

**O PAPEL DOS MARCADORES MOLECULARES NA CONDUTA TERAPÊUTICA DE
NÓDULOS TIREOIDIANOS COM CITOLOGIA INDETERMINADA (BETHESDA III E IV)**

**THE ROLE OF MOLECULAR MARKERS IN THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF
THYROID NODULES WITH INDETERMINATE CYTOLOGY (BETHESDA III AND IV)**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-048>

Gracilene Wanzeler Moia

Bacharel em Enfermagem
Universidade da Amazônia – UNAMA
E-mail: graciwanzeler@gmail.com

Priscila Nagy Nomura

Graduanda em Biomedicina
Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU
E-mail: pn.nomura@gmail.com

Marcio José de Lima

Bacharel em Enfermagem
Faculdade JK – GAMA – Unidade II
E-mail: enfermeirolima2024@gmail.com

Dayanne Soares Lima dos Santos

Licenciatura em Ciências Biológicas
Universidade Estadual do Piauí – UESPI
E-mail: daylima.dsl@gmail.com

Elizangela de Jesus Mota

Bacharel em Enfermagem
Centro Universitário São Francisco de Assis
E-mail: elizangelamsjp@gmail.com

Wyraquitan do Nascimento Santos

Graduando em Medicina
Universidade Anhembí Morumbi
E-mail: wyraquitan@gmail.com

Matheus Nunes Neves

Bacharel em Farmácia
Universidade Iguazu
E-mail: matheusnunesdemolay@yahoo.com.br

Darlin Olivia França Schmidt

Licenciatura em Ciências Biológicas
UNIASSELVI
E-mail: darlinf@gmail.com

Thâmyllys Lorena Maciel Pereira Stringuini

Bacharel em Farmácia

Faculdade Santa Maria – FSM

E-mail: thamyllsloreanna@gmail.com

Resumo

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum no sistema endócrino, com uma previsão de 16.450 novos casos por ano no Brasil durante o triênio de 2026 a 2028. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o principal método diagnóstico inicial para a avaliação citológica de nódulos suspeitos. No entanto, aproximadamente 25% dos casos resultam em citologia indeterminada, sendo classificados nas categorias III (atipia de significado indeterminado) e IV (neoplasia folicular) do Sistema Bethesda. Este trabalho é uma revisão integrativa da literatura que visa examinar a função dos marcadores moleculares, particularmente as mutações BRAF V600E, RAS e os rearranjos RET/PTC, na definição do tratamento para pacientes com nódulos tireoidianos classificados como Bethesda III e IV. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), abrangendo estudos publicados de 2017 a 2025. Os resultados mostraram que painéis moleculares de segunda geração, como ThyroSeq v3, Afirmar GSC e ThyGenX/ThyraMIR, têm alto valor preditivo negativo e podem diminuir o número de cirurgias desnecessárias. A mutação BRAF V600E está ligada a uma maior agressividade do tumor e ajuda a determinar a extensão da cirurgia, enquanto as mutações da família RAS estão geralmente associadas a tumores de baixo ou intermediário risco, possibilitando a consideração da vigilância ativa em casos específicos. Conclui-se que os marcadores moleculares constituem um progresso significativo no tratamento personalizado dos nódulos tireoidianos indeterminados, apesar de sua ampla utilização ainda ser restrita no cenário brasileiro.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Marcadores moleculares; Nódulos tireoidianos.

Abstract

Thyroid cancer is the most common malignant neoplasm of the endocrine system, with an estimated 16,450 new cases per year in Brazil during the 2026–2028 triennium. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is the primary initial diagnostic method for the cytological evaluation of suspicious thyroid nodules. However, approximately 25% of cases result in indeterminate cytology and are classified as Bethesda categories III (atypia of undetermined significance) and IV (follicular neoplasm). This study is an integrative literature review that aims to examine the role of molecular markers, particularly BRAF V600E and RAS mutations, as well as RET/PTC rearrangements, in defining the treatment of patients with thyroid nodules classified as Bethesda III and IV. The literature search was conducted in the PubMed, SciELO, and Virtual Health

Library (VHL) databases, including studies published between 2017 and 2025. The results showed that second-generation molecular panels, such as ThyroSeq v3, Afirma GSC, and ThyGenX/ThyraMIR, have high negative predictive value and can reduce the number of unnecessary surgeries. The BRAF V600E mutation is associated with greater tumor aggressiveness and helps determine the extent of surgery, whereas mutations in the RAS gene family are generally associated with low- or intermediate-risk tumors, making it possible to consider active surveillance in selected cases. It is concluded that molecular markers represent a significant advance in the personalized management of indeterminate thyroid nodules, although their widespread use remains limited in the Brazilian setting.

