

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA
MESTRADO E DOUTORADO

A ULTRA-SONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER
EM NÓDULOS DE TIREÓIDE

Simone Peccin

Orientador: Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski

Co-Orientador: Prof. Dr. José Augusto Sisson de Castro

Porto Alegre, julho de 1998.

P365u Peccin, Simone

A ultra-sonografia no diagnóstico de cancer de nódulos de tireóide / Simone Peccin ; orient. Mauro Antônio Czepielewski ; co-orient. José Augusto Sisson de Castro. – Porto Alegre : UFRGS, 1998.
98 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia.

1. Neoplasias da tireóide. 2. Nódulo da tireóide 3. Ultrasonografia. 4. Diagnóstico. I. Czepielewski, Mauro Antônio. II. Castro, José Augusto Sisson de. III. Título.

NLM: WK 270

Catlogação da fonte: Biblioteca FAMED/HCPA

Este trabalho é dedicado

Ao pai, Antonio, à mãe, Ubelina e à irmã, Adriana, por terem sido uma família que sempre me apoiou e incentivou.

Aos tios Paulo, Débora, Amílcar e Estela, por terem sido os modelos que me levaram a seguir este caminho.

Ao Dago, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mauro Antônio Czepielewski que mais do que orientar a tese, ensinou que a valorização do ser humano e o afeto são os elementos fundamentais para tudo o que construímos na vida.

Ao Prof. Dr. José Augusto Sisson de Castro, pelo estímulo e a visão crítica, muito valiosos na construção desta tese.

À Profª. Dra Tânia Weber Furlanetto, por ter sido a pessoa que despertou o meu interesse na área da tireoidologia.

Ao Prof. Dr. Álvaro Porto Alegre Furtado, por sua dedicação e entusiasmo e contagiante, que constituíram o centro da realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Alceu Migliavacca e ao Dr. José Ricardo Guimarães, pela acolhida, apoio e amizade. Aos residentes e estudantes da equipe de cirurgia, pela colaboração.

À Dra. Beatriz Assis Brasil, pela simpatia e pela revisão dos resultados histopatológicos.

À Dra. Ada Regina Schinini Diehl, por ter me ensinado os caminhos da citologia.

À Luciana Bertoldi Nucci, por ter me propiciado vivenciar a experiência de realizar a análise estatística, que não teria sido possível sem sua paciência e delicadeza

À Profª. Dra. Ana Luíza Maia, pelas palavras de apoio na hora certa.

À Profª. Dra. Helena Schmid, pelas sugestões e incentivo.

Ao Dr. Luis Henrique Canani, pela amizade e atenção.

Aos contratados, residentes e pós-graduandos do serviço de endocrinologia, pelo companheirismo e apoio.

Aos contratados, residentes e funcionários do serviço de radiologia, pela colaboração e paciência durante todo o período do estudo.

Às formandas Analupe Webber e Fabiane Lersch, pela convivência e pela amizade.

Aos funcionários das zonas 15 e 16 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela simpatia e prestatividade.

ÍNDICE

RESUMO	6
SUMMARY	7
1. INTRODUÇÃO	8
1.1 DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE	8
1.1.1 DEFINIÇÃO	8
1.1.2 PREVALÊNCIA	8
1.1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	10
1.2 CÂNCER DE TIREÓIDE	12
1.2.1 PREVALÊNCIA	12
1.2.2 TIPOS HISTOLÓGICOS	14
1.3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DO CÂNCER NA DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE	16
1.3.1 ANAMNESE E EXAME FÍSICO	16
1.3.2 DOSAGEM DE HORMÔNIO TIREOTRÓFICO SÉRICO	18
1.3.3 CINTILOGRAFIA	19
1.3.4 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA	19
1.4 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE	23
1.4.1 PRINCÍPIOS BÁSICOS	23
1.4.2 EVOLUÇÃO DOS EQUIPAMENTOS	24
1.4.3 EXAME DA TIREÓIDE	25
1.4.4 APLICAÇÕES NO ESTUDO DA TIREÓIDE	26
1.4.5 CARACTERÍSTICAS ULTRA-SONOGRÁFICAS DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS	27
1.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE	33
1.6 JUSTIFICATIVA	34
2. OBJETIVOS	36
OBJETIVO PRINCIPAL	36
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	36
3. PACIENTES E MÉTODOS	37
3.1 DELINEAMENTO	37
3.2 PACIENTES	37
3.3 MÉTODOS	39
3.3.1 ANAMNESE E EXAME FÍSICO	39
3.3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL	40
3.3.3 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA	41
3.3.4 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE	42
3.3.5 EXAME HISTOPATOLÓGICO DA TIREÓIDE	47
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48

4. RESULTADOS	50
4.1 PERFIL DOS PACIENTES SELECIONADOS	50
4.2 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	52
4.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	54
4.3.1 PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA	54
4.3.2 ULTRA-SONOGRAFIA	55
4.4 APRESENTAÇÕES DOS RESULTADOS DA ULTRA-SONOGRAFIA	56
4.4.1 CARACTERÍSTICAS ISOLADAS	56
4.4.2 CARACTERÍSTICAS AGRUPADAS	58
4.4.3 CARACTERÍSTICAS EM PARALELO	58
4.5 ANÁLISE COMPARATIVA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA E DA ULTRA-SONOGRAFIA	62
4.5.1 DESEMPENHOS INDIVIDUAIS	63
4.5.2 COMBINAÇÕES DOS MÉTODOS	63
4.5.3 RESULTADOS DISCORDANTES	65
4.6 EFEITO DO TAMANHO DOS NÓDULOS SOBRE O DESEMPENHO DA ULTRA-SONOGRAFIA	67
5. DISCUSSÃO	72
5.1 PERFIL DOS PACIENTES SELECIONADOS	72
5.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	74
5.3 CARACTERÍSTICAS ULTRA-SONOGRÁFICAS ISOLADAS E COMBINADAS	76
5.4 ANÁLISE COMPARATIVA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA E DA ULTRA-SONOGRAFIA	83
5.5 EFEITO DO TAMANHO DOS NÓDULOS SOBRE O DESEMPENHO DA ULTRA-SONOGRAFIA	86
5.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
6. CONCLUSÕES	90
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
9. ANEXOS	100

RESUMO

A doença nodular da tireóide (DNT) é um problema clínico comum, e na maioria dos casos tem etiologia benigna. O câncer de tireóide, entretanto, também pode manifestar-se sob a forma de nódulos tireoidianos, e os pacientes com DNT com maior risco de malignidade devem ser identificados e encaminhados a cirurgia. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o principal método diagnóstico na avaliação da DNT, permitindo a redução do número de tireoidectomias e a duplicação do número de carcinomas nas cirurgias, mas os resultados suspeitos, insatisfatórios e os falso-negativos, por outro lado, constituem suas limitações. A ultra-sonografia (US) é um método não-invasivo que permite identificar características dos nódulos tireoidianos consideradas sugestivas de malignidade, porém o seu uso na diferenciação de nódulos malignos e benignos ainda é controverso. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho da US na detecção de câncer na DNT, compará-lo ao obtido pela PAAF e verificar o efeito do tamanho dos nódulos no desempenho da US. Em estudo transversal, prospectivo, 80 indivíduos com DNT submetidos a tireoidectomia foram avaliados por PAAF e US. As características ultra-sonográficas em combinações em paralelo resultaram em um melhor desempenho da US na detecção de câncer na DNT do que as características agrupadas e algumas isoladas. Microcalcificações, halo ausente ou incompleto, ou hipoecogenicidade resultou em sensibilidade de 81,3% e especificidade de 70,3% na detecção de câncer em nódulos tireoidianos. Esse desempenho foi semelhante ao obtido pela PAAF. Foram encontrados dados sugestivos de que a US apresente um melhor desempenho em nódulos com o maior diâmetro entre 3 e 5 cm ou com volume entre 7 e 20 cm³. Os resultados sugerem que a US pode ser útil no diagnóstico de malignidade em nódulos tireoidianos.

SUMMARY

Nodular thyroid disease (NTD) is a common clinical problem and usually associated a benign etiology. However thyroid cancer may also present as a thyroid nodule therefore it should be identified and treated surgically. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the principal diagnostic method to identified the malignant etiology of thyroid nodules but it has limitations such as 'suspicious' diagnostic results, insufficient material for diagnosis and false-negative results. Thyroid ultrasound (US) is a non-invasive method that may identify certain nodular features that may be related to a malignant etiology but its role for this purpose remains controversial. The aim of the present study was to evaluate the US performance to predict cancer in NTD, to compare it to the FNAB performance, and to assess the size of nodules effect in the US performance. In a transversal, prospective study, 80 patients with NTD that were sent to surgery were evaluated by both FNAB and US of the thyroid gland. The presence of microcalcifications, partial or completely absent halo and hypoecogeniety were the US aspects that analyzed in parallel combinations, resulted in better performance to detect cancer in NTD than clustering and some isolated characteristics. These US features yield a sensitivity of 81.3% and a specificity of 70.3% in the detection of cancer in thyroid nodules. This US performance was similar to the one of FNAB. The data suggest that thyroid US performs better in nodules measuring 3 to 5 cm in its greater diameter or whose volume were between 7 and 20 cm³. Our data also suggest that thyroid US may be useful to identify malignant thyroid nodules.

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE

1.1.1 Definição

A presença de nódulos na glândula tireóide, sejam únicos ou múltiplos, palpáveis ou não-palpáveis, pode ser definida como doença nodular da tireóide (DNT) (1,2). Ela é comumente encontrada na prática clínica, e sua detecção pelo médico ou pelo paciente leva ao temor do câncer de tireóide (1). Na realidade, poucos nódulos de tireóide são malignos, e qualquer doença tireoidiana pode apresentar-se como um ou mais nódulos (3, 4).

Quando a tireóide apresenta uma única saliência circunscrita palpável, sem outras alterações, considera-se que possui nódulo único (3). Quando mais de um nódulo é palpável na glândula, a denominação é de bócio multinodular (5). Um nódulo proeminente em uma glândula multinodular pode ser chamado de nódulo dominante (1,5).

1.1.2 Prevalência

A prevalência dos nódulos de tireóide é influenciada pelas características da população e pela sensibilidade do método de detecção (6,7). Sexo, idade, exposição à radiação ionizante (1,3,5,7) e aporte de iodo da população (8) modificam a prevalência dos nódulos.

Os nódulos clinicamente palpáveis são encontrados em 1,3% a 5,1% dos indivíduos em diferentes publicações (9,10,11). No estudo populacional de Framingham, nos Estados Unidos, aproximadamente 4% dos indivíduos entre 30 e 50 anos de idade apresentavam

nódulos palpáveis (9). As mulheres geralmente apresentam nódulos de tireóide com maior frequência do que os homens (1,3,6), com razão sexo feminino: masculino em torno de 4:1 (9).

A prevalência dos nódulos aumenta com o avanço da idade, sendo de 2% na segunda década e de 5% na sétima década (7). Mais de 30% dos indivíduos expostos à radiação ionizante na região cervical para fins terapêuticos (12) ou por acidentes nucleares apresentam nódulos de tireóide palpáveis, principalmente se a exposição foi durante a infância (13).

A prevalência de DNT em regiões onde o aporte de iodo é inadequado é 2,5 vezes maior do que em áreas iodo-suficientes (8). A deficiência de iodo é a causa mais comum de bócio no mundo (14). No Rio Grande do Sul, na região de Passo Fundo, a prevalência de bócio em um grupo de crianças foi de 11%, caracterizando uma endemia leve (15). Esta e outras evidências sugerem uma deficiência relativa de iodo no Rio Grande do Sul, o que deve propiciar uma maior prevalência de nódulos tireoidianos (16).

Quando avaliamos os métodos de detecção, observamos que os nódulos de tireóide são 10 vezes mais detectados quando a glândula é examinada em autópsia, na cirurgia ou por ultra-sonografia (US) do que quando esta é palpada clinicamente (3). O uso da US de alta frequência levou à detecção de nódulos em 13% a 67% dos indivíduos estudados (10,11,17-20). Com esse método, Brander e cols. (10), na Finlândia, encontraram nódulos em 27,3% dos indivíduos, e para Woestyn e cols. (17), na Bélgica, 19% dos pacientes tinham nódulos tireoidianos. Em São Paulo, Tomimori e cols. (19), detectaram nódulos de tireóide em 17% dos casos, e em Porto Alegre, no Hospital de Clínicas, 35% das mulheres com mais de 40 anos tinham nódulos tireoidianos, sendo que 16,5% mediam mais de 1 cm em seu maior diâmetro (20). Esta taxa foi de 67% em outro estudo em que a maior parte da

amostra era constituída por mulheres (11). A prevalência de nódulos identificados pela US também é maior em mulheres e aumenta com a idade, como ocorre nos estudos onde o método palpatório é utilizado (7).

Os dados de autópsia são considerados o padrão-ouro da prevalência da DNT, e também são influenciados pela idade e sexo da população avaliada (7). Motersen e cols. (21) observaram esse efeito em 821 autópsias consecutivas, com prevalência de 50% nos indivíduos na sexta década e, na nona década, de 65% nos homens e maior do que 80% nas mulheres. A prevalência global da DNT nesse estudo foi de 49,5%, taxa que varia entre 30% a 57% na maioria dos estudos em autópsias (6,7).

1.1.3 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da DNT inclui praticamente todos os processos patológicos que a afetam (22,23). Contudo, entre os nódulos excisados cirurgicamente, estima-se que 42% a 77% são nódulos colóides, 15% a 40% adenomas, e 8% a 17% carcinomas (3).

Os diagnósticos benignos mais comuns são:

Nódulos colóides: Desenvolvem-se em bócios multinodulares e podem ser clinicamente únicos ou múltiplos (3). Ocorrem em mulheres com uma preponderância de, aproximadamente, 8:1 sobre os homens (22), e representam um processo crônico que pode iniciar-se na adolescência e ser diagnosticado somente após muitos anos (24). Histologicamente, são recobertos por cápsula fibrosa incompleta, ou esta é ausente. Em geral, são mal delimitados do parênquima vizinho que, freqüentemente, também apresenta anormalidades. Em seu interior, há folículos irregularmente aumentados com abundante

material colóide (22). Podem ser poli ou monoclonais, e ambos os tipos podem coexistir em uma mesma glândula (25).

Adenomas foliculares: São tumores monoclonais derivados do epitélio folicular de crescimento lento, mais frequentemente encontrados em mulheres acima dos 30 anos (22). Apresentam uma cápsula fibrosa bem desenvolvida e uma estrutura histológica uniforme. O tecido tireoidiano vizinho é de aspecto normal. São classificados de acordo com o tamanho ou presença de folículos e grau de celularidade. O adenoma colóide simples (ou microfolicular) é a forma mais comum, e se assemelha ao tecido tireoidiano normal. As demais formas apresentam aspectos citológicos semelhantes ao do carcinoma folicular, e sua distinção só é possível pelo estudo de múltiplos cortes do tecido para pesquisa de invasão da cápsula ou de vasos sanguíneos. Cerca de 5% dos adenomas microfoliculares, 5% dos adenomas de células de Hürthle, e 25% dos adenomas embrionários podem representar carcinomas foliculares, quando é realizado um minucioso estudo na peça cirúrgica. Em decorrência disso, aspirados citológicos altamente celulares com pouco material colóide, presença de células com atipias nucleares, ou inúmeras células de Hürthle, são considerados suspeitos ou indeterminados (3).

Outras causas de nódulos tireoidianos benignos são tireoidite subaguda, tireoidite linfocítica crônica, doença granulomatosa e anormalidades do desenvolvimento, como agenesia unilateral de lobo, higroma cístico, entre outras (3, 23).

Os cistos, que representam de 15% a 25% dos nódulos de tireóide, podem ter etiologia benigna ou maligna, e estima-se que representem nódulos colóides em 48% dos casos, adenomas hemorrágicos em 25%, carcinomas papilares necróticos em 14%, e cistos simples em apenas 4% dos casos (22). Os cistos podem estar associados a uma maior

incidência de resultados citológicos insatisfatórios, quando comparados a lesões sólidas (26,27).

1.2 Câncer de tireóide

1.2.1 Prevalência

O carcinoma de tireóide ocorre em 4% a 15% dos nódulos clinicamente palpáveis (9,28), e a incidência anual é de 0,5 a 10 casos por 100.000 habitantes, em diferentes partes do mundo (29). Os carcinomas diferenciados (papilar e folicular) constituem 60% a 90% dos casos (30). São raros em crianças e adolescentes, sua incidência aumenta com a idade nos adultos, e ocorrem com frequência duas a quatro vezes maior em mulheres do que em homens (29).

O carcinoma oculto de tireóide, ou seja, o tumor presente em nódulos tireoidianos impalpáveis, com até 1,5 cm de tamanho (31), ocorre nos Estados Unidos com prevalência que varia entre 0,45% a 13%, com média estimada de $3,9 \pm 4,1\%$ (22). Na população japonesa, a prevalência estimada é de $21,6 \pm 5,8\%$ (22), mais elevada do que em outras populações, mesmo quando foram estudados indivíduos de regiões não expostas à radiação. No Brasil, Bisi e cols. (32) encontraram carcinoma oculto em 2,3% das 300 autópsias analisadas. A maior parte dos carcinomas ocultos é papilar, com progressão lenta e excelente prognóstico (22), porém cerca de 1% pode metastatizar e provocar a morte (33).

Quando se analisa a prevalência de câncer em glândulas uni ou multinodulares, observa-se resultados variáveis. Diversos trabalhos verificaram menor prevalência de câncer em glândulas clinicamente multinodulares (3% a 13%) do que em glândulas uninodulares (8% a 25%) (34-36). Entretanto, outros autores não detectaram esta

diferença (37,38). McCall e cols.(37) diagnosticaram câncer em 17% dos indivíduos com nódulos únicos à palpação e histopatologia, e em 13% dos portadores de múltiplos nódulos. Belfiore e cols. (38), na Itália, avaliaram 5.637 pacientes com doença nodular. O câncer de tireóide estava presente em 4,7% dos indivíduos com nódulos únicos, e em 4,1% dos com múltiplos nódulos.

Na Índia, a prevalência de câncer em glândulas multinodulares foi de 4,1% (39), na Itália, de 7,6% (40) e no Japão, de 30,7% (41), sendo que 14,2% tinham mais do que 1 cm em seu maior diâmetro. Além disto, Kapur e cols. (42), em 1986, observaram, em indivíduos com idade, sexo e tipo histológico semelhantes, carcinomas em estágio mais avançado nos pacientes com glândulas multinodulares do que aqueles com nódulos únicos.

A relativa inefetividade do exame clínico na diferenciação de glândulas uni ou multinodulares, a frequência com que o câncer de tireóide apresenta-se como lesão multifocal e a menor proporção de indivíduos com glândulas multinodulares selecionados para os estudos são fatores que podem estar associadas aos díspares resultados da literatura (6). O uso rotineiro da US, no entanto, mostrou que 40% das glândulas com um único nódulo palpável apresentam outros nódulos (43). Além disso, algumas investigações em que o câncer teve a mesma prevalência em glândulas uni ou multinodulares (37,38) provocaram grande impacto. Esse conjunto de fatores tem levado à recomendação de utilizar, nos indivíduos com glândulas multinodulares, os mesmos critérios e recursos para investigação do câncer de tireóide empregados no caso de nódulo único (2,5).

1.2.2 Tipos histológicos

As principais doenças malignas que podem manifestar-se sob a forma de nódulos de tireóide são:

Carcinomas Papilares : representam de 65% a 80% dos tumores malignos de tireóide nos Estados Unidos, e sua incidência relativa, quando comparada à do carcinoma folicular, é menor em áreas de aporte insuficiente de iodo (44). Em Porto alegre, a sua prevalência entre os carcinomas de tireóide foi de 21% (16). São tumores não encapsulados que apresentam estruturas papilares e foliculares, caracterizadas pela sobreposição de núcleos celulares com aparência de vidro fosco e invaginações do citoplasma para o núcleo (29). São mais frequentemente encontrados em mulheres, com pico de incidência entre a terceira e quarta décadas (24). Uma pequena parte deles está claramente associado à exposição à radiação (29), com rearranjo do proto-oncogene RET da tirosina quinase em 60% a 80% destes, e em 3% a 33% dos indivíduos não expostos (45). Cerca de 3% dos casos são familiares (29), e ocorrem com incidência aumentada na síndrome de Gardner e doença de Cowden (29,46). Os carcinomas papilares são multicêntricos em 20% a 80% dos casos e, frequentemente, apresentam metástases cervicais na ocasião do diagnóstico (22). O prognóstico é, em geral, excelente, com mortalidade de 10% a 20% em 20 a 30 anos (24).

Carcinomas Foliculares: ocorrem com mais freqüência no sexo feminino e em indivíduos em torno dos 50 anos de idade (24). A sua prevalência entre os carcinomas de tireóide varia de 15%, em regiões com aporte adequado de iodo, a 65%, em áreas iodo-deficientes (30), sendo que, em Porto Alegre, esta taxa foi de 49% (16). São tumores encapsulados, sem alterações nucleares características como o carcinoma papilar. Ativações do proto-oncogene RAS são encontradas em cerca de 40% dos adenomas e carcinomas foliculares, sugerindo terem papel nos passos iniciais da tumorigênese (29,30).

Os pacientes com invasão local e metástases pulmonares e ósseas (mais comuns neste tipo histológico) tem pior prognóstico. A mortalidade em 10 a 15 anos após o diagnóstico é de 30% a 50% (24).

