



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

JOSÉ PAULO PINOTTI FERREIRA JUNIOR

AVALIAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS EM
NÓDULOS TIREÓIDEOS E DA SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE TIREOIDE

Botucatu
2024

JOSÉ PAULO PINOTTI FERREIRA JUNIOR

AVALIAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS ACHADOS ULTRSSONOGRÁFICOS EM
NÓDULOS TIREOIDEANOS E DA SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE TIREOIDE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina

Orientador: Prof. Dr. José Vicente Tagliarini
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Paiva Segundo Soares

Botucatu
2024

JOSÉ PAULO PINOTTI FERREIRA JUNIOR

AVALIAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS ACHADOS ULTRSSONOGRÁFICOS EM
NÓDULOS TIREOIDEANOS E DA SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE TIREOIDE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Medicina

Botucatu, 01 de agosto de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Higino Steck

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Prof. Dra. Glaucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Universidade Estadual Paulista – UNESP

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ferreira Junior, José Paulo Pinotti.

Avaliação das frequências dos achados ultrassonográficos em nódulos tireoideanos e da sua relação com o câncer de tireoide / José Paulo Pinotti Ferreira Junior. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: José Vicente Tagliarini

Coorientador: Carlos Paiva Segundo Soares Capes:
40102025

1. Tireoide - Doenças. 2. Neoplasias da glândula tireoide.
3. Câncer papilífero da tireoide. 4. Ultrassonografia.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Câncer papilífero da tireoide; Ultrassonografia.

Dedico este trabalho aos meus pais e amigos, ao grande amor da minha vida, e aos mestres que sempre tive a sorte ter ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a minha família, amigos, e o grande amor da minha vida, Izabele Gutowski, por serem os alicerces de toda a minha jornada. Agradeço, também, aos mestres José Vicente Tagliarini e Carlos Paiva Segundo Soares por todo apoio e dedicação ao ensino. Por fim, e não menos importante, agradeço a todos aqueles que contribuíram com a minha formação, desde os grandes professores que tive a sorte de encontrar até hoje, até os funcionários de cada setor que fazem com que possamos exercer a medicina da forma que amamos.

"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê." (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Introdução: Nódulos tireoideanos são extremamente frequentes em adultos, com perspectiva de que nos próximos anos esse diagnóstico se torne ainda mais prevalente. Parte desse aumento deve-se à popularização do uso da ultrassonografia (US) como método de investigação. Desse modo, compreender os achados ultrassonográficos relacionados aos nódulos tireoideanos tem se tornado cada vez mais importante.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar, dentre os achados ultrassonográficos propostos pelos critérios de TI-RADS, quais foram preditores de neoplasia maligna, numa amostra de paciente submetidos a tireoidectomia total.

Método: Trata-se de coorte retrospectiva, composta de 205 pacientes submetidos a tireoidectomia total no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, na qual foram avaliados os achados ultrassonográficos pré-operatórios sugeridos pelo protocolo de TI-RADS do ACR (*American College of Radiology*). Foi comparado um grupo com anatomopatológico de malignidade e um de benignidade. Por fim, foram avaliados, dentre esses achados se houve ou não preditores de câncer.

Resultados: Na análise univariada, foram preditores de câncer de tireoide os achados ultrassonográficos de focos ecogênicos puntiformes ($p = 0,019$) e nódulos sólidos ao USG ($p = 0,013$). Já na análise multivariada, não houve preditores isolados de câncer. A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia da presença de focos ecogênicos puntiformes e da composição sólida foram, respectivamente, 39,3%, 78,6%, 75%, 44,4% e 54,3%; e 46,6%, 74,5%, 70%, 52,3% e 58,9%.

Conclusão: Composição sólida e presença de microcalcificações em nódulos tireoideanos se mostraram como fatores de risco para câncer de tireoide na análise estatística univariada. Nenhuma característica avaliada se mostrou fator de risco isolado para câncer de tireoide.

Palavras-chave: Câncer de Tireoide; Ultrassonografia; Câncer Papilífero da Tireoide

ABSTRACT

Introduction: Thyroid nodules are exceedingly common in adults, with projections indicating that this diagnosis will become even more prevalent in the coming years. This increase is partly attributable to the widespread adoption of ultrasonography (US) as an investigative tool. Consequently, understanding the ultrasonographic findings associated with thyroid nodules has become increasingly imperative.

Objective: This study aims to evaluate which ultrasonographic findings proposed by the TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) criteria serve as predictors of malignant neoplasia in a cohort of patients who underwent total thyroidectomy.

Method: This study is a retrospective cohort analysis involving 205 patients who underwent total thyroidectomy at the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of Botucatu. Preoperative ultrasonographic findings, as suggested by the ACR (American College of Radiology) TI-RADS protocol, were evaluated and compared between a group with histopathologically confirmed malignancy and a group with benign findings. The study further assessed whether any of these findings were isolated predictors of cancer.

Results: In the univariate analysis, the ultrasonographic findings of punctate echogenic foci ($p = 0.019$) and solid nodules on US ($p = 0.013$) were identified as predictors of thyroid cancer. However, the multivariate analysis did not identify any isolated predictors of cancer. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy for nodules with punctate echogenic foci and solid composition were, respectively, 39.3%, 78.6%, 75%, 44.4%, and 54.3%; and 46.6%, 74.5%, 70%, 52.3%, and 58.9%.

Conclusion: The solid composition and presence of microcalcifications in thyroid nodules were found to be risk factors for thyroid cancer in the univariate statistical analysis. No evaluated characteristic emerged as an isolated risk factor for thyroid cancer.

