

ANA PAULA TORRES LIBERATI

**Investigação de potenciais fatores de risco para malignidade
em pacientes com nódulos tireoidianos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosalinda Yossie
Asato de Camargo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Liberati, Ana Paula Torres

Investigação dos potenciais fatores de risco em pacientes portadores de
nódulos tireoidianos/ Ana Paula Torres Liberati. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Rosalinda Yossie Asato de Camargo.

Descritores: 1.Nódulo da glândula tireoide/ultrassonografia 2.Nódulo da
glândula tireoide/epidemiologia 3.Nódulo da glândula tireoide/patologia 4.Nódulo
da glândula tireoide/diagnóstico 5.Carcinoma/diagnóstico 6.Neoplasias da
glândula tireoide 7.Ultrassonografia 8.Biópsia por agulha fina 9.Métodos
epidemiológicos 10.Hormônios tireóideos 11.Técnicas de procedimentos
diagnósticos 12.Tireoidectomia 13.Estadiamento de neoplasias

USP/FM/DBD-219/13

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, Paulo César dos Santos Liberati e Maria Elaine Cilião Torres Liberati e ao meu irmão Marcelo Torres Liberati que me deram todo apoio, compreensão e dedicação necessários para a realização desta etapa em minha vida.

Dedico também ao meu querido professor Ricardo Ayela Guerra e à minha grande amiga Ana Carolina Wanderley Xavier que foram grandes incentivadores desta conquista.

A todos os meus Mestres que me proporcionaram o conhecimento acumulado ao longo do caminho que percorri.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que abençoou minha vida permitindo a existência das minhas conquistas, meus sonhos e realizações.

Aos pacientes, por permitirem ajudá-los e pela lição de vida e ensinamentos que me proporcionaram.

À minha orientadora Dra. Rosalinda Camargo, uma pessoa especial a quem tenho muita gratidão, sempre esteve presente, pronta a me ajudar com seu enorme conhecimento científico e com sua amizade.

À Dra. Suemi Marui que me proporcionou a oportunidade de iniciar na pós-graduação e que gentilmente me acolheu na Instituição.

Ao Dr. Eduardo Tomimori pelos ensinamentos ao longo desta trajetória.

Ao Dr Eraldo Schunk pela paciência, amizade, dedicação e por ter colaborado com a parte estatística desta dissertação.

Aos meus colegas e amigos da pós-graduação, Elaine Dias e Cley Rocha.

Às amigas Andrea, Selma e Maria Aparecida pelo apoio e ajuda.

A todos os médicos e funcionários da Unidade de Tireoide, pelo apoio à pesquisa.

*Nossa maior fraqueza está em desistir.
O caminho mais certo de vencer é tentar mais
uma vez.*

(Thomas Edison)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Essa dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Este trabalho foi desenvolvido no Ambulatório de Tireoide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 Características clínicas.....	3
1.1.1 Sexo Masculino.....	3
1.1.2 Idade.....	4
1.1.3 Exposição a radiação.....	4
1.1.4 Tamanho do nódulo.....	5
1.2 Características laboratoriais.....	5
1.2.1 TSH x malignidade.....	5
1.2.2 Anticorpos anti tireoidianos x malignidade.....	7
1.3 Características ultrassonográficas.....	11
1.4 Características citológicas.....	14
2 OBJETIVOS	17
3 PACIENTES E MÉTODOS	19
3.1 Exames laboratoriais.....	19
3.2 Exame ultrassonográfico.....	20
3.3 Exame citológico.....	22
3.4 Exame ultrassonográfico e citológico combinados.....	23
3.5 Exame anatomopatológico e estadiamento.....	23
3.6 Análise estatística.....	26
4 RESULTADOS	29
4.1 Características clínicas.....	30
4.2 Exames laboratoriais.....	31
4.2.1 TSH.....	31
4.2.2 T4 livre.....	33

4.2.3 Ac anti-TPO	34
4.2.4 Ac anti-TG	34
4.2.5 Ac anti-TPO e ou anti-TG	35
4.3 Características ultrassonográficas	35
4.3.1 Diâmetro dos nódulos.....	36
4.3.2 Número de nódulos	36
4.3.3 Bordas: regulares ou irregulares	37
4.3.4 Ecogenicidade	37
4.3.5 Halo hipoecoico periférico	38
4.3.6 Microcalcificação	38
4.3.7 Classificação ultrassonográfica	39
4.4 Características citológicas	41
4.4.1 Classificação ultrassonográfica e citológica combinada	42
4.4.2 Tireoidite associada no exame anatomopatológico	44
4.4.3 Exame anatomopatológico e estadiamento dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide	45
4.5 Análise das características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas dos pacientes com citologia indeterminada.....	48
4.5.1 Características clínicas.....	48
4.5.2 Exames laboratoriais	49
4.5.2.1 TSH	49
4.5.2.2 T4 livre	50
4.5.2.3 Anticorpo anti-TPO.....	50
4.5.2.4 Anticorpo anti Tireoglobulina	51
4.5.2.5 Anticorpo anti-TPO e anti-TG	52
4.5.2.6 Características ultrassonográficas	52
4.5.2.7 Diâmetro dos nódulos	52
4.5.2.8 Bordas: regulares ou irregulares	53
4.5.2.9 Ecogenicidade.....	53
4.5.2.10 Halo hipoecoico periférico	53
4.5.2.11 Microcalcificação	54
4.5.3 Classificação ultrassonográfica	55

5 DISCUSSÃO	58
5.1 Características clínicas	59
5.2 Características laboratoriais	60
5.3 Características ultrassonográficas	63
5.4 Características citológicas	67
5.5 Classificação ultrassonográfica e citológica combinada	69
5.6 Exame anatomopatológico	70
6 CONCLUSÕES	73
7 ANEXO	75
8 REFERÊNCIAS	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac	Anticorpo
AFCM	Análise Fatorial de Correspondência Múltipla
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
Anti-TG	Anticorpo Antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo Antiperoxidase
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
BRAF	<i>V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homoblog B1</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDT	Carcinoma Diferenciado de Tireoide
CF	Carcinoma Folicular
CK19	Cytoqueratin 19
Cm	Centímetro
CP	Carcinoma Papilífero
CPT	Carcinoma Papilífero de Tireoide
DP	Desvio Padrão
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
HBME-1	<i>Hector Batiffora Mesothelial Cell</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HGF	<i>Hepatocitic Growth Factor</i>
IC	Intervalo de Confiança
IGF-1	<i>Insulin Like Growth Factor-1</i>
LATS	<i>Latin American Thyroid Society</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>

PAAF	Punção Aspirativa com Agulha Fina
RAS	<i>Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
SAS	<i>Statistical Analysis Software</i>
T4I	T4 Livre
TGF-beta	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TIRADS	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
TSH	Hormônio Tiroestimulante
US	Ultrassonografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	A: nódulo sólido hipoecoico com microcalcificações; B: nódulo hipoecoico com altura maior que a largura; C: nódulo sólido hipoecoico com aumento da vascularização predominantemente central, D: nódulo misto esponjiforme	12
Figura 2	Classificação ultrassonográfica dos nódulos: A: cisto anecoico grau I (benigno); B: nódulos isoecóicos ou hiperecoicos grau II (benignos); C: nódulo misto esponjiforme grau II (benigno); D:nódulo sólido hipoecoico grau III (indeterminado);E: cisto com tumoração sólida na parede grau III (indeterminado); F: nódulo sólido hipoecoico com microcalcificações grau IV (suspeito para carcinoma papilifero).....	21
Figura 3	Classificação citológica dos nódulos: A: grau I (benigno) compatível com bócio coloide adenomatoso; B: grau II (indeterminado) sugestivo de neoplasia folicular; C: grau III (suspeito) suspeito para carcinoma papilifero, D: grau IV (maligno) compatível com carcinoma papilifero.....	22
Figura 4	Resultado da porcentagem dos nódulo benignos e malignos distribuídos entre os diferentes quartis de TSH da amostra	32
Figura 5	Porcentagem de nódulos benignos e malignos entre pacientes hipertireoideos (TSH $\leq 0,4$ $\mu\text{U/mL}$), eutireoideos em tercils: (primeiro tercil: TSH 0,4-I 1,4 $\mu\text{U/mL}$; segundo tercil TSH 1,4-I 2,5 $\mu\text{U/mL}$; terceiro tercil: TSH 2,5-I4,5 $\mu\text{U/mL}$ e hipotireoideos (TSH $> 4,5$ $\mu\text{U/mL}$).....	34
Figura 6	Classificação ultrassonográfica dos nódulos benignos ao exame histopatológico	40
Figura 7	Classificação ultrassonográfica dos nódulos malignos ao exame histopatológico	40
Figura 8	Porcentagem de nódulos benignos e malignos em cada classificação citológica.....	42
Figura 9	Classificação combinada (US + citologia): porcentagem de nódulos benignos e malignos no histopatológico	44
Figura 10	Porcentagem de nódulos benignos e malignos nos grupos de pacientes com hipertireoidismo, eutireoidismo e hipotireoidismo.....	51

Figura 11	Distribuição dos nódulos benignos em relação ao seu tamanho ao US	54
Figura 12	Distribuição dos nódulos malignos em relação ao seu tamanho ao US	54
Figura 13	Dendograma gerado pelo método hierárquico aglomerativo "Complete Linkage" com distância "1-Pearson r". <i>Input</i> as coordenadas colunas obtidas para as duas primeiras dimensões	78
Figura 14	Mapa perceptual para as duas primeiras dimensões retidas	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resumo dos resultados de vários estudos que investigaram prováveis fatores de risco para malignidade em pacientes com nódulos tireoidianos	10
Tabela 2	Sistema de classificação de carcinoma de acordo com AJCC	25
Tabela 3	Resultado da porcentagem de nódulos benignos e malignos nos diferentes quartis de TSH da amostra de pacientes estudada.....	31
Tabela 4	Resultado da porcentagem de nódulos benignos e malignos entre pacientes hipertireoideos (grupo 1), eutireoideos em tercils: o primeiro tercil (grupo 2), segundo tercil (grupo 3), terceiro tercil (grupo 4) e hipotireoideos (grupo 5)	33
Tabela 5	Características clínicas e laboratoriais dos 353 pacientes estudados	35
Tabela 6	Características ultrassonográficas da amostra total de pacientes do grupo com nódulos benignos e do grupo com nódulos malignos na histologia	39
Tabela 7	Classificação ultrassonográfica dos nódulos de pacientes do grupo benigno e do grupo maligno de acordo com resultado histopatológico	41
Tabela 8	Porcentagem de nódulos benignos e malignos nos diversos graus da classificação citológica.....	42
Tabela 9	Classificação combinada (US + citologia) da amostra total de pacientes e a relação com o diagnóstico anatomopatológico benigno e maligno	43
Tabela 10	Valores de TSH entre os pacientes com tireoidite e sem tireoidite ao exame anatomopatológico nos nódulos benignos e malignos	45
Tabela 11	Valores séricos de TSH nos diferentes estágios TNM e a porcentagem de carcinoma papilífero e folicular em cada estágio	46
Tabela 12	Valores séricos de TSH nos diferentes grupos classificados de acordo com o risco de recorrência da doença	46
Tabela 13	Variáveis e categorias que compõem as Dimensão 1	47

Tabela 14	Características clínicas e laboratoriais dos 117 pacientes com citologia indeterminada	49
Tabela 15	Porcentagem de nódulos benignos e malignos nos diferentes grupos de quartis de TSH da amostra de pacientes estudada	50
Tabela 16	Características ultrassonográficas de pacientes com citologia indeterminada e a relação com o diagnóstico anatomopatológico	55
Tabela 17	Classificação ultrassonográfica dos nódulos com citologia indeterminada e a relação com resultado anatomopatológico	56
Tabela 18	Variáveis com os respectivos códigos utilizados na Análise de Correspondência e Análise de Classificação	76
Tabela 19	Coordenadas para as dimensões 1 e 2 e suas respectivas porções de contribuições para a inércia total	77

RESUMO

Liberati APT. *Investigação de potenciais fatores de risco para malignidade em pacientes com nódulos tireoidianos* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.

Os nódulos de tireoide são frequentemente encontrados na prática clínica e, com o auxílio de ultrassonografia de alta resolução, podem ser identificados em 17 a 67% da população. A alta prevalência desses nódulos causa preocupação frequente aos pacientes e aos clínicos devido ao risco de malignidade, o que, por sua vez, leva a investigações laboratoriais de alto custo, invasivas e, eventualmente, a cirurgias desnecessárias. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o método diagnóstico pré-operatório mais preciso para identificação de um nódulo maligno de tireoide, mas não consegue excluir malignidade nos casos de citologia inadequada, nódulos com diagnóstico citológico de lesão folicular ou atipia de significado indeterminado e nas citologias sugestivas de neoplasia folicular. O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e citológicas de uma população de pacientes com nódulos de tireoide submetidos a tireoidectomia e a relação entre estes achados e o risco de malignidade. Além disto, em relação aos nódulos malignos, verificar se o valor de TSH esteve associado a um estadiamento mais avançado da doença. Foram avaliados prontuários de 353 pacientes submetidos a tireoidectomia, acompanhados no Hospital das Clínicas da FMUSP de São Paulo, no período de fevereiro de 2002 a abril de 2010. O número total de nódulos nestes pacientes foi 392. As características clínicas e laboratoriais analisadas em cada paciente foram idade, sexo, valores séricos de TSH e T4 livre, presença de anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TG). Foram avaliadas a presença de características ultrassonográficas sugestivas de benignidade (presença de halo periférico hipoeoico, aparência esponjiforme, aspecto isoecóico ou hiperecoico) e de malignidade (nódulo sólido hipoeoico, contornos irregulares, presença de microcalcificações). Baseados nestas características, os nódulos foram classificados em benignos, indeterminados e suspeitos para malignidade. O diagnóstico citológico foi classificado em benigno, indeterminado, suspeito e maligno, e a análise combinada das características ultrassonográficas e citológicas também foi avaliada. Ao exame histopatológico, 200 nódulos eram malignos e 192 nódulos eram benignos. Os nossos resultados mostraram que sexo, idade, valores séricos de TSH e T4 livre e presença de anticorpo anti-TPO e anti-TG não estiveram associados a uma maior chance de malignidade. O valor de TSH sérico também não esteve associado a maior risco de recorrência ou estadiamento mais avançado nos pacientes com câncer. Os nódulos maiores estiveram mais associados a benignidade quando avaliamos toda amostra. Na análise multivariada de toda amostra, após regressão logística, apenas a citologia maligna, hipoeogenicidade e presença de microcalcificações foram

associados a malignidade. Já, a classificação ultrassonográfica que não se baseia em apenas uma característica mas em um conjunto de características, apresentou um alto valor preditivo de benignidade e foi útil na identificação de nódulos com citologia indeterminada. A classificação ultrassonográfica tem o potencial de reduzir o número de cirurgias para nódulos com citologia indeterminada.

Descritores: Nódulos de tireoide; Ultrassonografia da tireoide; Punção aspirativa por agulha fina; Carcinoma de tireoide.

ABSTRACT

Liberati APT. *Investigation of potential risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules* [Dissertation]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2013.