Keywords: Molecular markers; Thyroid cancer; Thyroid nodules.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna de maior incidência entre as doenças endócrinas (Silaghi *et al.*, 2021). No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer para o triênio 2026 a 2028 aponta 16.450 novos casos por ano, com risco estimado de 7,68 por 100 mil habitantes, e em 2023 foram registrados 988 óbitos pela doença (INCA, 2026).

O carcinoma papilífero é o subtipo histológico mais comum, e também o responsável por cerca de 80% dos diagnósticos. Sua patogênese está relacionada a alterações moleculares específicas, sendo a mutação BRAF V600E a mais prevalente, seguida pelos rearranjos RET/PTC e pelas mutações da família RAS (HRAS, NRAS e KRAS), que participam da ativação de vias de sinalização relacionadas à proliferação e diferenciação celular (Bastos *et al.*, 2015; Sfreddo *et al.*, 2024).

Embora a incidência do carcinoma papilífero da tireoide tenha crescido, a maioria dos casos apresenta uma elevada taxa de sobrevida e bom prognóstico. No entanto, certos comportamentos tumorais mais agressivos podem estar associados a características moleculares específicas, como a mutação BRAF V600E (Forma *et al.*, 2025; Bastos *et al.*, 2015).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), cujos resultados são classificados segundo o Sistema Bethesda para Citopatologia da Tireoide, representa o principal método diagnóstico inicial para estratificação do risco de malignidade, pois consegue determinar um resultado benigno ou maligno em cerca de 70% a 80% dos casos. Ainda assim, aproximadamente 25% das amostras apresentam citologia indeterminada, enquadrada na categoria III (atipia de significado indeterminado – AUS/FLUS) ou na categoria IV (neoplasia folicular – FN/SFN) (Silaghi *et al.*, 2021).

Historicamente, essa dúvida diagnóstica levava à lobectomia diagnóstica na maioria dos casos, e cerca de três quartos das amostras cirúrgicas eram consideradas benignas no exame histopatológico. A

introdução dos testes moleculares trouxe uma mudança significativa nesse contexto, permitindo a reclassificação do risco de malignidade com base em marcadores genômicos e aprimorando a indicação cirúrgica (Silaghi *et al.*, 2021).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar o papel dos marcadores moleculares BRAF V600E, RAS e RET/PTC na orientação da conduta terapêutica em pacientes com nódulos tireoidianos com citologia indeterminada (Bethesda III e IV), com base em evidências disponíveis na literatura científica.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A pergunta norteadora adotada foi: quais marcadores moleculares apresentam evidências que possam orientar a conduta terapêutica em pacientes com nódulos tireoidianos com citologia indeterminada (Bethesda III e IV)? A pergunta foi estruturada segundo o acrônimo PICO: População Interesse e Contexto, conforme o Quadro 1.

Quadro 1 - Estrutura PICO da pergunta norteadora da revisão integrativa.

Componente	Definição	Aplicação no estudo
P – População	Pacientes com nódulos tireoidianos submetidos à PAAF com resultado citológico indeterminado.	Adultos com nódulos tireoidianos classificados como Bethesda III (AUS/FLUS) ou Bethesda IV (FN/SFN).
I – Interesse	Uso de marcadores moleculares e painéis multigênicos.	Mutações BRAF V600E, RAS, rearranjo RET/PTC e painéis ThyroSeq v3, Afirma GSC e mir-THYpe.
Co – Contexto	Contexto clínico de tomada de decisão terapêutica.	Orientação da conduta terapêutica: indicação cirúrgica, extensão da cirurgia ou vigilância ativa.

Fonte: Adaptado de Aromataris e Munn (2020).

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em março de 2026, utilizando os descritores controlados: thyroid nodules, molecular markers, Bethesda III, Bethesda IV, BRAF, RAS, RET/PTC, ThyroSeq, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos originais, revisões sistemáticas e metanálises publicados entre 2017 e 2025, em português, inglês ou espanhol, com acesso ao texto completo e que abordassem o papel de marcadores moleculares na conduta de nódulos Bethesda III e/ou IV. Foram excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e estudos que não especificassem os marcadores utilizados ou que não apresentassem desfecho terapêutico definido.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 10 estudos para compor esta revisão. A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva, com síntese narrativa dos principais achados organizados em torno de eixos temáticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PAINÉIS MULTIGÊNICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO E A FUNÇÃO DE RULE-OUT