Carcinomas Medulares: são tumores originários das células C da tireóide, e variam de 2% a 8% entre as neoplasias malignas da tireóide. Ocorrem, em 70% dos casos, de forma esporádica e, em 10% a 20%, associados ao carcinoma medular familiar ou às neoplasias endócrinas múltiplas tipo IIA e IIB. As formas hereditárias estão associadas a mutações no proto-oncogene RET (47). Em contraste com os tumores das células epiteliais da tireóide, incidem igualmente em homens e mulheres, e os tumores secretam um marcador tumoral dosável no soro, a calcitonina, importante para o diagnóstico e acompanhamento. Por ocasião do diagnóstico, 50% dos pacientes com tumores esporádicos apresentam metástases cervicais ou para ossos e tecidos moles. A sobrevida em 10 anos oscila entre 50% a 70% (24).

Carcinomas Anaplásicos: ocorrem geralmente em indivíduos acima dos 50 anos e, em cerca de 50% dos casos, originam-se de uma lesão benigna de longa evolução ou de um carcinoma diferenciado (24). Representa menos de 10% dos cânceres de tireóide, porém esta taxa é mais elevada em áreas com deficiência de iodo (22). Em estudo realizado em Porto Alegre, o carcinoma anaplásico representou 27% dos carcinomas de tireóide (16). Mutações que inativam o gene supressor de tumores p53 são comumente encontrados em portadores de carcinomas anaplásicos (29). Em geral, tem crescimento rápido, consistência pétrea e são fixos a estruturas adjacentes. Não raro, invadem a região cervical e metastatizam para os pulmões. O prognóstico é péssimo. Em geral, menos de 10% são curados, e a sobrevida é de 6 meses a 1 ano após o diagnóstico (24).

O linfoma de tireóide e os carcinomas metastáticos de outros sítios, como melanomas, tumores de mama ou pulmão são entidades malignas que também podem manifestar-se sob a forma de nódulos de tireóide (22).

1.3 Avaliação diagnóstica do câncer na doença nodular da tireóide

1.3.1 Anamnese e exame físico

A avaliação clínica deve compreender uma anamnese detalhada e um exame físico cuidadoso. A maioria dos pacientes é assintomática, e geralmente os nódulos são descobertos pelo paciente ou pelo médico em um exame de rotina (1). Sinais e sintomas de hiper ou hipotireoidismo devem ser pesquisados, porém a maioria dos pacientes é eutireoidiano na apresentação inicial (5). Já os nódulos volumosos ou glândulas multinodulares podem estar associados a um quadro clínico de compressão cervical (48), cuja repercussão deve ser avaliada, por acarretar, potencialmente, indicação cirúrgica (5).

Em geral, nenhum dado de anamnese e de exame físico no paciente com DNT permite estabelecer com segurança o diagnóstico de câncer de tireóide. Porém cada um dos achados é capaz de contribuir para o estabelecimento do risco de câncer, podendo ter um peso suficiente para a indicação cirúrgica, mesmo em um paciente com o restante da avaliação diagnóstica benigna (6). Essa avaliação deve ser realizada em indivíduos com um único nódulo palpável e naqueles com glândulas multinodulares, com a finalidade de identificar nódulos suspeitos (1,5).

Hamming e cols.(49), em 1990, detectaram câncer de tireóide em 71% dos pacientes que apresentavam um dos achados considerados altamente suspeitos de malignidade (Tabela 1): história familiar da carcinoma medular e/ou de neoplasia endócrina múltipla tipo

II, rápido crescimento do tumor, consistência muito firme do nódulo, fixação a estruturas adjacentes, paralisia de corda vocal, adenomegalias cervicais e presença de metástases distantes. Nos pacientes com dois ou mais achados suspeitos, a incidência foi de 100%. Entretanto, 44% dos pacientes com câncer não apresentava nenhuma destas características.

Tabela 1: Características de anamnese e exame físico associadas à presença de câncer de tireóide.

Anamnese	Exame físico
Idade < 20 ou > 60 anos	Nódulo duro a pétreo*
Sexo masculino	Adenomegalia cervical*
História de irradiação cervical	Fixação a estruturas adjacentes*
História familiar de carcinoma medular*	Paralisia de corda vocal*
Crescimento rápido*	Metástases distantes*
Rouquidão	

Adaptado de (50); *= Critérios de alta suspeita clínica de Hamming (49).

A idade e o sexo são dados clínicos importantes, já que, apesar de o câncer de tireóide ser mais freqüente em mulheres entre os 30 e 50 anos, a freqüência de nódulos benignos é ainda mais elevada neste grupo (24,29). A presença de nódulos tireoidianos em crianças ou homens, nesses principalmente após os 60 anos, tem 2 a 4 vezes mais chance de representar câncer do que este achado em mulheres (2,8,38,49). A história de irradiação cervical eleva o risco de câncer em um nódulo para 30% a 50% (6). Nódulos tireoidianos em um indivíduo com história familiar de carcinoma medular ou neoplasia endócrina múltipla IIA ou IIB é fortemente sugestivo de malignidade (47).

A presença de sintomas locais, como rápido crescimento de um nódulo, rouquidão persistente ou alteração na voz, disfagia, e dor, pode indicar invasão local do tecido pelo tumor, porém estas manifestações estão mais comumente associada a doenças benignas (6).

A consistência pétreia de um nódulo associa-se à presença de câncer em 50% dos casos, e a fixação do nódulo a estruturas adjacentes, em 71% (49). Entretanto doenças benignas podem ter essa apresentação clínica, e, por outro lado, muitos carcinomas papilares tem consistência macia (6).

Quando são palpáveis adenomegalias cervicais em pacientes com DNT, encontra-se câncer de tireóide em 71% dos indivíduos, da mesma forma, paralisia de corda vocal, confirmada por estudo laringoscópico, é indicativa de câncer em 83% dos casos (49).

Manifestações clínicas de compressão cervical, que variam de distensão venosa jugular à síndrome da veia cava superior podem estar associadas a bócio multinodular compressivo ou ter etiologia maligna (5).

1.3.2 Dosagem de hormônio tireotrófico sérico

As provas de função de tireóide são geralmente normais em indivíduos com câncer de tireóide e na maioria dos indivíduos com nódulos benignos (22). Entretanto a dosagem do hormônio tireotrófico sérico (*thyroid stimulating hormone*, TSH) mediante ensaio sensível é útil, pois a obtenção de níveis suprimidos de TSH podem sugerir adenoma funcionante autônomo (51) ou um bócio multinodular tóxico (1). Na primeira situação, um nível sérico do TSH inferior a 0,6 mU/L obteve sensibilidade de 100% e especificidade de 83,8% (52).

1.3.3 Cintilografia

Os radioisótopos são utilizados na avaliação funcional dos nódulos de tireóide por sua característica de serem captados por células normais, funcionantes. A principal limitação da cintilografia na avaliação da DNT é não diferenciar nódulos benignos de malignos. Em torno de 85% dos nódulos são hipocaptantes, e destes, cerca de 15% são malignos. O câncer de tireóide pode ser encontrado em 4% dos nódulos hipercaptantes (53). Portanto, apesar de os nódulos malignos serem, mais freqüentemente, hipocaptantes, estes últimos são, em sua maioria, benignos. Além disso, a detecção de um nódulo hipercaptante reduz o risco da existência de câncer, mas não o exclui. Por outro lado, o diagnóstico de um nódulo autônomo tóxico torna o risco quase inexistente (51).

1.3.4 Punção aspirativa com agulha fina

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é, atualmente, o método preferido para a abordagem diagnóstica inicial dos nódulos de tireóide (1). É considerado um procedimento seguro, de baixo custo, minimamente invasivo e com alta acurácia no diagnóstico da DNT (54). Antes de seu uso rotineiro, a taxa de confirmação de câncer em pacientes submetidos a cirurgia de tireóide situava-se entre 10% a 20% (23). Com o uso da PAAF, 20% a 50% dos pacientes operados por nódulo de tireóide apresentaram câncer (50), e a percentagem dos que se submeteram à tireoidectomia diminuiu em 25% (54). Comparando-se a relação benefício-custo da PAAF com a cintilografia como métodos indicativos de cirurgia na DNT, esta foi de 10 (55).

Em indivíduos com glândulas multinodulares, a PAAF deve ser realizada nos nódulos dominantes, naqueles que apresentam crescimento, e nos nódulos firmes ou fixos (1).

Os achados citológicos dos nódulos de tireóide podem ser subdivididos em: benignos (53% a 90% dos resultados), malignos (1% a 10%), suspeitos ou indeterminados (5% a 23%), ou insuficientes para o diagnóstico (2% a 21%) (54,56).

Exame citológico benigno: o nódulo colóide é o diagnóstico mais comum, demonstrado por colóide abundante, células epiteliais normais e, geralmente, células espumosas, indicando degeneração. Outros diagnósticos benignos incluem lesões císticas, tireoidite de Hashimoto, e tireoidite subaguda (1).

Exame citológico maligno: o carcinoma papilar, como o próprio nome indica, apresenta configuração papilar, com grandes núcleos sobrepostos e pseudo-inclusões nucleares (56). É o câncer mais frequentemente encontrado em regiões com aporte adequado de iodo, e o diagnóstico citológico é preciso (1,50). Os carcinomas medular e anaplásico, e o linfoma constituem outras causas de citologia maligna (56).

Em torno de 25% dos pacientes apresentam dois tipos de resultados citológicos considerados como limitações da PAAF: o exame citológico suspeito (ou indeterminado) e a amostra insatisfatória (ou inadequada) para o diagnóstico.

Exame citológico suspeito: consiste em amostras com achados suspeitos, mas não conclusivos de malignidade (1). Aspirados hipercelulares com células agrupadas em microfolículos irregulares, com material colóide diminuído ou ausente, e atipias nucleares, caracterizam a neoplasia folicular. Esse é o aspecto citológico mais comumente encontrado neste grupo e não permite a distinção entre adenoma e carcinoma folicular, possível somente mediante estudo histopatológico (56). Neoplasia de células de Hürthle e amostras

com atipias celulares também são considerados achados citológicos suspeitos (1). Cerca de 25% dos nódulos com citologia suspeita são malignos (54).

Exame citológico insatisfatório: o critério mais utilizado para considerar uma amostra satisfatória é a presença de, no mínimo, 6 a 8 grupamentos de células em duas lâminas diferentes (1,56,57). Alguns autores adotam este critério para o diagnóstico de lesões benignas, mas, com a presença de um quadro citológico característico de câncer, o diagnóstico é fornecido com um menor número de células (50). Os aspirados insatisfatórios podem ser causados por coleta de material de lesões císticas, excesso de sangue, ressecamento (para algumas colorações) e inadequada experiência para técnicas de PAAF (1). No estudo de Hall e cols. (58), a taxa de aspirados insatisfatórios foi de 32% quando o procedimento era realizado por médicos da comunidade, e de 6,4% quando efetuado por médicos de um serviço hospitalar. Em geral, a reaspiração do nódulo resulta em material adequado em 50% dos casos (1). A utilização da ultra-sonografia (US) permite o posicionamento da agulha nas porções sólidas do nódulo, aumentando a taxa de amostras satisfatórias para 95% (59-61). Mesmo assim, em torno de 5% dos pacientes não apresentam diagnóstico citológico. Quando submetidos à cirurgia, menos de 10% dos indivíduos com PAAF insatisfatória tiveram diagnóstico maligno (1,27). A recomendação do manejo de pacientes com resultado da PAAF repetidamente insatisfatória consiste, atualmente, em acompanhamento clínico cuidadoso ou cirurgia (60,61). Nos pacientes com quadro clínico suspeito (61), ou nódulos sólidos ou com conteúdo cístico com mais de 4 cm (1), a cirurgia é indicada (1,61). Entretanto, em pacientes com nódulos císticos, de los Santos e cols. (26) encontraram câncer em 8% dos nódulos com 4 cm ou mais, e em 27% dos com maior diâmetro menor do que 2 cm. Embora esta diferença não seja

estatisticamente diferente, sugere que nódulos císticos pequenos também possam apresentar potencial de malignidade.

Outro problema da PAAF é a taxa de resultados falso-negativos, que ocorre em 1% a 11% dos indivíduos submetidos a cirurgia (50), e pode ocorrer por erros de interpretação ou de amostra citológica (2). Este ocorre com maior frequência em lesões com mais de 4 cm ou com menos de 1 cm (54) e em lesões parcialmente císticas (26).

Gharib e cols. (54), em 1993, revisando os diagnósticos resultantes de 18.000 PAAFs realizadas em sete diferentes centros, encontraram acurácia de 95%, que variou de 85% a 100%, sensibilidade média de 83% (65%- 98%) e especificidade de 92% (72%-100%). As taxas de falso-negativos e falso-positivos foram, respectivamente, de 5% (1%-11%), e de 2,9% (0%-7,7%). Essa grande variação foi atribuída a diferenças na categorização do exame citológico suspeito. Quando este é considerado positivo, a sensibilidade aumenta e a especificidade diminui; por outro lado, se a citologia suspeita é considerada negativa, a especificidade aumenta e a sensibilidade diminui. Como a PAAF é realizada para excluir a presença de câncer, amostras suspeitas de malignidade, são consideradas, em geral, como um teste positivo (6).

Em alguns estudos realizados em outros centros, essas taxas são menos elevadas. Em 10 estudos levados a efeito entre 1977 e 1990, a sensibilidade variou de 46% a 93%, e a especificidade, de 44% a 91%, com acurácia de 71% a 93% (62). No Brasil, em cinco trabalhos (55,63-66), a sensibilidade variou entre 68,7% a 100%, e a especificidade, entre 55,6% a 98,4%. A taxa de amostras insatisfatórias foi inferior a 10% em 2 estudos (55,63) e oscilou entre 17 e 22% nos outros três (64-66). Zelmanovitz e cols. (65), em 1996, avaliaram o diagnóstico citológico de 157 indivíduos submetidos a PAAF e, posteriormente, a tireoidectomia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em 78% dos pacientes, a amostra

foi considerada satisfatória. Nestes casos, foi encontrada uma acurácia de 84,3%, com sensibilidade de 68,7%, especificidade de 71,6% e valores preditivos positivo de 63,3% e negativo de 76,2%.

1.4 ULTRA-SONOGRAFIA DE TIREÓIDE

1.4.1 Princípios básicos

A US envolve a geração intermitente de pulsos de energia sonora e a recepção dos ecos refletidos, o que produz uma imagem das estruturas atravessadas pelo som (67).

A tecnologia atual produz imagens de alta resolução da tireóide, com o emprego de frequências de som entre 5 e 10 milhões de ciclos por segundo, chamadas megahertz (MHz). O ar não é um bom meio de condução para ondas nessa frequência. Por isto, deve-se colocar, entre a pele do paciente e o transdutor (dispositivo que gera o som e recebe o eco), um meio que exclui o ar. As ondas de som penetram nos tecidos, e uma parte da energia é refletida nas interfaces dos tecidos com profundidade acima de 5 cm. A localização superficial da tireóide permite a utilização desses transdutores de alta frequência, que possuem baixa penetração nos tecidos, mas excelente resolução (67). Um transdutor de 10 MHz, por exemplo, tem, aproximadamente, resolução axial de 0,7 mm e resolução lateral de 1 a 2 mm. Porém a penetração do eco é de apenas 3,5 a 4,5 cm, o que pode ser limitante em indivíduos com aumento de tecido muscular e/ou gorduroso no pescoço (68).

A imagem da tireóide com a utilização do Doppler com fluxo a cores adiciona informações sobre a dinâmica do fluxo de sangue. Os sinais coloridos são superpostos à

imagem estática em escala de cinzas para indicar a direção e a velocidade do fluxo do sangue, sendo útil para calcular o grau de vascularização da glândula (69-71).

1.4.2 Evolução dos equipamentos

Os primeiros equipamentos foram desenvolvidos para a utilização em estruturas profundas, com os órgãos localizados no abdômem e pelve (72). Em 1955 foi referida, pela primeira vez, a possibilidade de utilização da US na glândula tireóide (73). Porém, somente cerca de 10 anos mais tarde, Yamakawa e Naito propuseram concretamente um método para calcular a massa da glândula, com base nas medidas obtidas pelo exame ultrassonográfico (*apud* 74). A proposta de regras básicas para o estudo dos padrões texturais das doenças da tireóide foi apresentada pela primeira vez em 1967, por Fujimoto e cols. (75).

Em 1971, Rasmussen e cols. (76) referiram, por primeiro, a possibilidade de diferenciação de lesões císticas e sólidas na glândula tireóide, mediante a utilização de um aparelho com um transdutor de 2,25 MHz, focado a 10 cm de profundidade e com 2,0 cm de diâmetro, hoje completamente obsoleto.

A partir da década de 70, a evolução dos equipamentos foi bastante rápida. Os aparelhos unidimensionais (ou modo A), foram substituídos pelos bidimensionais (ou modo B) (67,74), que permitiram uma montagem tridimensional da glândula a partir de planos seqüenciais (77). A introdução do ultra-som com escala de cinzas e transdutores de alta frequência constituiu um passo importante para a avaliação de estruturas superficiais do pescoço (68). A definição das imagens, entretanto, ainda era baixa, e a US da região cervical não era realizada em grande escala. O desenvolvimento da US de alta resolução em

tempo real para pequenas partes possibilitou a difusão de seu emprego rotineiro na região cervical (68).

1.4.3 Exame da tireóide

Dois aspectos básicos influenciam os resultados do exame ultra-sonográfico da tireóide, mesmo com a utilização dos modernos equipamentos atuais (67):

Características do paciente: o exame pode ter seu desempenho prejudicado por:

- atenuação das ondas de alta frequência em tecidos profundos, o que ocorre em bócios volumosos;
- distorção por estruturas preenchidas por ar, como a traquéia;
- bloqueio do ultra-som por depósitos de cálcio na tireóide;
- posicionamento subesternal da glândula, o que dificulta sua visualização.

Habilidade do ultra-sonografista: o processo de produção de imagens requer um operador familiarizado com a anatomia e a patologia suspeita. Além disto, a experiência melhora a habilidade técnica, e o comprometimento do profissional em responder às questões clínicas o leva a aprimorar o exame.

Quando o objeto do exame é o nódulo tireoidiano, e procura-se descrever as suas características ultra-sonográficas, o tamanho pode influenciar o desempenho da US. Em nódulos com menos de 1 cm de maior eixo, ou naqueles que ocupam todo o lobo, possivelmente ocorre um comprometimento na definição de suas características, seja pela pequena transmissão de energia sonora fornecida por nódulos muito pequenos ou pela distorção causada por nódulos volumosos (67,113).

1.4.4 Aplicações no estudo da tireóide

A US da tireóide tem sido utilizada na avaliação de um amplo espectro de doenças tireoidianas (18). A sua alta sensibilidade levou à freqüente detecção de nódulos subclínicos em glândulas normais, o que tem acarretado dilemas quanto ao seu significado e manejo clínico (67). Por outro lado, a US trouxe uma grande contribuição na monitorização de recidivas e/ou metástases cervicais em pacientes com câncer de tireóide (29,67). Entre outras aplicações está o seu emprego em pacientes com PAAF insatisfatória, o que aumentou a taxa de amostras satisfatórias (1,59,76,77) e o tratamento de nódulos hiperfuncionantes autônomos com injeção percutânea de etanol é realizado sob monitorização ultra-sonográfica (67,78).

A seguir será comentada separadamente a utilização da US na detecção de nódulos em glândulas normais e em indivíduos com um único nódulo palpável.

Detecção de nódulos em glândulas clinicamente normais

A detecção de nódulos não palpáveis, os “incidentalomas”, ocorre pela capacidade da US identificar lesões com 3 mm ou menos (67), e pelo fato de que, mesmo médicos com experiência e técnica palpatória cuidadosa, não conseguem detectar nódulos com menos de 1 cm (43). O uso em larga escala de exames ultra-sonográficos da carótida, paratireóides ou outras estruturas do pescoço propiciam um número crescente de “incidentalomas” tireoidianos.

Pela elevada prevalência de nódulos subclínicos (18), seu baixo risco de malignidade (21), e o comportamento pouco agressivo dos cânceres identificados nestas circunstâncias (33), a recomendação atual é que PAAF orientada por US deva ser realizada apenas em indivíduos com história familiar de carcinoma medular ou irradiação cervical, e quando os nódulos apresentarem características ultra-sonográficas suspeitas, como padrão

hipoecogênico, halo periférico incompleto, margens irregulares ou microcalcificações. Os demais indivíduos devem ser acompanhados por meio de palpação da região cervical em 6 meses, e, após, anualmente (18).

Deteção de outros nódulos em glândulas clinicamente uninodulares

Quando um único nódulo é detectado ao exame físico da tireóide, em 20% a 50% das vezes outros nódulos são detectados por US (10, 43, 79). Em 200 indivíduos com nódulos clinicamente únicos, Walker e cols. (79) encontraram 39 (20%) pacientes com mais de um nódulo ao exame ultra-sonográfico. Da mesma forma, no estudo de Brander e cols. (5), em 1992, 47% dos indivíduos com um nódulo palpável apresentavam nódulos múltiplos na US, a maior parte com menos de 1 cm. Tan e cols. (43) em avaliação ecográfica, encontraram 151 indivíduos com nódulos solitários à palpação e 73 (48,3%) com múltiplos nódulos. Em 72% dos casos os nódulos não palpados mediam menos de 1 cm em seu maior eixo.

1.4.5 Características ultra-sonográficas dos nódulos tireoidianos

O emprego da US no diagnóstico etiológico dos nódulos ainda é bastante controverso. A correlação entre algumas características ultra-sonográficas e o câncer de tireóide tem sido objeto de vários estudos (80-91). As principais características examinadas incluem estrutura interna, a intensidade dos ecos, a precisão dos limites, a presença de halo periférico, calcificações e padrões de fluxo por Doppler a cores, e podem ser apresentadas isoladamente, agrupadas ou em padrões de reconhecimento.

Estrutura interna

A estrutura interna foi a primeira característica descrita em nódulos de tireóide e foi também a primeira a ser correlacionada com o diagnóstico histopatológico (92). Quando o nódulo contém líquido em seu interior, ocorre uma redução da ecogenicidade, e os tecidos que se encontram atrás do nódulo apresentam ecogenicidade aumentada (93), o que pode ser chamado reforço acústico posterior (80).