Thyroid nodules are often encountered in clinical practice, and with the use of high-resolution ultrasound may be identified in 17 to 67% of the population. The high prevalence of these nodules cause frequent concern to patients and clinicians due to the risk of malignancy, which in turn leads on costly investigations, use of invasive diagnostic methods and sometimes unnecessary surgeries. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the most accurate preoperative diagnostic method to identify a malignant thyroid nodule. However, FNAB cannot rule out malignancy in cases of inadequate cytology, follicular lesions, atypia of undetermined significance, and in cytology suggestive of follicular neoplasm. The aim of this study was to analyze clinical, laboratory, ultrasound and cytopathologic characteristics of a group of patients with thyroid nodules undergoing thyroidectomy and the relationship between serum levels of TSH and the risk of malignancy. In nodules found to be malignant in this cohort, we analyzed the association of TSH levels with advanced disease stage and risk of recurrence. We analyzed the records of 353 patients who were followed at Hospital das Clínicas - São Paulo Medical School, between February 2002 and April 2010, and who subsequently underwent thyroidectomy. The total number of nodules in these patients was 392. The clinical and laboratory characteristics included in the analysis were age, gender, serum levels of TSH and free T4, and presence of serum thyroid anti-peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies. We evaluated the presence of ultrasonographic features suggestive of benignity (isoechoic or hyperechoic appearance, presence of hypoechoic peripheral halo, spongiform appearance) and malignancy (hypoechoic appearance, irregular border, presence of microcalcifications). Based on these ultrasonographic characteristics, we classified the nodules as benign, indeterminate or suspicious for malignancy. According to the FNAB cytology, we also subdivided the nodules into benign, indeterminate, suspicious and malignant. The combined analysis of ultrasonographic features and cytopathology was also evaluated. On histopathology, 200 nodules were malignant and 192 were benign. Our results showed that gender, age, serum levels of TSH and free T4, as well as the presence of anti-TPO and anti-TG were not associated with increased risk of malignancy. Similarly, serum TSH value was not associated with increased risk of recurrence or more advanced stage in patients with thyroid cancer. A large nodule size was associated with benignity. In multivariate analysis, after logistic regression, only malignant cytology, hypoechoic appearance and presence of microcalcifications were associated with malignancy.

Furthermore, the ultrasonographic classification, which was not based in only one feature but in a set of characteristics, showed a high predictive value for benignity and seems to be useful in identifying nodules with indeterminate cytology at risk for malignancy. The use of ultrasonographic classification has the potential to reduce the number of surgeries for nodules with indeterminate cytology.

Keywords: Thyroid nodules; Thyroid ultrasound; Fine needle aspiration biopsy; Thyroid carcinoma.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os nódulos de tireoide são frequentemente encontrados na prática clínica e sua prevalência é de aproximadamente 4-7%, quando o diagnóstico é realizado por meio da palpação (Hegedus, 2004; Vander et al., 1968). Com o auxílio da ultrassonografia de alta resolução, os nódulos podem ser identificados em 17 a 67% da população, sendo mais frequentes em mulheres, idosos e em áreas com deficiência de iodo (Hegedus, 2001; Reiners et al., 2004). A alta prevalência desses achados causa preocupação aos pacientes e aos clínicos quanto à possibilidade de malignidade desses nódulos, levando a investigações laboratoriais de alto custo, invasivas e, por vezes, a cirurgias desnecessárias, uma vez que somente 5 a 15% desses nódulos são de fato malignos (Belfiore et al., 1989; Werk et al., 1984). Embora a maioria dos pacientes portadores de nódulo de tireoide possa ser acompanhada de maneira conservadora, com exame ultrassonográfico periódico para controle de crescimento ou modificação das suas características, não sendo necessária a indicação cirúrgica, é importante identificar aqueles pacientes com maior chance de apresentar nódulos malignos, pois estes se beneficiarão com o tratamento cirúrgico.

A incidência do câncer de tireoide está em crescente aumento. Dados americanos mostram que a incidência de carcinoma diferenciado de tireoide dobrou ao longo de 30 anos. (Davies; Welch, 2006). No Brasil, a incidência deste carcinoma em mulheres é de 5,27 casos/100.000 e, em homens, é de 1,16 /100.000 em regiões desenvolvidas (Brito et al., 2011). A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o método diagnóstico pré-operatório mais preciso para identificação de um nódulo maligno de tireoide. É indicada para nódulos sólidos maiores que um centímetro de diâmetro ou nódulos menores com características clínicas ou ultrassonográficas suspeitas de malignidade (Cooper et al., 2009; Garcia-Mayor et al., 1997). Este método apresenta alta especificidade e sensibilidade, no entanto, não consegue

excluir malignidade nos casos de citologia com amostra insatisfatória, nódulos com diagnóstico citológico de lesão folicular, atipia de significado indeterminado e nas citologias sugestivas de neoplasia folicular (Cooper et al., 2009; Dutta et al., 2011). Nesses casos, a associação de dados clínicos, laboratoriais e de imagem poderiam auxiliar na identificação dos pacientes que apresentam maior chance de malignidade e, conseqüentemente, orientar a melhor conduta para cada caso (Boalert et al., 2006; Maia et al., 2011).

1.1 Características clínicas

Alguns parâmetros clínicos têm sido associados a um maior risco para malignidade como: idade inferior a 20 anos ou superior a 70 anos, sexo masculino, diâmetro do nódulo maior que 4 cm, crescimento rápido, exposição prévia à radiação e história familiar de carcinoma de tireoide (Hegedus et al., 2004; Wong, Wheeler, 2000). Nódulos endurecidos, aderidos a estruturas adjacentes, presença de linfonomegalia cervical e paralisia de pregas vocais também aumentam a suspeita de malignidade (Hegedus, 2004). No entanto, os trabalhos da literatura que avaliam as características clínicas dos pacientes portadores de nódulos e o risco de malignidade também são conflitantes (Tabela 1).

1.1.1 Sexo Masculino

Não há consenso se o sexo masculino é fator de risco. Maia e cols. (Maia et al., 2011) realizaram um estudo prospectivo no Brasil e não encontraram maior prevalência de malignidade no sexo masculino. Outros estudos realizados por Castro e cols. (Castro et al., 2011) na Clínica Mayo e por Sahin e cols. (Sahin et al., 2006), na Turquia não verificaram maior prevalência de malignidade nos indivíduos do sexo masculino. Kim ES e cols. (Kim ES et al., 2010) também não demonstraram maior risco de

malignidade nos pacientes do sexo masculino. Jin e cols. (Jin et al., 2010), também não consideraram o sexo masculino como fator de risco para malignidade. Por outro lado, esta associação foi observada em vários estudos como os de Rio e cols. (Rio et al., 2011), Polyzos e cols. (Polyzos et al., 2008), Haymart e cols. (Haymart, 2008) e Boalert e cols (Boalert et al., 2006) (Tabela 1).

1.1.2 Idade

Quando se questiona a possível relação entre os extremos de idade dos pacientes e o risco de malignidade, os estudos de Sahin e cols. (Sahin et al., 2006) e Castro e cols.(Castro et al., 2011) não demonstraram esta relação. Esta associação foi encontrada em outros estudos como o de Rio e cols. (Rio et al., 2011) que mostraram relação inversa entre a idade e o risco de câncer diferenciado de tireoide e o estudo de Maia e cols. (Maia et al., 2011) que mostraram que pacientes com nódulos de tireoide e idade acima de 39 anos apresentaram maior risco de malignidade. Já os estudos de Jin e cols. (Jin et al., 2010) e o de Boalert e cols (Boalert et al., 2006) demonstraram que há maior taxa de malignidade nos extremos de idade, isto é, entre os pacientes com idade inferior a 30 anos e superior a 70 anos. Kim ES e cols. (Kim ES et al., 2010) também demonstraram que os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide tinham idade inferior à dos pacientes com nódulos benignos (48 anos versus 51 anos); essa diferença também foi observada pelo estudo de Haymart e cols (Haymart et al., 2008).

1.1.3 Exposição à radiação

Quanto à história de irradiação cervical prévia, o estudo de Castro e cols. (Castro et al., 2011) não demonstrou esta relação com malignidade, apesar de apenas 5,4% dos pacientes terem sido expostos à radiação prévia. No estudo de Rio e cols. (Rio et al., 2011) nenhum paciente referiu

histórico de exposição à radiação ionizante. (Boalert et al., 2006; Kim ES et al., 2010; Maia et al., 2011).

1.1.4 Tamanho do nódulo

Com relação ao tamanho do nódulo não houve consenso na literatura. Os estudos de Castro e cols. (Castro et al., 2011); Jin e cols. (Jin et al., 2010) Kim ES e cols. (Kim ES et al., 2010) e Haymart e cols (Haymart et al., 2008) mostraram que nódulos menores tiveram maior chance de serem malignos. Já o estudo de Maia e cols. (Maia et al., 2011) mostraram que os nódulos com diâmetro maior que 2 cm apresentaram maior risco de malignidade enquanto que Rio e cols. (Rio et al., 2011) não encontraram diferença significativa em relação ao tamanho dos nódulos benignos e malignos.

1.2 Características laboratoriais

Vários trabalhos têm relacionado os valores elevados de TSH e a presença de auto anticorpos anti tireoidianos com o risco de malignidade, mas, até hoje, não há consenso na literatura (Tabela 1).

1.2.1 TSH x malignidade

O TSH age na regulação da função tireoidiana, secreção dos hormônios tireoidianos, diferenciação, manutenção celular e expressão de genes específicos para esta glândula. É considerado um fator de crescimento importante e possui um papel no desenvolvimento do carcinoma diferenciado da tireoide junto aos oncogenes e outros fatores de crescimento (Biondi et al., 2005; Vermiglio et al., 2003). Há evidências de que o TSH seja um dos muitos componentes de uma complexa via de sinais que influenciam o desenvolvimento das células tireoidianas. Ele modula a síntese de

receptores de fatores de crescimento semelhantes à insulina, fator de crescimento epidermal e fator de crescimento hepatocítico, estes, por sua vez, podem apresentar efeitos sinérgicos ao TSH no comportamento biológico do carcinoma de tireoide (Derwahl et al., 1999; Geerschpacher et al., 2010).

Estudos recentes revelam que pacientes portadores de doença nodular de tireoide que apresentam valores mais elevados de TSH, ainda que dentro da variação normal, apresentam maior risco de malignidade (Boalert et al., 2006; Jonklaas et al., Polyzos et al., 2008; Fiori et al., 2009; Kim ES et al., Jin et al., 2010). Quando os valores normais de TSH foram divididos em quartis, os indivíduos com carcinoma diferenciado de tireoide apresentavam TSH em quartis maiores que os indivíduos portadores de doença benigna. Os autores sugerem que valores mais elevados de TSH, mesmo no limite superior da normalidade, possam ser um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma diferenciado de tireoide, promovendo o crescimento de microcarcinomas pré-existentes ou tendo alguma participação no início da carcinogênese (Boalert et al., 2006; Jonklass et al., 2008).

É sabido e notório que a terapia supressiva do TSH com levotiroxina está associada a melhor prognóstico nos pacientes operados por carcinoma diferenciado de tireoide, reduzindo o índice de recorrência, progressão da doença e aumentando a sobrevida (Sipos et al., 2008). Além disso, há casos comprovados de crescimento do tumor maligno após a retirada da levotiroxina ou uso do TSH recombinante (Braga et al., 2001). Outros estudos mostraram que valores aumentados de TSH estão associados a estágios mais avançados do tumor (Fiore et al., 2009; Haymart et al., 2008, Kim SS, 2011), risco de recidiva da doença e morte por carcinoma de tireoide (Hovens et al., 2007). A hipótese de que o TSH está diretamente envolvido na progressão do CPT (carcinoma papilífero de tireoide) é fortalecida pela observação de que valores elevados de TSH estão associados a estágios mais avançados da doença. Os pacientes com CDT (carcinoma diferenciado de tireoide) no estagio tumoral T3 e T4

apresentaram valores de TSH significativamente maiores que os pacientes em T1 e T2. Os portadores de metástase linfonodal também apresentaram valores mais elevados de TSH (Kim SS, 2011). Boalert e cols. (Boalert et al., 2006) também demonstraram um maior risco de malignidade em pacientes com nódulos solitários e valores séricos de TSH acima do valor de referência. Estas duas variáveis foram consideradas fatores de risco independentes para malignidade. Por outro lado, pacientes com valores de TSH abaixo da referência do método e aqueles com anticorpo anti tireoperoxidase (TPO) negativo apresentaram menor taxa de malignidade. O estudo propõe que o risco de CDT aumenta em paralelo com o aumento de TSH, mesmo dentro do valor normal de referência e esse risco é muito maior nos indivíduos que apresentam TSH acima do limite superior da normalidade. Esses trabalhos sugerem que sexo masculino, nódulo único, extremos de idade e valores séricos elevados de TSH, em conjunto com o resultado da PAAF, possam auxiliar na avaliação e identificação do risco de malignidade dos nódulos tireoidianos. Já os estudos brasileiros (Rio et al.; Maia et al., 2011) não encontraram esta relação nos grupos analisados assim como outros estudos realizados na Clínica Mayo (Castro et al., 2011) e na Turquia (Sahin et al., 2006) (Tabela 1).

1.2.2 Anticorpos anti tireoidianos x malignidade

Estudos atuais mostram que a inflamação crônica pode estar associada ao aumento do risco de malignidade (Azizi et al., 2010; Allavena et al., 2008). Esta associação tem sido observada em diferentes tecidos e inúmeros mecanismos são propostos para mostrar os efeitos da inflamação na patogênese da malignidade.

Alguns estudos mostram associações importantes entre o CDT, particularmente carcinoma papilífero e a doença autoimune da tireoide, porém, a precisa relação entre eles ainda é discutida (Guarino et al.; Stefan et al., 2010). Células cancerígenas secretam citocinas que mantêm o crescimento celular e recrutam leucócitos até o tumor; estes, por sua vez,

secretam radicais livres e outras substâncias que podem induzir danos ao DNA e levar ao aparecimento de mutações nas células em proliferação. Uma primeira hipótese para explicar essa associação é que a inflamação poderia facilitar o rearranjo RET/PTC. A segunda hipótese, que não exclui a primeira, é que este rearranjo poderia induzir a inflamação, por meio da ativação das vias de sinalização (Guarino et al., 2010). É provável que, de acordo com a população específica de células no infiltrado inflamatório, os efeitos podem ser pró ou anti tumorigênico. Infiltrados ricos em linfócitos, apesar de serem mais comuns nos tecidos perineoplásicos que nos tecidos benignos, parecem oferecer proteção contra a progressão do carcinoma. Já, o infiltrado inflamatório associado à autoimunidade (macrófagos, mastócitos) pode estar relacionado à progressão tumoral e ao pior prognóstico (Guarino et al., 2010).

Permanecem dúvidas se a coexistência de CDT com tireoidite autoimune é uma mera coincidência, devido à alta prevalência de doença autoimune, ou se existe uma verdadeira relação de causa e efeito entre estas duas condições (Rasmussen et al., 2010). A ocorrência de auto anticorpo anti TPO e anti tireoglobulina (TG) na população adulta varia entre 10-25% e a sua prevalência depende da idade e sexo, sendo mais comum em mulheres após a menopausa. Fatores como ingestão de iodo e exposição à radiação podem afetar tanto a imunidade da glândula tireoide quanto a indução do carcinoma de tireoide (Rasmussen et al., 2010).

A presença de anticorpo anti-TPO e anti-TG está associada à tireoidite autoimune (McLachlan et al., 2004; Spencer CA, 2011). No entanto, a maioria dos estudos demonstra associação da presença de Ac anti TG e não de Ac anti TPO com o risco de malignidade (Kim ES et al., 2010; Kim KW et al., 2011; Spencer CA, 2011). A presença de anticorpos anti TG é mais frequente nos indivíduos com CDT que na população em geral e esse anticorpo tem sido considerado como um marcador tumoral mais específico que o anticorpo anti TPO (Spencer CA, 2011). As razões para que esta associação ocorra são complexas e podem estar relacionadas a mecanismos de patogênese da inflamação (Guarino et al., 2010). Eun Sook

Kim e cols. (Kim ES et al., 2010) mostraram que os pacientes com nódulos malignos apresentavam maiores taxas de positividade do Ac anti-TG e valores mais elevados de TSH que os portadores de nódulos benignos. No entanto, não foi demonstrada associação entre a presença de anticorpo anti TPO e carcinoma de tireoide. Esse estudo também não associou a presença de tireoidite autoimune ao risco de malignidade, uma vez que a presença do Ac anti TPO, considerado o marcador mais específico para tireoidite autoimune, não esteve mais presente no grupo com carcinoma. Esses autores consideraram que estes achados tornam menos provável a associação entre tireoidite autoimune e o desenvolvimento de CDT, no entanto, sugerem que a presença de anticorpo anti TG em pacientes com nódulos tireoidianos seja um fator de risco para CDT, independente dos valores de TSH. Azizi e Malchof (Azizi; Malchof, 2010) também verificaram que o CDT esteve associado à presença de anticorpo anti TG, não havendo a mesma associação com anticorpo anti TPO. Por outro lado, um estudo brasileiro (Maia et al., 2011) e de outros autores não observaram associação entre a presença de anticorpo anti TG ou doença autoimune, com o risco de malignidade (Rago et al., 2007; Anil et al., 2010) (Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo dos resultados de vários estudos que investigaram prováveis fatores de risco para malignidade em pacientes com nódulos tireoidianos.