Keywords: Thyroid Cancer; Ultrasonography; Papillary Thyroid Cancer

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

US	Ultrassonografia
SER	Sistema de estratificação de risco
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
K-TIRADS	<i>Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
EU-TIRADS	<i>European Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
PAA/F	Punção aspirativa por agulha fina
ACR	<i>American College of Radiology</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
AP	Anatomopatológico
LTD	Lobo tireoideano direito
LTE	Lobo tireoideano esquerdo
OR	<i>Odds ratio</i>
IC	Intervalo de confiança

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	JUSTIFICATIVA	17
3	HIPÓTESE.....	17
4	OBJETIVO	18
5	MATERIAIS E MÉTODO	20
6	RESULTADOS	23
7	DISCUSSÃO.....	28
8	CONCLUSÃO.....	32
9	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Nódulos tireóideos representam uma condição de elevada frequência na população adulta, com estudos apontando uma prevalência de até 68% (1). Nas últimas décadas, uma tendência preocupante no aumento da incidência do câncer de tireoide tem sido observada, e as projeções atuais indicam que esse tipo de neoplasia maligna conquistará o posto de quarta neoplasia mais comum em todo o mundo até o ano de 2030 (2). Tal aumento está intrinsecamente vinculado ao aprimoramento dos métodos de diagnóstico, particularmente com o advento da ultrassonografia (US) (3). A US se estabeleceu como a modalidade de imagem de eleição para a avaliação de lesões nodulares e condições difusas da tireoide, beneficiando-se da topografia anatômica favorável dessa glândula para uma análise ultrassonográfica detalhada, além de ser uma opção acessível em termos de custo, segura, indolor e livre de exposição à radiação ionizante (4–6).

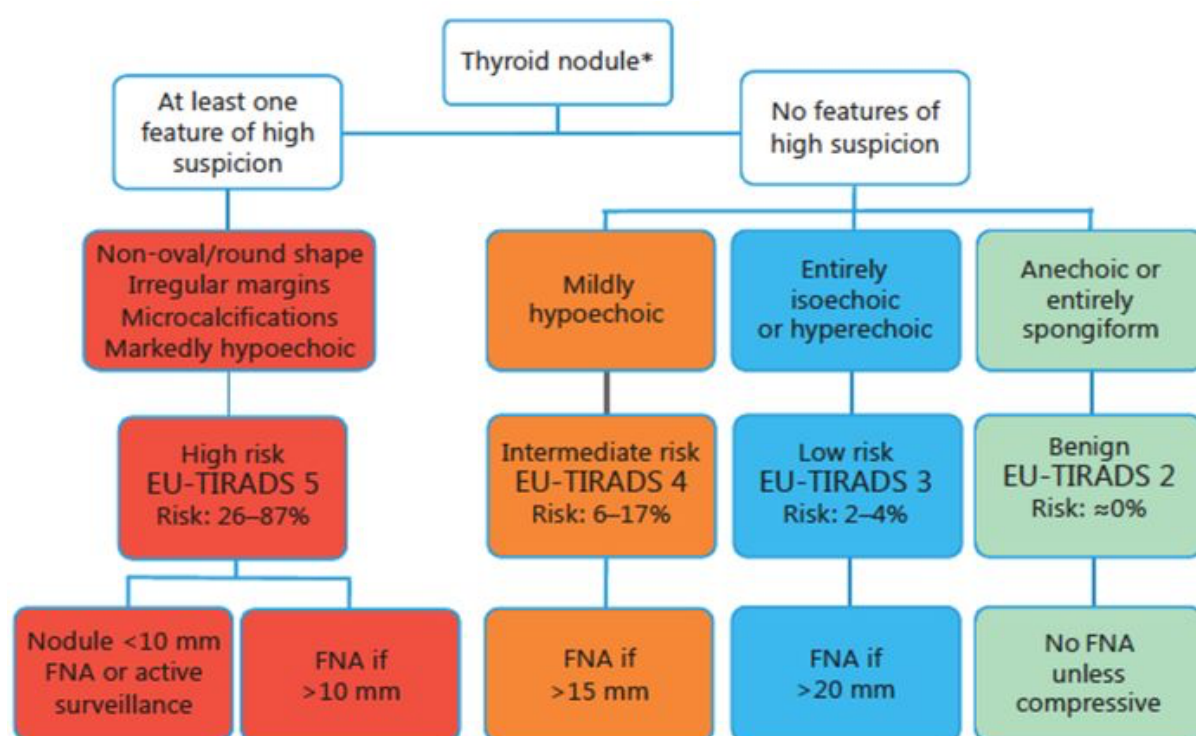
Apesar das inegáveis vantagens proporcionadas pela US, esse método demanda habilidade interpretativa do operador, e, dessa forma, é importante o desenvolvimento de critérios objetivos para a melhor categorização dos nódulos. Essa categorização facilita a comunicação entre profissionais médicos, além de permitir estudos que visem prever, entre os achados ultrassonográficos, quais aqueles mais relacionados com a presença de nódulos malignos.

Na literatura médica, existe uma gama de estudos que se dedicaram à criar sistemas de estratificação de risco (SER) de nódulos tireoidianos com base em suas características ultrassonográficas. No geral, os SER têm quatro funções clínicas principais: avaliar o risco de malignidade do nódulo, avaliar os fatores de agressividade no câncer de tireoide, selecionar os pacientes candidatos a biópsia e fazer o manejo dos nódulos de tireoide antes e após a biópsia (1,7). Dentre os vários SER publicados, na literatura, alguns se destacam como o da *American Thyroid Association* (ATA), o *Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System* (K-TIRADS) e *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults* (EU-TIRADS) (8–10).

O guideline da ATA classifica os nódulos tireóideos em cinco categorias, de acordo com o risco de malignidade: benigno, muito pouco suspeito, pouco suspeito, suspeita intermediária e muito suspeito – Figura 2 (8).