A maioria dos cistos são mistos, e os cistos simples verdadeiros, virtualmente benignos, são extremamente raros (26,81). Estes últimos aparecem na US de alta resolução como uma estrutura arredondada, com parede fina e lisa, sem irregularidades, e se apresentam inteiramente anecóicos, ou seja, não refletem os eco emitidos pelo transdutor. Apenas 1 entre os 550 casos estudados por Simeone e cols. (0,2%) obteve essa descrição (81). De los Santos e cols. (26) encontraram 71 (32%) nódulos císticos entre 221 indivíduos com nódulos, mas somente 3 (1,4%) eram cistos simples. Histopatologicamente correspondem a um espaço preenchido com líquido e circundado por células epiteliais escamosas ou colunares, e muito raramente são malignos. Allen e cols. (94) descreveram um único caso de carcinoma papilar originado na cápsula fibrosa de um cisto. Já os cistos mistos apresentam septos e componentes sólidos em seu interior, não são circundados por células epiteliais, e podem ter etiologia maligna em 3% a 30% dos casos (26,53,80-84).

Alguns autores, em avaliação ultra-sonográfica da DNT, encontraram diferença na incidência de câncer em nódulos sólidos e císticos (80,95), enquanto, para outros, ela foi semelhante (83). Ashcraft e Van Herle (53) obtiveram diagnóstico histopatológico de câncer em 21% das lesões sólidas e em 12% das lesões mistas. Takashima e cols.(85)

encontraram para nódulos de conteúdo sólido, sensibilidade de 85% e especificidade de 48% na detecção de câncer de tireóide na DNT.

Intensidade dos ecos

Os nódulos sólidos podem ser descritos mediante comparação com o tecido tireoidiano normal (67). Eles podem ser denominados iso, hiper ou hipoecogênicos se a amplitude de ecos refletida pela lesão for semelhante, maior ou menor do que a encontrada no tecido adjacente, respectivamente (80). A intensidade relativa dos padrões de eco depende da transmissão ou reflexão do sinal de ultra-som pela lesão, consequência de interfaces criadas por aderências, fatores intercelulares, cápsula, fâscia, fibrose, vasos, fluido e calcificações (67). Sessenta a 90% dos nódulos malignos são hipoecogênicos, porém 30 a 50% dos nódulos benignos também o são (80,82-85). Em um trabalho, a sensibilidade foi 87% e a especificidade, 49% (85) na detecção de câncer na DNT, porém, em recente estudo (86), a primeira foi 58%, e a segunda manteve-se inferior a 70%.

Precisão dos limites

O nódulo pode apresentar um nítido bordo que o separa do tecido circunjacente, ou esse limite pode ser irregular, com áreas poucos visíveis, as quais podem representar focos em que o tumor invade o tecido tireoidiano normal. Margens irregulares ou mal delimitadas estão presentes em 40 a 70% dos nódulos malignos e em 30 a 40% dos benignos (83-85). Em dois estudos (83,85), a sensibilidade foi 70% e a especificidade foi superior a 60% na detecção de malignidade em nódulos tireoidianos.

Presença de halo periférico

O halo pode ser definido como um anel hipossônico que envolve o nódulo e pode representar a cápsula, tecido tireoidiano comprimido ou atrófico, inflamação local ou edema. Com o uso do Doppler a cores, em muitos casos observa-se que o halo é vascular e pode representar os vasos da cápsula (67). Alguns estudos sugerem que a presença do halo periférico esteja associada a doenças benignas, e o halo incompleto ou ausente, a câncer de tireóide (80,82-84). A sensibilidade deste último na detecção de câncer foi 91% e a especificidade, 30% em um trabalho (80). Já em outros dois (85,86), a sensibilidade não atingiu 70%, com especificidade de 76% no estudo de Rago e cols. (86), e de 45% no de Takashima e cols. (85).

Calcificações

As calcificações são densidades que refletem completamente os ecos emitidos, e tornam-se brilhantes. Os tecidos que se localizam posteriormente à calcificação não podem ser visualizados. Esse fenômeno é chamado “sombra acústica”. As grandes calcificações ovais, ou em casca de ovo indicam cronicidade, o que favorece a natureza benigna do nódulo. As calcificações grosseiras, dispersas, podem ser vistas em nódulos que sofreram hemorragias e ocorrem tanto em lesões benignas como malignas (67,85). As calcificações puntiformes, ou microcalcificações, tendem a correlacionar-se com a demonstração histopatológica de corpos psamomatosos do carcinoma papilar (67) e com os depósitos de cálcio circundado por amilóide encontrados no carcinoma medular (96). No exame ultrasonográfico, chegam a ser tão pequenas que a sombra acústica torna-se quase imperceptível (85). Takashima e cols.(85) em estudo prospectivo, verificaram que o achado ultrasonográfico de microcalcificações realmente correspondia a calcificações puntiformes no exame histopatológico, na maioria dos casos. A especificidade deste achado na detecção do

câncer foi elevada (93%), porém a sensibilidade foi apenas de 34%. Estes dados foram confirmados por outro estudo (86), que obteve, da mesma forma, baixa sensibilidade (54%) e especificidade elevada (76%). Quando qualquer tipo de calcificação foi considerado critério indicativo de malignidade a sensibilidade foi de 33%, e especificidade, 85% (80).

Padrões de fluxo

O Doppler é utilizado em indivíduos com diferentes tumores, como rim, fígado, supra-renal e pâncreas, com o objetivo de determinar padrões de vascularização que auxiliem no diagnóstico (87). Na tireóide, o Doppler pode distinguir um pequeno nódulo cístico (com menos de 5 mm de diâmetro) de um vaso, já que, na escala de cinzas, os dois apresentam aspecto semelhante. Seu emprego na avaliação da natureza do nódulo de tireóide é bastante controverso. Vinte e cinco indivíduos com carcinoma de tireóide foram avaliados com Doppler a cores quanto à presença de fluxo, em três diferentes estudos (69,88,97). Nove pacientes apresentaram aumento do fluxo no interior do nódulo, 7, fluxo diminuído, e o restante, fluxo semelhante ao do parênquima adjacente. Rago e cols.(86) encontraram fluxo aumentado no interior do nódulo em 67% dos pacientes com câncer e em 50% dos portadores de bóciolos. Recentemente, Spiezia e cols.(89) avaliaram o fluxo em nódulos de tireóide com a utilização do Power-Doppler[®], uma modificação técnica do Doppler a cores, que aumenta a sensibilidade dos sinais de fluxo, porém ocasiona perda da informação direcional deste (67). Neste estudo, foram avaliados 8 pacientes com câncer de tireóide, e todos apresentaram fluxo aumentado no interior do nódulo. Em estudo angiográfico, as artérias da tireóide encontravam-se aumentadas em 10, e 11 casos apresentavam vasos patológicos, entre 13 pacientes com tumores malignos de tireóide (98). A discrepância entre o achado angiográfico e os encontrados com Doppler a cores pode

estar associada a uma menor sensibilidade do último e a uma possível dificuldade de avaliar vasos finos e tortuosos (97).

Formas de representação dos resultados da ultra-sonografia

A capacidade da US detectar câncer em nódulos tireoidianos pode ser avaliada pelo desempenho das características isoladamente (80-86), agrupadas (85,86), ou em padrões de reconhecimento (81,82). Como observamos nos parágrafos acima, as características ultra-sonográficas isoladamente apresentam desempenho bastante variado e, em geral, com sensibilidade e/ou especificidade excessivamente baixos para um teste diagnóstico de câncer.

A análise do desempenho da US quando mais de uma característica estava presente em um nódulo (85,86) revelou especificidade acima 90% na maioria das combinações que incluíam as microcalcificações, porém sensibilidade de apenas 30%. Quando um nódulo apresentava, além de hipoecogenicidade, conteúdo sólido, a sensibilidade era de 73%, e a especificidade, 69% (85), e se ele era hipoecogênico e não apresentava halo, a sensibilidade e especificidade eram respectivamente, 66% e 82% (86).

O termo padrão de reconhecimento pode ser definido como o reconhecimento instantâneo de um conjunto de aspectos previamente visualizados e aprendidos (99). São melhor transmitidos por imagens do que por palavras, e o seu entendimento depende da experiência do observador. Padrões de achados ultra-sonográficos foram atribuídos a lesões malignas (sólidas, hipoecogênicas, sem halo, com ou sem calcificações ou componente cístico), neoplasias foliculares (ecogenicidade heterogênea, com ou sem componente cístico e halo), e bócio nodular (múltiplos nódulos, calcificações, e presença de halo em proporções variáveis) (81,82). A sensibilidade foi 75% e a especificidade, 83%, na detecção de câncer em nódulos tireoidianos (82).

1.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE

As principais indicações de tratamento cirúrgico na DNT são quadro clínico e/ou citológico de malignidade, compressão da traquéia e/ou esôfago, hipertireoidismo e problemas estéticos associados ao volume da DNT (1,2, 3,5, 24,28).

A cirurgia é o tratamento fundamental dos pacientes com nódulos malignos (1,2,3,5,24,28). O uso de tiroxina exógena ou iodo radioativo em indivíduos com quadro cervical compressivo é reservado a um número reduzido de pacientes, com características específicas, e a cirurgia ainda é a opção terapêutica mais utilizada (78).

A mortalidade associada à tireoidectomia é inferior a 1% (24). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período entre 1975 e 1986, ela foi 0,7% (100). As principais complicações são hipoparatiroidismo, lesão do nervo laringeo recorrente e hemorragia de ferida operatória com formação de hematoma, e a sua incidência depende da extensão do procedimento e da experiência da equipe cirúrgica (24,100).

O hipoparatiroidismo ocasionado por procedimento cirúrgico é, mais comumente transitório, mas a lesão permanente das paratiroides pode ocorrer em 0,9 a 20% das cirurgias, sendo que as maiores taxas são obtidas em tireoidectomias totais com dissecação de linfonodos cervicais (24). A lesão do nervo laringeo recorrente ocorre de forma permanente em 0,2 a 4,8% das cirurgias, e é mais comum em cirurgias de doenças malignas (24). Em nosso meio, no âmbito de um hospital universitário, a taxa de hipoparatiroidismo transitório e definitivo foi de 10% e 3,7%, respectivamente, e 5,6% dos pacientes tiveram lesão do nervo laringeo recorrente (100).

1.6 JUSTIFICATIVA

A DNT ocorre em, aproximadamente, 4% da população de áreas não-endêmicas (9), prevalência que deve ser mais elevada em regiões onde existe deficiência de iodo e bócio endêmico, como no Brasil (55). Os nódulos podem surgir como manifestação de qualquer doença da glândula (23), e somente uma minoria deles tem etiologia maligna (1,3,4,6,22,28). Os nódulos malignos são, em sua maior parte, carcinomas diferenciados de tireóide (29,30), com progressão lenta e metastatização tardia (24,29,33), curáveis, em geral, com cirurgia e tratamento subsequente adequado (29, 101). Apesar disso, alguns pacientes tem maior risco de recorrência da doença e morte (29). Desta forma, temos uma doença potencialmente curável e um tratamento (a cirurgia) que não é isento de riscos (24,100), para o qual devemos selecionar os indivíduos com nódulos malignos dentre um grande número de portadores de nódulos benignos.

A avaliação clínica e a cintilografia são, em geral, pouco específicos na identificação de nódulos malignos, e levam a um grande número de cirurgias desnecessárias (22,53).

A PAAF, um procedimento seguro, pouco invasivo e de baixo custo, levou à redução no número de cirurgias e ao aumento da taxa de malignidade entre os pacientes operados (54), e é, atualmente, o principal método diagnóstico utilizado na DNT (1, 22,23, 28,50). Entretanto, algumas limitações, como exame citológico suspeito e aspirados repetidamente insatisfatórios podem atingir 30% dos pacientes (2), além de ocorrer, em 1 a 11% dos indivíduos, resultados falso-negativos (50).

Apesar da grande versatilidade, segurança e característica não invasiva da US, seu papel na avaliação diagnóstica do câncer na DNT ainda é bastante controverso. Alguns trabalhos sugerem que nódulos malignos sejam, mais comumente, sólidos, hipocogênicos e apresentem margens irregulares (81-84). Outros referem, adicionalmente, a presença de

microcalcificações, halo periférico ausente ou descontínuo (82,85,86) e padrões de fluxo ao estudo com Doppler (86,88-90,96) como sugestivos de câncer de tireóide. O desempenho da US na detecção de nódulos malignos foi avaliado através da análise das características supra-citadas de forma isolada, em combinações com mais de uma característica, ou em padrões de reconhecimento (80-82,84-86). Nas duas primeiras formas, a sensibilidade foi, em geral, baixa e a especificidade, elevada (80,84-86). Os padrões de reconhecimento levaram a um bom desempenho diagnóstico (81,82), mas os resultados dependem da experiência do observador e do padrão diagnóstico previamente aprendido, limitando a reprodutibilidade dos resultados.

Não encontramos estudos que tenham avaliado o desempenho da US com a estratégia dos testes em paralelo, ou seja, com o estabelecimento da sensibilidade e especificidade da ocorrência de qualquer uma das características selecionadas em um nódulo como indicativa de malignidade (102). Assim, nos parece que não foram esgotadas todas as estratégias de combinações dos múltiplos componentes que a US oferece. Um melhor entendimento de seu valor diagnóstico na detecção do câncer de tireóide pode levar à perspectiva da utilização da US em situações diagnósticas ainda problemáticas, como o exame citológico obtido por PAAF repetidamente insatisfatório ou como método de triagem para a PAAF em nódulos impalpáveis com menos de 1,5 cm (“incidentalomas”) (18).

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Avaliar o desempenho da US na detecção de câncer na DNT.

Objetivos secundários

- Comparar o desempenho da US ao obtido pela PAAF na detecção de malignidade.
- Avaliar o efeito do tamanho dos nódulos no desempenho da US.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo transversal, realizado de forma prospectiva, no qual é avaliado o desempenho da US no diagnóstico etiológico da DNT, quando comparado ao estudo histopatológico.

3.2 Pacientes

No período compreendido entre março de 1995 e julho de 1997, pacientes com DNT foram atendidos pela autora, encaminhados por médicos residentes ou contratados dos serviços de endocrinologia e cirurgia do HCPA.

Foram selecionados para o estudo os indivíduos que apresentassem uma das seguintes características (1,5):

- a. nódulo único à palpação;
- b. glândulas multinodulares com algum nódulo suspeito, ou seja, com alguma das seguintes características:
 - nódulo dominante, isto é, um nódulo proeminente à palpação quando comparado ao resto da glândula,
 - nódulo(s) firme(s) ou pétreo(s) à palpação, ou fixos em relação a estruturas adjacentes,
 - nódulo com crescimento documentado clínica ou ecograficamente;
- c. qualquer nódulo em paciente com história de exposição a radiação ionizante e/ou história familiar de carcinoma medular.

Todos os indivíduos submeteram-se ao estudo voluntariamente, após a leitura do termo de informação, recebimento de esclarecimentos necessários e assinatura do termo de consentimento.

Os pacientes foram avaliados mediante questionário e exame físico geral, com descrição detalhada da região cervical. Foram dosados os níveis séricos de TSH, e realizada a PAAF. Nos pacientes com TSH inferior a 0,4 mU/L foi realizada cintilografia de tireóide, com o objetivo de detectar nódulos autônomos tóxicos. Os portadores de nódulos hipercaptantes à cintilografia e TSH inferior a 0,4 mU/L foram excluídos do estudo.

O critério de indicação cirúrgica foi a presença de suspeita citológica e/ou clínica de malignidade, ou a presença de quadro clínico de obstrução cervical. A indicação cirúrgica foi realizada conjuntamente com um dos professores do serviço de endocrinologia.

Os critérios de suspeita de malignidade foram:

- citológico: quando o exame citológico obtido por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) apresentava resultado maligno ou suspeito.
- clínico: quando a PAAF era negativa para células malignas, ou repetidamente insatisfatória, foram encaminhados à cirurgia os pacientes que apresentassem um ou mais critérios clínicos: história familiar de carcinoma medular, rápido crescimento do tumor, nódulo pétreo, fixação a estruturas adjacentes, rouquidão persistente, linfonodos palpáveis, metástases distantes, idade inferior a 20 anos, história de radiação cervical e sexo masculino com nódulo único.

O critério de compressão cervical estava presente quando o indivíduo apresentava nódulo volumoso, acompanhado de quadro clínico e/ou radiológico de obstrução, caracterizado por:

- sintomas: disfagia, dispnéia e tosse
- sinais: distensão venosa jugular e/ou dispnéia à elevação dos braços
- exames de imagem: exame radiológico da região cervical e tórax, com demonstração de desvio e/ou diminuição do calibre da traquéia e penetração no mediastino.

A US de tireóide foi realizada nos pacientes com indicação cirúrgica por um único médico ultra-sonografista, Prof. Álvaro Porto Alegre Furtado, que não era informado dos resultados do restante da avaliação.

3.3 Métodos

Os itens anamnese e exame físico, e avaliação laboratorial inicial foram utilizados, basicamente, para a seleção dos pacientes. A PAAF, a US e o exame histopatológico foram os métodos utilizados, efetivamente, para os objetivos do estudo.

3.3.1 Anamnese e exame físico

Por meio de um questionário, os pacientes eram entrevistados quanto aos seguintes aspectos:

- idade;
- data da descoberta do nódulo (por ele, familiares ou médico);
- história de exposição a radiação;

- história familiar de carcinoma medular ;
- sintomas obstrutivos: disfagia, dispnéia e tosse;
- rouquidão persistente;
- comportamento do nódulo: classificado como sem crescimento, com crescimento de início recente (em 1 ano), ou gradual (em mais de 1 ano).

Após exame físico geral, era inspecionada a região cervical durante a deglutição, pesquisada a turgência de vasos cervicais com a elevação dos braços e palpada a região cervical para pesquisa de linfonodos. Realizava-se palpação da tireóide, com registro da localização e das seguintes características dos nódulos identificados:

- dimensões: com uma fita métrica eram medidos os dois maiores eixos do nódulo ;
- consistência: com a finalidade de identificar nódulos pétreos;
- mobilidade: móvel ou fixo a estruturas adjacentes.

3.3.2 Avaliação laboratorial inicial

As dosagens do TSH foram feitas pelo método imunoenzimático de fase sólida, com dois anticorpos monoclonais, e utilizados *kits* comerciais Immulite[®], adaptados ao sistema de automação homônimo, fornecidos pela Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA.

O limite de detecção do ensaio de TSH é de 0,002 mU/L, e os valores de referência são de 0,4 a 4,0 mU/L.

A cintilografia da tireóide era realizada 24 horas após a ingestão de 80 μCi de Iodo 131, e a imagem era obtida em um mapeador linear (Gamma Budapest-Scintik art M modelo MB-8100) calibrado segundo a atividade na região cervical do paciente.

Foi definido como hipercaptante o nódulo que apresentasse captação aumentada do radioisótopo e pouca ou nenhuma captação no tecido circunjacente (24).

3.3.3 Punção aspirativa com agulha fina

O procedimento foi realizado com o paciente deitado em decúbito dorsal, com um travesseiro abaixo dos ombros. Empregaram-se agulhas com diâmetro externo de 0,60 e 0,45 mm e comprimento de 2,5 e 1,3 mm, respectivamente, as quais eram conectadas a seringas de 20 ml que, por sua vez, eram presas a uma pistola manual. A sucção era aplicada, tracionando-se o êmbolo da seringa, até obter-se material. Desconectava-se a agulha do aparelho e, em seguida, esta era retirada do nódulo. Com o auxílio de outra seringa com o êmbolo tracionado, o material depositado na agulha era projetado sobre uma lâmina de vidro. Fazia-se o esfregaço, então, com o auxílio de outra lâmina de vidro. Este processo era repetido, no mínimo, seis vezes em cada nódulo. Este procedimento foi realizado conforme a rotina do serviço de endocrinologia, por médicos residentes ou pós-graduandos. O material era fixado a seco, corado com Giemsa e examinado por um único médico citopatologista.

Os critérios de diagnóstico citopatológico utilizados foram (1,56):

- amostra insuficiente: presença de amostra hemorrágica com menos de 6 agrupamentos de células foliculares em, pelo menos, duas lâminas, na ausência de células características de câncer (50).

- benigno: constituído por quadro citológico compatível com bócio colóide, tireoidite de Hashimoto ou tireoidite subaguda.
- suspeito: quadro citológico compatível com neoplasia folicular, neoplasia de células de Hürthle, ou células com atipias nucleares, que não preenchem critério para neoplasia maligna.
- maligno: quando a morfologia é característica de carcinoma papilar, folicular, medular, anaplásico ou outros.

Os resultados da PAAF foram classificados em :

- positivo: nos pacientes com citologia maligna e suspeita, e
- negativo: nos indivíduos com citologia benigna.

3.3.4 Ultra-sonografia de tireóide

Neste estudo foi utilizado o aparelho de ultra-sonografia ALOKA SSD 2000 com Doppler a cores, e os transdutores de 5 e 7,5 MHz, em diferentes momentos do exame.

Os pacientes eram examinados em decúbito dorsal, com um travesseiro abaixo dos ombros, levando à hiperextensão do pescoço. Era aplicado gel sobre a pele para impedir a presença de ar entre ela e o transdutor. Quando a tireóide e/ou nódulos excediam a capacidade de medida do transdutor, era utilizado um bloco de gel entre ele e a pele.

Era utilizado, em primeiro lugar, o transdutor de 5,0 MHz, que permitia a visualização da tireóide e a sua relação com as estruturas vizinhas. O pescoço era avaliado nos sentidos sagital, transversal e oblíquo, levando à visualização das artérias carótidas, veias jugulares internas, istmo e ambos os lobos da tireóide e possíveis adenomegalias.