Autores	Sexo	Idade	TSH	Anti TG	Anti TPO	Nódulo único	Nódulo múltiplo	Hipoecog	Bordas Irreg.	Microcalc.	Tamanho
Maia et al., 2011	Não	>39 anos	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	>2cm
Castro et al., 2011	Não	Não	Não	-	Não	Não	Sim	-	-	-	Menor
Sahin et al., 2006	Não	Não	Não	-	-	-	-	Não	Não	Não	Não
Kim ES et al., 2010	Não	Jovens	Sim	Sim	Não	Não	Sim	-	-	-	Menor
Jin et al., 2010	Não	Jovens e Idosos	Sim	-	-	-	-	-	-	-	Menor
Rio et al., 2011	Sim	Jovens	Não	-	-	-	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Polyzus et al., 2008	Sim	Não	Sim	-	-	-	Não	-	-	-	-
Haymart et al., 2008	Sim	Jovens	Sim	-	-	-	Não	-	-	-	Menor
Boalert et al., 2006	Sim	Jovens e idosos	Sim	-	Não	Sim	Não	-	-	-	-
Jonklass et al., 2008	-	-	Sim	-	-	-	-	-	-	-	-
Fiore et al., 2009	-	-	Sim	Não	Não	-	-	-	-	-	-
Hovens et al., 2007	-	-	Sim	-	-	-	-	-	-	-	-
Azizi et al., 2010	Sim	Idosos	-	Sim	Não	-	-	-	-	-	-
Rago et al., 2007	-	-	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	-
Frates et al., 2006	Sim	Não	-	-	-	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Dutta et al., 2011	Não	Não	-	-	-	-	-	Não	-	Não	Não
Kim KW, 2011	Sim	-	Não	Sim	Não	-	-	-	-	-	Menor

1.3 Características ultrassonográficas

Uma década após a introdução da ultrassonografia, que ocorreu em 1966, investigadores começaram a sugerir que esta técnica poderia auxiliar na identificação de lesões no tecido tireoidiano e que as características ultrassonográficas poderiam diferenciar lesões benignas de malignas (Lees et al., 1978). O uso crescente da ultrassonografia nas últimas décadas levou também a um aumento de nódulos não palpáveis identificados por esse método. Embora não seja recomendável como método de triagem na população geral, a ultrassonografia deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de bócio ou nódulo tireoidiano. A ultrassonografia é importante para confirmar a presença do nódulo, mas também para avaliar o seu tamanho, suas características, determinar a presença de outros nódulos não suspeitados e identificar possíveis linfonodos com características suspeitas para doença metastática. Além disso, tem seu papel de guiar a punção aspirativa por agulha fina.

As características ultrassonográficas associadas à malignidade são: nódulos que apresentam estrutura sólida, hipoecogenicidade, bordas irregulares, ausência de halo hipoecoico periférico, presença de microcalcificações, altura do nódulo maior que sua largura e presença de vascularização central quando avaliado por dopplerfluxometria (Cooper et al., 2009) (Figura 1A, B e C). Kim EK e cols (Kim EK et al., 2002) demonstraram que nódulos mais altos que largos possuem risco de serem malignos com especificidade de 89% e valor preditivo positivo de 86%. Isto se deve ao fato de os nódulos malignos crescerem através do tecido normal, de forma centrífuga, enquanto que os nódulos benignos crescem em paralelo ao tecido normal. Nódulos hipoecogênicos apresentam especificidade de até 92-94% para malignidade (Moon et al., 2011). Nódulos com margens mal definidas e de aspecto espiculado sugerem malignidade tendo esta última característica um risco de malignidade com especificidade de até 92% (Moon et al., 2011). Por outro lado, nódulos de aspecto

microcísticos e espongiiforme têm grande chance de serem benignos, com especificidade de 99,7-100% (Bonavita et al., 2009) (Figura 1D).

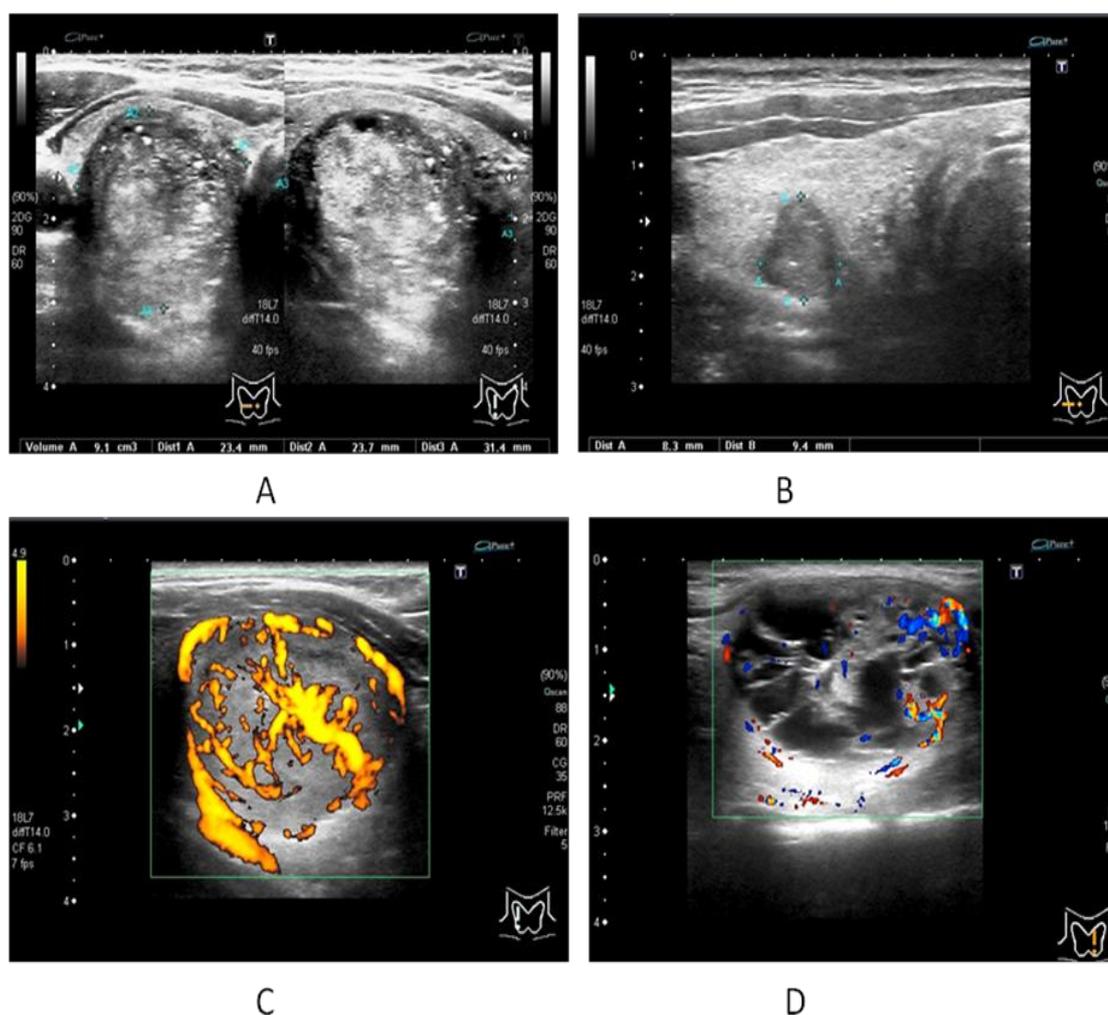


Figura 1 - **A:** nódulo sólido hipoecoico com microcalcificações; **B:** nódulo hipoecoico com altura maior que a largura; **C:** nódulo sólido hipoecoico com aumento da vascularização predominantemente central, **D:** nódulo misto espongiiforme.

Calcificações podem ser vistas tanto em nódulos benignos como malignos. São definidas como focos hiperecogênicos com ou sem sombra acústica. A ausência de sombra acústica não exclui malignidade já que as microcalcificações podem não produzir esta sombra. As microcalcificações geralmente correspondem aos corpos psamomatosos que são depósitos de cristais e sua presença apresenta alta especificidade para carcinoma papilífero de tireoide, com especificidade de 85-95% e valor preditivo positivo

de 42-94% (Kim EK et al., 2002; Duta et al., 2011; Maia et al.; Rio et al., 2011). Recentes estudos também mostraram que nódulos que apresentam macrocalcificações e calcificação periférica do tipo casca de ovo, são suspeitos para malignidade (Moon et al., 2011).

A presença de halo hipoecoico periférico indica uma pseudocápsula formada por tecido conectivo que comprime o tecido tireoidiano e a inflamação; se o halo for completo sugere benignidade com especificidade de 95%. Por outro lado, 10-24% dos carcinomas papilíferos podem apresentar halo incompleto (Moon et al., 2011).

O estudo de Frates e cols. (Frates et al., 2006) mostrou que não houve diferença na prevalência de carcinoma de tireoide entre os pacientes com nódulos únicos ou múltiplos e ainda ressaltaram que, quanto maior o número de nódulos, diminui a chance de o nódulo maior ser maligno. Neste estudo, também foi observado que nódulos sólidos, hipoecogênicos e com microcalcificações apresentam maior risco de malignidade. O estudo de Haymart e cols. (Haymart et al., 2008) também não demonstrou associação entre malignidade e nódulos únicos ou múltiplos. Castro e cols. (Castro et al., 2011) concluíram que pacientes com múltiplos nódulos apresentam maior risco de malignidade. Este achado também foi demonstrado no estudo de Kim ES e cols. (Kim ES et al., 2010) e conflitaram com o resultado de Boalert e cols. (Boalert et al., 2006), que demonstraram maior risco de malignidade nos pacientes com nódulos únicos.

A ultrassonografia com Doppler pode ser usada para avaliação da vascularização intratumoral dos nódulos de tireoide. Apesar de a vascularização no interior do tumor estar presente em 69-74% dos carcinomas de tireoide, este é um achado inespecífico (Moon et al., 2011). A vascularização predominantemente periférica é descrita principalmente nos nódulos benignos, no entanto, também é observada em 22% dos nódulos malignos. Estudos atuais têm mostrado que o padrão de vascularização ao Doppler e o índice de resistividade não auxiliam na diferenciação entre nódulos benignos de malignos (Tamsel et al., 2007).

As características ultrassonográficas, quando avaliadas isoladamente, não podem prever benignidade ou malignidade na maioria dos casos, mas, técnicas que combinam os achados das imagens de US com a citologia são mais efetivos e acurados para prever malignidade (Morris et al., 2008).

1.4 Características citológicas

A biópsia do nódulo com agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia é o melhor exame pré-operatório para avaliar nódulo tireoidiano com alta acurácia (Cooper et al., 2009). Hoje já existe uma tendência em padronizar os laudos citológicos utilizando a Classificação de Bethesda (Bethesda System) que divide os laudos citológicos em 6 classes, de acordo com o risco de malignidade, sendo Classe I inconclusiva ou não diagnóstica (risco de malignidade de 1-4%), Classe II benigna (risco de 0-3%), Classe III atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (risco de 5-15%), Classe IV suspeita para neoplasia folicular (risco de 15-30%), Classe V suspeita para malignidade (risco de 50-75%) e Classe VI maligna (risco de malignidade 97-99%). A sensibilidade deste método varia de 65-98% e a especificidade de 72-100% (Cooper et al., 2009; Cibas; Ali, 2009).

A classificação utilizada no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina de São Paulo, anteriormente, adotava os seguintes padrões diagnósticos: insatisfatório, benigno, indeterminado, suspeito para malignidade e maligno (Tomimori et al., 2004). O padrão insatisfatório (material insuficiente) corresponde a Bethesda I; padrão benigno equivale ao Bethesda II; padrão indeterminado para neoplasia folicular equivale ao Bethesda III ou IV, padrão suspeito para neoplasia maligna equivale a Bethesda V e o padrão maligno corresponde a Bethesda VI.

A citologia apresenta algumas limitações como falso negativo em até 5% dos casos e citologia inconclusiva ou não diagnóstica que pode variar de 2 a 21% dos casos, dependendo da experiência do profissional executante e

da quantidade de material aspirado (Cooper et al., 2009; Camargo et al., 2007). A citologia indeterminada (Bethesda III e IV) é encontrada em aproximadamente 15-30% dos nódulos puncionados e, nesses casos, não é possível excluir malignidade (Cooper et al., 2009). Esse é o maior dilema do método. Por isso, com o intuito de auxiliar a diferenciação dos nódulos benignos dos malignos, vários marcadores tumorais têm sido estudados e utilizados, como a galectina 3, HBME1 e CK 19. No entanto, apresentam sensibilidade de 85 a 93% e especificidade de apenas 43 a 71%. Embora úteis para identificar o carcinoma papilífero, sua sensibilidade é reduzida, progressivamente, quando estamos lidando com carcinoma folicular ou a variante folicular do carcinoma papilífero (Saleh HA et al., 2009; Ward, Kloss, 2013). A presença de mutações em genes específicos (como *BRAF V600E* e *RAS*) ou rearranjos gênicos (como *RET/PTC* e *PAX8-PPAR γ*) apresentam alto valor preditivo positivo mas, quando ausentes, não excluem malignidade (Ferraz et al., 2011; Ward, Kloss, 2013). Além disso, esses métodos nem sempre estão disponíveis na prática clínica.

É possível que a análise conjunta de fatores de risco como idade, sexo, valor de TSH, presença de anticorpos anti-TG e anti-TPO, tamanho do nódulo e características ultrassonográficas, possa ajudar a identificar os nódulos com citologia indeterminada que apresentam maior risco de malignidade.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- 1.** Analisar, retrospectivamente, as características clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e citológicas de uma população de pacientes submetidos à tireoidectomia por nódulos de tireoide e correlacioná-las com o diagnóstico histopatológico;
- 2.** Identificar os potenciais fatores preditivos de benignidade ou malignidade nos pacientes portadores de nódulos tireoidianos, com ênfase nos nódulos com citologia indeterminada;
- 3.** Em relação aos nódulos malignos, verificar a associação entre o valor sérico de TSH e o estadiamento e a chance de recorrência do tumor.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), processo número 00279/11.

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado em dados obtidos de prontuários de pacientes com nódulos de tireoide atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e que foram submetidos à tireoidectomia. Os pacientes selecionados iniciaram a investigação dos nódulos no período de fevereiro de 2002 a abril de 2010.

No início, foram avaliados prontuários de 619 pacientes, sendo excluídos 14 pacientes que não apresentavam carcinoma diferenciado (10 carcinomas medulares, 3 carcinomas pouco diferenciados e 1 carcinoma anaplásico) e 165 pacientes que apresentavam dados incompletos nos prontuários. Pacientes que faziam uso de drogas antitireoidianas (13 pacientes) ou aqueles que tomavam hormônio tireoidiano no início da avaliação do nódulo (74 pacientes) também foram excluídos do estudo. Desse modo, foram analisados 353 pacientes que apresentavam um total de 392 nódulos. Entre estes, também foram analisados 144 nódulos de 117 pacientes que apresentaram citologia indeterminada.