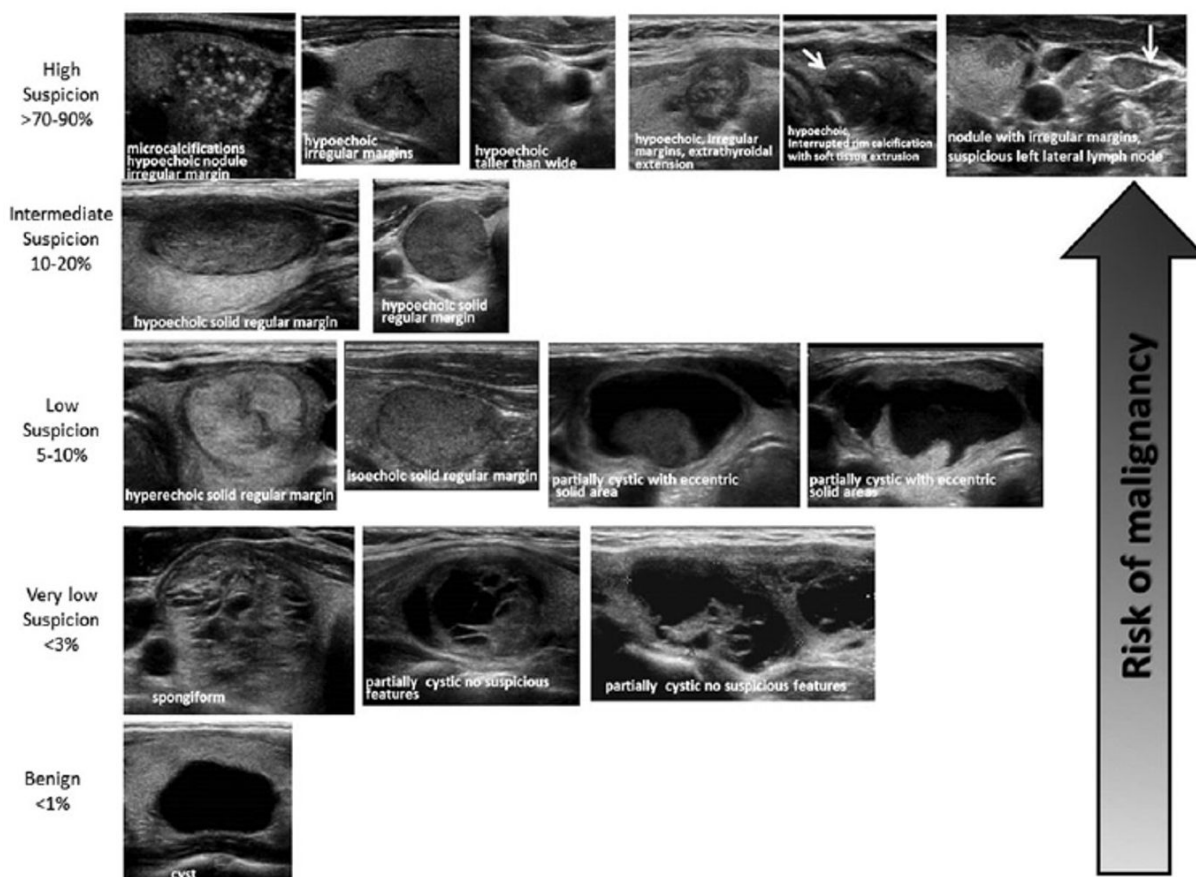
Já o K-TIRADS é um SER que traz um atlas de achados ultrassonográficos com critérios para biópsia de nódulos tireóideos. Este sistema baseia-se na composição, ecogenicidade e na presença ou não de fatores suspeitos ao US, como microcalcificação e/ou margens espiculadas ou microlobuladas e/ou nódulo mais alto que largo em um corte transverso. Além disso, este SER também estratifica o risco de malignidade dos linfonodos cervicais – Figuras 3 (11). Por fim, o EU-TIRADS, de acordo com a presença ou não de nódulos e demais achados ultrassonográficos, classifica os nódulos em cinco categorias - 1 - ausência de nódulo tireoideano, 2 - nódulo benigno, 3 - baixo risco de malignidade, 4 - risco intermediário de malignidade e 5 - alto risco de malignidade. De acordo com essa classificação, propõe um algoritmo clínico para indicação ou não de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) – Figura 1 (10).

Figura 1 — Critérios de classificação de risco do EU-TIRADS



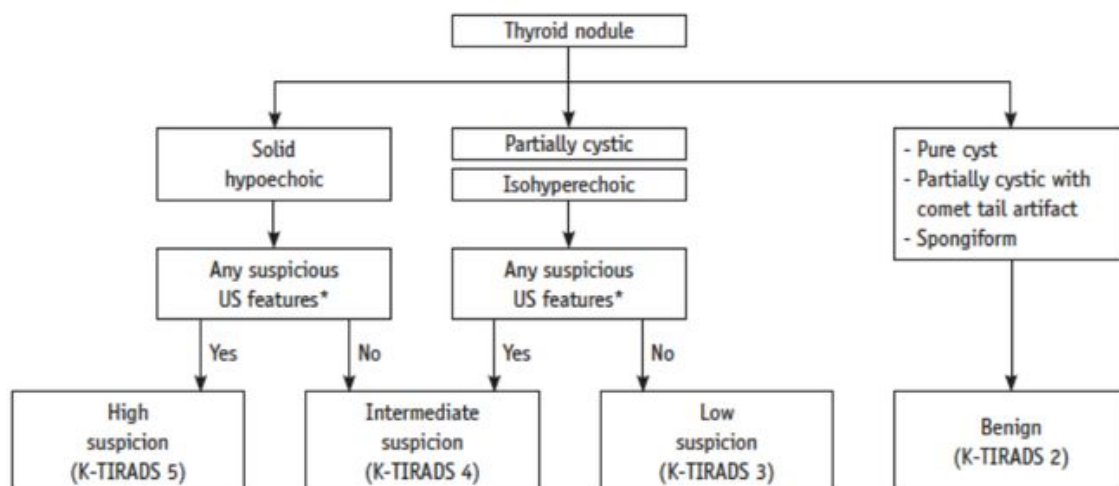
Fonte: Russ *et al* (2017).

Figura 2 — Atlas de achados ultrassonográficos do K-TIRADS.



Fonte: Haugen *et al* (2016).