Em seguida, era realizada a mensuração dos três maiores eixos do(s) nódulo(s) identificado. Esta medida era realizada no bordo externo da linha que delimitava o nódulo

do tecido normal. Para essa etapa, eram utilizados os transdutores de 5 ou 7,5 MHz, de acordo com as dimensões do nódulo. Em seguida, com o transdutor de 7,5 MHz, eram pesquisadas as seguintes características:

- estrutura interna: os nódulos eram classificados como sólidos (Figura 1) ou com presença de conteúdo cístico, ou seja, com áreas hipoeecogênicas com a presença de sombra acústica (80,93). Áreas líquidas em um nódulo sólido o levavam a ser classificado como portador de conteúdo parcialmente cístico.
- ecogenicidade: os nódulos com amplitude de ecos menor do que a da tireóide normal eram considerados como hipoeecogênicos (Figura 1), e aqueles com amplitude de ecos igual ou maior do que a do parênquima normal eram denominados, respectivamente, iso e hipereecogênicos (67,80,82).

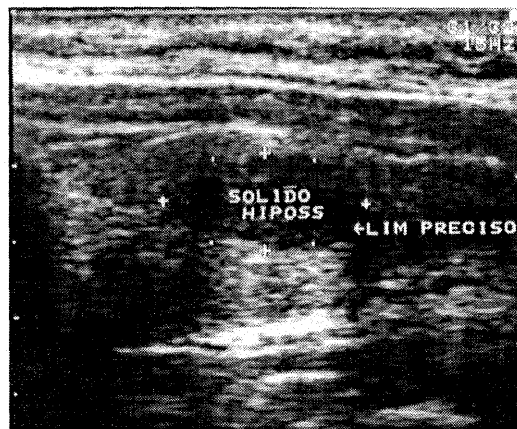


Figura 1: Exame ultra-sonográfico de tireóide com nódulo sólido, hipoeecogênico, sem halo periférico, com limites precisos e sem calcificações.

- presença de halo periférico: era considerado presente quando se detectava um anel hipossônico circundando completamente o nódulo (Figura 2). Quando envolvia apenas parcialmente o nódulo, denominava-se halo parcial. Na sua ausência, o limite do nódulo dava-se diretamente com o parênquima da glândula (67,82).
- presença de calcificações: grupamentos de partículas hiperecogênicas com menos de 2 mm eram denominadas microcalcificações (Figura 2). Estruturas hiperecogênicas com sombra acústica e tamanho acima de 2 mm, calcificações densas (85).

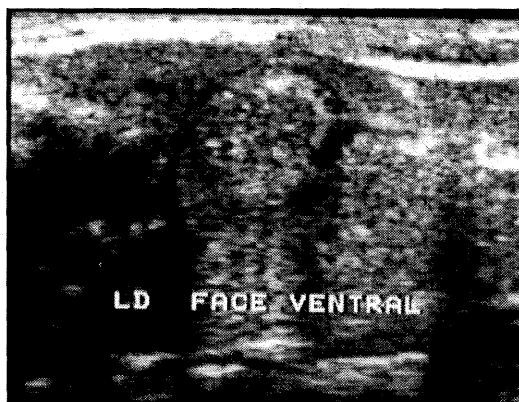


Figura 2: Exame ultra-sonográfico de tireóide com nódulo sólido, hiperecogênico, com halo periférico e presença de microcalcificações.

- vascularização: a presença de fluxo no interior e contornos do nódulo era pesquisada com Doppler. Os nódulos eram classificados em portadores de fluxo diminuído (Figura 3), normal ou aumentado quando comparados ao parênquima adjacente (67,86).

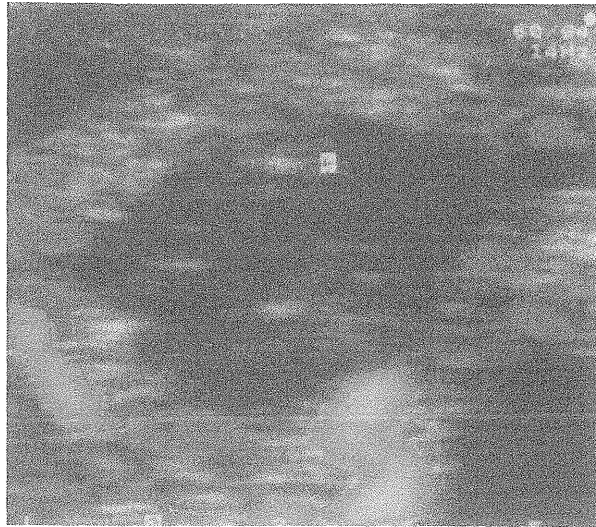


Figura 3: Exame ultra-sonográfico de tireóide com o uso de Doppler a cores em nódulo com fluxo diminuído em seu interior e presente na periferia.

As características ultra-sonográficas foram categorizadas como demonstra a tabela 2. As características classificadas como “teste positivo” foram consideradas sugestivas de malignidade, e as classificadas como “teste negativo”, não sugestivas.

Tabela 2: Classificação das características ultra-sonográficas como teste positivo e teste negativo.

Características	Teste positivo	Teste negativo
Ultra-sonográficas		
Estrutura interna	sólido	com componente cístico
Ecogenicidade	hipoecogênico	iso ou hiperecogênico
Halo	ausente ou incompleto	presente
Microcalcificações	presentes	ausentes
Fluxo	diminuído	normal ou aumentado

Um vez estabelecidas estas definições, as características classificadas como positivas serão referidas como:

- conteúdo sólido (CS);
- hipoeogenicidade (HE);
- ausência de halo (AH);
- microcalcificações (MC) e
- fluxo diminuído (FD).

No presente estudo, foi avaliado o desempenho individual de cada característica ultra-sonográfica e das combinações entre elas. A análise das combinações que incluíam mais de uma característica em um nódulo (características agrupadas) foi realizada como a estratégia dos testes em série, ou seja, todas as características selecionadas na combinação deveriam estar presentes para o teste ser considerado positivo. A diferença desta análise com os testes em série é o fato de que, em nosso estudo, um único exame fornecia todas as informações necessárias, enquanto que os testes em série são realizados de forma consecutiva, com base nos resultados do exame anterior (102). Os agrupamentos de características serão representados pela sigla das características unidas pelo sinal (-), como, por exemplo, MC-CS-FD.

As combinações em paralelo foram utilizadas com a avaliação da probabilidade de qualquer uma das características selecionadas estarem presentes em um nódulo, ou seja, o resultado positivo de qualquer uma delas era sugestivo de malignidade. Mais uma vez, a estratégia dos testes em paralelo foi descrita, originalmente, para diferentes exames (102). As características em combinações em paralelo serão representadas pelas suas siglas e ligadas por (/), como, por exemplo, MC/CS/FD.

A sensibilidade e a especificidade das combinações de características ultrasonográficas em paralelo foram avaliadas com o auxílio de um gráfico de dispersão em que o eixo horizontal representa a taxa de falso-positivos (1-especificidade), e o eixo vertical, a taxa de verdadeiro-positivos (sensibilidade) (Figura 4). Foram escolhidas as combinações que apresentavam os seguintes critérios:

- melhor relação sensibilidade-especificidade: foram selecionadas as combinações mais próximas do canto esquerdo superior da figura 4, onde localizam-se os testes que maximizam a sensibilidade e a especificidade.
- maior sensibilidade sem perda de especificidade: escolheram-se as combinações que apresentaram a sensibilidade mais elevada com especificidade mínima de 60%.

Entre as combinações de características ultra-sonográficas em paralelo selecionadas, uma foi escolhida para comparações posteriores. A partir de seus valores pontuais, a que apresentou sensibilidade mais elevada com especificidade mínima de 60%, e apresentou maior simplicidade técnica foi escolhida. Com o intuito de utilizar um único representante dos resultados da US no restante da análise, a combinação em paralelo escolhida teve seu desempenho comparado às características isoladas e às características agrupadas, e os critérios acima descritos também foram utilizados para esta escolha.

3.3.5 Exame histopatológico da tireóide

Os tecidos foram fixados em formol a 4% e receberam coloração pelo método hematoxilina-eosina. As lâminas foram revisadas por uma única médica patologista.

Para o diagnóstico anatomopatológico foram utilizados os critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (103). Quando, em uma mesma glândula, foi verificado mais de um diagnóstico histopatológico, considerou-se na análise aquele que correspondia ao nódulo avaliado clinicamente e pelos métodos diagnósticos.

3.4 Análise Estatística

Os cálculos de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo foram feitos conforme a teoria de probabilidade aplicada a testes diagnósticos (102,104):

Sensibilidade: representa a proporção de cânceres corretamente identificados pelo teste.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{(verdadeiro-positivos)}}{\text{(verdadeiro-positivos)} + \text{(falso-negativos)}}$$

Especificidade: representa a proporção de lesões benignas corretamente identificadas pelo teste.

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{(verdadeiro-negativos)}}{\text{(verdadeiro-negativos)} + \text{(falso-positivos)}}$$

Valor preditivo positivo (VPP): representa a probabilidade de câncer com um resultado positivo do teste.

$$\text{VPP} = \frac{\text{(verdadeiro-positivos)}}{\text{(verdadeiro-positivos)} + \text{(falso-positivos)}}$$

Valor preditivo negativo (VPN): representa a probabilidade de lesão benigna com um resultado negativo do teste.

$$\text{VPN} = \frac{\text{(verdadeiro-negativos)}}{\text{(verdadeiro-negativos)} + \text{(falso-negativos)}}$$

Foi estimado o intervalo de confiança de 95% para essas características. A significância estatística foi avaliada por sobreposição da estimativa pontual ao intervalo de confiança da variável a ser comparada: se esse valor não está incluído no intervalo de confiança, o resultado é estatisticamente significativo ao nível de 0,05. Se o intervalo de confiança inclui esse ponto, o resultado não é estatisticamente significativo (102).

A curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi utilizada para expressar a relação entre sensibilidade e especificidade de variáveis quantitativas. (99,102,104).

A diferença entre variáveis qualitativas nominais em tabelas 2 x 2 foi calculada pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates. Quando apropriado, era utilizado o teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas, foi realizado o teste t para amostras independentes, e os resultados foram representados como média \pm desvio-padrão. Para variáveis dependentes múltiplas foi adotada a análise de variância para amostras repetidas e, se significativas, o método Student-Newman-Keuls para identificação das diferenças.

Os achados que apresentaram valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativamente diferentes.

Foram usados os pacotes estatísticos SPSS for Windows, EPIINFO-6 e Sigma Stat for Windows 1.0 na análise estatística.

4. RESULTADOS

4.1 Perfil dos pacientes selecionados

Inicialmente, foram atendidos 289 indivíduos, classificados mediante palpação como portadores de:

- nódulo único: 131 (45,3%)
- bócio multinodular com nódulo dominante: 76 (26,3%)
- bócio multinodular sem nódulo dominante: 48 (16,6%)
- bócios difusos: 30 (10,4%)
- glândulas irregulares: 04 (1,4%).

Os pacientes apresentavam média de idade de $49,6 \pm 16,2$ anos. Vinte e oito indivíduos eram do sexo masculino, e 261, do sexo feminino, o que levou a uma relação mulher:homem de 9,3:1.

Foram selecionados para o estudo, conforme os critérios descritos na seção 3, 207 pacientes portadores de:

- nódulo único : 131 (63,2%)
- bócio multinodular com nódulo dominante: 76 (36,7%)

A idade média nesses indivíduos foi de $49,6 \pm 16,1$ anos, sem diferença estatisticamente significativa da idade dos 58 não selecionados, $49,1 \pm 16,8$ anos ($p= 0,35$). A relação mulher: homem foi de 8:1, ou seja, 184 (88,8%) mulheres e 23 (11,1%) homens, enquanto que, entre os indivíduos não selecionados, havia 57 (95,0%) mulheres e 3 (5,0%) homens. Esta diferença não foi estatisticamente significativa, com $p = 0,25$.

Quinze pacientes com nódulos hipercaptantes tóxicos (7,25%) foram excluídos, dentre os 22 portadores de TSH inferior a 0,4 mU/L, restando 192 indivíduos. Dentre esses, 82 (42,7%) indivíduos apresentaram indicação de tireoidectomia por, no mínimo, um dos critérios descritos anteriormente. Em 2 indivíduos, o nódulo identificado à palpação correspondia a um conjunto de pequenos nódulos à US, o que não permitiu a avaliação de características individuais do nódulo, razão pela qual foram excluídos da análise estatística, que foi realizada em 80 (97,6%) indivíduos.

Entre os 80 pacientes analisados, 56 (70,0%) apresentavam nódulo único à palpação, e 24 (30,0%), nódulo dominante em glândulas multinodulares (Anexo 1). A média encontrada para a idade foi de $45,3 \pm 16,8$ anos, inferior à média dos 127 pacientes não operados ($50,6 \pm 15,3$ anos), com $p = 0,016$. A proporção entre mulheres e homens foi de 4:1, com 64 (80%) mulheres e 16 (20%) homens, enquanto que, entre os não operados, apenas 13 (8,4%) eram homens. Esta diferença foi estatisticamente significativa, com $p=0,01$.

O critério de indicação cirúrgica foi suspeita de malignidade em 56 (70,0%) deles, sendo que 31 (55,4%) apresentavam exame citológico positivo, e 25 (44,6%), somente suspeita clínica de malignidade. Oito pacientes (32%) com suspeita clínica tiveram exames citológicos insatisfatórios, e 17 (68%), benignos. Vinte e quatro pacientes (30,0%) foram à cirurgia por quadro clínico de compressão cervical, sem suspeita de malignidade (Tabela 3).

Tabela 3: Características clínicas dos pacientes com e sem suspeita de malignidade.

	Pacientes		p*
	Com suspeita	Sem suspeita	
	n=56	n=24	
Idade (anos)	42,9 ± 17,6	47,0 ± 14,0	0,580
Sexo masculino (%)	16 (28,6)	0 (0,0)	0,019
Tempo de evolução (anos)	4,1 ± 5,4	5,9 ± 6,1	0,231
Nódulos únicos (%)	43 (76,8)	13 (54,2)	0,079

Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão ou em número de casos (%). *Nível de significância estatística. Teste t de Student, Qui-quadrado com correção de Yates ou Teste exato de Fisher.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa na média da idade (42,9 x 47,0 anos), tempo de evolução (4,1 x 5,9 anos) e proporção de nódulos únicos (76,8 x 54,2%) em indivíduos com indicação cirúrgica por suspeita de malignidade quando comparados aos sem suspeita. Os pacientes encaminhados à cirurgia por suspeita de malignidade tinham uma maior proporção de homens quando comparados ao grupo sem suspeita (28,6 x 0,0%).

4.2 Avaliação histopatológica

O diagnóstico histopatológico foi benigno em 64 (80,0%) casos e maligno em 16 (20,0%) (Tabela 4). Entre os diagnósticos benignos, bócio colóide nodular foi identificado em 48 (75,0%) pacientes, adenoma folicular em 15 (23,4%), e tireoidite de Hashimoto em 1 (1,6%). Os pacientes com diagnóstico de câncer de tireóide apresentaram carcinoma

papilar em 12 (75,0%) casos e carcinoma folicular e indiferenciado, em 2 (12,5%), cada um deles.

Quinze indivíduos (26,8%) entre os 56 com suspeita de malignidade tiveram nódulos malignos, sendo que 13 (86,7%) deles tinham exame citológico positivo, e 2 (13,3%) foram operados por suspeita clínica. O diagnóstico histopatológico maligno foi encontrado em 1 (4,2%) dos 24 pacientes sem suspeita de câncer de tireóide. Esta diferença foi estatisticamente significativa, com $p=0,03$ (Tabela 4).

Tabela 4: Diagnóstico histopatológico dos pacientes com e sem suspeita de malignidade.

	Diagnóstico Histopatológico		Total
	Maligno	Benigno	
Com suspeita (%)	15 (26,8)	41 (73,2)	56 (100,0)
Sem suspeita (%)	1 (4,2)	23 (95,8)	24 (100,0)
Total	16	64	80

$p=0,03$. Teste exato de Fisher.

Quando se avaliou o aspecto da glândula à palpação, 14 indivíduos com nódulos únicos (25,0%) tiveram diagnóstico histopatológico maligno. Isto ocorreu em 2 pacientes com nódulos dominantes em glândulas multinodulares (8,3%). A diferença não foi estatisticamente significativa, com $p=0,128$.

4.3 Métodos diagnósticos

Serão descritos os resultados dos dois métodos diagnósticos, a PAAF e a US. Esses resultados serão comparados com o padrão-ouro, o estudo histopatológico. O desempenho da PAAF na detecção do câncer de tireóide será abordado nesta seção, e o da US será abordado na seção 4.4.

4.3.1 Punção aspirativa com agulha fina

O resultado do exame citológico foi benigno em 31 (38,7%), suspeito em 22 (27,5%), maligno em 9 (11,5%) e insatisfatório em 18 (22,5%). Entre os pacientes que apresentaram resultado suspeito, 10 (45,5%) tiveram a detecção de atipias celulares, 10 (45,5%) apresentaram inúmeras células de Hürthle, e 2 (9,1%) apresentaram neoplasia folicular. Em todos os pacientes com exame citológico maligno, o material foi compatível com carcinoma papilar.

O diagnóstico histopatológico foi maligno em 8 (88,9%) pacientes com exame citológico maligno, em 5 (22,7%) com resultado suspeito, em 2 (6,5%) com características citológicas benignas e em 1 (5,6%) paciente com material citológico insatisfatório.

Considerando-se apenas os 62 indivíduos com PAAF satisfatória (Tabela 5), 31 (50%) tinham exame citológico positivo (maligno e suspeito), e 31 (50%), negativo (benigno). O diagnóstico histopatológico maligno foi mais frequentemente encontrado no primeiro grupo (86,7%), quando comparado ao segundo (38,3%), com $p=0,0003$. A PAAF obteve, na detecção de nódulos malignos, sensibilidade de 86,7% (58,8-97,7%), especificidade de 61,7% (46,7-75,1%), e valores preditivos positivo e negativo, respectivamente, de 41,9% (25,1-60,7%) e 93,5% (77,2-98,9%).

Tabela 5: Diagnóstico citológico dos pacientes com diagnóstico maligno e benigno de tireóide ao estudo histopatológico.

Exame	Diagnóstico Histopatológico		Total
	Maligno (%)	Benigno (%)	
Citológico			
Positivo	13 (86,7)	18 (38,3)	31
Negativo	2 (13,3)	29 (61,7)	31
Total	15 (100,0)	47 (100,0)	62

p=0,0003. Qui-quadrado com correção de Yates.

4.3.2 Ultra-sonografia

Entre os 56 pacientes que apresentavam um único nódulo à palpação, 31 (55,36%) eram únicos também quando a glândula era estudada por US, e 25 (44,64%) apresentavam mais de um nódulo. Em 17 (68%) glândulas, o tamanho máximo do(s) nódulo(s) não palpado(s) era de 1 cm, e em 8 (32%), este era maior do que 1 cm.

As MC estavam presentes em 13 (16,2%) nódulos, a HE em 18 (22,5%), o FD em 9 (11,2%), o AH em 22 (27,5%) e o CS em 41 (51,5%). MC, HE, AH e FD foram mais freqüentemente encontrados nos indivíduos com diagnóstico histopatológico de câncer de tireóide, quando comparados àqueles com doenças benignas, conforme está demonstrado na tabela 6. O CS ocorreu de forma semelhante entre os pacientes com doenças benignas e malignas de tireóide.

Tabela 6: Características ultra-sonográficas dos pacientes com diagnóstico histopatológico de tireóide maligno e benigno.

Características	Maligno (%)	Benigno (%)	p*
Ultra-sonográficas	n = 16	n = 64	
Microcalcificações	9 (56,25)	4 (6,25)	0,00002
Hipoecogenicidade	7 (43,75)	11 (17,18)	0,04057
Fluxo diminuído	5 (31,25)	4 (6,25)	0,01351
Halo ausente	9 (56,25)	13 (20,31)	0,00962
Conteúdo sólido	11 (68,75)	30 (46,87)	0,19839

*=Significância estatística. Teste exato de Fisher.

4.4 Apresentações dos resultados da ultra-sonografia

As características ultra-sonográficas dos nódulos de tireóide foram apresentadas de forma isolada, agrupada e em combinações em paralelo.

4.4.1 Características isoladas

Considerando-se os valores pontuais das características ultra-sonográficas (Tabela 7), constata-se que 4 delas (MC, HE, FD e AH) apresentaram sensibilidade inferior a 60% e especificidade em torno ou acima de 80% na detecção de câncer em nódulos de tireóide, sendo que, para MC e FD, esta foi de 93,8%.

Tabela 7: Desempenho das características ultra-sonográfias isoladas na detecção de câncer na DNT.

Características	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Ultra-sonográficas	%	%	%	%
Microcalcificações	56,3	93,8	69,2	89,6
Hipoecogenicidade	43,8	82,8	38,9	85,5
Fluxo diminuído	31,3	93,8	55,6	84,5
Halo ausente	56,3	79,7	40,9	87,9
Conteúdo sólido	68,8	53,1	26,8	87,8

VPP= Valor preditivo positivo; VPN= Valor preditivo negativo. Os intervalos de confiança de 95% estão no Anexo 2.

Ao avaliarmos a significância estatística através do intervalo de confiança de 95% das características (Anexo 2), observa-se que o CS teve sensibilidade (68,8%) estatisticamente superior à do FD (31,3%), e não foi diferente da apresentada pelas demais características. MC, HE, FD e AH não tiveram diferença estatisticamente significativa em suas especificidades, que foram estatisticamente superiores às encontradas em nódulos com CS.