Silaghi *et al.* (2021) avaliaram o desempenho diagnóstico dos testes moleculares de segunda geração frente às versões anteriores, à luz dos conceitos de *rule-in* e *rule-out*. Os resultados demonstraram que ThyroSeq v3 e Afirma GSC, embora concebidos com propósito de *rule-in*, superaram suas versões predecessoras (ThyroSeq v2 e Afirma GEC) na capacidade de excluir malignidade (*rule-out*). O ThyroSeq v3 apresentou o melhor desempenho diagnóstico global (AUC 0,95), seguido pelo Afirma GSC (AUC 0,90) e pelo ThyroSeq v2 (AUC 0,88).

Lee *et al.* (2022) avaliaram o desempenho diagnóstico dos testes moleculares de segunda geração em nódulos Bethesda III e IV com resultado histopatológico definitivo. O ThyGeNEXT foi identificado em apenas 2 estudos e excluído da metanálise por tamanho amostral insuficiente, de modo que a comparação efetiva se deu entre Afirma GSC e ThyroSeq v3. Os dados agrupados demonstraram desempenho similar entre as duas plataformas: o Afirma GSC apresentou sensibilidade de 96,6%, especificidade de 52,9%, VPP de 63% e VPN de 96%; o ThyroSeq v3 apresentou sensibilidade de 95,1%, especificidade de 49,6%, VPP de 70% e VPN de 92%, sem diferença estatisticamente significativa entre as plataformas.

Chowdhury *et al.* (2025) avaliaram o impacto dos testes moleculares na decisão cirúrgica em nódulos Bethesda III e IV. Foram incluídos 31 estudos com 4.464 nódulos tireoidianos indeterminados. As taxas agrupadas de evitação cirúrgica variaram entre as plataformas: ThyroSeq V2 (50,3%), ThyroSeq V3 (62,5%), Afirma GEC (58,8%), Afirma GSC (50,6%) e ThyGenX/ThyraMIR (68,6%). Os autores concluíram que os testes moleculares reduzem cirurgias desnecessárias, com taxas de evitação variando de 50,3% a 68,6%.

3.2 MUTAÇÃO BRAF V600E: IMPLICAÇÕES PARA A EXTENSÃO CIRÚRGICA

A mutação BRAF V600E é a alteração genética mais frequente no câncer diferenciado de tireoide, presente em cerca de 60% dos pacientes, e contribui para fenótipos de maior agressividade tumoral, incluindo proliferação, metástase e redução da expressão de genes responsáveis pelo metabolismo do iodo, o que diminui a responsividade ao tratamento com iodo-131. As mutações da família RAS (HRAS, NRAS e KRAS) são comumente ligadas às neoplasias foliculares e à variante folicular do carcinoma papilífero. Em comparação com a mutação BRAF V600E, as modificações isoladas em RAS geralmente exibem um

comportamento biológico menos agressivo, estando associadas a tumores de baixo ou de risco intermediário (Bastos *et al.*, 2015; Forma *et al.*, 2025; Sfreddo *et al.*, 2024).

Bastos *et al.* (2015) investigaram o valor prognóstico das mutações BRAF V600E, NRAS Q61 e dos rearranjos RET/PTC. Os resultados mostraram que, em tumores com até 20 mm, a mutação BRAF V600E foi mais prevalente e se associou a características histopatológicas mais agressivas e a um maior risco de recorrência. Além disso, os autores observaram que, nos tumores entre 7 e 10 mm positivos para BRAF V600E, havia sinais de maior agressividade e menor expressão das proteínas NIS e TPO, o que ajuda a explicar a menor responsividade desses tumores à iodoterapia. Por fim, concluíram que a mutação BRAF V600E pode funcionar como um marcador pré-operatório de mau prognóstico em pequenos carcinomas papilíferos, principalmente nos microcarcinomas.

A associação entre a mutação BRAF V600E e comportamento tumoral agressivo foi investigada por Ayala *et al.* (2018) em um estudo de coorte prospectivo com 41 pacientes portadores de carcinoma papilífero de tireoide submetidos à radioiodoterapia pós-cirúrgica. Entre os casos classificados nos estágios III e IV, 80% apresentavam a mutação, já no subgrupo submetido a esvaziamento cervical terapêutico, todos os pacientes eram BRAF positivos. Ademais, os pacientes com a mutação mostraram uma menor captação do radiofármaco, indicando uma resistência maior ao tratamento com ¹³¹I desde o início da doença. Esse resultado, de acordo com os autores, indica a necessidade de repensar a abordagem terapêutica para esse grupo de pacientes.