Figura 3 — Critérios de estratificação de risco do K-TIRADS

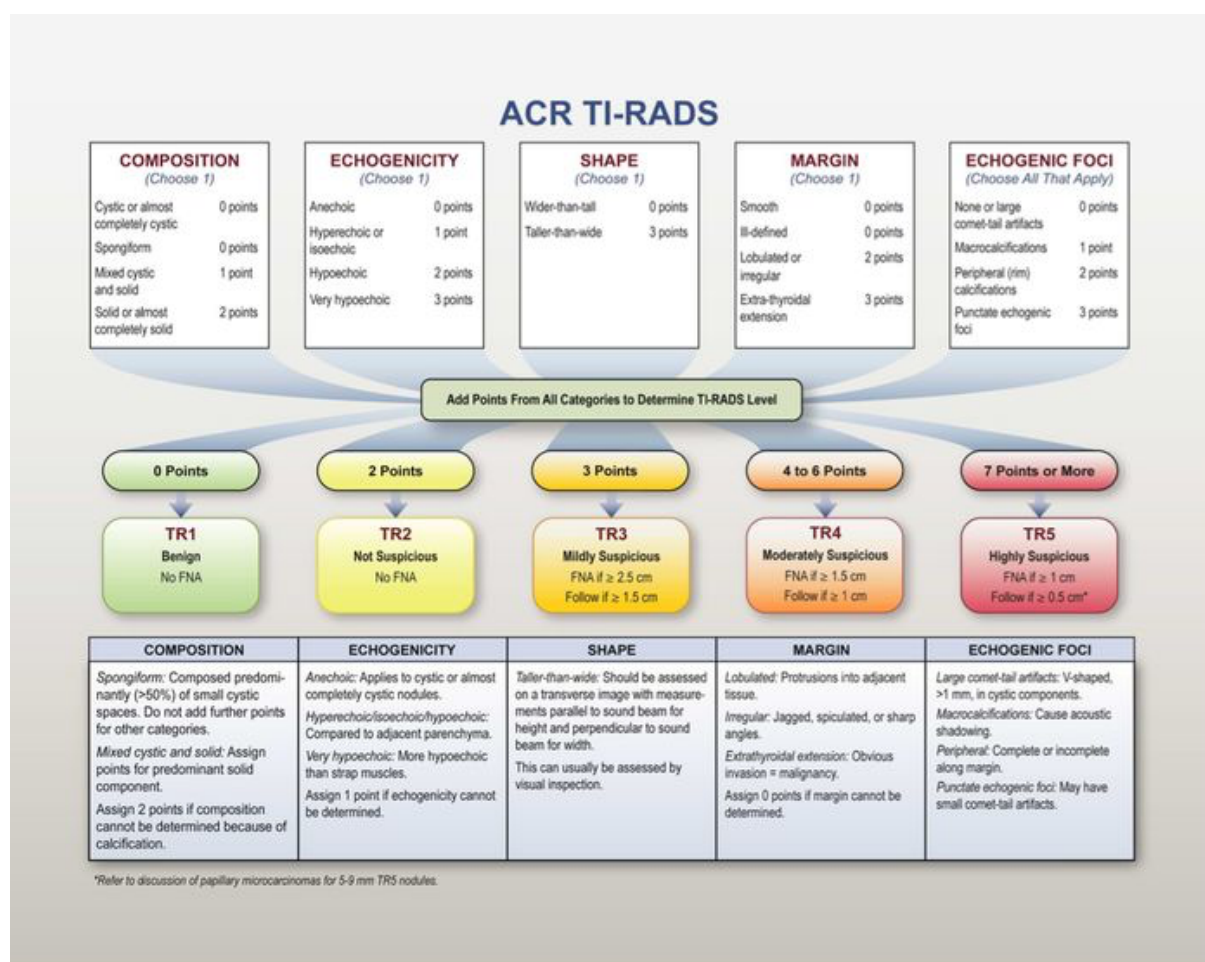


Fonte: Shin *et al* (2016).

Mais recentemente, a American College of Radiology (ACR) concebeu um guia prático para PAAF em nódulos tireoidianos, utilizando como base os achados

ultrassonográficos - figura 4. Denominado ACR-TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System), esse sistema emprega critérios objetivos, sendo eles a composição, ecogenicidade, forma, margem e pontos de ecogenicidade do nódulo, culminando na estratificação em cinco possíveis categorias: benigno (TR1), não suspeito (TR2), ligeiramente suspeito (TR3), moderadamente suspeito (TR4) e altamente suspeito (TR5). Dentre os aspectos avaliados durante a realização da US, aqueles de maior relevância, segundo os critérios TIRADS, e que podem sugerir a presença de um nódulo maligno são: composição sólida ou quase completamente sólida, ecogenicidade muito hipoecoica, formato mais alto do que largo, margem com extensão extratireoidiana e presença de focos ecogênicos puntiformes(1).

Figura 4 — Critérios de estratificação de risco do ACR-TIRADS



Fonte: Tessler *et al* (2017).

Estudos demonstraram que a estratificação proposta pelo ACR-TIRADS é altamente confiável quando comparada aos resultados anatomopatológicos. Um

desses estudos, conduzido por Parker *et al* (12), envolvendo uma coorte retrospectiva de 265 pacientes submetidos a tireoidectomia parcial ou total, demonstrou que a classificação TI-RADS obtida por meio da US pré-operatória apresentou uma sensibilidade de 84,3% em relação aos resultados anatomopatológicos. Considerando a classificação TI-RADS, a probabilidade de malignidade para os nódulos categorizados como TR5 chegou a 90% após confirmação anátomo-patológica (12).

Apesar dessas classificações compartilharem algumas características similares em relação aos achados na US, existem diferenças entre cada uma delas. Nota-se que essas diferenças estão baseadas principalmente no tamanho do nódulo a ser indicada a PAAF, havendo, no entanto, poucas diferenças significativas relacionadas aos critérios ultrassonográficos utilizados para a classificação dos nódulos (7,13).

Independentemente das particularidades de cada SER, todos eles se assemelham em um ponto: estão intimamente relacionados ao julgamento criterioso do profissional que realizou o exame. Dessa forma, é de grande valia que cada serviço conheça suas particularidades e se mantenha em aprimoramento contínuo.

2 JUSTIFICATIVA

Apesar da conhecida eficácia da US no diagnóstico e seguimento dos nódulos tireóideos, a literatura evidencia que a acurácia deste método pode apresentar significativa variação, uma vez que se trata de um método examinador dependente. Portanto, é imprescindível que cada serviço busque uma melhor caracterização dos seus achados ultrassonográficos.

3 HIPÓTESE

Os achados ultrassonográficos, de nódulo sólido, muito hipoecoico, mais alto que largo, com extensão extra-tireoideana e com focos ecogênicos puntiformes são os achados ultrassonográficos mais relacionados a presença de câncer de tireoide no anatomopatológico pós tireoidectomia total.

4 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar, dentre os achados ultrassonográficos propostos pelos critérios de TI-RADS, quais foram preditores de neoplasia maligna, numa amostra de paciente submetidos a tireoidectomia total.