O VPP foi estatisticamente mais elevado com a presença de MC (69,2%) do que com o CS do nódulo (26,8%). Entre as demais características os VPPs não foram estatisticamente diferentes. As cinco características ultra-sonográficas tiveram valores pontuais do VPN entre 84,5% e 89,6%, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

4.4.2 Características agrupadas

Em todas as combinações em que era necessário mais de uma característica ultrasonográfica para um resultado positivo do teste a especificidade foi superior a 86%, porém a sensibilidade foi igual ou inferior a 50% na detecção de câncer na DNT (Anexo 3). Nas 10 combinações onde duas das características estavam presentes, obteve-se sensibilidade de 18,8% a 50%, e especificidade de 85,9% a 100%, sendo que, em 7 (70%) delas, esta era superior a 95%, e na combinação MC-FD, 100%. O VPP foi de 80% ou mais nas seguintes combinações: CS-MC (80%), AH-FD (83,3%), MC-FD (100%). O VPN foi superior a 80% em todas as combinações.

Quando três ou mais características foram combinadas, a sensibilidade foi inferior a 40%, e a especificidade, superior a 90%, atingindo 100% na combinação das MC com: CS-FD; AH-FD; HE-FD; CS-FD-AH; CS-FD-HE; FD-HE-AH, e em uma única combinação onde as MC não se incluíam: CS-FD-HE-AH. O VPN foi superior a 80% em todas as combinações, e o VPP de 100% nas mesmas combinações em que a especificidade alcançou esta taxa.

4.4.3 Características em paralelo

A relação entre sensibilidade e especificidade das combinações de características ultrasonográficas em paralelo (Anexo 4) está demonstrada na figura 4.

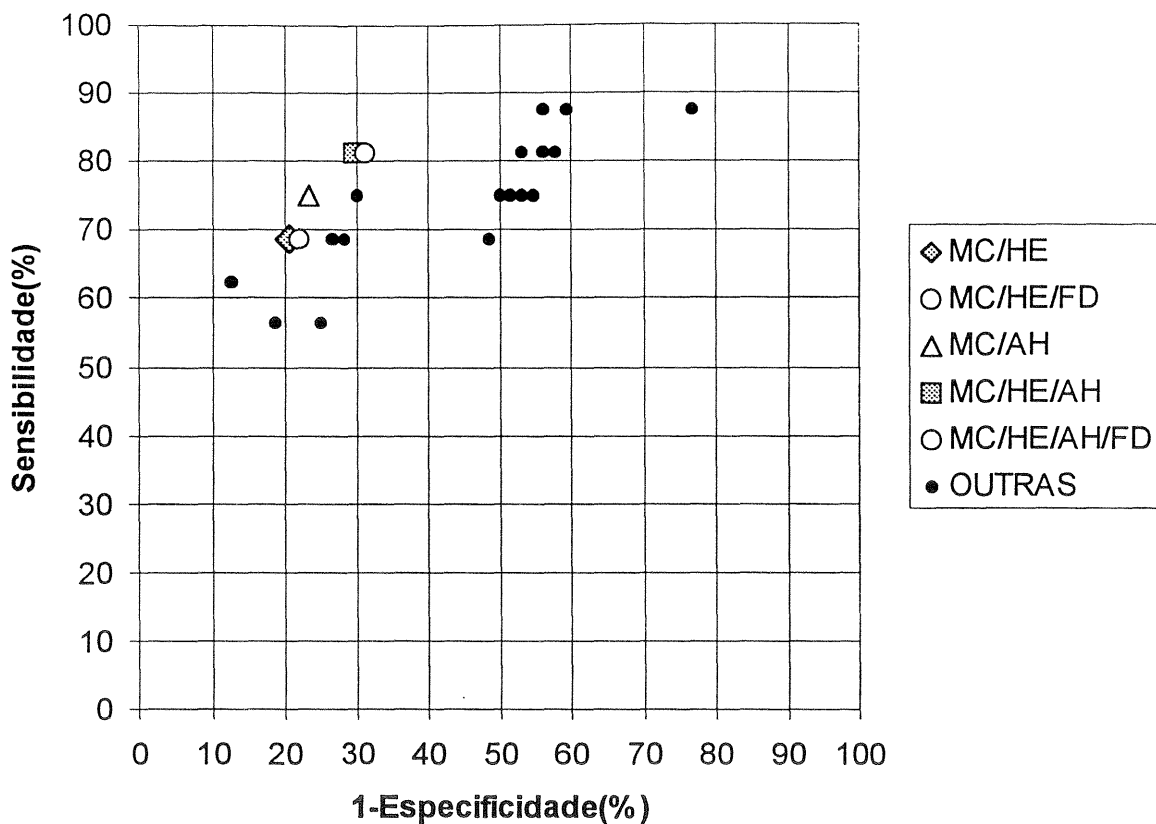


Figura 4: Relação entre sensibilidade e especificidade das características ultra-sonográficas em combinações em paralelo na detecção de câncer na DNT.

Foram selecionadas as seguintes combinações de características: MC/HE; MC/HE/FD; MC/AH; MC/HE/AH; MC/HE/FD/AH (Tabela 8). As cinco combinações foram escolhidas pelo critério de melhor relação sensibilidade-especificidade, e as duas últimas preenchem, adicionalmente, o critério de melhor sensibilidade com especificidade mínima de 60%.

Tabela 8: Desempenho das combinações de características ultra-sonográficas em paralelo selecionadas na detecção de câncer na doença nodular da tireóide.

Características Ultra-sonográficas	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %
MC/HE	68,8	79,7	45,8	91,1
MC/HE/FD	68,8	78,1	44	90,9
MC/AH	75	76,6	44,4	92,5
MC/HE/AH	81,3	70,3	40,6	93,8
MC/HE /AH/FD	81,3	68,8	39,4	93,6

MC/HE= microcalcificações ou hipocogenicidade; MC/HE/FD= microcalcificações ou hipocogenicidade ou fluxo diminuído; MC/AH= microcalcificações ou ausência de halo; MC/HE/AH= microcalcificações ou hipocogenicidade ou ausência de halo; MC/HE/AH/FD= microcalcificações ou hipocogenicidade ou ausência de halo ou fluxo diminuído; VPP= Valor preditivo positivo; VPN= Valor preditivo negativo.

Os intervalos de confiança de 95% estão no Anexo 4.

As combinações MC/HE/AH e MC/HE/AH/FD apresentaram sensibilidade de 81,3% e especificidade de, aproximadamente, 70%. As combinações MC/HE e MC/HE/FD tiveram sensibilidade de 68,8% e especificidade de cerca de 79%. A sensibilidade e especificidade da combinação MC/AH foi de 75% e 76,6%, respectivamente. Os VPPs das cinco combinações variaram entre 39,4% e 45,8%, e esta variação foi de 90,9% e 93,8% para os VPNs. Conforme demonstra a figura 5, não houve diferença estatística na sensibilidade, especificidade, VPP e VPN das 5 combinações, pois os intervalos de confiança se superpõem aos valores pontuais.

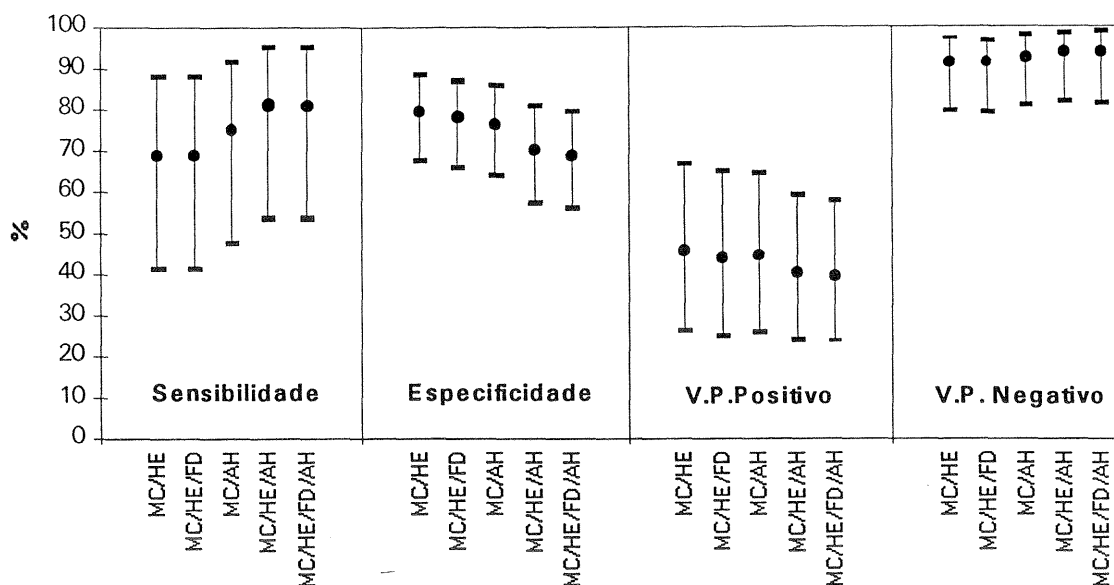


Figura 5: Desempenho e intervalos de confiança das combinações em paralelo selecionadas na detecção de câncer na doença nodular de tireóide.

MC/HE= microcalcificações ou hipoecogenicidade; MC/HE/FD= microcalcificações ou hipoecogenicidade ou fluxo diminuído; MC/AH= microcalcificações ou ausência de halo; MC/HE/AH= microcalcificações ou hipoecogenicidade ou ausência de halo; MC/HE/FD/AH= microcalcificações ou hipoecogenicidade ou ausência de halo ou fluxo diminuído.

Para representar o resultado da US entre as combinações em paralelo escolhemos a combinação MC/HE/AH, utilizando os critérios descritos na seção 3.3.4. A sua sensibilidade (81,3%) foi estatisticamente superior à alcançada pelas características agrupadas (no máximo, 50%) (Anexo 3) e pelas características isoladas HE (43,8%) e FD (31,3%), sendo pontualmente superior às demais características isoladas (56,3% para MC e AH e 68,8% para CS) (Anexo 2). A especificidade das características agrupadas (de 85,9% a 100%) e das características isoladas HE (82,8%) e FD (93,8%), por sua vez, foram

estatisticamente superiores à obtida pela combinação em paralelo MC/HE/AH (70,3%). Como priorizamos a sensibilidade, a forma de combinação em paralelo, representada pela combinação MC/HE/AH (Tabela 9) representará o resultado da US no restante da análise.

Tabela 9: Diagnóstico histopatológico dos pacientes com diagnóstico ultra-sonográfico positivo e negativo.

Resultado	Diagnóstico Histopatológico			
	Ultra-sonográfico	Maligno (%)	Benigno (%)	Total
Positivo		13 (40,6)	19 (59,4)	32 (100)
Negativo		3 (6,3)	45 (93,8)	48 (100)
Total		16	64	80

p=0,0005. Qui-quadrado com correção de Yates.

4.5 Análise comparativa da punção aspirativa por agulha fina e da ultra-sonografia

Os desempenhos da PAAF e da US na detecção do câncer de tireóide serão comparados, possíveis combinações entre os dois métodos serão abordadas, e os pacientes com nódulos malignos e resultados diagnósticos e histopatológicos discordantes serão caracterizados.

4.5.1 Desempenhos individuais

A PAAF e a US apresentaram sensibilidade superior a 80%, com valores de 86,7% para a primeira e de 81,3% para a segunda (Tabela 10). A especificidade foi de 61,3% para a PAAF, e de 70,3% para a US. Os valores preditivos positivo e negativo foram de, aproximadamente, 41% e 94%, para ambas as características. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois testes (Seção 4.3.1 e Anexo 4).

Tabela 10: Desempenho da punção aspirativa com agulha fina e da ultrasonografia na detecção de câncer na doença nodular da tireóide.

Método	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Diagnóstico	%	%	%	%
PAAF	86,7	61,7	41,9	93,5
US	81,3	70,3	40,6	93,8

PAAF = punção aspirativa com agulha fina; US= ultra-sonografia;

VPP= Valor preditivo positivo; VPN= Valor preditivo negativo.

Os intervalos de confiança de 95% estão demonstrados na seção 4.3.1 e no Anexo 4.

4.5.2 Combinações dos métodos

Se fosse utilizada a estratégia dos testes em paralelo, ou seja, a realização concomitante da PAAF e da US, e considerado o resultado positivo de qualquer um deles como evidência de malignidade (Tabela 11), verifica-se sensibilidade de 93,8%, que foi

pontualmente superior à obtida pela PAAF (86,7%) e pela US (81,3%) isoladamente (Tabela 10), porém sem diferença estatisticamente significativa. A especificidade (40,4%) foi estatisticamente inferior à obtida com os métodos isolados, de 61,% e 70,3% para a PAAF e a US, respectivamente. O VPN (95,5%) e o VPP (32,6%) não tiveram desempenho estatisticamente diferente ao demonstrado pelos dois métodos individualmente.

Tabela 11: Desempenho da punção aspirativa com agulha fina e ultra-sonografia em combinações em paralelo e em série na detecção de câncer na doença nodular da tireóide.

Combinações de Métodos	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %
Em paralelo	93,8	40,4	32,6	95,5
Em série	73,3	89,8	64,7	93,0

Em paralelo= O resultado positivo da punção aspirativa por agulha fina ou da ultra-sonografia é indicativo de malignidade. Em série= O resultado positivo da punção aspirativa por agulha fina e da ultra-sonografia é indicativo de malignidade; VPP= valor preditivo positivo; VPN= valor preditivo negativo.

Os intervalos de confiança de 95% estão demonstrados no Anexo 5.

Quando ambos os testes positivos foram considerados indicativos de doença (em série), a sensibilidade foi pontualmente menor (73,3%) do que a obtida pela PAAF (86,7%) e pela US (81,3%) isoladamente, porém sem diferença estatística. A especificidade (89,8%) e o VPP (64,7%) foram estatisticamente mais elevados do que apresentaram testes isolados. O VPN (93,0%) foi semelhante ao obtido pela PAAF e US isoladamente.

Quando comparamos as duas formas de combinações entre a PAAF e a US, a forma em paralelo apresentou sensibilidade estatisticamente mais elevada (93,8%) do que a forma em série (73,3%). A especificidade (89,8%) e o VPP (64,7%), por sua vez, foram mais elevadas na combinação em série do que na combinação em paralelo. O VPN foi semelhante nas duas formas de combinações entre os testes.

4.5.3 Resultados discordantes

Em quatro pacientes com DNT, os resultados da PAAF, US e exame histopatológico foram discordantes (Tabela 12). Todas eram mulheres, com diagnóstico de carcinoma papilar, e um único nódulo tireoidiano palpável.

Tabela 12: Características das quatro pacientes com carcinoma papilar com resultados discordantes entre a punção aspirativa com agulha fina, a ultra-sonografia e o diagnóstico histopatológico.

Paciente	Citologia por PAAF	Ultra-sonografia	Indicação Cirúrgica	Número à US*	Tamanho (cm)**
AMS	suspeito	benigno	citologia	1	1,8
ML	benigno	1 caract. ^a	pétreo	1	2,0
SBS	insatisfatório	4 caract. ^b	volume	+ de 1	0,8
NS	benigno	benigno	crescimento	+ de 1	10,5

PAAF= punção aspirativa por agulha fina;a = microcalcificações;b = nódulo hipocogênico, sem halo, com conteúdo sólido, sem fluxo;*= número de nódulos detectados pela ultra-sonografia;**= maior dimensão do nódulo medido na peça cirúrgica.

A paciente AMS teve o resultado da PAAF suspeito, e a US não detectou nenhuma característica indicativa de malignidade no único nódulo identificado. O diagnóstico citológico motivou a cirurgia, e foi detectado um carcinoma de 1,8 cm de maior eixo.

Na paciente ML, o exame citológico obtido por PAAF do nódulo foi considerado benigno, porém o exame ultra-sonográfico detectou MC em seu interior. A paciente foi encaminhada a cirurgia por suspeita clínica de malignidade, motivada pela consistência pétreo do nódulo. Este media 2,0 cm na peça cirúrgica.

A PAAF levou a resultado citológico repetidamente insatisfatório na paciente SBS. No terço médio do lobo direito, onde foi palpado um nódulo de 3 cm, a US detectou, junto à cápsula, um nódulo de 1,9 x 1,3 cm, hipoecogênico, sem halo, com conteúdo sólido, e, ao estudo com Doppler, com menos fluxo do que o restante da glândula. Outro nódulo, com 2,4 x 1,6 cm, tinha localização posterior ao primeiro, e não apresentava nenhuma característica suspeita. Além deste, haviam outros nódulos de características semelhantes na glândula, porém com tamanhos inferiores a 1 cm. O diagnóstico histopatológico foi de bócio colóide multinodular. O nódulo junto à cápsula teve o maior eixo medido na peça cirúrgica de 0,8 cm, e o diagnóstico de carcinoma papilar.

O diagnóstico citológico foi benigno, e a US não detectou nenhuma característica suspeita no nódulo com 7,5 cm de maior eixo localizado no lobo direito da tireóide da paciente NS. No lobo esquerdo foram descritos pequenos nódulos hipoecogênicos. A paciente teve indicação cirúrgica por importante crescimento do nódulo em menos de 1 ano. O maior diâmetro do nódulo localizado no lobo direito da glândula, quando medido na peça cirúrgica, foi de 10,5 cm, e o diagnóstico foi de carcinoma. No lobo contralateral, o diagnóstico histopatológico foi de bócio multinodular.

Considerando-se os 2 casos em que o exame citológico por PAAF foi benigno e o diagnóstico histopatológico foi câncer, houve 2 resultados falso-negativos da PAAF. Como esta, a US não detectou nenhuma característica suspeita em 2 casos de câncer de tireóide. A PAAF detectou um caso onde a US não o fez, e o mesmo ocorreu da forma inversa: em um caso, o nódulo apresentava MC quando avaliado por US, enquanto que o exame citológico teve resultado benigno. Um único caso não foi detectado por nenhum dos dois métodos.

4.6 Efeito do tamanho dos nódulos sobre o desempenho da ultra-sonografia

O tamanho médio dos nódulos e as características ultra-sonográficas estão demonstrados na tabela 13.

Tabela 13: Dimensão média dos nódulos com e sem a presença das características ultra-sonográficas.

Mensuração dos nódulos por ultra-sonografia	microcalcificações			hipocogenicidade			fluxo diminuído			halo ausente			conteúdo sólido		
	sim	não	p*	sim	não	p*	sim	não	p*	sim	não	p*	sim	não	p*
Maior diâmetro	3,07	4,63	0,01	2,76	4,84	0,00	2,74	4,58	0,00	3,08	4,82	0,00	3,84	4,95	0,02
Volume	9,57	35,4	0,00	6,19	37,4	0,00	9,10	33,5	0,01	13,1	35,9	0,01	20,7	41,9	0,03

A dimensão dos nódulos está expressa em cm. O volume dos nódulos está expresso em cm³.

* Significância estatística.

Os nódulos que apresentavam, individualmente, qualquer uma das características ultra-sonográficas suspeitas, tinham seu maior diâmetro e o seu volume, quando medidos

por US, significativamente menores do que os daqueles que não apresentavam qualquer característica, conforme demonstra a tabela 13.

Quando foram empregados os métodos palpatório, ultra-sonográfico, e a mensuração direta do nódulo na peça cirúrgica, não houve diferença estatisticamente significativa entre o tamanho dos nódulos malignos e benignos (Tabela 14).

Tabela 14: Maior eixo do nódulo medido através da palpação, ultra-sonografia e análise da peça cirúrgica, em indivíduos com doença maligna e benigna de tireóide.

Formas de mensuração do nódulo (cm)	Todos	Diagnóstico Histopatológico		
		Maligno	Benigno	p
palpação	4,13 ± 1,93 ^a	4,00 ± 2,16	4,16 ± 1,88	0,761
ultra-sonografia	4,37 ± 2,09 ^a	3,76 ± 2,03	4,53 ± 2,09	0,186
macroscopia	3,32 ± 1,94 ^b	3,00 ± 2,61	3,41 ± 1,71	0,507

a = os métodos palpatório e ultra-sonográfico não são diferentes entre si;

b= a histopatologia é diferente da palpação e ultra-sonografia

O maior eixo do nódulo, quando medido na peça cirúrgica, foi menor do que quando medido pelo método palpatório e ultra-sonográfico ($p < 0,05$). Os dois últimos métodos apresentaram medidas semelhantes nos nódulos avaliados.

O volume médio dos nódulos, quando medido por meio de US, foi de $30,90 \pm 41,18$ cm³. Igualmente ao encontrado na análise de uma única dimensão, não houve diferença estatisticamente significativa entre o volume dos nódulos malignos ($23,44 \pm 30,9$ cm³) e benignos ($32,76 \pm 43,39$ cm³), com $p = 0,443$.

A partir da constatação de que o tamanho e o volume médios dos nódulos com alguma das 5 características ultra-sonográficas são menores do que aqueles que não as apresentam, procurou-se descrever graficamente essa associação. Por meio de uma curva ROC (*receiver operator characteristic*), expressou-se a relação entre a sensibilidade e a especificidade da US e o maior diâmetro (Figura 6) e o volume dos nódulos (Figura 7) medidos por US.