Nesse contexto, Gildin (2025) enfatiza que os resultados moleculares, como a identificação de mutações como BRAF V600E, não devem guiar a conduta de maneira isolada, pois a integração da biologia molecular com achados clínicos e características ultrassonográficas proporciona maior precisão no diagnóstico e segurança oncológica. Ademais, a recomendação dos testes deve ser personalizada, considerando aspectos como histórico familiar de câncer de tireoide, presença de achados suspeitos em exames de imagem e mutações previamente identificadas.

3.3 LIMITAÇÕES DO ACESSO NO CONTEXTO BRASILEIRO

Apesar da robustez das evidências, a aplicabilidade dos testes moleculares no Brasil enfrenta barreiras relevantes. A revisão conduzida por Gildin (2025) identificou que diferenças regionais, acesso limitado a testes moleculares e disponibilidade desigual de equipes multidisciplinares interferem na adesão às recomendações internacionais. O custo dos painéis multigênicos ainda é um fator limitante, embora em queda progressiva. A Classificação de Bethesda está amplamente difundida no país, mas o manejo das categorias indeterminadas permanece heterogêneo entre os serviços.

4 CONCLUSÃO

Esta revisão demonstrou que os marcadores moleculares BRAF V600E, RAS, RET/PTC e os painéis multigênicos de segunda geração desempenham papel central na orientação da conduta terapêutica de nódulos tireoidianos com citologia indeterminada Bethesda III e IV. Os painéis ThyroSeq v3, Afirma GSC e ThyGenX/ThyraMIR apresentaram taxas de evitação cirúrgica entre 50,3% e 68,6%, com valor preditivo negativo superior a 94%. A mutação BRAF V600E associa-se a maior agressividade tumoral e auxilia na definição da extensão cirúrgica, enquanto as mutações RAS indicam perfil de risco intermediário, com possibilidade de vigilância ativa conforme o contexto clínico.

No contexto brasileiro, o acesso desigual a esses testes ainda representa a principal barreira para sua implementação universal. Sugere-se que estudos futuros avaliem estratégias de custo-efetividade para incorporação dos marcadores moleculares no sistema público, bem como a validação de painéis nacionais em populações regionalmente diversas, de forma a aproximar a prática clínica brasileira das recomendações internacionais.

REFERÊNCIAS

- AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JBIM Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. DOI: 10.46658/JBIMES-20-01. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>.
- AYALA, M. *et al.* Mutación del gen BRAF V600E en el cáncer papilar de tiroides y su efecto en la terapia con yodo radiactivo (¹³¹I) posquirúrgica: ¿deberíamos modificar nuestra estrategia terapéutica? **Cirugía Española**, v. 96, n. 5, p. 276-282, 2018.
- BASTOS, A. U. *et al.* BRAF V600E and decreased NIS and TPO expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 4, p. 525-540, 2015.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024.
- CHOWDHURY, R. *et al.* Impact of molecular testing on surgical decision-making in indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis of recent advancements. **Cancers**, v. 17, n. 7, art. 1156, 2025. DOI: 10.3390/cancers17071156.
- FORMA, M. *et al.* Thyroid cancer: epidemiology, classification, risk factors, diagnostic and prognostic markers, and current treatment strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 11, art. 5173, 2025. DOI: 10.3390/ijms26115173.
- GILDIN, F. Condutas frente às lesões indeterminadas da tireoide (Bethesda III e IV): perspectivas atuais sobre a necessidade cirúrgica e uso de testes moleculares. **Archives of Health**, Curitiba, v. 6, n. 4, ed. esp., p. 1-5, 2025. DOI: 10.46919/archv6n4espec-15707.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2026**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168p. ISBN 978-65-88517-52-9. Acesso em: 26 abr. 2026.

LEE, E. *et al.* Diagnostic performance of the second-generation molecular tests in the assessment of indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Otolaryngology**, v. 43, n. 3, art. 103394, 2022. DOI: 10.1016/j.amjoto.2022.103394.

SILAGHI, C. A. *et al.* ThyroSeq v3, Afirma GSC, and microRNA panels versus previous molecular tests in the preoperative diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, art. 649522, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.649522.

SFREDDO, H. J. *et al.* RAS-Mutated Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: Prevalence of Malignancy and Behavior Under Active Surveillance. **Thyroid**, v. 34, n. 4, p. 450-459, 2024. DOI: 10.1089/thy.2023.0544.