5 MATERIAIS E MÉTODO

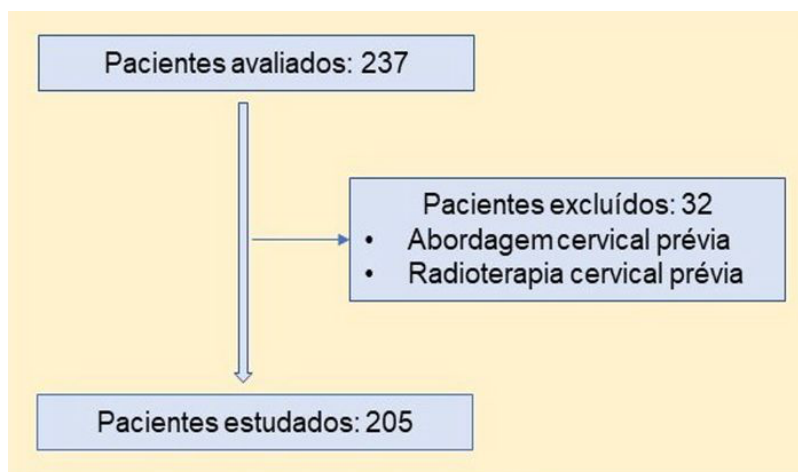
O presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (HCFMB-UNESP) sob o protocolo/CAAE: 69997223.0.0000.5411.

Trata-se de uma coorte retrospectiva na qual foram avaliados pacientes submetidos à tireoidectomia total pelo serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/Otorrinolaringologia do HCFMB-UNESP, durante o período de 01/01/2016 a 01/04/2022.

Foram incluídos neste estudo pacientes com idades entre 18 e 82 anos, que foram submetidos ao exame ultrassonográfico da glândula tireoide no pré-operatório. Foram excluídos os pacientes com potenciais efeitos confundidores para este exame como: história prévia de abordagem cirúrgica cervical e/ou tratamento radioterápico do pescoço.

Inicialmente foram avaliados 237 pacientes, no entanto, após a aplicação dos critérios de exclusão, 205 pacientes foram selecionados - figura 5, sendo 28 deles devido a abordagem cervical prévia e 4 por história de radioterapia cervical.

Figura 5 — Fluxograma de seleção dos pacientes



Fonte: O autor (2024).

Parte dos exames ultrassonográficos foram realizados pela equipe de radiologia do HCFMB-UNESP e outra parte dos exames foram realizados em serviços externos.

O desfecho primário avaliado foi o diagnóstico anatomopatológico de câncer. As principais variáveis analisadas foram os achados ultrassonográficos incluídos nas cinco classes propostas pela classificação de ACR TIRADS: composição - cístico ou quase cístico, espongiforme, misto ou sólido; ecogenicidade - anecoico, isoecogênico ou hiperecogênico, hipoecogênico, ou muito hipoecogênico; formato - mais largo que alto ou mais alto que largo; margens - bem definidas, mal definidas, lobuladas/irregulares, ou com extensão extratireoidiana; focos ecogênicos - ausente ou artefato em cauda de cometa, macrocalcificações, calcificações periféricas ou presença de focos ecogênicos puntiformes - figura 4 (1). Por fim, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, composto por pacientes com diagnóstico anatomopatológico de doença benigna; grupo 2, por pacientes com diagnóstico anatomopatológico de câncer, e estes grupos foram comparados quanto as características ultrassonográficas encontradas na US pré-operatória.

Para aqueles pacientes que apresentavam mais de um nódulo, tomou-se o cuidado de se identificar através da topografia destes, a correspondência entre a avaliação ao US e o resultado anatomopatológico, para que fosse feita a comparação do mesmo nódulo.

Para melhor caracterização da amostra, foram avaliados dados epidemiológicos (idade e gênero), anatomopatológicos (tamanho, localização e diagnóstico histopatológico), e outros dados ultrassonográficos não abordados pelo ACR TIRADS como volume do nódulo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi realizada análise descritiva da amostra, com as variáveis quantitativas paramétricas sendo expressas em média [$\pm$ desvio padrão($\pm$ DP)], as variáveis não paramétricas em mediana e valores mínimo e máximo e as variáveis qualitativas em número absoluto e percentual.

Foi realizada a comparação entre os grupos 1 e 2, através do teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, para as variáveis qualitativas. Quando esta comparação foi feita na presença de 3 ou mais variáveis e o teste do Qui-quadrado apresentou $p < 0,05$, foi proferido um teste pós hoc, com o intuito de avaliar, dentre as variáveis, quais aquelas que apresentaram associação ou não com os grupos. Na presença de variáveis quantitativas paramétricas e não paramétricas, esta comparação foi feita, respectivamente, através dos testes de T-Student e Mann-Whitney.

Após isso, foi elaborada uma regressão logística univariada para avaliação dos fatores preditores de nódulos com diagnóstico anatomopatológico de câncer. E, utilizando-se das variáveis com $p < 0,3$, foi realizada uma regressão logística multivariada para cálculo dos preditores isolados de nódulos com diagnóstico anatomopatológico de câncer.

Por fim, foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e acurácia das variáveis que foram preditoras do desfecho na regressão logística.

Para o cálculo, foi utilizado o programa Jamovi versão 2.2.5 for Mac e o nível de significância utilizado foi de 5

6 RESULTADOS

Dos 205 pacientes avaliados, a frequência foi maior de indivíduos do sexo feminino - 168 (81,95%) pessoas. A mediana (valor mínimo; máximo) da idade dos pacientes avaliados foi de 51 (18; 81) anos - tabela 1.

Dentre os achados de US, aquele que apresentou maior incidência foi o formato mais largo do que alto - 114 (94,21%) nódulos. Já, em relação ao diagnóstico histológico, notou-se um predomínio do carcinoma papilífero - 109 (54,77%) nódulos (tabela 1).