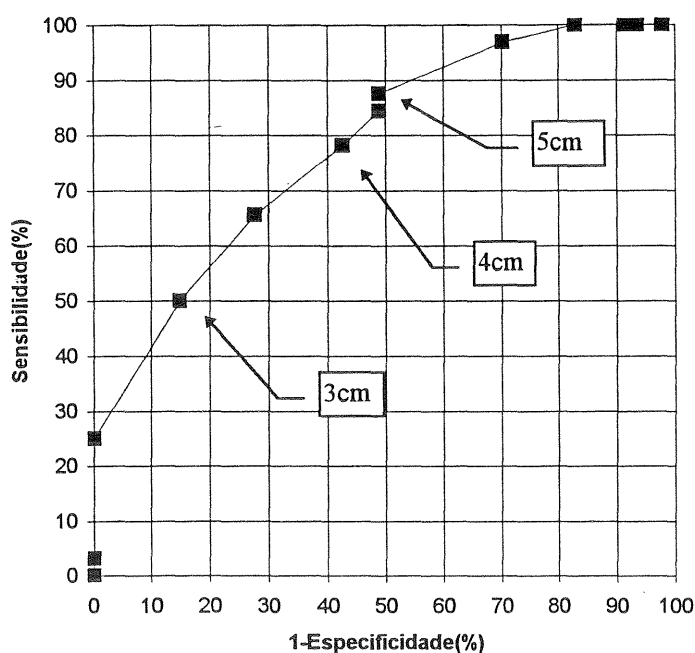


Figura 6: Relação entre sensibilidade e especificidade da ultra-sonografia e o maior diâmetro dos nódulos.

Na figura 6, observa-se que o ponto que representa o diâmetro de 3,5 cm é o que exibiu a melhor relação entre sensibilidade e especificidade. Abaixo de 3,0 cm, representado pelo terceiro ponto no gráfico, a sensibilidade tornou-se menor do que 50%. A

especificidade, em nódulos com diâmetros acima de 5 cm, também apresentou-se inferior a 50%. Portanto, estes dados sugerem que a US obteve o seu melhor desempenho em nódulos com o maior diâmetro entre 3,0 e 5,0 cm. Trinta e dois indivíduos (40%) entre os 80 estudados apresentavam nódulos com seu maior diâmetro dentro desse intervalo, com média de 3,66 cm, e que variaram de 3,0 a 4,6 cm.

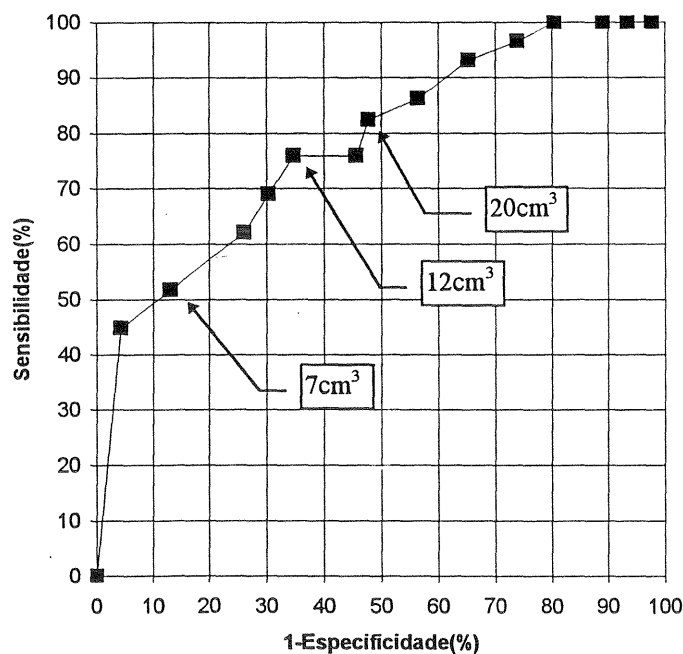


Figura 7: Relação entre sensibilidade e especificidade da ultra-sonografia e o volume dos nódulos.

O ponto que representou o volume de 11 cm³ correspondeu à melhor relação entre sensibilidade e especificidade da US (Figura 7). A sensibilidade e a especificidade foram inferiores a 50% abaixo dos pontos que representam os volumes de 7 e 20 cm³, respectivamente. Os nódulos que apresentaram volume entre 7 e 20 cm³ foram os que propiciaram, neste estudo, o melhor desempenho da US. Entre os 75 indivíduos cujo volume do nódulo foi mensurado através da US, 25 (33,3%) apresentaram nódulos entre

7,1 e 19,8 cm³, com média de 11,24 cm³. Vinte e três (29%) indivíduos apresentavam ambos os requisitos, ou seja, maior diâmetro do nódulo entre 3 e 5 cm e volume entre 7 e 20 cm³. Entre os 9 pacientes cujos nódulos não apresentaram os dois critérios, 5 tiveram volume superior a 20 cm³, 3 tiveram inferior a 7 cm³, e em 1, não foi realizado o registro das 3 dimensões do nódulo.

5. DISCUSSÃO

5.1 Perfil dos pacientes selecionados

Características Clínicas

Os pacientes com nódulos únicos e dominantes em glândulas multinodulares submetidos à tireoidectomia apresentaram características clínicas diferentes dos não selecionados para a cirurgia. Os primeiros tinham a média da idade (45,3 anos) inferior e uma maior proporção de homens (20%) do que os indivíduos não operados, com média de idade de 50,6 anos e apenas 8,4% dos indivíduos com sexo masculino. Esses achados provavelmente estão associados aos critérios clínicos de indicação cirúrgica, como idade inferior a 20 anos e nódulo único em indivíduos do sexo masculino, e podem refletir um diferente espectro de doenças tireoidianas nos dois grupos. Outros autores que utilizaram, como nós, como critérios de indicação cirúrgica, suspeita citológica e/ou clínica de câncer de tireóide ou quadro compressivo cervical, verificaram que os pacientes tireoidectomizados apresentavam idade média entre 44 e 58 anos e que a proporção entre o sexo feminino e masculino era de 2:1 a 6,5:1 (49,65,76,80,86), resultados semelhantes aos que observamos em nossa amostra. Em nosso estudo, todos os homens operados tiveram indicação cirúrgica por suspeita clínica e/ou citológica de malignidade, refletindo os critérios clínicos de indicação cirúrgica.

Avaliação histopatológica

No presente estudo, a prevalência de câncer de tireóide foi de 20%, sendo que este diagnóstico estava presente em 26,8% dos pacientes que tinham suspeita de malignidade, e em apenas 4,2% dos pacientes operados por quadro compressivo da região cervical (Tabela

4). A prevalência de malignidade nas tireoidectomias é influenciada pelos critérios de indicação cirúrgica. A taxa de diagnósticos malignos é de 10% a 15% quando a cirurgia é indicada por avaliação clínica, cintilografia ou ultra-sonografia (nódulos císticos ou sólidos) (22,23,54,96), de 17% a 51% quando a PAAF é o critério utilizado (54), e de 17% a 30,5% quando há critérios mistos, ou seja, suspeita citológica e/ou clínica de câncer de tireóide ou quadro compressivo cervical em diferentes proporções (49,65,76,80,86). A prevalência de câncer em nosso estudo é semelhante aos achados destes dois últimos grupos de publicações, refletindo a influência da PAAF e dos demais critérios utilizados na indicação cirúrgica. A taxa de câncer de tireóide encontrada nos pacientes sem suspeita de malignidade é comparável à descrita para a prevalência de carcinoma oculto em autópsias (22), e ilustra a elevada sensibilidade do critério de seleção utilizado.

O carcinoma papilar de tireóide ocorreu em 75% dos nódulos malignos. Esta percentagem é semelhante à referida na literatura (24,29,30,44), porém foi mais elevada do que a descrita em estudo em autópsias, (21%) e em exames histopatológicos (44% a 50%) realizados em Porto Alegre (16,65,98). O aumento relativo no número de carcinomas foliculares e anaplásicos nesses estudos foi atribuído a uma provável deficiência relativa de iodo no Rio Grande do Sul (65,105). Nossos resultados provavelmente estão associados a critérios de seleção mais restritivos do que os utilizados pelos demais autores e a um número relativamente pequeno de lesões malignas para essa avaliação. Entre as lesões benignas, 75% dos pacientes apresentaram bócio nodular, diagnóstico encontrado em 42% a 77% dos nódulos excisados cirurgicamente, conforme descrição na literatura (3).

Não foi detectada diferença significativa na prevalência de câncer entre os indivíduos com nódulos únicos (25%) e os portadores de nódulos dominantes em glândulas

multinodulares (8,3%). Estes dados são compatíveis com os estudos de Belfiore e cols. (38) e McCall e cols. (37), onde esta também foi semelhante nos dois grupos.

5.2 Métodos diagnósticos

Punção aspirativa por agulha fina

A sensibilidade da PAAF na detecção de câncer na DNT foi 86,7%, em concordância com as taxas de 65% a 100% referidas na literatura (49,54,55,76,65,106,107). A especificidade, 61,7%, foi inferior à descrita por muitos estudos, que foi de 72% a 100% (49,54,55,65,76) e superior à obtida em centros com moderado número de procedimentos, que foi de 47% a 57% (106,107). Em nosso estudo, houve uma elevação relativa do percentual de resultados citológicos suspeitos (27,5%) e a diminuição de resultados benignos (38,7%), quando comparados às taxas de 5% a 23% para resultados suspeitos e de 53% e 90% para resultados benignos verificadas na literatura (2,50,54,61). O percentual de confirmação diagnóstica de câncer entre os pacientes com resultados citológicos suspeitos foi de 22,7%, e o diagnóstico histopatológico benigno ocorreu em 93,5% dos casos de exame citológico benigno, em concordância com outros estudos (2,50,54,61). Assim sendo, o aumento proporcional de resultados citológicos falso-positivos conferidos pelo exame citológico suspeito, e a diminuição de resultados benignos, que tem alta taxa de concordância histopatológica, provavelmente foram fatores implicados na especificidade obtida no presente estudo.

A frequência de resultados insatisfatórios, 22,5%, foi semelhante à registrada em alguns estudos (54,64,65), embora outros descrevam resultados de 3% a 15%

(54,59,76,77), sendo que as menores taxas são verificadas naqueles em que a PAAF é guiada por US.

Ultra-sonografia

No presente estudo, aproximadamente 45% dos pacientes com um único nódulo tireoidiano palpável apresentavam outros nódulos quando eram avaliados pela US. Na literatura, isso ocorre em 20% a 50% dos indivíduos com nódulos únicos, sendo que a maioria dos nódulos subclínicos mede menos do que 1 cm em seu maior diâmetro (10,43,79). Da mesma forma, entre os nódulos não palpáveis, em nosso estudo, 65% tinham menos de 1 cm em seu maior eixo. Estes achados nos remetem a duas considerações: a primeira é o questionamento da validade da classificação clínica das glândulas em uni e multinodulares, já que a palpação tem sensibilidade inferior a 40% na detecção de nódulos (108). Neste sentido, o termo DNT parece descrever de forma mais adequada esta situação. A segunda é a relevância clínica desta informação. Os dados indicam que a prevalência de câncer em indivíduos com glândulas uni e multinodulares é semelhante, tanto em nódulos detectados clinicamente (30) quanto naqueles avaliados na cirurgia (37). Portanto, a detecção de mais de um nódulo na tireóide não afasta o risco de malignidade. Neste sentido, não encontramos estudos longitudinais que tenham avaliado a evolução dos pacientes com nódulos subclínicos. Os estudos em autópsias indicam que cerca de 4% dos nódulos impalpáveis correspondem a carcinomas ocultos (21). Em geral, eles tem bom prognóstico (22), mas, raramente, podem metastatizar e provocar a morte (33). Assim, o desdobramento desta informação na prática clínica ainda está por ser resolvido.

Ao avaliarmos a associação entre as características ultra-sonográficas e o câncer de tireóide, esta ocorreu com a presença de MC, AH, HE e FD (Tabela 6). Para as três primeiras, o achado é congruente com descrições prévias (80,86). A associação entre

câncer de tireóide e FD observada por nós é menos estabelecida na literatura. Rago e cols. (86) não encontraram diferença na incidência de três padrões de fluxo em 30 pacientes com câncer de tireóide e 74 portadores de doenças benignas. Outros estudos avaliaram um número muito pequeno de pacientes com nódulos malignos (69,88,89), não permitindo considerações desta natureza. Não detectamos associação entre o CS de um nódulo e presença de malignidade. Brkljacic e cols. (80), ao analisarem 165 pacientes encontraram, com mais frequência, câncer em nódulos sólidos do que naqueles com componente cístico. Entretanto de los Santos e cols. (26) não detectaram associação entre o CS e malignidade em 221 pacientes e, adicionalmente, verificaram que os nódulos císticos e sólidos tinham tamanhos semelhantes. Esta variável não foi pesquisada pelo primeiro autor (80) e pode ter representado um fator de confusão, já que degenerações císticas ou hemorrágicas são comuns em nódulos com mais de 4 cm e raras em lesões com 2 cm ou menos de maior diâmetro (109). Em nosso estudo, os nódulos com CS tinham tamanho médio significativamente menor do que aqueles sem esta característica. Contudo este fator não parece ter influenciado os resultados, pois não detectamos diferença no tamanho médio dos nódulos malignos e benignos.

5.3 Características ultra-sonográficas isoladas e combinadas

Características isoladas

Quando avaliamos o desempenho de cada característica ultra-sonográfica na detecção do câncer de tireóide, isoladamente, observamos, na maioria delas, baixa sensibilidade e elevada especificidade (Tabela 7). A mesma abordagem foi utilizada por outros estudos (80,85,86), porém estes apresentavam alguns aspectos metodológicos e

técnicos distintos. Brkljacic e cols. (80), avaliaram somente indivíduos com glândulas multinodulares, e Takashima e cols. (85) incluíram, em seu estudo, pacientes com nódulos palpáveis e impalpáveis. Diferentes equipamentos de ultra-sonografia foram empregados, alguns com menor resolução do que o que utilizamos (80,85). Apesar disso, para a maioria das características, esses autores verificaram resultados semelhantes aos obtidos por nós.

Em nosso estudo, a sensibilidade da presença de MC na detecção de câncer de tireóide foi de 56,3% e a especificidade de 93,8%. Takashima e cols. (85) obtiveram sensibilidade inferior à verificada por nós, em torno de 35%, e especificidade de, aproximadamente, 90%, de forma semelhante aos nossos achados. A baixa sensibilidade é compatível com a presença de corpos psamomatosos em apenas 50% dos carcinomas papilares, ao estudo histopatológico (44). Os corpos psamomatosos são mais freqüentemente encontrados em lesões malignas, principalmente carcinomas papilares e medulares. Nos primeiros eles representam pequenos depósitos de cálcio arredondados que exibem laminações concêntricas. Os mecanismos de formação são controversos, mas existem evidências de que o núcleo seja uma célula tumoral necrótica, coberta com sucessivas camadas de sais de cálcio (44). Nos carcinomas medulares, os depósitos de amilóide podem estar associados com fibrose reacional e depósitos de cálcio, formando pequenos focos calcificados (96). A sensibilidade da US na detecção de MC, quando comparada ao estudo histopatológico é de 90% (85).

Takashima e cols. (85) e Rago e cols (86) obtiveram, com a detecção de nódulos hipoeocogênicos, sensibilidade de 83% e 67%, respectivamente. Ambos os autores verificaram especificidade de 49% no diagnóstico de câncer em nódulos de tireóide. Em nosso estudo obtivemos sensibilidade mais baixa (45%) e especificidade mais elevada (80%) do que esses autores. A maior proporção de nódulos benignos foi representada

histopatologicamente por bócios nodulares e adenomas foliculares e a maior parte dos nódulos malignos, por carcinomas papilares no presente estudo e em outras publicações (82,85,86). A transmissão ou reflexão dos ecos está associada a diferentes padrões estruturais do parênquima (67). Os bócios nodulares e adenomas macrofoliculares apresentam microscopicamente, entre outros elementos, foliculos dilatados com colóide espessado, que ocasionam a reflexão dos ecos em uma intensidade maior do que a do parênquima normal, tornando os nódulos hiperecogênicos (110). O mecanismo inverso pode estar associado à hipoeogenicidade dos carcinomas papilares, já que a reflexão dos ecos pelo parênquima normal deve ser maior do que a verificada na estrutura papilar desta neoplasia, principalmente quando o componente folicular é mínimo ou ausente (44).

No presente estudo, o achado ultra-sonográfico de um nódulo circundado apenas parcialmente por um halo hipossônico, ou a ausência deste, determinou sensibilidade de 56,3%, e especificidade, de 79,7% na detecção de câncer de tireóide. Esses resultados são comparáveis aos de Rago e cols.(86), que obtiveram sensibilidade de 67% e especificidade de 77%. Brkljacic e cols. (80), diferentemente de nossos resultados, verificaram sensibilidade de 90% e especificidade de 30%. Em alguns estudos, verificou-se que o halo hipossônico correspondia a um anel de fluxo aumentado ao estudo com o Doppler, podendo representar vasos normais circunjacentes ao nódulo ou vasos patológicos associados à lesão (69,97). Entretanto, o halo pode representar a cápsula do nódulo, tecido tireoidiano atrófico, inflamação local, edema, ou vasos (67). Apesar do halo periférico ser descrito mais frequentemente em adenomas foliculares, é verificado também em outras lesões de natureza benigna ou maligna, podendo representar diferentes estruturas (81,97).

Em nosso estudo, o CS obteve sensibilidade de 68,8% e especificidade de 53,1% na detecção de nódulos malignos. A primeira foi inferior à taxa de 85% a 90% obtida por dois

diferentes autores (80,85), e a segunda, semelhante, confirmando a baixa especificidade do achado. Muitas lesões benignas são sólidas. Da mesma forma, os cistos simples, virtualmente benignos, são raros, e os cistos que apresentam algum componente sólido representam câncer em 6% a 25% dos casos, que, em sua maioria, são representados por carcinomas papilares (26).

A detecção de FD em um nódulo levou a uma baixa sensibilidade (31,3%) e a uma elevada especificidade (93,8%). Outros estudos que, como nós, utilizaram o Doppler a cores obtiveram resultados bastante variáveis, e não identificaram um padrão de fluxo característico em nódulos malignos (69,86,88,97). Com o uso do Power-Doppler[®], 8 pacientes com câncer de tireóide tinham fluxo aumentado no interior do nódulo (89). Angiograficamente, o câncer de tireóide apresenta vasos patológicos, que são finos e tortuosos, o que não ocorre com os nódulos benignos (98). O Doppler a cores tem baixa sensibilidade para detectar fluxo em vasos finos e fluxo lento (97). Assim, com esse método, o câncer de tireóide pode mostrar um aparente fluxo diminuído, quando comparado com nódulos benignos, que apresentam vasos normais. Quando o nódulo é avaliado por Power-Doppler[®], com maior sensibilidade na detecção de sinais de fluxo (67), esse efeito se inverte, e o nódulo pode aparecer hipervascularizado.

Os dados obtidos ao avaliarmos, de forma isolada, as características ultrasonográficas, são, em sua maioria, semelhantes aos da literatura. De forma geral, baixa sensibilidade não confere bom desempenho a um teste cujo objetivo é a detecção de câncer (99,102). Portanto, em um exame ultra-sonográfico, não nos parece adequado escolhermos apenas uma das características para representação do resultado do exame.

Características agrupadas

Como outros autores (85,86), quando mais de uma característica ultra-sonográfica estava presente em um nódulo, obtivemos uma elevada especificidade, em detrimento da sensibilidade, que foi de 50% ou menos (Anexo 3). A especificidade foi superior a 85% nos nódulos com duas características, e superior a 90% naqueles que apresentaram, no mínimo, três delas, atingindo 100% nas combinações que incluíam as MC e o FD. Takashima e cols. (85), obtiveram especificidade de, aproximadamente, 95% e sensibilidade máxima de 30% com o achado de duas características em um nódulo, sendo uma delas as MC. Rago e cols. (86), com combinações de duas características, obtiveram especificidade de 80% a 93%, e, com três características, essa taxa foi de 90% a 97%, e a sensibilidade, inferior a 45%. Desta forma, quando um nódulo apresenta mais de uma característica, a probabilidade de ter resultado histopatológico maligno é grande. Entretanto, como é esperado neste tipo de combinação, ocorre em um reduzido número de pacientes, sendo útil apenas quando positiva (102).

Estes resultados são congruentes com o fato desta estratégia ser uma variante dos testes em série, já que esses tem por objetivo maximizar a especificidade e o VPP, com redução da sensibilidade e VPN (102). Como visamos a detecção do câncer de tireóide, mesmo que uma elevada especificidade seja um aspecto útil, evitando cirurgias desnecessárias, a sensibilidade menor do que 50% torna o método inadequado para este fim.

Características em paralelo

Quando um teste apresenta mais de um componente, a informação pode ser fornecida pela probabilidade de cada um deles ser positivo, sugerindo a presença da doença. Este mecanismo é semelhante quando utilizamos mais de um teste de forma concomitante, os chamados testes em paralelo, e visa a aumentar a sensibilidade e o VPN da doença

(102). A estratégia dos testes em paralelo é tradicionalmente indicada para diferentes exames. Teoricamente, testes realizados com variados equipamentos e técnicas apresentam mais chances de ser independentes uns dos outros. Assim, cada um fornece informações sobre diferentes aspectos da doença, aumentando as probabilidades de detecção. No entanto, os testes para a maioria das doenças não são, em geral, completamente independentes uns dos outros (102), o que não impede o seu emprego em combinações.

Em nosso estudo, realizamos todas as combinações possíveis entre as características (Anexo 4), e, por meio de um gráfico de dispersão, selecionamos aquelas com melhor relação sensibilidade-especificidade e as mais sensíveis com especificidade mínima de 60%. Entre essas combinações, a única característica não incluída foi o CS. Essa foi também a única que não apresentou associação com malignidade, e, adicionalmente, as combinações que a incluíam obtiveram baixo desempenho.