3.1 Exames laboratoriais

Foram avaliados os resultados dos seguintes exames laboratoriais realizados no início do acompanhamento, na época em que foi realizada a PAAF dos nódulos:

- dosagem de TSH pelo método imunofluorométrico ultrasensível, kit auto DELFIA® com valores de referência entre 0,4 a 4,5 µU/ml;

- dosagem de T4 livre pelo método imunofluorométrico, kit auto DELFIA®, com valores de referência entre 0,7-1,5 ng/dL;
- anticorpo anti TG e anti TPO pelo método fluoroimunoensaio indireto, kit auto DELFIA®, sendo considerados negativos valores inferiores a 35 U/mL.

De acordo com os valores de TSH, os pacientes foram classificados em eutireoidianos (TSH entre 0,4 a 4,5 μ U/mL), hipotireoidianos (TSH acima de 4,5 μ U/mL) e hipertireoidianos (valores de TSH inferior a 0,4 μ U/mL). Os pacientes eutireoidianos também foram agrupados, conforme os valores séricos de TSH, de acordo com os quartis de distribuição da amostra. Avaliamos se houve maior chance de malignidade em algum desses grupos.

Também avaliamos se houve associação de malignidade com a presença de Ac anti TG e/ou Ac anti-TPO. Também avaliamos estes exames laboratoriais nos 117 pacientes com citologia indeterminada.

3.2 Exame ultrassonográfico

Os exames ultrassonográficos foram realizados sob a supervisão do Dr. Eduardo Tomimori e da Dra. Rosalinda Camargo do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e pelo Departamento de Radiologia do HC-FMUSP. Os pacientes foram submetidos a exame ultrassonográfico, em sua maioria, com aparelho GE Logic 5 PRO ou GE Logic E, utilizando transdutor de 7,5 a 13 MHz.

Os nódulos foram classificados, de acordo as características ultrassonográficas, em quatro graus, correspondentes, progressivamente, a maior probabilidade de malignidade da lesão (Camargo et al., 2007, Tomimori et al., 2004).

Grau I (benigno): Imagem anecóica arredondada, de paredes lisas e de conteúdo líquido (Figura 2A).

Grau II (benigno): Nódulo misto espongiforme (Figura 2B).

Nódulo sólido isoecóico ou hiperecóico com ou sem calcificações grosseiras, componente líquido e com o restante do parênquima de textura heterogênea, podendo estar associado a outras imagens nodulares sólidas, mistas ou cistos (Figura 2C).

Grau III (indeterminado): Nódulo sólido hipoeicoico único ou associado a outros nódulos (Figura 2D)

Cisto com um tumoração sólida parietal (Figura 2E).

Grau IV (suspeito para malignidade): Nódulo sólido hipoeicoico, de bordas irregulares e com microcalcificações em seu interior (Figura 2F).

Também verificamos a relação entre o diâmetro do nódulo e a chance de malignidade, separados em 4 medidas: menor ou igual a 1,0 cm, entre 1 e 2 cm (incluindo os nódulos com 2 cm), entre 2,1 e 4,0 cm (incluindo os nódulos com 4 cm) e maior que 4,0 cm.

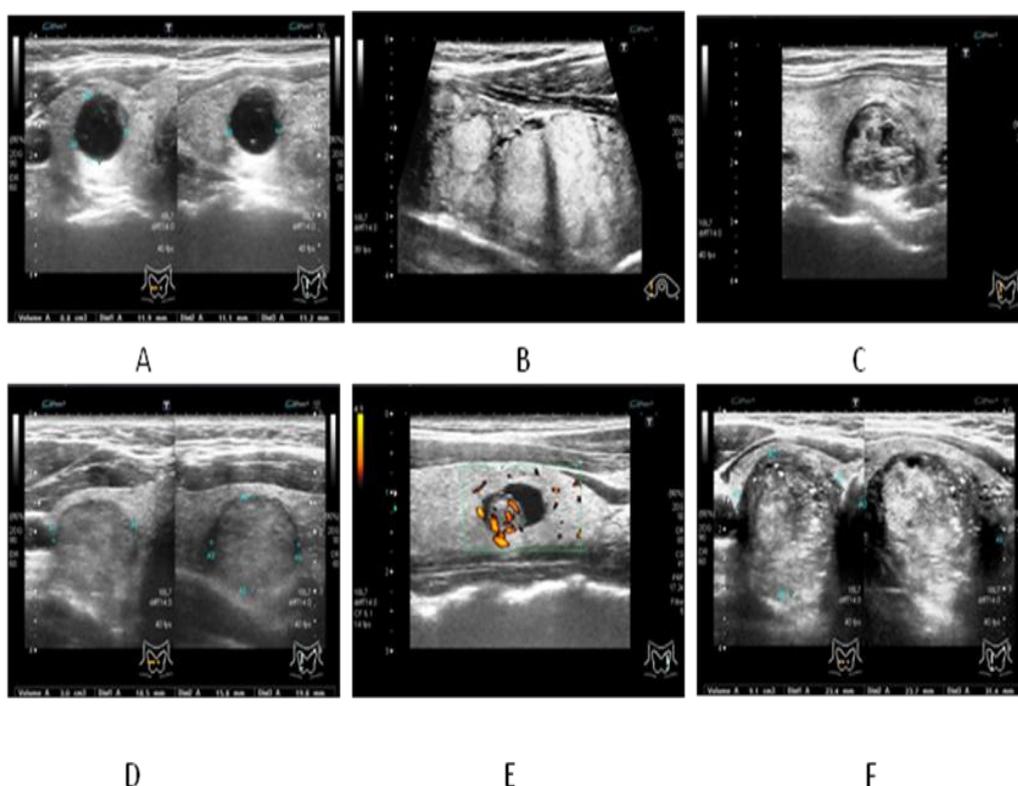


Figura 2 - Classificação ultrassonográfica dos nódulos: **A**: cisto anecóico grau I (benigno); **B**: nódulos isoecóicos ou hiperecóicos grau II (benignos); **C**: nódulo misto espongiiforme grau II (benigno); **D**: nódulo sólido hipoeicoico grau III (indeterminado); **E**: cisto com tumoração sólida na parede grau III (indeterminado); **F**: nódulo sólido hipoeicoico com microcalcificações grau IV (suspeito para carcinoma papilífero).

3.3 Exame citológico

Os nódulos maiores que um centímetro de diâmetro e os menores que 1 cm de diâmetro que apresentavam características clínicas ou ultrassonográficas suspeitas, foram submetidos à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia. Para este procedimento, foram utilizadas agulhas de 22 gauge acopladas à seringa de 5 ou 10 ml. Os aspirados foram fixados em álcool 96% e corados com hematoxilina-eosina ou Papanicolau. O material foi encaminhado para o Serviço de Patologia do HC-FMUSP e o resultado citopatológico foi revisto e reclassificado em 4 categorias: benigno, indeterminado, suspeito e maligno (Figura 3) (Camargo et al., 2009). Os resultados citológicos foram comparados com o resultado anatomopatológico para verificar o risco de malignidade em cada categoria.

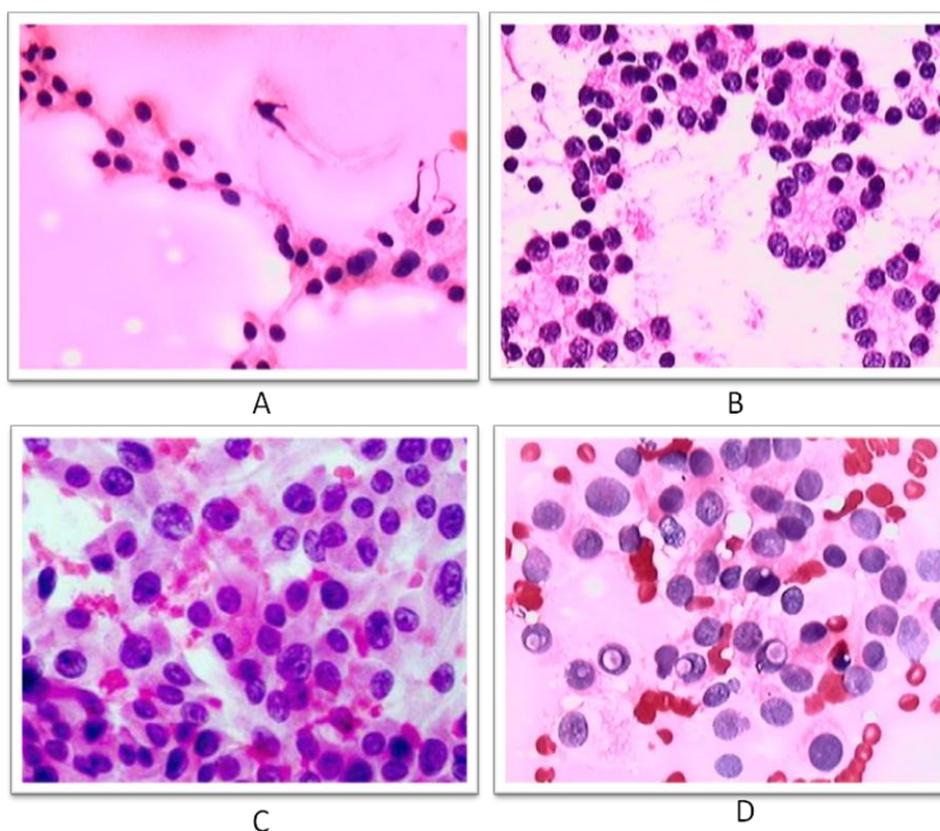


Figura 3 - Classificação citológica dos nódulos: A: grau I (benigno) compatível com bócio coloide adenomatoso; B: grau II (indeterminado) sugestivo de neoplasia folicular; C: grau III (suspeito) suspeito para carcinoma papilífero, D: grau IV (maligno) compatível com carcinoma papilífero.

3.4 Exame ultrassonográfico e citológico combinados

Para avaliar a chance de malignidade da análise combinada do exame ultrassonográfico e citológico, foram conferidos os seguintes escores para cada classificação ultrassonográfica e citológica:

- Ultrassom grau I: escore 1;
- Ultrassom grau II: escore 2;
- Ultrassom grau III: escore 3;
- Ultrassom grau IV: escore 4;
- Citologia benigna: escore 1;
- Citologia indeterminada: escore 2;
- Citologia suspeita: escore 3;
- Citologia maligna: escore 6.

A análise combinada foi baseada na soma dos escores do exame ultrassonográfico e citológico e o resultado dessa soma resultou em um índice numérico que variou de 2 a 10. Para análise estatística, valores entre 2 a 4 foram considerados benignos, 5 duvidosos, 6 suspeitos e 7 a 10 malignos (Tomimori et al., 1999).

Pensando nos pacientes com nódulos com citologia indeterminada, o nosso objetivo foi verificar se as características ultrassonográficas poderiam auxiliar na diferenciação dos nódulos benignos de malignos, nessa categoria.

3.5 Exame anatomopatológico e estadiamento

Por meio da análise dos diagnósticos anatomopatológicos, verificamos a porcentagem das lesões benignas e malignas nessa população e a prevalência dos diferentes tipos histológicos. Os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide foram classificados, de acordo com o sistema de

estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que, por sua vez, foi baseado no sistema TNM (Wittekind et al., 2002). O tumor primário (T) é definido, de acordo com o diâmetro da lesão primária, em: T1 para nódulos menores ou iguais a 2 cm; T2 entre 2 a 4 cm; T3 maior que 4 cm limitado à tireoide com mínima invasão extratireoidiana, T4a com extensão através da cápsula da tireoide e T4b com invasão da fáscia pré-vertebral que reveste a carótida. Em relação à presença de metástases para linfonodos regionais, classifica-se como N0 a ausência de metástases linfonodais, N1a metástase em linfonodos no compartimento central (nível VI) e N1b presença de metástase nas cadeias cervicais laterais (II, III, IV e V). A avaliação da metástase à distância é classificada como M0 na sua ausência ou M1 na presença da mesma. De acordo com o estadiamento do AJCC e TNM, os pacientes foram subdivididos em estágios de I a IV. Os pacientes com idade inferior a 45 anos e sem metástase à distância são classificados como estágio I, caso estes pacientes apresentem metástase à distância, passam a ser classificados como estágio II (Wittekind et al., 2002). Os pacientes com idade acima de 45 anos são classificados em estágios de I a IV, de acordo com o tamanho e presença de metástases (Tabela 2).

Tabela 2 - Sistema de classificação de carcinoma de acordo com AJCC.

T	Tamanho do tumor no exame histopatológico			
T1	Tumor menor que 2 cm			
T2	Tumor entre 2 a 4 cm			
T3	Tumor maior que 4 cm limitado à tireoide ou com invasão extratireoidiana mínima			
T4a	Invasão de subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente			
T4b	Invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais			
Tx	Tamanho desconhecido sem invasão extra tireoidiana			
N:	Metástase linfonodal			
N0	Metástase linfonodal ausente			
N1a	Metástase nível VI			
N1b	Metástase nas cadeias cervicais II, III, IV ou V			
Nx	Linfonodos não avaliados			
M:	Metástase à distância			
M0	Metástase à distância ausente			
M1	Metástase à distância presente			
Mx	Metástase não avaliada			
Estágios				
Pacientes	Abaixo de 45 anos			
Estágio I	T1, T2, T3	N0, N1a, N1b, Nx	M0	
Estágio II	T1, T2, T3	N0, N1a, N1b, Nx	M1	
Pacientes	Acima de 45 anos			
Estágio I	T1	N0	M0	
Estágio II	T2	N0	M0	
Estágio III	T3	N0	M0	
	T1	N1a	M0	
	T2	N1a	M0	
	T3	N1a	M0	
Estágio IVa	T4a	N0	M0	
	T4a	N1a	M0	
	T1	N1b	M0	
	T2	N1b	M0	
	T3	N1b	M0	
	T4a	N1b	M0	
Estágio IVb	T4b	N0, N1a, N1b, Nx	M0	
Estágio IVc	T1, T2, T3	N0, N1a, N1b, Nx	M1	

A classificação da AJCC é importante para prever o risco de morte, porém, não indica o risco de recorrência. Portanto, também estratificamos os pacientes, de acordo com o risco de persistência ou recorrência da doença (Cooper; Pitoia et al., 2009) em:

Muito baixo risco: microcarcinoma (menor que 1,0 cm de diâmetro), unifocal, sem extensão extratireoidiana, sem metástases linfonodais ou à distância.

Baixo risco: ausência de metástases locais ou à distância; dissecação macroscópica total do tumor; sem invasão tumoral dos tecidos ou estruturas loco regionais; ausência de histologia agressiva (células altas, colunares, insular); ausência de invasão vascular.

Risco intermediário: invasão microscópica do tumor para os tecidos moles peritireoidianos na cirurgia inicial, presença de metástase linfonodal; tumor com histologia agressiva ou invasão vascular.

Alto risco: invasão tumoral macroscópica, ressecção incompleta do tumor, metástase à distância e tireoglobulina sérica fora de proporção, observada em exame pós-tratamento com radioiodo.

Após realizar o estadiamento dos nódulos malignos, verificamos se valores séricos de TSH estiveram associados a um estágio mais avançado da doença. Também estudamos os pacientes que tiveram diagnóstico anatomopatológico de tireoidite, com a finalidade de verificar se este diagnóstico estava associado a valores mais elevados de TSH e a maior chance de malignidade.

3.6 Análise estatística

Foram realizados testes de hipóteses estatísticas com a finalidade de estabelecer possíveis relações entre as variáveis pesquisadas. As variáveis categóricas foram apresentadas por valores absolutos e relativos

(frequência). As comparações entre estas variáveis foram verificadas por meio do Teste Qui-quadrado (X^2). Nos casos em que foram constatadas as restrições de Cochran, foram realizados o Teste Exato de Fisher, sendo calculado o risco relativo por “*odds ratio*” (OR) e seu intervalo de confiança (IC).