Tabela 1. Dados gerais

N= 205	
Sexo	
Masculino*	37 (18,05%)
Feminino*	168 (81,95%)
Idade (anos)**	51 (18; 81)
Localização*	
LTD*	82 (43,85%)
LTE*	87 (46,52%)
Ístmo	18 (9,62%)
Composição*	
Cístico ou quase completamente cístico	8 (5,97%)
Espongiforme	1 (0,74%)
Misto	75 (55,97%)
Sólido ou quase completamente sólido	50 (37,31%)
Ecogenicidade*	
Anecoico	1 (0,70%)
Hiperecoico	8 (5,63%)
Isoecoico	47 (33,09%)
Hipoecoico	85 (59,85%)
Muito hipoecoico	1 (0,70%)

Tabela 1. Dados gerais (continuação)

N= 205	
Formato*	
Mais largo do que alto	114 (94,21%)
Mais alto do que largo	7 (5,78%)
Margens*	
Bem definida	98 (71,53%)
Lobulada ou irregular	39 (28,46%)
Focos ecogênicos*	
Ausente	98 (61,25%)
Focos puntiformes	52 (32,50%)
Calcificações grosseiras	10 (6,25%)
Volume do nódulo na US**	6,07 (0,10; 328)
Maior diâmetro do nódulo no US**	1,9 (0,5; 9,5)
Diagnóstico anatomopatológico*	
Adenoma de células de Hurthle	8 (4,02%)
Adenoma folicular	8 (4,02%)
Ausência de neoplasia	4 (2,01%)
Bócio colóide	50 (23,13%)
Carcinoma folicular	4 (2,01%)
Carcinoma papilífero	109 (54,77%)
Doença de Graves	1 (0,5%)
Neoplasia folicular não invasiva	1 (0,5%)
Nódulo folicular adenomatoso	1 (0,5%)
Nódulo hiperplásico oncocítico	1 (0,5%)
Tireoidite crônica	7 (3,51%)
Hiperplasia nodular	1 (0,5%)
NIFPT	3 (1,51%)
Linfoma difuso de grandes células B	1 (0,5%)
Volume do nódulo no AP**	11 (0,12; 224)
Maior diâmetro do nódulo no AP**	1,7 (0,12; 9)
Anatomopatológico de Câncer	114(57,2%)

* Valores expressos em número absoluto (%)

** Valores expressos em mediana (valor mínimo; valor máximo)

AP= anatomopatológico; LTD = lobo tireoideano direito; LTE = lobo tireoideano esquerdo;
NIFPT = noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; US =
ultrassonografia

Na comparação dos grupos 1 e 2, dos grupos diferiram quanto a localização ($p < 0,001$), composição ($p = 0,026$) e focos ecogênicos ($p = 0,037$), ao USG. Em relação à composição das lesões, essa diferença foi às custas de uma maior incidência de nódulos cístico ou quase completamente cístico [6 (75%) *versus* 2 (25%)] e misto [38 (51%) *versus* 37 (49%)] no grupos 1 (tumores benignos); e de nódulos sólido ou quase completamente sólido [35 (70%) *versus* 15 (30%)] no grupo 2 (tumores malignos). Por outro lado, em relação a focos ecogênicos, essa diferença foi secundária a uma maior incidência de focos puntiformes [39 (75%) *versus* 13 (25%)] e ausência de focos ecogênicos [53 (54%) *versus* 45 (46%)] no grupo 2 - Tabela 2.

Por fim, as lesões benignas apresentaram maior diâmetro do que as malignas tanto à US [2,6 (0,6; 9,5) *versus* 1,6 (0,5; 6,6) cm; $p < 0,001$], quanto no AP [2,85 (0,3; 9) *versus* 1,35 (0,12; 7,5) cm; $p < 0,001$]. Essa tendência também se repetiu no volume, com as lesões benignas superando as malignas tanto à USG [16,7 (0,1; 328) *versus* 4,33 (0,12; 119); $p = 0,012$], quanto no AP [25,2 (2,4; 334) *versus* 6,95 (0,12; 120) cm³; $p = 0,01$] - Tabela 2.

Tabela 2. Comparação entre os grupos com anatomopatológico evidenciando tumores benignos e malignos

	Benigno	Maligno	Valor de
Localização*			<0,001
LTD*	24 (29%)	58 (71%)	
LTE*	49 (56%)	38 (44%)	
Ístmo	4 (22%)	14 (78%)	
Composição*			0,026
Cístico ou quase completamente	6 (75%)	2 (25%)	
Espongiforme	0 (0%)	1 (100%)	
Misto	38 (51%)	37 (49%)	
Sólido ou quase completamente	15 (30%)	35 (70%)	

Tabela 2. Comparação entre os grupos com anatomopatológico evidenciando tumores benignos e malignos (continuação)

	Benigno	Maligno	Valor de
Ecogenicidade*			0,195
Anecoico	1 (100%)	0 (0%)	
Hiperecoico	5 (63%)	3 (37%)	
Isoecoico	20 (43%)	27(57%)	
Hipoecoico	29 (34%)	56 (66%)	
Muito hipoecoico	1(100%)	0 (0%)	
Formato*			0,242
Mais largo do que alto	47 (41%)	67 (59%)	
Mais alto do que largo	1 (14%)	6 (86%)	
Margens*			0,158
Bem definida	43 (44%)	55 (56%)	
Lobulada ou irregular	12 (31%)	27 (69%)	
Focos ecogênicos*			0,037
Ausente	45 (46%)	53 (54%)	
Focos puntiformes	13 (25%)	39 (75%)	
Calcificações grosseiras	3 (30%)	7 (70%)	
Volume do nódulo na US**	16,7 (0,1; 328)	4,33 (0,12; 11	0,012
Volume do nódulo no AP**	25,2 (2,4; 334)	6,95 (0,12; 120)	0,01
Maior diâmetro do nódulo no US**	2,6 (0,6; 9,5)	1,6 (0,5; 6,6)	<0,001
Maior diâmetro do nódulo no AP**	2,85 (0,3; 9)	1,35 (0,12; 7,5)	<0,001

* Valores expressos em número absoluto (%)

** Valores expressos em mediana (valor mínimo; valor máximo)

§ Variáveis que apresentaram associação com os grupos benignos e malignos após teste pos hoc

AP= anatomopatológico; LTD = lobo tireoideano direito; LTE = lobo tireoideano esquerdo; US = ultrassonografia

Na análise univariada, foram preditores de neoplasia maligna de tireoide os achados ultrassonográficos de focos ecogênicos puntiformes [Odds ratio (OR) = 2,44 / IC (intervalo de confiança) = 1,15 - 5 / p = 0,019] e composição sólida do nódulo (OR = 2,56 / IC = 1,22 - 5,39 / p = 0,013) - Tabela 3.