Estatisticamente, não houve diferença significativa no desempenho das cinco combinações selecionadas (Figura 5). Para detectarmos diferença entre a maior e a menor sensibilidade apresentada por essas combinações, ou seja, 81,3% e 68,8%, teríamos de avaliar, no mínimo, 100 pacientes com nódulos malignos, o que representaria mais de 500 pacientes, se a prevalência de 20% de câncer entre os indivíduos operados fosse mantida. Desta forma, para a escolha de uma das combinações para representar os resultados da estratégia em paralelo, avaliamos os desempenhos das combinações a partir dos valores pontuais, que representam a melhor estimativa, a partir do estudo, do valor real do resultado (102). Priorizamos o item sensibilidade, pois, apesar de o câncer de tireóide, em geral, apresentar baixa mortalidade e bom prognóstico, é uma doença curável, e alguns tipos histológicos podem ter comportamento agressivo (24). As combinações MC/HE/AH e MC/HE/AH/FD apresentaram sensibilidade de 81,3% e especificidade de,

aproximadamente, 70%, enquanto que, entre as demais, a sensibilidade mais elevada foi obtida pela combinação MC/AH, que foi de 75%. A adição do FD às outras três características (MC/HE/AH) não melhorou o desempenho, e implica no uso do Doppler a cores, um procedimento com custo adicional. Assim, entre as combinações em paralelo, foi escolhida a combinação MC/HE/AH. Esses resultados são comparáveis aos de Watters e cols. (82) que obtiveram sensibilidade de 74% e especificidade de 83% na identificação de nódulos malignos, empregando o seguinte padrão de achados: CS, HE e AH, tendo ocorrido calcificações 37% dos casos e componente cístico em 26%. Comparada às outras formas de representação de resultados da US na detecção de câncer a DNT, a combinação MC/HE/AH apresentou sensibilidade estatisticamente superior à verificada com as características agrupadas (no máximo 50%) e as características isoladas HE (43,8%) e FD (31,3%). Não houve diferença estatisticamente significativa na sensibilidade verificada com as características MC e AH (ambas com 56,3%) e CS (68,8%) isoladamente e com a combinação MC/HE/AH (81,3%). Entretanto, os intervalos de confiança destas sensibilidades mal incluem os valores pontuais envolvidos nas comparações, indicando que uma diferença poderia ter sido encontrada se o estudo tivesse um número maior de pacientes (102). Levando-se em consideração que, em um único exame temos a oportunidade de visualizar todas as características, sem custos ou procedimentos adicionais, e que, pontualmente a combinação em paralelo MC/HE/AH teve a melhor sensibilidade sem queda expressiva da especificidade, esta foi selecionada para representar o resultado da US no restante da análise.

5.4 Análise comparativa da punção aspirativa por agulha fina e da ultra-sonografia

Ao compararmos o desempenho da PAAF ao obtido pela US, observamos que não há diferença estatística entre eles (Tabela 10). Neste aspecto, devemos considerar que a US foi realizada de forma sistemática por um mesmo ultra-sonografista, e a PAAF foi realizada nas atividades de rotina do hospital. As diferentes condições de realização dos dois testes podem ter influenciado estes resultados.

Neste sentido, se compararmos o desempenho da US obtido em nosso estudo ao da PAAF na literatura, verificamos que a sensibilidade da US, de 81,3%, foi semelhante à sensibilidade média obtida pela PAAF em sete diferentes centros (54), que foi de 85%. Já a especificidade de 70,3%, verificada com a US, foi inferior à especificidade média obtida pela PAAF nessas séries, que foi 92% (54). Em outros estudos, a PAAF obteve especificidade semelhante (55) ou inferior (64,106,107) à apresentada pela US em nossos dados.

A PAAF teve resultado insatisfatório em 18 (22,5%) indivíduos, enquanto a US obteve resposta nos 80 pacientes analisados. Devemos considerar, entretanto, que 2 indivíduos foram excluídos da análise pela impossibilidade de verificação das características ultra-sonográficas, já que, na US, eram visualizados múltiplos pequenos nódulos enquanto que, à palpação, era identificado apenas um. Esta pode ser considerada uma forma de US não-informativa para características ultra-sonográficas. Outra causa de US não-informativa em nódulos tireoidianos, que não ocorreu em nossa amostra, é a presença de calcificações com extensão ou localização que propiciem sombra acústica posterior sobre a maior parte do nódulo, impedindo a visualização do restante de suas características. Paredes ou grandes áreas calcificadas no nódulo (67), em geral, indicam cronicidade e são mais compatíveis

com doenças benignas (67, 111). Grandes agrupamentos de calcificações densas e MC, no entanto, ocorreram em 4,6% dos pacientes no estudo de Takashima e cols. (85), e, em 50% dos casos, representaram carcinomas papilares. Neste caso, a visualização das MC pode ser suficiente para a impressão diagnóstica. As grandes calcificações podem, da mesma forma, dificultar a penetração da agulha para a realização da PAAF, contribuindo para um resultado não-informativo também deste método.

Em nossa amostra, se o único método de indicação cirúrgica fosse a PAAF ou a US, 40% a 50% dos pacientes seriam tireoidectomizados e, destes, em torno de 40% teriam diagnóstico de câncer. Congruente com nossos resultados, 17% a 51% dos pacientes operados tem diagnóstico de câncer quando a indicação cirúrgica é realizada somente pela PAAF (54). Dois pacientes com câncer não seriam detectados pela PAAF, e 3 não o seriam pela US, em nosso estudo. Entretanto, entre os 18 indivíduos com exame citológico insatisfatório, não incluídos no cálculo da sensibilidade e da especificidade da PAAF, 1 apresentava câncer. Se considerarmos os resultados insatisfatórios da PAAF como perdas diagnósticas, o número de pacientes com câncer não detectado pela PAAF seria de 3 indivíduos, número igual aos não detectados pela US.

Combinações da ultra-sonografia com a punção aspirativa por agulha fina

A utilização de ambos os métodos, US e PAAF, na detecção de câncer na DNT é bastante discutível. A adoção de um método diagnóstico adicional à PAAF só teria um papel se selecionasse de forma significativamente melhor os pacientes para a cirurgia, sem aumento expressivo de custos (4).

Com o resultado positivo da PAAF ou da US como indicativos de cirurgia (Tabela 11), ou seja, em paralelo, a sensibilidade, de 93,8%, foi pontualmente superior à obtida pela PAAF (86,7%) e pela US (81,3%) isoladamente, porém não foi estatisticamente diferente

(Tabela 10). A especificidade de 40% obtida pela combinação, por outro lado, foi significativamente inferior à verificada com a PAAF (86,7%) e a US (81,3%) isoladamente. Isto implicaria, em nossa amostra, em um aumento do número de cirurgias de, aproximadamente, 50% em relação aos métodos isolados, e seria diagnosticado 1 caso a mais do que a PAAF e 2 casos a mais do que a US isoladamente. O VPN, já bastante elevado com a PAAF ou a US isoladamente, não aumentaria de forma significativa, o que reflete a importância da prevalência da doença no estabelecimento do valor preditivo dos testes (102). Em outras palavras, em uma amostra com uma prevalência de câncer de 20%, a taxa de falso-negativos, já baixa com os métodos isolados, não diminuiria expressivamente. Assim sendo, nos parece que a combinação em paralelo da PAAF e US não traria vantagens reais para o processo diagnóstico da DNT, em relação aos testes isolados.

Caso a indicação cirúrgica fosse realizada somente com o resultado positivo de ambos os testes, a PAAF e a US (testes em série), e iniciássemos a avaliação por qualquer um deles, a sensibilidade, de 73,3%, seria menor, embora não-significativamente do que a obtida pelos testes isolados. A especificidade alcançada por esta combinação de testes, 89,8%, por sua vez, tornar-se-ia estatisticamente maior do que a obtida pela PAAF ou US isoladamente. Em nossa amostra, o número de cirurgias diminuiria em cerca de 50%, e o VPP, que reflete o número de diagnósticos malignos nas cirurgias, aumentaria significativamente para 64,7%. Quatro pacientes com câncer de tireóide não seriam diagnosticados, porém o VPN permaneceria maior do que 90%, como o verificado com os testes isolados. A especificidade atingida por esta combinação é obtida pela PAAF isoladamente na maioria dos estudos (49,54,55,65,76), o que sugere que, em âmbito geral, não exista vantagem em associar os dois métodos. Entretanto, em algumas situações

clínicas, a estratégia dos testes em série poderá vir a ser útil, com a utilização da US como método de seleção para a PAAF em indivíduos com “incidentalomas” de tireóide (18) ou como um dos critérios para a escolha dos nódulos a serem puncionados no bócio multinodular (80).

5.5 Efeito do tamanho dos nódulos sobre o desempenho da ultra-sonografia

Em nosso estudo, o maior diâmetro e o volume médios dos nódulos que apresentavam alguma das características ultra-sonográficas relacionadas à malignidade foram menores do que a média encontrada em nódulos sem estas características (Tabela 13). Esta associação já foi descrita para o fluxo, que se mostrou associado positivamente ao diâmetro do nódulo (91,112) e para a estrutura interna do nódulo, com a verificação de que nódulos menores do que 2 cm são mais comumente sólidos, o que ocorre em proporções variáveis em nódulos maiores do que 4 cm (109). A maior frequência das características ultra-sonográficas em nódulos menores poderia ser um fator de confusão caso os nódulos malignos também apresentassem menor diâmetro. Entretanto não constatamos diferença significativa no maior diâmetro e volume dos nódulos benignos e malignos quando medidos por US, palpação e histopatologia, o que tornou pouco provável a influência desta particularidade nos resultados (Tabela 14).

Assim sendo, este aspecto, pesquisado no esforço de afastarmos a influência de fatores de confusão, revelou-se uma informação importante sobre o desempenho da US. Leenhardt e cols.(113), em 1994, afirmaram que, em nódulos com maior diâmetro inferior a 1 cm, torna-se difícil fazer afirmações sobre o valor preditivo das características ultra-sonográficas. Por outro lado, no caso de nódulos volumosos que ocupam todo o lobo, o

autor sugere que o ecografista concentre sua atenção na procura de sinais de compressão ou invasão de estruturas vizinhas, já que as características ultra-sonográficas não terão um papel decisivo na indicação cirúrgica. Isto pode ocorrer por que nódulos muito pequenos não transmitem energia sonora suficiente para a sua caracterização de forma adequada e, em nódulos muito grandes que projetam-se junto à cápsula da tireóide, características como o halo periférico dificilmente são visualizadas (67).

Pela verificação da sensibilidade e especificidade da US em nódulos de diferentes tamanhos, por meio de uma curva ROC, observamos que a US apresentou seu melhor desempenho em nódulos com seu maior diâmetro entre 3 e 5 cm, ou em nódulos com volume entre 7 e 20 cm³ (Figuras 6 e 7). O critério de maior diâmetro abrangeu 40% de nossa amostra, enquanto apenas 29% dos pacientes apresentavam os dois requisitos. Isto pode estar associado ao formato, muitas vezes, irregular dos nódulos, o que dificulta a mensuração de seu volume. Adicionalmente, cada medida apresenta uma margem de erro. Ao aumentarmos o número de medidas para avaliação do volume, os erros percentuais serão somados, o que aumentará o erro no resultado final. Entretanto, para a verificação do desempenho da US na detecção de câncer em nódulos de diferentes tamanhos será necessária a realização de um estudo com delineamento específico, avaliando-se um maior número de nódulos em diferentes faixas de tamanho.

5.6 Considerações finais

Este estudo foi realizado em pacientes com nódulos únicos ou dominantes em glândulas multinodulares selecionados para a cirurgia, em sua maior parte, por suspeita de malignidade. A escolha desta amostra ocorreu pelos seguintes motivos:

1. O exame histopatológico da tireóide é o padrão-ouro para a avaliação de testes diagnósticos em nódulos tireoidianos, implicando, em um estudo transversal, na necessidade de avaliação de pacientes cirúrgicos.

2. O uso da US em indivíduos com glândulas sem nódulos dominantes ou suspeitos levaria à detecção, provavelmente, apenas de carcinomas ocultos, que apresentam significado clínico questionável. Desta forma, o recurso de avaliarmos pacientes com indicação cirúrgica apenas por quadro compressivo se tornaria inadequada, além de também representar um subgrupo com características próprias.

Assim sendo, a seleção dos pacientes realizada para a viabilidade do estudo conferiu a estes, provavelmente, características diferentes das apresentadas por uma população não selecionada. O desempenho dos testes diagnósticos é influenciado pelo espectro dos pacientes avaliados. Os valores preditivos positivo e negativo são os componentes diretamente afetados pela prevalência da doença na população estudada, e são úteis somente em um mesmo contexto. A sensibilidade e a especificidade, apesar de serem teoricamente independentes da prevalência da doença, podem ser influenciadas pelas características dos pacientes, que podem ser diferentes em situações de prevalência alta e baixa (102). Este aspecto foi observado por Hamming e cols. (49), ao analisarem o desempenho da PAAF em pacientes com diferentes graus de suspeita clínica. Nos pacientes com alta suspeita, a sensibilidade e especificidade da PAAF na detecção de câncer foi superior, embora não significativamente, à obtida em indivíduos com moderada e baixa suspeita de malignidade. A magnitude deste efeito no desempenho da US ainda não foi adequadamente avaliado.

Obtivemos um bom desempenho da US na detecção de câncer em nódulos tireoidianos. Este efeito foi possível pela estratégia de testes em paralelo, considerando-se

cada característica ultra-sonográfica como um teste. Isoladamente ou em agrupamentos de características, os resultados obtidos foram comparáveis a outros estudos (80,83-86), o que reforça a validade de nossos achados. A combinação das características em paralelo permitiu uma maior objetividade do que a conferida pelos padrões de reconhecimento (81,82), mantendo um bom desempenho diagnóstico. Apesar de não termos encontrado estudos com abordagem semelhante à que utilizamos, também não encontramos, do ponto de vista epidemiológico ou de execução, critérios que impedissem esta estratégia.

A realização de todos os exames ultra-sonográficos por um único profissional, que não era informado do restante da avaliação, traz, por um lado, a uniformidade de critérios, de técnica de exame e de mensuração para todos os pacientes, levando a resultados homogêneos. Entretanto, esse modelo de estudo não oportuniza verificar a reprodutibilidade dos resultados quando o exame é realizado por vários médicos. Esta é uma questão importante para a generalização de resultados, por que a US fornece imagens dinâmicas, que dependem da habilidade, da técnica e do conhecimento do médico durante o exame. As imagens podem ser gravadas em vídeo ou fotografadas, mas dificilmente a interpretação posterior ao exame ocorre de forma adequada por não propiciar a autonomia do profissional para a obtenção de detalhes só perceptíveis durante o exame (67,93). A reprodutibilidade de nossos achados por outros ultra-sonografistas depende da padronização dos critérios utilizados e, possivelmente, de um treinamento específico.

Considerando-se estes aspectos, e supondo-se que os dados sejam confirmados em um maior número de pacientes, outros estudos poderão ser delineados para avaliar o desempenho da US em problemas clínicos específicos, como os aspirados citológicos repetidamente insatisfatórios (1,61) e os “incidentalomas” tireoidianos (18), levando-se em consideração, nesse último item, a avaliação do desempenho da US em nódulos pequenos.

6. CONCLUSÕES

- As características ultra-sonográficas combinadas em paralelo, representadas pela combinação de microcalcificações, halo ausente ou incompleto, ou hipoecogenicidade resultaram em melhor desempenho da US na detecção de câncer na doença nodular da tireóide do que as características agrupadas e algumas isoladas.

- O desempenho da ultra-sonografia na detecção de câncer na doença nodular da tireóide foi semelhante ao da punção aspirativa por agulha fina.

- O desempenho da ultra-sonografia foi influenciado pelo tamanho dos nódulos, sugerindo que ela apresente um melhor desempenho em nódulos com o maior diâmetro entre 3 e 5 cm ou com volume entre 7 e 20 cm³, medidos por ultra-sonografia.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1997; 26(4): 777-801.
2. Gharib H. Management of thyroid nodules: another look. *Thyroid today* 1997; 20(1): 1-11.
3. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328(8): 553-559.
4. Van Herle AJ, moderador. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96:221-232.
5. Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryng Clin North Am. Current concepts in the management of thyroid and parathyroid disorders* 1996; 29(4): 527-541.
6. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24(4): 663-710.
7. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1997; 26(1): 189-218.
8. Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, et al. Prevalence of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from iodine deficient area. *Cancer* 1987; 60:3096-3111.
9. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic nodules: Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-540.
10. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181:683-687.
11. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-1840.
12. Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. *Am J Med* 1983; 74: 272-280.
13. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, et al. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 1994; 272: 364-370.
14. Dunn JT. Iodine deficiency: Consequences and prevention. *Thyroid today* 1997; 20(2): 1-9.

15. Lisboa HRK. Prevalência de bócio entre estudantes pré-puberais em Passo Fundo-Rio Grande do Sul. Tese de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1994.
16. Almeida JS, Biegler RS, Coutinho LM. Frequência das neoplasias malignas primárias de tireóide. R Amrigs 1988; 32(4):237-242.
17. Woestyn J, Afshrift M, Schelstraete K, et al. Demonstration of nodules in the normal thyroid in the echography. Br J Radiol 1985; 58: 1179-1182.
18. Tan HG, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126: 226-231.
19. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto, G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. Thyroid 1998; 5(4): 273-276.
20. Fedrizzi D, Schneider MAO, Dos Santos A, Reis PS, Peccin S, et al. Prevalência de nódulos de tireóide à ecografia em mulheres de meia-idade Rev HCPA1997;17 (supl): 86.
21. Motersen JD, Woolner LB, Bennet WA: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955; 15:1270-1280.
22. Mazzaferri EL, de Los Santos ET, Rofagha-Kehyani S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and treatment. Med Clin North Am 1988; 72(5): 1177-1211.
23. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. N Engl J Med 1985; 313(7): 428-436.
24. De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The thyroid and its diseases. 6^a ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1996.
25. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, Oestreicher M, Tobler A, et al: Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(1): 134- 139.
26. De los Santos E, Rofagha SK, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. Arch Intern Med 1990;150:1422-1427.
27. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Acta Cytol 1996; 40(3): 423-428
28. Ridgway EC. Clinical review 30: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. J Clin Endocrinol Metab 1992;74(2):231-235.

29. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 297-306.
30. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24(4): 761-800.
31. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, et al. Classification and progression of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a 30 year period. *Am J Surg* 1983; 102: 354.
32. Bisi H, Fernandes VSO, Camargo RYA, Koch I, Abdo AH, Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1888-1893.
33. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1976: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic Proc* 1986; 61: 978-996.
34. La Gamma A, Letoquart JP, Kunin N, Chaperon J, Mambrini A. Goitre nodulaire. Analyse rétrospective sur 608 cas. *J Chir (Paris)* 1993; 130(10): 391-396.
35. Gogas JG, Skaelkeas GD. Thyroid nodules and thyroid carcinoma. *Intern Surg* 1975; 60(10): 534-535.
36. Abu-Eschi SA, Khan AR, Khan GM, al-Humaidi MA, al-Shehri MY, Malatani TS. Thyroid malignancy in multinodular goitre and solitary nodule. *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40(5): 310-312.
37. McCall A, Jarosz BSH, Lawrence AM. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. *Surgery* 1986; 100(6):1128-1131.
38. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369.
39. Mattai V, Idikula J, Fenn AS, Nair A. Do long standing nodular goitres result in malignancies? *Aust N Z Surg* 1994; 64: 180-182.
40. Pelizzo MR, Bernante P, Toniato A, Fassina A. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter. *Tumori* 1997; 83: 653-655.
41. Yamashita H, Noguchi S, Watabane S, Uchino S, Kawamoto H, et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. *Surg Today* 1997; 27:495-499.
42. Kapur MM, Sarda AK, Bal S, Sood S. Carcinoma of the thyroid: differential behavior in solitary and multinodular tumours. *Br J Surg* 1986; 73:894-895.

43. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995; 25: 2418-2423.
44. Li Volsi VA. Current concepts in follicular tumors of the thyroid. In: Li Volsi VA, editora. *Surgical Pathology of Thyroid*. 1ª ed. Philadelphia : Saunders; 1990. p. 119-137.
45. Farid NR, Zou M, Shi Y. Genetics of follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24(4): 865-883.
46. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24(4): 711-760.
47. Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez N, Gagel R. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25(1): 1-25.
48. Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: the thyroid*. 7ª ed. Philadelphia: J B Lippincot Company, 1995.
49. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, Classen HR, Hermans J, et al. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150: 113-116.
50. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(4): 577-591.
51. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. In: Kaplan MM, editor. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998;27(1): 151-168.
52. Zelmanovitz F. Nódulos solitários hipercaptantes de tireóide: um estudo de prevalência, citopatologia e aspectos funcionais (dissertação de mestrado). Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1995.
53. Aschcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules: II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981;3:297-322.
54. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118 (4): 282-289.
55. Ward LS, Carneiro MCO, Toledo AJO, Furlanetto RP, Maciel RBM. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tireóide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1993; 37(1): 18-22.

56. Solomon DS. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. *Thyroid Today* 1993; 16 (3): 1-9.
57. Hamburger JJ. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2): 335-339.
58. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63: 718-725.
59. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HT, Miskin M, Rosen IB. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment of hypofunctioning thyroid nodule. *Ann Int Med* 1977; 87:270-274.
60. Giuffrida D, Ghrib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99: 642-650.
61. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44-49.
62. Cusick EL, MacIntosh CA, Krukowski ZH, Williams VMM, Ewen SW, et al. Management of isolated thyroid swellings: a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 1990; 301(11): 318-321.
63. Vassalo EC, Accetta P, Chaves MC, Ronay AG, Lopes MA. Estudo comparativo entre a punção aspirativa com agulha fina e a punção biópsia com agulha de Menghini no diagnóstico da patologia de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997; 41(3): 138-142.
64. Gross JL, Zelmanovitz W, Zelmanovitz F, Azevedo MB. Punção aspirativa com agulha fina de nódulos de tireóide: análise da eficácia em 101 casos estudados. *R Amrigs* 1992; 36(2): 85-90.
65. Zelmanovitz F, Golbert L, Gus P, Gross JL. Papel da congelação e da citopatologia no diagnóstico das neoplasias da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996; 40(4): 244-249.
66. Ribeiro, CA, Brasileiro Filho, G. Correlação cito-histológica na punção aspirativa da tireóide com agulha fina. *Rev Ass Med Brasil* 1996; 42(2): 73-8.
67. Blum M, Yee J. Advances in thyroid imaging: thyroid sonography. When and how should be used? *Thyroid Today* 1997; 20(3): 1-13.
68. Butch RJ, Simeone JF, Mueller PR. Thyroid and parathyroid ultrasonography. *Radiol Clin North Am* 1985; 23(1): 57-71.
69. Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 215-223.