Para avaliar as variáveis contínuas, foram apresentadas média \pm desvio padrão (DP). Para testar a diferença de medianas entre as variáveis contínuas, foi aplicado o Teste de Mann-Whitney. Quando o objetivo foi comparar mais de dois grupos ao mesmo tempo, foi aplicado o Teste de Kruskal-Wallis (ANOVA).

A decisão de se rejeitar a H_0 ou não, foi tomada considerando-se um nível de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$), ou seja, p-valor menor que 0,05 (Cody, 1991).

Para estudar a associação entre os perfis dos pacientes portadores de tumores benignos ou malignos e as características que apresentaram diferenças estatísticas significativas ($\alpha=0,05$), foram utilizados dois métodos multivariados: Análise Fatorial de Correspondência Múltipla (AFCM) e Análise de Classificação (Wichern, 2002). Também foi realizado o modelo de regressão logística múltipla (Hosmer; Lemeshow, 2000), sendo avaliadas apenas as variáveis que apresentaram significância estatística no teste isolado.

Os dados foram analisados no Programa *Statistical Analysis Software* (SAS, *version* 9.0), a partir de uma base de dados construída por meio do aplicativo Excel (Levine et al., 2000; Stokes et al., 2009).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Dos 353 pacientes analisados submetidos à tireoidectomia, 141 tiveram diagnóstico histopatológico benigno. Destes, 92 pacientes tiveram diagnóstico anatomopatológico de bócio coloide, 31 adenomas foliculares (sendo 7 adenomas de células de Hürthle) e 18 tireoidites de Hashimoto. Dos 212 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, 192 tinham carcinoma papilífero (92,6%) e 20 tinham carcinoma folicular (9,4%). A variante clássica do carcinoma papilífero foi encontrada em 113 pacientes, a variante folicular em 65 pacientes e outras variantes como células altas, células claras e esclerosante difusa foram encontradas em 14 pacientes.

Foram avaliados 392 nódulos de 353 pacientes pelo exame ultrassonográfico e pela PAAF, totalizando 200 nódulos malignos e 192 benignos. Entre os 212 pacientes com carcinoma, 13 foram diagnosticados apenas por meio da análise do exame anatomopatológico (em nódulos não avaliados pela ultrassonografia ou citologia) e um paciente apresentou 2 nódulos malignos. Os pacientes que apresentaram nódulo maligno ao anatomopatológico foram considerados pertencentes ao grupo de pacientes com câncer, mesmo que também apresentassem um ou mais nódulos benignos. Foram considerados 141 pacientes pertencentes ao grupo benigno, sendo que 31 deles apresentaram mais de um nódulo benigno. Os restantes 20 nódulos benignos estavam associados a nódulos malignos, portanto, fazendo parte dos pacientes do grupo maligno. Dessa maneira, foram avaliadas as características clínicas e laboratoriais de cada paciente e as características ultrassonográficas e citológicas de cada nódulo analisado.

4.1 Características clínicas

A idade média de todos os pacientes com nódulos tireoidianos analisados no estudo foi de $47 \pm 14,7$ anos com mediana de 47 anos, sendo que a maioria era do sexo feminino (86,4%). No grupo de pacientes com nódulos benignos, a média de idade foi de $48,32 \pm 14,6$ anos, mediana de 50 anos e a maioria era do sexo feminino (90%). O grupo de pacientes com carcinoma apresentou idade média de $46,12 \pm 14,8$ anos, mediana de 46 anos e 84% eram do sexo feminino. Não houve diferença significativa em relação ao sexo e idade entre os pacientes com carcinoma e nódulos benignos de tireoide ($p=0,11$ e $p=0,39$ respectivamente).

Entre os pacientes com câncer, não houve diferença significativa na porcentagem de pacientes com idade inferior a 45 anos, que foi de 100 pacientes, (47%) ou maior ou igual a 45 anos, que foi de 112 pacientes (53%). Entre os pacientes com nódulos benignos, 87 deles (62%) apresentavam idade igual ou superior a 45 anos e 54 pacientes (38%) apresentavam idade inferior a 45 anos ($p=0,102$). Não foi observado maior chance de malignidade entre os pacientes com idade superior a 45 anos.

Ao analisarmos se, em nossa amostra, houve maior chance de malignidade nos extremos de idade, dividimos os pacientes em 3 grupos, de acordo com a faixa etária, sendo: grupo 1 com idade inferior ou igual a 20 anos; grupo 2 com pacientes com idade entre 20 a 70 anos e grupo 3 que abrangeu pacientes com idade igual ou superior a 70 anos. No grupo 1 encontramos 3 pacientes com nódulo benigno e 6 pacientes com nódulo maligno. No grupo 2, foram encontrados 131 pacientes com nódulo benigno e 192 com nódulo maligno e, no grupo 3, verificamos 7 pacientes com nódulo benigno e 14 com nódulo maligno, ao exame histopatológico. Entre os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, 9,4% deles se encontravam nos extremos de idade e 90,6% encontravam-se na faixa etária entre 20 a 70 anos. Entre os pacientes com nódulos benignos, 7% deles se encontravam nos extremos de idade e 93% encontravam-se na faixa etária entre 20 a 70 anos. Ao estudarmos estes diferentes grupos, não houve

diferença significativa na prevalência de carcinoma entre as diferentes faixas etárias e, em nossa casuística, não houve maior risco de malignidade nos extremos de idade ($p= 0,559$).

4.2 Exames laboratoriais

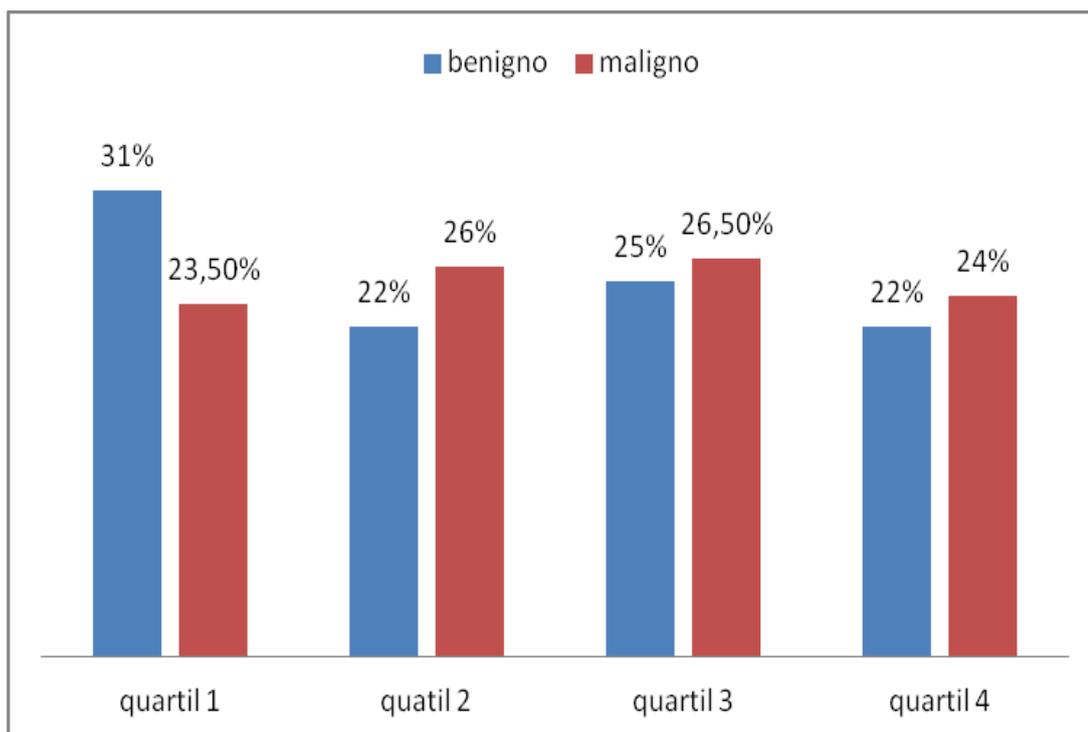
4.2.1 TSH

A mediana do TSH dos 353 pacientes foi de 1,5 $\mu\text{U/mL}$ com média de $1,77 \pm 1,2 \mu\text{U/mL}$. Entre os pacientes com nódulo benigno, a mediana de TSH foi de 1,46 $\mu\text{U/mL}$ e a média de $1,67 \pm 1,04 \mu\text{U/mL}$. Entre os pacientes com carcinoma, essa mediana foi de 1,51 $\mu\text{U/mL}$ e a média de $1,84 \pm 1,3$. Não foi observada diferença significativa nos valores de TSH entre os pacientes com nódulos benignos e malignos ($p=0,23$).

Quando avaliamos os valores de TSH, de acordo com os quartis da distribuição da amostra, verificamos que a porcentagem de pacientes com carcinoma de tireoide no primeiro quartil foi de 23,5%, no segundo quartil foi de 26%, no terceiro quartil foi 26,5% e no último quartil foi 24%. Não verificamos relação entre os valores dos diferentes quartis com a maior chance de malignidade ($p = 0,29$) (Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3 - Resultado da porcentagem de nódulos benignos e malignos nos diferentes quartis de TSH da amostra de pacientes estudada.

	GERAL	BENIGNO	MALIGNO	p =
TSH quartil 1	94/353 (26.6%)	44/141 (31%)	50/212 (23.5%)	p = 0.29
TSH quartil 2	86/353 (24%)	31/141 (22%)	55/212 (26%)	
TSH quartil 3	91/353 (26%)	35/141 (25%)	56/212 (26.5%)	
TSH quartil 4	82/353 (23.4%)	31/141 (22%)	51/212 (24%)	
Quartil 1: TSH 0.03—1.0 $\mu\text{U/MI}$;	Quartil 2: TSH 1.01 -- 1.5 $\mu\text{U/MI}$			
Quartil 3: TSH 1.51-- 2.3 $\mu\text{U/MI}$	Quartil 4: TSH 2.31—8.0 $\mu\text{U/MI}$			



Quartil 1: TSH 0.03—1.0 µU/MI; Quartil 2: TSH 1.01 -- 1.5 µU/MI
 Quartil 3: TSH 1.51-- 2.3 µU/MI; Quartil 4: TSH 2.31—8.0 µU/MI

Figura 4 - Resultado da percentagem dos nódulos benignos e malignos distribuídos entre os diferentes quartis de TSH da amostra.

Dos 353 pacientes, 332 deles apresentaram valores séricos de TSH dentro da normalidade (0,4 a 4,5 µU/mL), sendo considerados eutireoidianos. Foram encontrados 8 pacientes com valores de TSH inferiores a 0,4 µU/mL, denominados hipertireoidianos e doze pacientes apresentaram valores séricos de TSH superiores a 4,5 µU/mL, denominados hipotireoidianos. Não houve diferença estatisticamente significativa na percentagem de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide entre os pacientes considerados eutireoidianos, hipotireoidianos e hipertireoidianos ($p=0,97$) (Tabela 4 e Figura 5).

Ao compararmos os carcinomas foliculares com os papilíferos, verificamos que os pacientes com carcinoma papilífero apresentaram mediana de TSH de 1,54 µU/mL e, aqueles com carcinoma folicular, tiveram mediana de TSH de 1,33 µU/mL, não apresentando diferença entre estes valores ($p=0,27$).

Tabela 4 - Resultado da porcentagem de nódulos benignos e malignos entre pacientes hipertireoideos (grupo 1), eutireoideos em tercís: o primeiro tercíl (grupo 2), segundo tercíl (grupo 3), terceiro tercíl (grupo 4) e hipotireoideos (grupo 5).

	GERAL	BENIGNO	MALIGNO	p =
TSH grupo 1	8/353 (2.3%)	4/141 (2.8%)	4/212 (1.9%)	0.97
TSH grupo 2	151/353 (43.4%)	62/141 (44.0%)	91/212 (43.0%)	
TSH grupo 3	125/353 (35.4%)	49/141 (34.7%)	76/212 (35.8%)	
TSH grupo 4	55/353 (15.5%)	21/141 (14.9%)	34/212 (16.0%)	
TSH grupo 5	12/353 (3.4%)	5/141 (3.6%)	7/212 (3.3%)	
Grupo 1: TSH <=0.4 µU/mL		Grupo 2: TSH 0.4 --1 1.5 µU/mL		
Grupo 3: TSH 1.5 --1 2.5 µU/mL		Grupo 4: TSH 2.5 --1 4.5 µU/mL		
Grupo 5: TSH > 4.5 µU/mL				

4.2.2 T4 livre

Quando avaliamos o valor sérico de T4 livre, verificamos que a mediana de todo grupo foi de 1,0 ng/dL, sendo que este mesmo valor foi encontrado no grupo dos pacientes com carcinoma diferenciado e no grupo de pacientes com nódulos benignos, portanto, o risco de malignidade foi independente do valor sérico de T4 livre ($p=0,87$). Ao compararmos os carcinomas foliculares com os papilíferos, verificamos que os pacientes com carcinoma papilífero apresentaram mediana de T4 livre de 1,0 ng/dL e os com carcinoma folicular apresentaram mediana de 1,05 ng/dL, diferença não significativa ($p=0,94$).

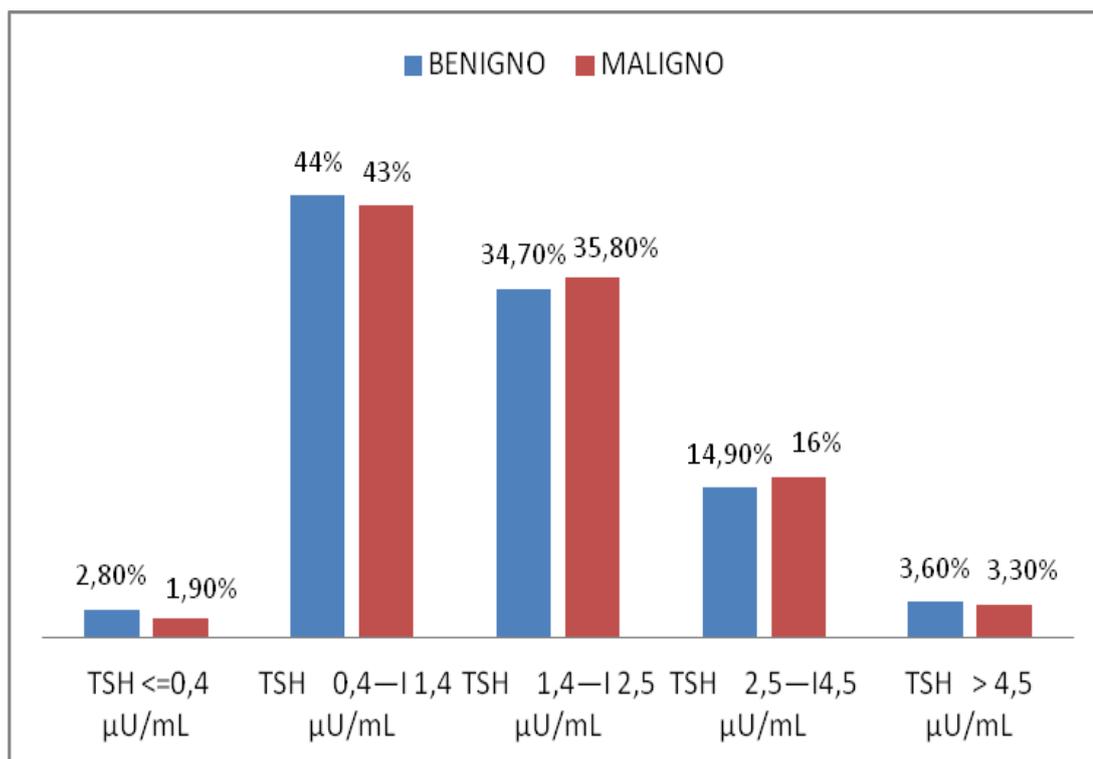


Figura 5 - Porcentagem de nódulos benignos e malignos entre pacientes hipertireoideos (TSH $\leq 0,4$ $\mu\text{U/mL}$), eutireoideos em tercils: (primeiro tercil: TSH $0,4$ — $1,4$ $\mu\text{U/mL}$; segundo tercil TSH $1,4$ — $2,5$ $\mu\text{U/mL}$; terceiro tercil: TSH $2,5$ — $4,5$ $\mu\text{U/mL}$ e hipotireoideos (TSH $> 4,5$ $\mu\text{U/mL}$).