Tabela 3. Análise univariada – predição de câncer.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Ecogenicidade - Hipoecoico	1,62	(0,81 – 3,22)	0,17
Formato - Mais alto do que largo	4,21	(0,49 – 36,1)	0,19
Focos ecogênicos - Focos puntiformes	2,44	(1,15 - 5)	0,019
Composição - Sólido	2,56	(1,22 – 5,39)	0,013
Margem - Irregular	1,76	(0,8 - 3,87)	0,16

OR = Odds ratio ; IC = intervalo de confiança

Na análise multivariada, não houve preditores isolados de neoplasia de maligna de tireoide - Tabela 4.

Tabela 4. Análise multivariada – predição de câncer.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Ecogenicidade - Hipoecoico	0,64	(0,23 – 1,78)	0,97
Formato - Mais alto do que largo	2,62	(0,22 – 30,75)	0,44
Focos ecogênicos - Focos puntiformes	3,08	(0,99 – 9,51)	0,05
Composição - Sólido	1,84	(0,66 – 5,14)	0,24
Margem - Irregular	0,97	(0,27 - 3,40)	0,96

OR = Odds ratio ; IC = intervalo de confiança

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia do achado de nódulos com composição sólida e da presença de focos ecogênicos puntiformes, bem como, os valores referentes ao achado simultâneo dessas características, foram representados na tabela 5.

Tabela 5. Avaliação das variáveis preditoras de câncer de tireoide

Variáveis	%
Nódulo sólido	
Sensibilidade	46,6
Especificidade	74,5
VPP	70,0
VPN	52,3
Acurácia	58,9
Focos ecogênicos puntiformes	
Sensibilidade	39,3
Especificidade	78,6
VPP	75,0
VPN	44,4
Acurácia	54,3
Focos ecogênicos puntiformes + nódulo sólido	
Sensibilidade	20,0
Especificidade	96,0
VPP	88,0
VPN	46,2
Acurácia	50,1

VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo

7 DISCUSSÃO

O uso do ultrassom como método diagnóstico revolucionou a forma como são tratados os nódulos de tireoide. Tratando-se de um exame inócuo ao paciente, de relativo baixo custo e grande portabilidade, o seu uso aumentou de forma considerável na prática médica nos últimos anos. Consequentemente, notou-se um aumento no diagnóstico de nódulos de tireoide, sendo esses, muitas vezes assintomáticos. Diante disso, diversos SER foram desenvolvidos com o intuito de melhorar a compreensão e estratificação de risco dos achados ultrassonográficos, visando, dessa forma, auxiliar a tomada de decisão terapêutica. (8–10). Porém, por se tratar de um método examinador dependente, é de suma importância que cada serviço faça uma melhor caracterização dos laudos ultrassonográficos com que lida diariamente, evitando distorções e buscando uma melhor acurácia.

No presente estudo, foi avaliada uma coorte não concorrente com 205 pacientes submetidos à tireoidectomia total, para avaliação dos achados ultrassonográficos pré-operatórios propostos pelo *guideline* do ACR-TIRADS (4). Os achados ultrassonográficos foram dispostos entre dois grupos: Grupo 1 e 2, compostos, respectivamente, por pacientes com diagnóstico anatomopatológico de doença benigna e maligna. Então, entre os fatores de maior risco, propostos pelo ACR-TIRADS (composição sólida, ecogenicidade muito hipoecóica, formato mais alto do que largo, extensão extra tireoideana e presença de focos ecogênicos puntiformes), foram avaliados quais foram preditores de malignidade no anatomopatológico.

Foi observado que, como já amplamente descrito na literatura, a grande maioria dos casos de câncer de tireoide acomete mulheres. Essa disparidade possui relação com a expressão de receptores nucleares alfa e beta estrogênicos nos tumores de tireoide (5). Conforme demonstrado por Inoue et al, os carcinomas papilíferos, apesar de expressarem pouca quantidade de receptores alfa estrogênicos, possuem uma atividade supra fisiológica, provocando uma proliferação exarcebada das células tumorais (6). Por outro lado, esse mesmo estímulo de proliferação tumoral não é observado quando o tumor é exposto aos hormônios masculinos (7). Tal observação é corroborada pela queda na incidência de neoplasias malignas de tireoide em

mulheres após a menopausa, e pelo aumento na incidência naquelas que realizam tratamento ginecológico com altas doses de estrogênio (8).

Já em relação a mediana do volume e do maior diâmetro do nódulo, tanto ao US quanto ao anatomopatológico, notou-se que, em todos os casos, os nódulos malignos foram menores do que os nódulos benignos (Tabela 2). Apesar dessa diferença, não há consenso na literatura a respeito da correlação direta entre o tamanho dos nódulos tireoideanos e a presença de câncer de tireoide. Se por um lado, estudos como o de Kamran *et al* e Bindman *et al* 2013, demonstraram que há um risco aumentado de câncer para nódulos tireóideos superiores a 2 cm, por outro, estudo como o de Brito *et al* concluiu, após metanálise na qual foram avaliados 31 publicações, que o tamanho dos nódulos não apresentaram correlação direta com a presença ou não de câncer de tireoide (9–11) Acreditamos que a significância estatística relacionada ao tamanho dos nódulos encontrada neste estudo se deve aos critérios utilizados para a indicação de tireoidectomia para o tratamento de nódulos benignos. No geral, a abordagem desses tumores está intrinsecamente relacionada ao aparecimento de sintomas compressivos e/ou estéticos. Dessa forma, quando indicada a tireoidectomia nesses casos, no geral, trata-se de nódulos de grandes dimensões.

Na análise univariada, os achados ultrassonográficos de nódulos de composição sólida (OR=2,56, IC= 1,22 – 5,39, p=0,013) e de presença de focos ecogênicos puntiformes (OR= 2,44, IC= 1,15 - 5, p=0,019) foram preditores da presença de câncer no anatomopatológico, ambos funcionando como fatores de risco para a presença de malignidade. Essa tendência não se repetiu na análise multivariada.