70. Ralls PW, Mayekama DS, Lee KP, Colletti PK, Radin DR. Color-flow doppler sonography in graves disease: "thyroid inferno". *AJR* 1988; 150: 781-784.
71. Hodgson KJ, Lazarus JH, Wheeler MH, Woodcock JP, Owen GM et al. Duplex scan-derived thyroid blood flow in euthyroid and hyperthyroid patients. *World J Surg* 1988; 12: 470-475.
72. Leopold GR. Ultrasonography of superficially located structures. *Radiol Clin North Am* 1980; 18(1): 161-173.
73. Howry DH, Holmes JH, Cushman CR, Posakony GJ. Ultrasonic visualization of living organs and tissues. *Geriatrics* 1955; 10:123-126.
74. Prando D. Tireóide. In: Prando A, Rocha DC, Prando D, Cerri GG, editores. *Ultra-sonografia extra-abdominal*. 1ª ed., São Paulo: Sarvier, 1988, p. 191-231.
75. Fujimoto Y, Oka A, Omoto R, Hirose M. Ultrasonic scanning of thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 1967; 5: 177-180.
76. Cochand-Priollet B, Guillasseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Scholer CG, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994; 97: 152-157.
77. Takashima S, Fukuda H, Kobayashi T. Thyroid nodules: Clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* 1994; 22(9): 535-542.
78. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998; 338(20):1438-1446.
79. Walker J, Findlay D, Amar SS, Small PG, Wastie ML, et al. A prospective study ultrasound scan in the clinically solitary thyroid nodule. *Br J Radiol* 1985; 58: 617-619.
80. Brkljacic B, Viseslav C, Brzac TH, Zigman ZB, et al. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroid. *J Clin Ultrasound*. 1994; 22(2): 71-76.
81. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, Maloof F, et al. High-resolution real-time sonography of the thyroid. *Radiology* 1982; 145: 431-435.
82. Watters DAK, Ahuja AT, Evans RM, Chick W, King Wwk. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am Surg J Surg* 1992; 164: 654-657.
83. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacchi P. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985;155: 187-191.
84. Schober O. The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. *Radiology* 1986: 158 (1): 277-279.

85. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T et al. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995;23:179-184.
86. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138(1): 41-6.
87. Taylor KJ, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, et al. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology* 1988;166: 57-62.
88. Fobbe F, Finke R, Reichenstein E, Schleusener H, Wolf KJ. Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. *Europ J Radiol* 1989; 9: 29-31
89. Spiezia S, Colao A, Assanti AP, Cerbone G, Picone GM, et al. Usefulness of color echo Doppler with power Doppler in the diagnosis of hypoechoic thyroid nodules: work in progress. *Radiol Med (Torino)* 1996; 91(5): 616-621.
90. Becker D, Bair HJ, Becker W, Günter E, Lohner W, et al. Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 1997; 25(2): 63-69.
91. Klementz B, Wieler H, Kaiser KP. Value of color-coded Doppler sonography in the differential diagnosis of nodular thyroid gland changes. *Nuklearmedizin* 1997;36(7): 245-249.
92. Rasmussen SN, Christiansen JS, Jorgensen JS, Holme HH. Differentiation between cystic and solid thyroid nodules by ultrasonic examination. *Acta Chir Scand* 1971; 137: 331-333.
93. Jennings AS. Nonisotopic techniques of thyroid imaging. In: Werner and Ingbar's: *The Thyroid*. Braverman LE, Utiger RD, eds. 6^a edição, J B Lippincott Co., Pennsylvania, 1991.
94. Allen HF, Krook PM, De Groot WPH. Ultrasound demonstration of a thyroid carcinoma within a benign cyst. *AJR* 1979;132: 136-137.
95. Aschcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules: I. History and physical examination, blood tests, X-ray tests, and ultrasonography. *Head Neck Surg* 1981;3:216-230.
96. Gorman B, Chaborneau JW, James EM, Reading CC, Wold LE, et al. Medullary thyroid carcinoma: role of high-resolution US. *Radiology* 1987; 162(1): 147-149.
97. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Sakuma S, Makino N. Thyroid nodules: Evaluation with color doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12:673-678.

98. Takahashi M, Ishibashi T, Kawanami H. Angiographic diagnosis of benign and malignant tumors of the thyroid. *Radiology* 1969;92:520-526.
99. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A base science for clinical medicine.* 1^a ed. Boston/Toronto: Little, Brown and Company; 1985.
100. Migliavaca A, Guimarães JR, Benfca FS, Ferreira JCT, Deos MF, et al. Cirurgia de tireóide no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA*;1988; 8(3): 140-145.
101. Mazzaferri EL. Impact of initial tumor features and treatment selected on the long-term course of differentiated thyroid cancer. *Thyroid today* 1995; 18(3): 1-13.
102. Fletcher HF, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica*; 3^a ed; Artes Médicas, Porto Alegre, 1996.
103. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63: 908-911
104. Sox HC. Probability theory in use of diagnostic tests. *Ann Int Med* 1986; 104:60-66.
105. Gross JL. Deficiência de iodo e tumores de tireóide. *R Amrigs* 1988; 32(4): 224-225.
106. Pepper GR, Zwickler D, Rosen Y. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodule. *Arch Intern Med* 1989; 149: 594-596.
107. Dwarakanathan AA, Ryan WG, Staren ED, Martinaro M, Economou SG. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Diagnostic accuracy when performing a moderate number of such procedures. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2007-2009.
108. Christensen SB, Tibblin S. The reliability of the clinical examination of the thyroid gland. A prospective study of 100 consecutive patients surgically treated for hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74: 151-4.
109. Blum M, Goldman AB, Herskovic A, Hernberg J. Clinical applications of thyroid echography. *N Engl J Med* 1972; 287(23): 1164-1169.
110. Katz JF, Kane RA, Reyes J, Clarke MP, Hill TC. Thyroid nodules: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1984; 151: 741-745.
111. Margolin FR, Winfield J, Steinbach HL. Roentgenologic-histologic study of excised specimens. *Invest Radiol* 1967; 2(3): 208-212.
112. Gooding GAW, Clark OH. Use of color doppler imaging in the distinction between thyroid and parathyroid lesions. *Am J Surg* 1992; 164: 51-56.

113. Leenhardt L, Tramalloni J, Aurengo H, Delbot T, Guillasseau C, et al. Échographie des nodules thyroïdiens: L'échographiste face aux exigences du clinicien. *Press Med* 1994; 23(30): 1389-1392.

9. ANEXOS

Anexo 1: Características clínicas e resultados da punção aspirativa por agulha fina, ultrasonografia e exame histopatológico dos 80 pacientes analisados.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Palpação	PAAF	MC	AH	HE	FD	CS	AP
AMS	43	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	sem	ca papilar
ADG	40	fem.	único	benigno	sem	com	sem	sem	sem	bócio
APP	91	masc.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	com	bócio
ADR	28	masc.	único	benigno	sem	com	com	sem	com	bócio
ARVR	73	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
BFB	38	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
BA	64	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	com	bócio
CS	40	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
CK	65	fem.	domin.	insatisf	sem	com	sem	sem	com	bócio
CRG	58	fem.	domin.	suspeito	sem	com	com	sem	com	hashimoto
CVS	30	fem.	único	benigno	sem	com	com	com	com	bócio
CMM	32	fem.	único	benigno	com	sem	sem	sem	sem	bócio
CMSS	43	fem.	único	benigno	com	sem	sem	sem	sem	bócio
DDR	66	fem.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
DPP	56	masc.	domin.	insatisf	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
DPS	60	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
DC	52	fem.	domin.	insatisf	sem	sem	sem	sem	com	bócio
ES	72	fem.	domin.	suspeito	sem	com	sem	sem	com	ca indifer.
EMF	21	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
EMVE	49	fem.	domin.	suspeito	sem	sem	sem	sem	com	adenoma
ET	55	fem.	único	maligno	sem	com	sem	sem	sem	ca indifer.
ESG	30	fem.	único	insatisf	com	com	com	sem	com	bócio
FIF	37	fem.	único	suspeito	com	com	com	sem	com	bócio
GMM	42	fem.	único	benigno	sem	com	sem	sem	sem	bócio
GB	24	fem.	único	maligno	com	sem	sem	sem	com	ca papilar
HC	52	fem.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	com	adenoma
IM	57	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	com	bócio
ISF	64	masc.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	com	bócio
ISF	39	fem.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	com	bócio
ISVB	39	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
IIMS	40	fem.	único	suspeito	sem	sem	com	sem	com	adenoma
JFS	65	masc.	único	suspeito	sem	sem	com	com	sem	bócio
JLS	38	masc.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
KMM	25	fem.	único	maligno	com	com	com	sem	com	ca papilar
LGN	49	fem.	único	suspeito	com	sem	com	sem	sem	ca papilar
LBGM	41	fem.	único	maligno	com	com	sem	com	com	ca papilar
LMC	23	masc.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
LS	46	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
LMCB	25	fem.	único	maligno	com	com	sem	com	com	ca papilar

LTV	39	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	com	bócio
ML	30	fem.	único	benigno	com	sem	sem	sem	com	ca papilar
MRS	30	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MBSP	48	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	com	bócio
MLIR	38	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	com	bócio
MEVC	65	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MESG	37	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MHCT	52	fem.	domin.	insatisf	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MJAS	68	fem.	domin.	benigno	sem	com	sem	sem	com	bócio
MMM	44	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MH	64	masc.	domin.	insatisf	sem	com	sem	sem	com	bócio
MC	31	fem.	único	insatisf	sem	sem	com	sem	sem	bócio
MRBC	33	fem.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	com	bócio
MFO	10	masc.	único	suspeito	com	com	com	sem	com	ca papilar
MS	13	masc.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MK	14	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
MA	38	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	com	bócio
NS	69	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	ca papilar
NA	57	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	com	com	bócio
NLS	34	fem.	único	maligno	sem	sem	sem	sem	com	adenoma
OCM	65	masc.	único	suspeito	sem	sem	com	com	com	adenoma
PGP	38	masc.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
RS	41	masc.	domin.	suspeito	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
RLL	24	masc.	único	benigno	sem	com	com	sem	sem	adenoma
RMV	36	fem.	domin.	suspeito	sem	com	com	sem	sem	bócio
SLS	31	fem.	único	insatisf	sem	sem	sem	sem	com	bócio
SA	46	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	com	bócio
SBS	46	fem.	único	insatisf	sem	com	com	com	com	ca papilar
TMR	49	fem.	único	insatisf	sem	com	sem	sem	com	bócio
TMG	38	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
TLS	92	fem.	único	maligno	com	com	com	com	com	ca papilar
VDM	61	fem.	único	benigno	sem	sem	sem	sem	com	adenoma
VG	44	fem.	domin.	maligno	sem	sem	sem	sem	com	ca papilar
VRVM	42	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
VPS	40	fem.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
WLP	34	masc.	único	suspeito	sem	sem	sem	sem	sem	adenoma
YTC	70	fem.	domin.	insatisf	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
ZP	39	fem.	único	suspeito	sem	sem	com	sem	sem	ca folicular
ZH	64	masc.	único	maligno	com	com	com	com	com	ca folicular
ZS	63	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	sem	bócio
ZAM	56	fem.	domin.	benigno	sem	sem	sem	sem	com	bócio

PAAF = punção aspirativa por agulha fina; MC = microcalcificações; AH = ausência de halo
HE = hipocogenicidade; FD = fluxo diminuído; CS = conteúdo sólido; AP = anatomopatológico.

Anexo 2: Desempenho e intervalo de confiança das características ultra-sonográfias isoladas

	Sensibilidade			Especificidade			V. P. Positivo			V.P. Negativo		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
MC	56,3	30,6	79,2	93,8	84,0	98,0	69,2	38,9	89,6	89,6	79,1	95,3
HE	43,8	20,8	69,4	82,8	70,9	90,7	38,9	18,3	63,9	85,5	73,7	92,7
FD	31,3	12,1	58,5	93,8	84,0	98,0	55,6	22,7	84,7	84,5	73,5	91,6
HA	56,3	30,6	79,2	79,7	67,4	88,3	40,9	21,5	63,3	87,9	76,1	94,6
CS	68,8	41,5	87,9	53,1	40,3	65,5	26,8	14,8	43,2	87,8	71,8	95,2

IC 95%= Intervalo de confiança de 95%; MC=microcalcificações; HE= hipocogenicidade; FD= fluxo diminuído; AH= ausência de halo; CS= conteúdo sólido Os números entre parênteses representam o percentual.

Anexo 3: Desempenho das características ultra-sonográficas agrupadas

Características Ultra-sonográficas	Sensibilidade			Especificidade			V.P.P.			V.P.N.		
	%	IC 95%		%	IC95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
CS-MC	50,0	25,5	74,5	96,9	88,2	99,5	80,0	44,2	96,5	88,6	78,2	94,6
CS-HE	31,3	12,1	58,5	88,7	77,5	95,0	41,7	16,5	71,4	83,3	71,7	91,0
CS-FD	31,3	12,1	58,5	95,3	86,0	98,8	62,5	25,9	89,8	84,7	73,9	91,8
AH-CS	50,0	25,5	74,5	85,9	74,5	93,0	47,1	23,9	71,5	87,3	76,0	94,0
AH-MC	37,5	16,3	64,1	96,9	88,2	99,5	75,0	35,6	95,5	86,1	75,5	92,8
AH-HE	31,3	12,1	58,5	88,9	77,8	95,0	41,7	16,5	71,4	83,6	72,1	91,1
AH-FD	31,3	12,1	58,5	98,4	90,5	99,9	83,3	36,5	99,1	85,1	74,5	92,0
HE-FD	18,8	5,0	46,3	95,3	86,0	98,8	50,0	13,9	86,1	82,4	71,5	90,0
MC-HE	31,3	12,1	58,5	96,9	88,2	99,5	71,4	30,3	94,9	84,9	74,2	91,9
MC-FD	25,0	8,3	52,6	100	92,9	100	100	39,6	100	84,2	73,6	91,2
CS-AH-MC	37,5	16,3	64,1	96,9	88,2	99,5	75,0	35,6	95,5	86,1	75,5	92,8
CS-AH-HE	31,3	12,1	58,5	92,1	81,7	97,0	50,0	20,1	79,9	84,1	72,8	91,4
CS-AH-FD	31,3	12,1	58,5	98,4	90,5	99,9	83,3	36,5	99,1	85,1	74,5	92,0
CS-MC-HE	25,0	8,3	52,6	96,9	88,2	99,5	66,7	24,1	94,0	83,8	73,0	91,0
CS-MC-FD	25,0	8,3	52,6	100	92,9	100	100	39,6	100	84,2	73,6	91,2
CS-HE-FD	18,8	5,0	46,3	96,9	88,2	99,5	60,0	17,0	92,7	82,7	71,8	90,1
HE-MC-AH	25,0	8,3	52,6	96,9	88,2	99,5	66,7	24,1	94,0	83,8	73,0	91,0
AH-MC-FD	25,0	8,3	52,6	100	92,9	100	100	39,6	100	84,2	73,6	91,2
AH-HE-FD	18,8	5,0	46,3	98,4	90,5	99,9	75,0	21,9	98,7	82,9	72,2	90,2
MC-HE-FD	12,5	2,2	39,6	100	92,9	100	100	19,8	100	82,1	71,4	89,5
CS-AH-MC-HE	25,0	8,3	52,6	96,9	88,2	99,5	66,7	24,1	94,0	83,8	73,0	91,0
CS-AH-MC-FD	25,0	8,3	52,6	100	92,9	100	100	39,6	100	84,2	73,6	91,2
CS-AH-HE-FD-MC	12,5	2,2	39,6	100	92,9	100	100	19,8	100	82,1	71,4	89,5
CS-AH-HE-FD	18,8	5,0	46,3	98,4	90,5	99,9	75,0	21,9	98,7	82,9	72,2	90,2
CS-MC-FD-HE	12,5	2,2	39,6	100	92,9	100	100	19,8	100	82,1	71,4	89,5
MC-HE-FD-AH	12,5	2,2	39,6	100	92,9	100	100	19,8	100	82,1	71,4	89,5

MC= microcalcificações; HE=hipoecogenicidade; AH= halo ausente; FD=fluxo diminuído; CS=conteúdo sólido; V.P.P.= valor preditivo positivo; V.P.N.= valor preditivo negativo.

Anexo 4 : Desempenho e intervalo de confiança das combinações ultra-sonográficas em paralelo.

Características Ultra- sonográficas	Sensibilidade			Especificidade			V.P.P		V.P.N			
	%	IC95%		%	IC 95%		%	IC 95%	%	IC 95%		
CS/MC	75,0	47,4	91,7	50,0	37,4	62,6	27,3	15,5	43,0	88,9	73,0	96,4
CS/HE	81,3	53,7	95,0	46,9	34,5	59,7	27,7	16,1	42,9	90,9	74,5	97,6
CS/FD	68,8	41,5	87,9	51,6	38,8	64,1	26,2	14,4	42,3	86,8	71,1	95,1
AH/CS	75,0	47,4	91,7	46,9	34,5	59,7	26,1	14,8	41,4	88,2	71,6	96,2
AH/HE	68,8	41,5	87,9	73,4	60,7	83,3	39,3	22,1	59,3	90,4	78,2	96,4
AH/FD	56,3	30,6	79,2	75,0	62,3	84,6	36,0	18,7	57,4	87,3	74,9	94,3
MC/AH*	75,0	47,4	91,7	76,6	64,0	85,9	44,4	26,0	64,4	92,5	80,9	97,6
MC/HE*	68,8	41,5	87,9	79,4	67,4	88,3	45,8	26,2	66,8	91,1	79,6	96,7
MC/FD	62,5	35,9	83,7	87,5	76,3	94,1	55,6	31,3	77,6	90,3	79,5	96,0
HE/FD	56,3	30,6	79,2	81,3	69,2	89,5	42,9	22,6	65,6	88,1	76,5	94,7
CS/AH/MC	87,5	60,4	97,8	23,4	14,1	36,0	22,2	13,1	34,8	88,2	62,3	97,9
CS/AH/HE	87,5	60,4	97,8	43,8	31,6	56,7	28,0	16,7	42,7	93,3	76,5	98,8
CS/AH/FD	75,0	47,4	91,7	45,3	33,0	58,2	25,5	14,4	40,6	87,9	70,9	96,0
CS/MC/HE	81,3	53,7	95,0	43,8	31,6	56,7	26,5	15,4	41,3	90,3	73,1	97,5
CS/MC/FD	75,0	47,4	91,7	48,4	35,9	61,2	26,7	15,1	42,2	88,6	72,3	96,3
CS/HE/FD	81,3	53,7	95,0	46,9	34,5	59,7	27,2	16,1	42,9	90,9	74,5	97,6
MC/HE/FD*	68,8	41,5	87,9	78,1	65,7	87,1	44,0	25,0	64,7	90,9	79,3	96,6
MC/HE/AH*	81,3	53,7	95,0	70,3	57,4	80,8	40,6	24,2	59,2	93,8	81,8	98,4
AH/HE/FD	68,8	41,5	87,9	71,9	59,0	82,1	37,9	21,3	57,6	90,2	77,8	96,3
AH/MC/FD	75,0	47,4	91,7	71,9	59,0	82,1	40,0	23,2	59,3	92,0	79,9	97,4
CS/AH/MC/HE	87,5	60,4	97,8	40,6	28,8	53,6	26,9	16,0	41,3	92,9	75,0	98,8
CS/AH/MC/FD	81,3	53,7	95,0	42,2	30,2	55,2	26,0	15,1	40,6	90,0	72,3	97,4
CS/AH/HE/FD	87,5	60,4	97,8	43,8	31,6	56,7	28,0	16,7	42,7	93,3	76,5	98,8
CS/MC/FD/HE	81,3	53,7	95,0	43,8	31,6	56,7	26,5	15,4	41,3	90,3	73,1	97,5
MC/HE/AH/FD*	81,3	53,7	95,0	68,8	55,8	79,4	39,4	23,4	57,8	93,6	81,4	98,3
CS/AH/HE/FD/ MC	87,5	60,4	97,8	40,6	28,8	53,6	26,9	16,0	41,3	92,9	75,0	98,8

MC= microcalcificações; HE=hipocogenicidade; AH= halo ausente; FD=fluxo diminuído; CS=conteúdo sólido; V.P.P.= valor preditivo positivo; V.P.N.= valor preditivo negativo; * Combinações selecionadas; Os valores estão expressos em porcentagem.

Anexo 5: Desempenho e intervalos de confiança da punção aspirativa com agulha fina e ultra-sonografia em combinações em paralelo e em série na detecção de câncer na doença nodular da tireóide.

	Sensibilidade			Especificidade			V. P. P.			V.P. N.		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
Em paralelo	93,8	67,7	99,7	40,4	27,3	54,9	32,6	20,0	48,1	95,5	75,1	99,8
Em série	73,3	44,8	91,1	89,8	78,5	95,8	64,7	38,6	84,7	93,0	82,2	97,7

Em paralelo= O resultado positivo da punção aspirativa por agulha fina ou da ultra-sonografia é indicativo de malignidade. Em série= O resultado positivo da punção aspirativa por agulha fina e da ultra-sonografia é indicativo de malignidade; V.P.P.= valor preditivo positivo; V.P.N.= valor preditivo negativo.