4.2.3 Ac anti-TPO

Dos 303 pacientes em que foram realizados dosagens séricas de Ac anti-TPO, 43 apresentaram Ac anti-TPO positivo (14,2%). Destes, 15 pacientes (11,9%) tinham nódulos benignos e 28 (15,8%) tinham nódulos malignos. Não foi observada diferença significativa na prevalência de anticorpos anti-TPO positivo nos dois grupos ($p=0,4$), não havendo associação entre a presença de Ac anti-TPO e maior chance de malignidade (Tabela 5).

4.2.4 Ac anti-TG

A dosagem sérica do anticorpo anti-TG foi realizada em 321 pacientes, sendo que este foi positivo em 51 pacientes (15,9%). Entre os pacientes com

nódulos benignos, este anticorpo foi positivo em 17 pacientes (14%) e, entre os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, a positividade foi verificada em 34 deles (17%). Não houve maior chance de malignidade nos pacientes com Ac anti-TG positivo, em nossa casuística ($p=0,53$) (Tabela 5).

4.2.5 Ac anti-TPO e ou anti-TG

A presença de um ou ambos anticorpos citados anteriormente foi analisada em 335 pacientes, estando presente em 70 deles (20,9%). Os anticorpos foram positivos em 24 pacientes portadores de nódulos benignos (18,32%) e em 46 pacientes com carcinoma (22,5%), diferença estatisticamente não significativa ($p=0,4$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características clínicas e laboratoriais dos 353 pacientes estudados

	GERAL	BENIGNO	MALIGNO	p
Número de pacientes	353	141	212	
Idade	47 anos	50 anos	46 anos	0.39
Sexo feminino	305/353 (88.64%)	127/141 (90.0%)	178/212 (84.0%)	0.11
Sexo masculino	48/353 (13.6%)	14/141 (10.0%)	34/212 (16.0%)	
TSH	1.5 μ U/MI	1.46 μ U/MI	1.51 μ U/MI	0.23
T4 livre	1.0 ng/dL	1.0 ng/dL	1.0 ng/dL	0.94
Anti TG positivo	51/321 (15.8%)	17/121 (14.0%)	34/200 (17.0%)	0.53
Anti TPO	43/303 (14.2%)	15/126 (11.9%)	28/177 (15.8%)	0.4
Anti TG ou anti TPO	70/335 (20.9%)	24/131 (18.3%)	46/204 (22.5%)	0.4

4.3 Características ultrassonográficas

As características ultrassonográficas e citológicas foram avaliadas, de acordo com o total de nódulos avaliados, independente do número de pacientes. Portanto, foram analisados as características ultrassonográficas de 392 nódulos, sendo 192 nódulos benignos e 200 nódulos malignos.

4.3.1 Diâmetro dos nódulos

Dentre os nódulos submetidos à análise ultrassonográfica, a média do maior diâmetro foi de $3,17 \pm 1,98$ cm e mediana de 2,85 cm. Os 192 nódulos benignos apresentaram média de tamanho de $3,56 \pm 1,99$ cm e mediana de 3,0 cm. Os 200 nódulos malignos apresentaram média de $2,79 \pm 1,89$ cm e mediana de 2,1 cm. Em nossa amostra, os nódulos benignos foram maiores que os nódulos malignos ao exame ultrassonográfico ($p < 0,001$).

Os nódulos também foram classificados, de acordo com tamanho, em grupo I: menor ou igual a 1 cm; grupo II: entre 1 e 2 cm incluindo os nódulos de 2 cm; grupo 3: nódulos maiores que 2 cm e menores ou iguais a 4 cm e grupo IV nódulos com mais de 4 cm. Verificamos que 68% (30/44) do grupo I apresentaram diagnóstico histopatológico maligno e 32% (14/44) apresentaram diagnóstico benigno. No grupo II, 65,4% (70/107) eram malignos e 34,5% (37/107) eram benignos. No grupo III, 58,6% (78/133) dos nódulos eram benignos e 41,4% (55/133) eram malignos e, no grupo IV, 58,3% (63/45) dos nódulos eram benignos e 41,7% (45/108) eram malignos. Sendo assim, os nódulos menores ou iguais a 2 cm de diâmetro tiveram maior tendência a serem malignos enquanto que os nódulos maiores que 2 cm tenderam a ser benignos ($p < 0,001$). Quando comparamos os nódulos do grupo I com grupo IV, verificamos que os nódulos com tamanho inferior ou igual a 1 cm apresentaram 2,85 vezes mais chance de serem malignos do que os nódulos de tamanho superior a 4 cm (OR 2,85 IC 1,35;6).

4.3.2 Número de nódulos

Dentre os 141 pacientes com nódulos benignos, 81 apresentaram nódulo único (57,4%), 34 pacientes apresentaram dois nódulos (24,1%) e 26 pacientes três ou mais nódulos à ultrassonografia (18,5%). No grupo dos 212 pacientes com carcinoma, 123 pacientes apresentaram nódulo único (58%), 63 pacientes apresentaram dois nódulos (28%) e 26 pacientes

apresentaram três ou mais nódulos à ultrassonografia (12,2%). Portanto, não houve diferença em relação à chance de malignidade entre pacientes com nódulos únicos ou múltiplos ($p=1$) (Tabela 6).

4.3.3 Bordas: regulares ou irregulares

Ao analisarmos a presença de bordas regulares ou irregulares em 197 nódulos, verificamos que, dos 116 nódulos benignos, 97 (83,6%) apresentaram bordas regulares e 19 (16,4%) apresentaram bordas irregulares. Dos 81 nódulos malignos, 44 (54,3%) apresentaram bordas regulares e 37 (45,7%) irregulares. Os nódulos com bordas irregulares apresentaram maior chance de malignidade ($p<0,01$), com risco de malignidade 4,29 vezes maior, quando comparados aos nódulos com bordas regulares (OR 4,29 IC 2,2;8,2) (Tabela 6).

4.3.4 Ecogenicidade

Foram avaliados 270 nódulos, sendo 135 nódulos benignos e 135 nódulos malignos. Dentre os nódulos benignos, 10 eram hiperecogênicos (7,4%), 53 eram isoecogênicos (39,2%) e 72 eram hipoecogênicos (53,4%). Dentre os nódulos malignos, a grande maioria 114/135 (84,5%) era hipoecogênica, 17 eram isoecogênicos (12,5%) e somente 4 eram hiperecogênicos (3%). Verificamos também que 71,5% dos nódulos hiperecogênicos (10/14) e 75,4% dos nódulos isoecogênicos (53/70) eram benignos. Por outro lado, 61,3% dos nódulos hipoecogênicos eram malignos (114/186). Sendo assim, houve maior chance de malignidade para nódulos hipoecogênicos e maior chance de benignidade para os nódulos hiper e isoecogênicos ($p<0,001$). Quando comparamos os nódulos hipoecogênicos com os hiperecogênicos, verificamos que os nódulos hipoecogênicos apresentaram 3,96 vezes maior risco de malignidade (OR 3,96 IC 1,1;13) (Tabela 6).

4.3.5 Halo hipoecoico periférico

Para avaliar se a presença de halo hipoecogênico ao redor do nódulo favorecia a chance de benignidade, avaliamos 203 nódulos; destes, 113 eram benignos e 90 malignos. Dentre os 113 nódulos benignos, 81 (71,7%) não apresentavam halo e 32 (28,3%) apresentavam esta variável. Já, entre os 90 nódulos malignos, 69 (76,6%) não tinham halo e 21 (23,4%) apresentavam esta característica. Quando consideramos todos os nódulos com halo, 60,3% deles eram benignos e quando consideramos todos os nódulos sem esta característica, 46% deles compunham o grupo maligno. Portanto, neste estudo, a presença de halo hipoecogênico delimitando o nódulo não foi um indicativo de maior chance de benignidade ($p=0,52$) (Tabela 6).

4.3.6 Microcalcificação

Ao verificarmos se a presença de microcalcificação estava associada à malignidade, avaliamos 239 nódulos, sendo 130 benignos e 109 malignos. Dentre os nódulos avaliados, a presença de microcalcificação foi observada em 58 pacientes, sendo que 9 deles estavam associados a nódulo benigno (15,5%) e 49 a nódulos malignos (84,5%). Dos nódulos benignos, 93% deles não apresentaram microcalcificações (121/130). Já, entre os nódulos malignos, 45% apresentaram microcalcificações (49/109) e 55% não tinham essa característica (60/109). Sendo assim, houve maior chance de malignidade entre os nódulos que apresentavam microcalcificações ($p<0,001$). Os nódulos com microcalcificação apresentaram 10,98 vezes mais chance de serem malignos quando comparados aos nódulos que não apresentaram esta característica (OR 10,98 IC 5,0;23) (Tabela 6).

Tabela 6 - Características ultrassonográficas da amostra total de pacientes do grupo com nódulos benignos e do grupo com nódulos malignos na histologia.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL	BENIGNO	MALIGNO	p =
Tamanho	3.17 ± 1.98cm	3.56±1.99cm	2.79±1.89cm	<0.001
Nódulo único	204/353 (57.8%)	81/141 (57.4%)	12/212 (58.0%)	1
Nódulo múltiplo	149/353 (42.2%)	60/141 (42.6%)	89/212 (42.0%)	
Bordas regulares	141/197 (71.5%)	97/116 (83.6%)	44/81 (54.3%)	0.001
Bordas irregulares	56/197 (28,5%)	19/116 (16.4%)	37/81 (45.7%)	
Presença de halo	53/203 (26.1%)	32/113 (28.3%)	21/90 (23.4%)	0.52
Ausência de halo	150/203 (73.9%)	81/113 (71.7%)	69/90 (76.6%)	
Com microcalcificações	58/239 (24.3%)	9/130 (7.0%)	49/109 (45.0%)	<0.001
Sem microcalcificações	181/239 (75.7%)	121/130 (93.0%)	60/109 (55.0%)	
Hipoecogenicidade	186/270 (69.0%)	72/135 (53.4%)	114/135 (84.5%)	<0.001
Hiperecogenicidade	14/270 (5.0%)	10/135 (7.4%)	4/135 (3.0%)	
Isoecogenicidade	70/270 (26.0)	53/135 (39.2%)	17/135 (12.5%)	

4.3.7 Classificação ultrassonográfica

Foram analisados 392 nódulos; destes, 90 (23%) foram considerados benignos (graus I e II), 253 (64,5%) indeterminados (grau III) e 49 (12,5%) foram classificados como suspeito para malignidade (grau IV).

Dos 90 nódulos considerados benignos à ultrassonografia, 83 tiveram resultado histopatológico benigno (92,2%) e apenas 7 deles (7,8%) eram malignos. Dos 253 nódulos classificados como indeterminados (grau III), 109 (43%) apresentaram resultado anatomopatológico benigno e 144 (57%) eram malignos. Dos 49 nódulos suspeitos para malignidade (grau IV), 49 (100%) deles confirmaram ser malignos (Tabela 7).

Entre os nódulos com resultado anatomopatológico benigno, 43,2% apresentaram classificação grau I e II (benignos) ao ultrassom e 56,8% apresentaram grau III (indeterminado) (figura 6). Quando analisamos os nódulos com diagnóstico histopatológico de carcinoma, verificamos que apenas 3,5% apresentaram grau ultrassonográfico benigno, 72% grau indeterminado e 24,5% apresentaram grau suspeito para malignidade (Figura 7).

Quando consideramos grau I e II como achado ultrassonográfico benigno e grau IV como maligno, obtivemos sensibilidade de 87,5% e especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, e valor preditivo negativo de 92,2% e acurácia de 94,9%. Ao compararmos os nódulos classificados como indeterminados (grau III) ao US com os nódulos benignos (grau I), verificamos que os primeiros apresentaram risco de malignidade 15,5 vezes maior (OR15,66 IC 6,9-35). De acordo com esta classificação, nódulos com características ultrassonográficas suspeitas para malignidade apresentaram maior chance de serem malignos ($p < 0,001$).

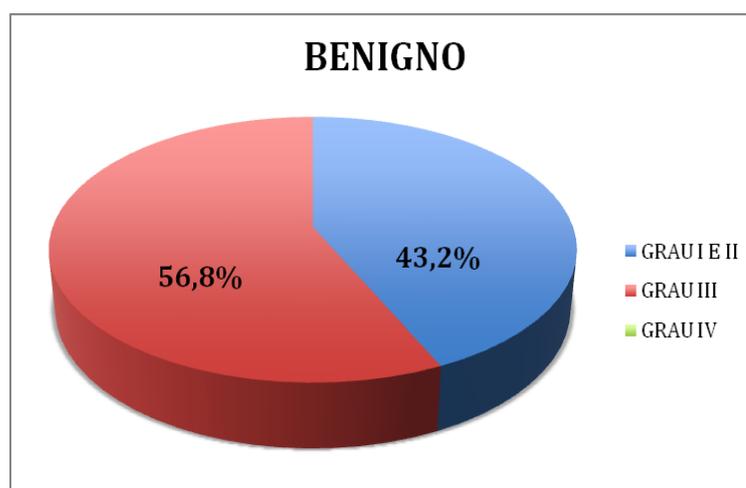


Figura 6 - Classificação ultrassonográfica dos nódulos benignos ao exame histopatológico.

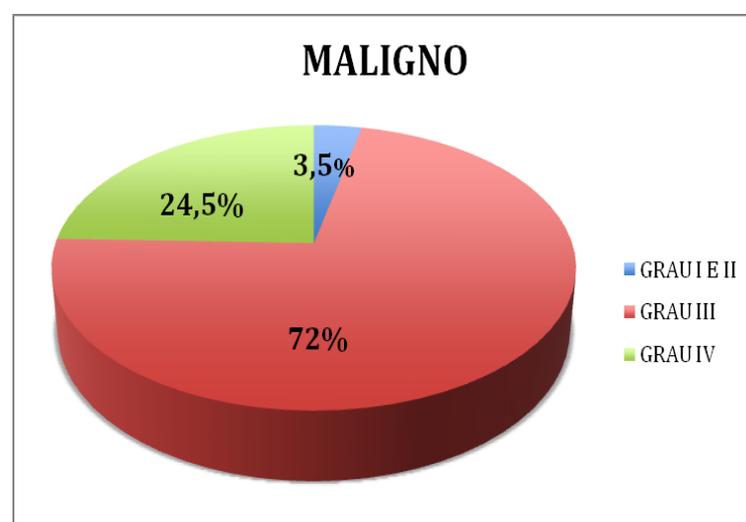


Figura 7 - Classificação ultrassonográfica dos nódulos malignos ao exame histopatológico.

Tabela 7 - Classificação ultrassonográfica dos nódulos de pacientes do grupo benigno e do grupo maligno, de acordo com resultado histopatológico.

CLASSIFICAÇÃO	TOTAL	BENIGNO	MALIGNO	p =
GRAU 1 e 2 (benignos)	90/392 (23.0%)	83/90 (92.2%)	7/90 (7.8%)	<0.001
GRAU 3 (Indeterminado)	253/392 (64.5%)	109/253 (43.0%)	144/253 (57.0%)	
GRAU 4 (suspeito)	49/392 (12.5%)	0/49 (0.0%)	49/49 (100.0%)	

4.4 Características citológicas

Dentre os 392 nódulos analisados, 74 (19%) apresentaram citologia benigna, 144 (36,7%) apresentaram citologia indeterminada, 67 (17%) apresentaram citologia suspeita e 107 (27,3%) apresentaram citologia maligna.