Na comparação entre os dois grupos, a incidência de nódulos sólidos ou completamente sólidos foi maior no grupo 2 [35 (70%) versus 15 (30%) - p= 0,026], o que vai ao encontro de outros estudos realizados previamente que demonstram uma maior tendência à malignidade nos nódulos que apresentam essa composição(12,13). Seus valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram de, respectivamente, 46,6%, 74,5%, 70%, 52,3%. Alguns estudos mostram uma frequência de malignidade em nódulos sólidos, ao USG, que pode variar de 81.6–93%, além de uma sensibilidade de 69% a 75% (9,24). No entanto, a mesma

tendência não foi observada no presente estudo, que evidenciou uma baixa sensibilidade - 46,6% no diagnóstico de malignidade. Grande parte desse resultado é creditado ao alto percentual de nódulos mistos com diagnóstico de malignidade - 37 (49%). Segundo a classificação do ACR-TIRADS, os nódulos mistos (com áreas sólida e císticas) podem ser predominantemente sólidos, quando possuem uma área sólida superior a 50% da cística e predominantemente cístico, quando a área cística é superior a 50% da área sólida; já os nódulos sólidos ou quase completamente sólidos apresentam todo o seu volume formado por tecido sólido, ou podem apresentar pequenos espaços císticos no interior das áreas sólidas (4,15). Diante da subjetividade desta classificação, acredita-se que, na amostra coletada, muitos nódulos quase completamente sólidos foram classificados como mistos, levando a um aumento da taxa de falso-negativo e, consequentemente, uma queda na sensibilidade dos nódulos sólidos em prever malignidade.

A presença de focos ecogênicos puntiformes também foi maior no grupo 2 [39 (75%) *versus* 13 (25%) - 0,037]. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram de respectivamente 39,3%, 78,6%, 75%, 44,4% e 54,3%.

Conceitualmente, a presença de focos ecogênicos puntiformes, também conhecidos como microcalcificações, correspondem a representação ultrassonográfica dos corpos psammomatosos, que são depósitos calcificados, cristalinos e com formato arredondado, variando de 10–100 µm, altamente relacionados a presença de carcinoma papilífero de tireoide (12,13,16). Esses achados corroboram os de Kuak *et al*, que, após avaliarem de forma retrospectiva 1658 nódulos de tireoide, encontraram microcalcificações em 162 (9,7%) deles, sendo a incidência desse achado ultrassonográfico maior nos nódulos malignos [111 (68.5%) *versus* 51 (31.5%)] (12)

A microcalcificação tem sido reportada, dentre os achados ultrassonográficos, como o sinal mais específico de malignidade, com especificidade e valores preditivos positivos, que podem variar, respectivamente, de 84 a 97% e 33–78% (12,17,18). Porém, é importante ter em mente que nem sempre é fácil o diagnóstico ultrassonográfico deste achado. Um fator confundidor é a presença de focos puntiformes hiperecogênicos associados a sombra acústica posterior, que aparecem principalmente em áreas císticas e são conhecidos como artefatos em cauda de

cometa e que, estruturalmente, corresponde a presença de coloide mais denso (19). Em adição a isso, apesar de altamente específico para o diagnóstico de malignidade, Na *et al.* demonstraram que o alto risco de malignidade trazido pela microcalcificação é evidenciando quando esta característica se associa a presença de nódulo sólido e hipoecoico (OR = 5.266). Na presença de nódulo parcialmente císticos ou iso ou hiperecoico esse risco é intermediário (OR = 3.473). No presente estudo, a especificidade e valor preditivo positivo da associação de microcalcificações e nódulos sólidos foram, respectivamente, de 96% e 88%, aumentando, portando, de forma considerável em relação à avaliação dessas características de forma individualizada.

Este estudo apresenta como limitações o tamanho amostral pequeno, que pode ter interferido diretamente nos resultados observados, influenciando achados como o da ausência de preditores isolados de malignidade na análise multivariada; o seu caráter retrospectivo, que sabidamente é baseado em coleta de dados de prontuários, o que favorece a perda de informações; e a falta de homogeneidade nas US realizadas. Nem todos os exames foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, de modo que, não foi observada uma padronização dos laudos e dos aparelhos utilizados nas avaliações.

8 CONCLUSÃO

Composição sólida e presença de microcalcificações em nódulos tireoideanos se mostraram como fatores de risco para câncer de tireoide, principalmente quando encontrados de forma simultânea no mesmo nódulo.

REFERÊNCIAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 1º de janeiro de 2016;26(1):1–133.
2. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. Vol. 17, *Korean Journal of Radiology*. Korean Radiological Society; 2016. p. 370–95.
3. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Vol. 6, *European Thyroid Journal*. S. Karger AG; 2017. p. 225–37.
4. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide. *Radiology*. 1º de abril de 2018;287(1):29–36.
5. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. Vol. 6, *Future Oncology*. 2010. p. 1771–9.
6. Lhoue H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Mondeiz Y. Immunohistochemical Study of Estrogen Receptors and the Responsiveness to Estrogen in Papillary Thyroid Carcinoma.
7. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, Van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. Vol. 40, *Cell Prolif*. 2007.
8. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen Promotes Growth of Human Thyroid Tumor Cells by Different Molecular Mechanisms*. 2001.
9. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal A Al, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2014. p. 1253–63.

10. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: Results of a population-based study. *JAMA Intern Med.* 28 de outubro de 2013;173(19):1788–96.
11. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(2):564–70.
12. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for us features of nodules: A step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* setembro de 2011;260(3):892–9.
13. Wang N, Xu Y, Ge C, Guo R, Guo K. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma. *Head Neck.* dezembro de 2006;28(12):1077–83.
14. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. Vol. 237, *Radiology.* 2005. p. 794–800.
15. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: White paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *Journal of the American College of Radiology.* 2015;12(12):1272–9.
16. Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kim JK, Choi YJ, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid.* 1º de abril de 2016;26(4):562–72.
17. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, İşsever H, Kapran Y, Özarmağan S, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg.* setembro de 2008;32(9):1948–54.
18. Moon WJ, So LJ, Jeong HL, Dong GN, Baek JH, Young HL, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation - Multicenter retrospective study. *Radiology.* junho de 2008;247(3):762–70.

19. Chammas MC, De Araujo Filho VJF, Moysés RA, Brescia MDG, Mulatti GC, Brandão LG, et al. Predictive value for malignancy in the finding of microcalcifications on ultrasonography of thyroid nodules. *Head Neck*. setembro de 2008;30(9):1206–10.