à interpretação citológica e ecográfica também pode influenciar os resultados, dado tratar-se de métodos dependentes do observador. Por fim, trata-se de um estudo unicêntrico com uma

amostra relativamente pequena, o que poderá limitar o poder estatístico para identificar associações significativas, particularmente na análise dos nódulos *Bethesda* III e IV. A elevada proporção de citologias inconclusivas (48,6%) e a reduzida taxa de malignidade destes nódulos (20,0%) traduzem a realidade do nosso centro e poderão não se aplicar à população geral, pelo que o impacto das citologias *Bethesda* III e IV no desempenho diagnóstico da CAAF poderá ter sido sobrestimado. Estudos futuros com desenho prospetivo deverão contemplar amostras multicêntricas de maior dimensão e recorrer a modelos preditivos multivariáveis que combinem dados clínicos, imagiológicos e moleculares, permitindo melhorar a estratificação de risco dos nódulos com citologia inconclusiva. Apesar das limitações mencionadas, este estudo apresenta diversos pontos fortes. O período de estudo alargado permitiu obter uma amostra representativa e aumentar a relevância externa dos resultados. A análise de diferentes cenários de abordagem clínica dos nódulos com citologia inconclusiva constitui um contributo relevante para a prática clínica, ao permitir compreender o impacto das decisões terapêuticas nos indicadores de desempenho diagnóstico da CAAF. Adicionalmente, a inclusão de múltiplas variáveis clínicas e ecográficas possibilitou uma avaliação abrangente de potenciais preditores de malignidade dos nódulos com citologia inconclusiva, contribuindo para o estudo da interação entre fatores de risco.

Conclusão

Os nódulos *Bethesda* III e IV representam a maioria dos casos de discordância entre citologia e histologia, reduzindo substancialmente a acuidade da CAAF no diagnóstico dos nódulos da tiroide. O desenvolvimento de modelos preditivos multivariáveis que combinem dados clínicos, imagiológicos e moleculares será fundamental para melhorar a estratificação de risco destes nódulos e otimizar a seleção dos casos para cirurgia, reduzindo o risco de sobretratamento.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Declaração de IA generativa e tecnologias assistidas por IA no processo de redação

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) utilizou(aram) ChatGPT para efeitos de pesquisa de informação. Após a utilização desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) reviu(aram) e editou(aram) o conteúdo conforme necessário e assume(aram) total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

Referências bibliográficas

1. Fernandes V, Pereira T, Eloy C. Punção aspirativa de nódulos da tiroide: vale a pena repetir?. *Acta Med Port.* 2017 Jun 30;30(6):472-478. doi: 10.20344/amp.8215.
2. Olson MT, Zelger MA. Thyroid fine-needle aspiration and cytological diagnosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology adult and pediatric.* 7th edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1417-22. DOI: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00080-9

3. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F. et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067.
4. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39. DOI: 10.4158/EP.16.3.468.
5. Adil Z, Choudhary R, Sulya M, Koshariya M, Tekam M. Histological, cytological, and radiological correlation in thyroid lesions. *Cureus.* 2025 Dec 2;17(12):e98286. doi: 10.7759/cureus.98286.
6. Schlumberger MJ, Filetti S, Alexander EK, Hay ID. Nontoxic diffuse goiter, nodular thyroid disorders, and thyroid malignancies. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 449-88. DOI: 10.1016/B978-0-323-29738-7.00014-9
7. Hsiao V, Massoud E, Jensen C, Zhang Y, Hanlon BM, Hitchcock M. et al. Diagnostic accuracy of fine-needle biopsy in the detection of thyroid malignancy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2022 Dec 1;157(12):1105-1113. doi: 10.1001/jamasurg.2022.4989.
8. Thadathil SJ, Rajagopal KG, Mathew IL, Mohan M, Thampi SM, Padmanabhan S. et al. Are we operating smarter? Risk of malignancy across Bethesda Categories—A 10-Year Institutional Experience. *Head Neck.* 2026 Feb 10. doi: 10.1002/hed.70191.
9. Yaprak Bayrak B, Erucar AT. Malignancy rates for Bethesda III and IV thyroid nodules: a retrospective study of the correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology. *BMC Endocr Disord.* 2020 Apr 15;20(1):48. doi: 10.1186/s12902-020-0530-9.
10. Vignali P, Macerola E, Poma AM, Sparavelli R, Basolo F. Indeterminate thyroid nodules: from cytology to molecular testing. *Diagnostics (Basel).* 2023 Sep 20;13(18):3008. doi: 10.3390/diagnostics13183008.
11. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, Tseng CH. et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 1;7(1):70-77. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5935.