Os nódulos com citologia benigna corresponderam a nódulos benignos ao exame histopatológico em 97,3 % dos casos e houve apenas 2 falsos negativos. Os nódulos com citologia indeterminada tiveram diagnóstico histopatológico benigno em 71% (102/144) e maligno em 29% (42/144) dos casos. Os nódulos com citologia suspeita tiveram diagnóstico anatomopatológico benigno em 27% dos casos e maligno em 73%. Todos os 107 nódulos com citologia maligna corresponderam a carcinoma diferenciado, não havendo nenhum falso positivo na amostra analisada ($p < 0,001$) (Tabela 8 e Figura 8).

A sensibilidade da PAAF, quando consideramos apenas os que apresentaram citologia benigna (grau I) e citologia maligna (grau IV), foi de 98,1% e a especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 97,2% com acurácia de 98,8%.

Tabela 8 - Porcentagem de nódulos benignos e malignos nos diversos graus da classificação citológica.

CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO				
	AMOSTRA	BENIGNO	MALIGNO	p =
CITOLOGIA GRAU I	74/392 (19.0%)	72/74 (97.3%)	2/74 (2.7%)	<0.001
CITOLOGIA GRAU II	144/392 (36.7%)	102/144 (71.0%)	42/144 (29.0%)	
CITOLOGIA GRAU III	67/392 (17.0%)	8/67 (27.0%)	49/67 (73.0%)	
CITOLOGIA GRAU IV	107/392 (27.3%)	0/107 (0.0%)	107/107 (100.0%)	

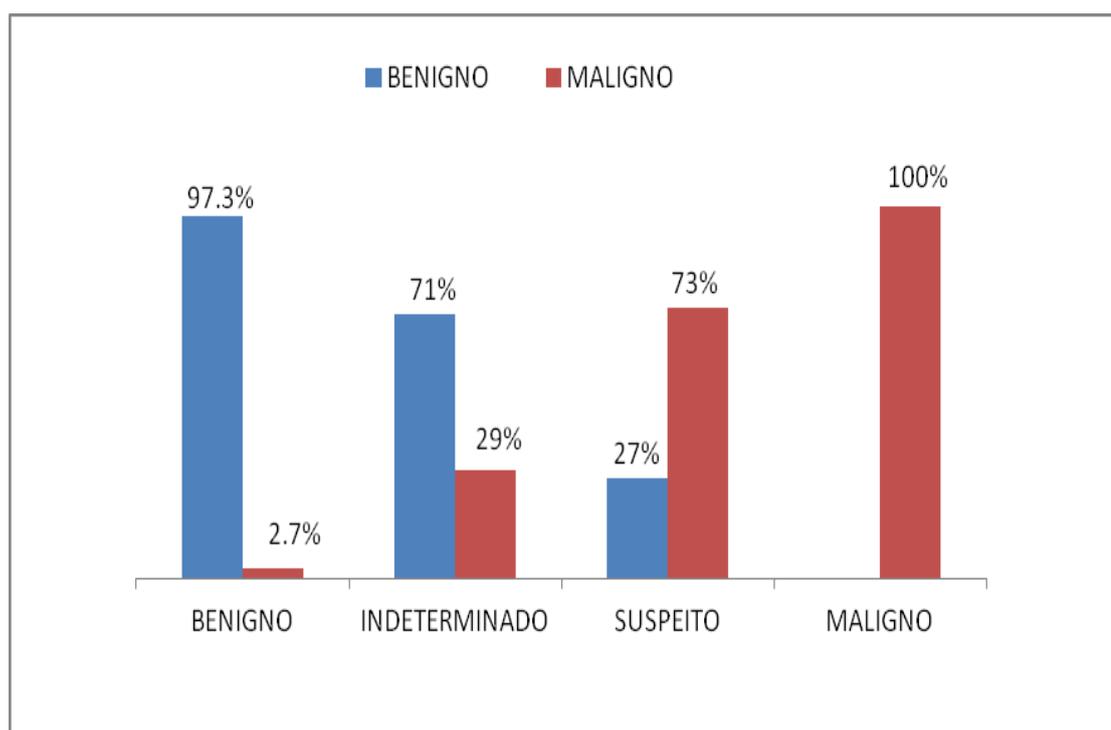


Figura 8 - Porcentagem de nódulos benignos e malignos em cada classificação citológica.

4.4.1 Classificação ultrassonográfica e citológica combinada

A soma dos escores dos exames ultrassonográfico e citológico dos 392 pacientes resultou em um índice com um valor numérico que variou de 2 a 10. Cento e vinte e um nódulos analisados (31%) foram classificados como benignos (índice 2 a 4), 97 (25%) foram classificados como duvidosos (índice 5), 55 (14%) como suspeitos (índice 6) e 119 (30%) como malignos (índice 7 a 10).

Dos 121 nódulos classificados como benigno, 118 (97,5%) tiveram resultado histopatológico benigno e apenas 3 (2,5%) tiveram diagnóstico maligno. Dos 97 nódulos com índice combinado duvidoso, 59 (61%) tiveram diagnóstico histopatológico benigno e 38 (39%) eram malignos. Quando analisamos os 55 nódulos cujo resultado combinado foi suspeito, verificamos que 40 (73%) tiveram diagnóstico histopatológico maligno e 15 (27%) eram benignos. Já, 100% dos 119 nódulos com índice combinado maligno confirmaram ser malignos ao exame histopatológico. Portanto, o índice combinado benigno esteve associado a nódulos benignos no histopatológico e o índice combinado maligno indicou malignidade ($p < 0,001$) (Tabela 9 e Figura 9).

A sensibilidade para o índice combinado foi de 97,5% e especificidade de 100%, com valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 97,5% e acurácia de 98,7%, quando consideramos apenas os escores 2 a 4 como benignos e escores 7 a 10 como malignos. Quando comparamos o índice suspeito com duvidoso verificamos que o primeiro tem 4,14 vezes mais chance de malignidade (OR 4,14 IC 2,0; 8,5). Ao compararmos os nódulos com índice suspeito *versus* nódulos com índice benigno, verificamos que os nódulos com índice suspeito apresentaram 104 vezes mais chance de serem malignos (OR 104 IC 28; 381).

Tabela 9 - Classificação combinada (US + citologia) da amostra total de pacientes e a relação com o diagnóstico anatomopatológico benigno e maligno.

CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO				
US + PAAF	TOTAL	BENIGNO	MALIGNO	p =
BENIGNO	121/392 (31.0%)	118/121 (97.5%)	3/121 (2.5%)	<0.001
DUVIDOSO	97/392 (25.0%)	59/97 (61.0%)	38/97 (39.0%)	
SUSPEITO	55/392 (14.0%)	15/55 (27.0%)	40/55 (73.0%)	
MALIGNO	119/392 (30.0%)	0/119 (0.0%)	119/119 (100%)	

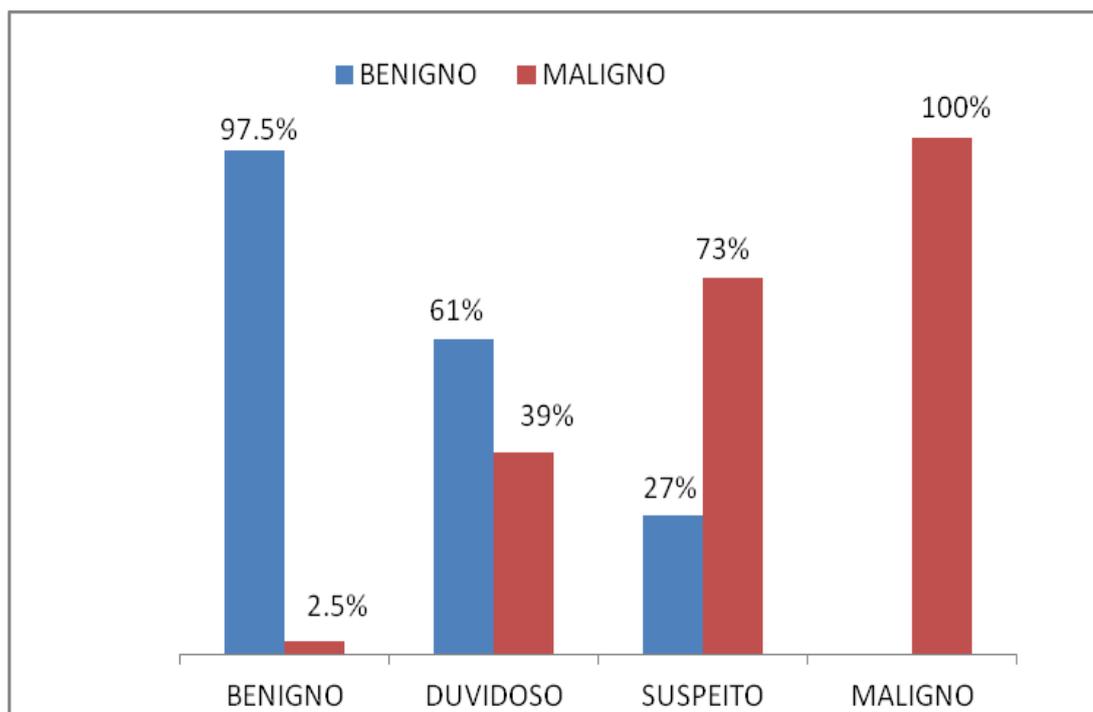


Figura 9 - Classificação combinada (US + citologia): porcentagem de nódulos benignos e malignos no histopatológico.

4.4.2 Tireoidite associada no exame anatomopatológico

Foram encontrados 50 pacientes com diagnóstico de tireoidite ao exame anatomopatológico; destes, 18 eram benignos (36%) e 32 (64%) estavam associados a carcinoma diferenciado de tireoide. Entre os 141 pacientes do grupo benigno, 87,2% não apresentavam tireoidite e 12,78% apresentavam esta característica. Entre os 212 pacientes com carcinoma, 85% não apresentavam tireoidite e 15,1% apresentavam tireoidite no anatomopatológico. Portanto, não houve associação entre tireoidite e malignidade ($p=0,538$).

Entre os 32 pacientes com tireoidite associada a carcinoma, em apenas 10 deles, o resultado histológico referia tratar-se de tireoidite crônica autoimune; nos outros 22 pacientes, o exame anatomopatológico apenas referia tireoidite linfocítica. Entre os pacientes com tireoidite do grupo benigno, 14 deles apresentaram tireoidite crônica autoimune e 4 apresentavam tireoidite linfocítica .

A média de TSH sérico dos pacientes que apresentavam tireoidite ao exame anatomopatológico foi de $2,11 \pm 1,45$ $\mu\text{U/mL}$ com mediana de 1,68 $\mu\text{U/mL}$. Já, entre os pacientes sem tireoidite, a média de TSH foi $1,70 \pm 1,16$ $\mu\text{U/mL}$ e a mediana de 1,44 $\mu\text{U/mL}$. Portanto, não verificamos diferença nos valores de TSH entre os pacientes com e sem tireoidite neste estudo ($p=0,32$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Valores de TSH entre os pacientes com tireoidite e sem tireoidite ao exame anatomopatológico nos nódulos benignos e malignos.

	PRESEÇA DE TIREOIDITE	AUSÊNCIA DE TIREOIDITE	p =
TSH	1.68 $\mu\text{U/MI}$	1.44 $\mu\text{U/MI}$	0.32
BENIGNO	18/141 (12.8%)	123/141 (87.2%)	0.53
MALIGNO	38/212 (15.0%)	174/212 (85.0%)	

4.4.3 Exame anatomopatológico e estadiamento dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide

A presença de multifocalidade ao exame histopatológico foi verificada em 51% dos carcinomas papilíferos. A extensão extratireoidiana foi identificada em 26,2% dos carcinomas papilíferos e 22% dos carcinomas foliculares, não havendo diferença significativa entre esses dois tumores ($p=1$). Linfonodos metastáticos foram observados em 25% dos pacientes com carcinoma papilífero e em apenas um paciente com carcinoma folicular variante de células de Hürthle sólido e trabecular.

A presença de linfonodos foi descrita no exame anatomopatológico de 101 pacientes com carcinoma de tireoide, sendo que, em 54 pacientes (53,5%), havia linfonodos metastáticos; destes, 53 (98,1%) corresponderam à metástase de carcinoma papilífero.

Ao realizarmos o estadiamento dos carcinomas diferenciados de tireoide, de acordo com o TNM, verificamos que a maioria, representada por 136 pacientes (64%), se encontrava no estágio I, 21 pacientes (10%) no estágio II, 20 pacientes (9,5%) no estágio III e 35 pacientes (16,5%) no estágio IV. Com relação aos pacientes com carcinomas papilífero,

verificamos que 128 (66,6%) estavam no estágio I, 18 (9,4%) no estágio II, 13 (6,8%) no estágio III e 33 (17,2%) no estágio IV. Dos pacientes com carcinomas foliculares, 8 (40%) deles se encontravam no estágio I, 3 (15%) estavam no estágio II, 7 (35%) no estágio III e 2 (10%) no estágio IV.

A mediana de TSH no estágio I foi de 1,55 $\mu\text{U/mL}$, no estágio II foi de 1,39 $\mu\text{U/mL}$, no estágio III foi de 1,23 $\mu\text{U/mL}$ e no estágio IV foi de 1,63 $\mu\text{U/mL}$. Não houve diferença significativa entre os valores de TSH nos diferentes estágios ($p=0,52$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Valores séricos de TSH nos diferentes estágios TNM e a porcentagem de carcinoma papilífero e folicular em cada estágio.

	TSH	% Ca Papilífero	% Ca Folicular	p =
ESTÁGIO I	1.55 $\mu\text{U/MI}$	126/192 (66.0%)	8/20 (40%)	0.52
ESTÁGIO II	1.39 $\mu\text{U/MI}$	18/192 (9.3%)	3/20 (15%)	
ESTÁGIO III	1.23 $\mu\text{U/MI}$	12/192 (6.7%)	7/20 (35%)	
ESTÁGIO IV	1.63 $\mu\text{U/MI}$	35/192 (18.0%)	2/20 (10%)	

Quando avaliamos os 212 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, de acordo com a classificação de risco de recorrência, verificamos que 42 (20%) pacientes foram classificados como sendo de muito baixo risco, 63 pacientes (30%) foram classificados como baixo risco, 75 (35%) foram classificados como risco intermediário e apenas 30 pacientes (15%) foram classificados como alto risco.

A mediana de TSH no grupo de pacientes de muito baixo risco foi de 1,93 $\mu\text{U/mL}$, nos pacientes de baixo risco foi de 1,45 $\mu\text{U/mL}$, entre os pacientes de risco intermediário foi de 1,5 $\mu\text{U/mL}$ e nos pacientes de alto risco foi de 1,48 $\mu\text{U/mL}$. Portanto, não houve diferença significativa entre os valores de TSH entre os grupos ($p=0,32$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Valores séricos de TSH nos diferentes grupos classificados de acordo com o risco de recorrência da doença.

RISCO	% PACIENTES	TSH	p =
MUITO BAIXO	42/212 (20%)	1.93 $\mu\text{U/MI}$	0.32
BAIXO	63/212 (30%)	1.45 $\mu\text{U/MI}$	
INTERMEDIÁRIO	75/212(35%)	1.50 $\mu\text{U/MI}$	
ALTO	30/212(15%)	1.48 $\mu\text{U/MI}$	

Após o estudo da análise fatorial de correspondência múltipla (AFCM) e análise de agrupamento estatístico para avaliar as características mais comuns no grupo de pacientes com nódulos benignos e malignos (vide Anexo A), verificamos que os nódulos benignos tendem a ter as seguintes características ultrassonográficas: bordas regulares, isoecogenicidade, ausência de microcalcificações, classificação benigna à ultrassonografia, citologia benigna e índice combinado benigno (Tabela 13). Por outro lado, os carcinomas diferenciados geralmente apresentam, ao exame ultrassonográfico, bordas irregulares, hipoeogenicidade, presença de microcalcificações, classificação suspeita, citologia maligna e índice combinado maligno.

Após a análise de regressão logística, verificamos que nódulos hipoeogênicos e com microcalcificações apresentaram maior chance de malignidade.

Tabela 13 - Variáveis e categorias que compõem as Dimensão 1.

Variáveis	Dimensão 1 (diagnóstico certo)	
	Maligno	Benigno
Bordas	Irregulares	Regulares
Ecogenicidade	Hipoeogênico	Isoecoogênico
Grau da ultrassonografia	4	1
Grau da citologia	6	1
Halo	-----	-----
Índice combinado	Maligno	Benigno
Microcalcificação	com	sem

4.5 Análise das características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas dos pacientes com citologia indeterminada

4.5.1 Características clínicas

Ao avaliarmos os 117 pacientes com citologia indeterminada, verificamos que 76 pertenciam ao grupo benigno e 41 ao grupo com carcinoma. A média de idade de todos os pacientes foi de $47 \pm 14,1$, a mediana foi de 48 anos e 103 pacientes (88%) eram do sexo feminino. No grupo de pacientes com nódulos benignos, a média de idade foi de $47 \pm 13,8$ anos, a mediana foi de 47,5 anos e a maioria era do sexo feminino (86,8 %). O grupo de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide apresentou média de idade de $45,9 \pm 14,7$ anos, mediana de 48 anos e 90,2% era do sexo feminino. Portanto, não houve diferença de idade ou sexo entre os pacientes com carcinoma e nódulos benignos de tireoide ($p=0,5$ e $p=0,76$, respectivamente) (Tabela 14).

Quando classificamos os pacientes em 3 categorias, de acordo com faixa etária, em grupo I: ≤ 20 anos; grupo II: 21 a 70 anos e grupo III: > 70 anos, não houve uma faixa etária que esteve associada a maior chance de malignidade ($p=0,393$). Ao classificarmos os pacientes em idade inferior a 45 anos e com idade igual ou superior a 45 anos, verificamos que a maioria dos pacientes do grupo benigno e maligno tinham idade maior ou igual a 45 anos. Portanto, não observamos maior chance de malignidade nos pacientes com idade acima de 45 anos ($p=0,851$).

Tabela 14 - Características clínicas e laboratoriais dos 117 pacientes com citologia indeterminada.

CLASSIFICAÇÃO	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO			p =
	AMOSTRA	BENÍGNO	MALIGNO	
Número de pacientes	117	76	41	
Idade (anos)	47 ± 14.1	47 ± 13.8	45.9 ± 14.7	0.5
Sexo feminino	103/117 (88.0%)	66/76 (86.8%)	37/41 (90.2%)	0.76
Sexo masculino	14/117 (12.0%)	10/76 (13.2%)	4/41 (09.8%)	
TSH	1.46 µU/ml	1.51 µU/ml	1.26 µU/ml	0.33
T4 livre	1.02 ng/dl	1.05 ng/dl	1.08 ng/dl	0.43
Anti Tg positivo	13/102 (12.8%)	9/66 (13.6%)	4/36 (11.0%)	1.0
Anti TPO positivo	14/103 (13.5%)	11/68 (16%)	3/35 (08.6%)	0.37
Anti Tg/ou anti TPO	19/109 (17.4%)	13/71 (18.3%)	6/38 (15.7%)	0.79

4.5.2 Exames laboratoriais

4.5.2.1 TSH

A mediana de TSH dos 117 pacientes foi de 1,46 µU/mL com média de 1,68 ± 0,97 µU/mL. Os pacientes com nódulos benignos ao exame histopatológico apresentaram mediana de TSH de 1,51 µU/mL e média de 1,75 ± 1,03 µU/mL. Entre os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, a mediana de TSH foi de 1,26 µU/mL e média de 1,54 ± 0,83µU/mL. Portanto, não foi observada diferença nos valores de TSH entre o grupo de pacientes com nódulo benigno e maligno (p=0,339).

Ao avaliarmos os valores de TSH, de acordo com quartis de distribuição da amostra, os pacientes com citologia indeterminada foram classificados em grupo I: TSH com valor entre 0,15 a 0,96 U/mL, grupo II: TSH entre 0,97 a 1,46 µU/mL, grupo III: TSH entre 1,47 a 2,3 µU/mL e grupo IV: TSH entre 2,31 a 5,35 µU/mL. Nenhum dos quartis da amostra esteve associado a maior chance de malignidade (p=0,605) (Tabela 15).

Tabela 15 - Porcentagem de nódulos benignos e malignos nos diferentes grupos de quartis de TSH da amostra de pacientes estudada.

GRUPOS	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO		
	AMOSTRA	BENÍGNO	MALIGNO
TSH quartil 1	30/117 (25.6%)	20/76 (26.4%)	10/41 (24.5%)
TSH quartil 2	29/117 (24.7%)	16/76 (21.0%)	13/41 (31.7%)
TSH quartil 3	33/117 (28.2%)	22/76 (29.0%)	11/41 (26.8%)
TSH quartil 4	25/117 (21.5%)	18/76 (23.6%)	7/41 (17.0%)
Quartil 1: TSH 0,15 --0,96 μ U/MI; Quartil 3: TSH 1,47-- 2,31 μ U/MI;	Quartil 2: TSH 0,97 -- 1,46 μ U/MI Quartil 4: TSH 2,31-- 5,35 μ U/MI		

Quando classificamos os pacientes, de acordo com o valor sérico de TSH em hipertireoideos (primeiro quartil –TSH < 0,4 μ U/mL), eutireoideos (segundo e terceiro quartis -TSH entre 0,4 a 4,5 μ U/mL) e hipotireoideos, (ultimo quartil -TSH > 4,5 μ U/mL), não verificamos maior chance de malignidade nos pacientes de um quartil específico. No entanto, somente 2 dos 117 pacientes tinham hipertireoidismo, sendo um pertencente ao grupo benigno e outro ao grupo maligno. Entre os 112 pacientes eutireoideos, 72 pertenciam ao grupo benigno e 40 ao grupo maligno. Apenas 3 pacientes tinham hipotireoidismo e todos pertenciam ao grupo benigno (Figura 10).

4.5.2.2 T4 livre

A mediana de T4 livre de todo grupo foi de 1,02 mg/dL, sendo que os pacientes com nódulos benignos apresentaram mediana de 1,05 mg/dL e os pacientes do grupo maligno tiveram mediana de 1,08 mg/dL, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,439$).

4.5.2.3 Anticorpo anti-TPO

Foram analisados 103 pacientes com citologia indeterminada que apresentavam informações em relação à presença ou ausência de anticorpos anti-TPO. Destes, 89 pacientes apresentaram anticorpos

negativos e apenas 14 pacientes apresentaram anticorpos positivos (13,5%). Entre os pacientes do grupo benigno, 16 % (11/68) apresentaram este anticorpo positivo e entre os pacientes do grupo com carcinoma, esta porcentagem foi de 8,6% (3/35). No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,3729$) (Tabela 14).

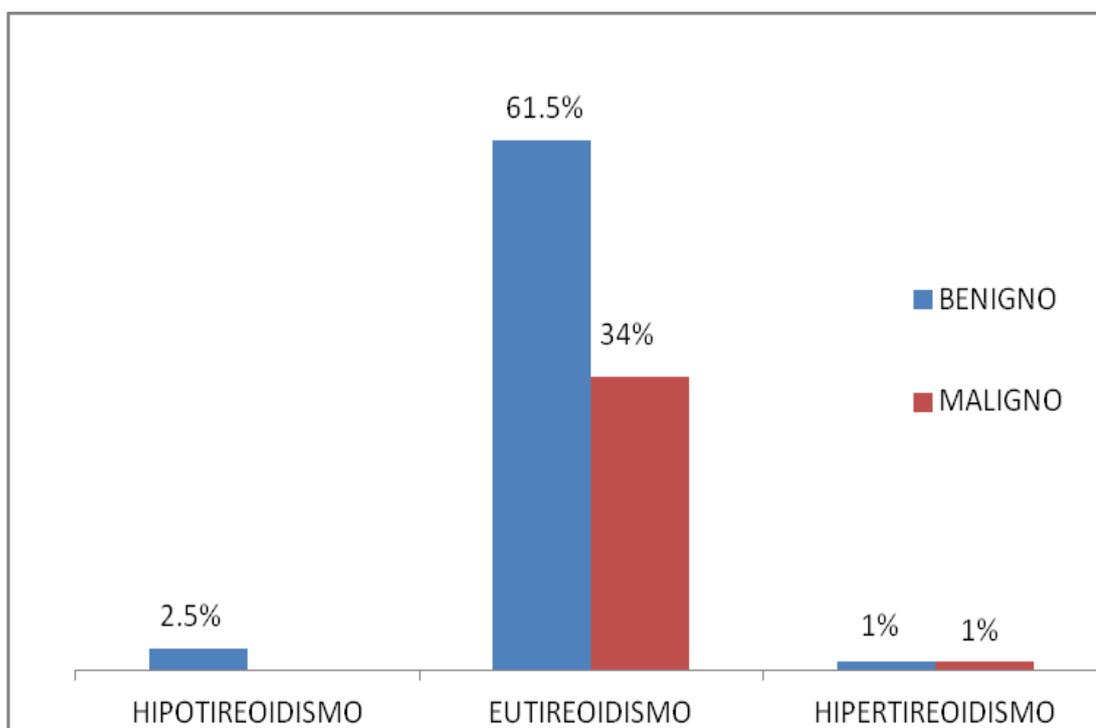


Figura 10 - Porcentagem de nódulos benignos e malignos nos grupos de pacientes com hipertireoidismo, eutireoidismo e hipotireoidismo.

4.5.2.4 Anticorpo anti tireoglobulina

A dosagem sérica do anticorpo anti TG foi realizada em 102 pacientes, sendo 66 pacientes do grupo benigno e 36 do grupo maligno. Este anticorpo esteve presente em 12,8% dos pacientes sendo que, nos pacientes com nódulos benignos a positividade foi de 13,6% (9/66) e nos pacientes com carcinoma esta positividade foi de 11,1% (4/36), não havendo diferença entre os dois grupos ($p=1,0$) (Tabela 14).

4.5.2.5 Anticorpo anti-TPO e anti-TG

A presença de um ou ambos anticorpos foi analisada em 109 pacientes, estando presente em 19 deles (17,4%), sendo positivos em 18,3% (13/71) do grupo benigno e 15,7% (6/38) no grupo com carcinoma, sendo assim, não observamos associação desses anticorpos com malignidade ($p=0,79$) (Tabela 14).

4.5.2.6 Características ultrassonográficas

Foram avaliados 144 nódulos tireoidianos com citologia indeterminada de 117 pacientes, sendo que 102 tiveram diagnóstico benigno e 42 tiveram diagnóstico maligno ao exame histopatológico. Foram analisados o seu maior diâmetro ao exame ultrassonográfico, a ecogenicidade, características das bordas (regulares ou irregulares), presença de halo hipocogênico periférico, presença de microcalcificações e sua classificação ultrassonográfica.

4.5.2.7 Diâmetro dos nódulos

A mediana dos nódulos com citologia indeterminada foi de 3,1 cm com média de $3,5\pm 2,0$ cm. Os nódulos do grupo benigno apresentou mediana de 3,25 cm com média de $3,7\pm 2,1$ cm. Os nódulos do grupo maligno mostraram mediana de 3,0 cm e média de $3,1\pm 1,84$ cm. Portanto, não houve diferença de tamanho entre os nódulos benignos e malignos ($p=0,129$).

Também classificamos os nódulos em grupo I: ≤ 1 cm; grupo II: > 1 e ≤ 2 cm; grupo III: > 2 e ≤ 4 cm e grupo IV > 4 cm. Dos pacientes com resultado histopatológico benigno, 6% pertenciam ao grupo I, 17,5% ao grupo II, 42% ao grupo III e 34,5% ao grupo IV. Dos pacientes com resultado histopatológico maligno, 12% estavam no grupo I; 24% no grupo II; 36% no

grupo III e 28% do grupo IV. Nenhum desses grupos esteve associado a maior chance de malignidade ($p=0,49$) (Figura 11 e 12).

4.5.2.8 Bordas: regulares ou irregulares

Foram analisados 80 nódulos que apresentavam informações sobre a presença de bordos regulares ou irregulares. Dentre os 64 nódulos benignos avaliados, 53 (82,8%) apresentaram bordas regulares e 11 (17,2%) apresentaram bordos irregulares. Dos 16 nódulos malignos analisados, 13 (81,2%) apresentaram bordas regulares e 3 (18,8%) apresentaram bordas irregulares. Não houve associação entre bordas irregulares e maior chance de malignidade ($p=1,0$).

4.5.2.9 Ecogenicidade

Ao analisarmos a ecogenicidade de 100 nódulos com citologia indeterminada, verificamos que, dentre os 74 nódulos benignos, 5 eram hiperecogênicos, (6,8%), 28 eram isoecogênicos (37,8%) e 41 eram hipoecogênicos (55,6%). Dentre os 26 nódulos malignos, a maioria também era hipoecogênica (80,7%), 4 nódulos eram isoecogênicos (15,5%) e 1 era hiperecogênico (3,8%). A hipoecogenicidade não esteve associada a maior chance de malignidade ($p=1,0$) nesse grupo (Tabela 16).

4.5.2.10 Halo hipoecoico periférico

A presença ou ausência de halo hipoecóico periférico foi analisada em 82 nódulos com citologia indeterminada. Dentre os 60 nódulos benignos, 42 deles não apresentaram halo (70%) e 18 (30%) apresentaram halo. Quando analisamos os 22 nódulos malignos, 16 deles (72,7%) não apresentaram

halo e 6 (27,3%) apresentaram esta característica. Portanto, a presença de halo hipocogênico periférico não esteve associada à benignidade ($p=1,0$) (Tabela 16).

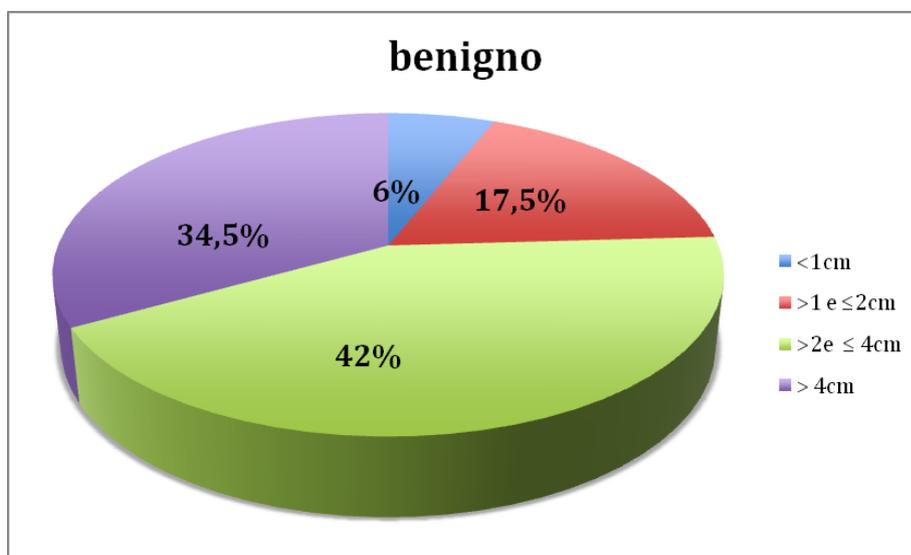


Figura 11 - Distribuição dos nódulos benignos em relação ao seu tamanho ao US.

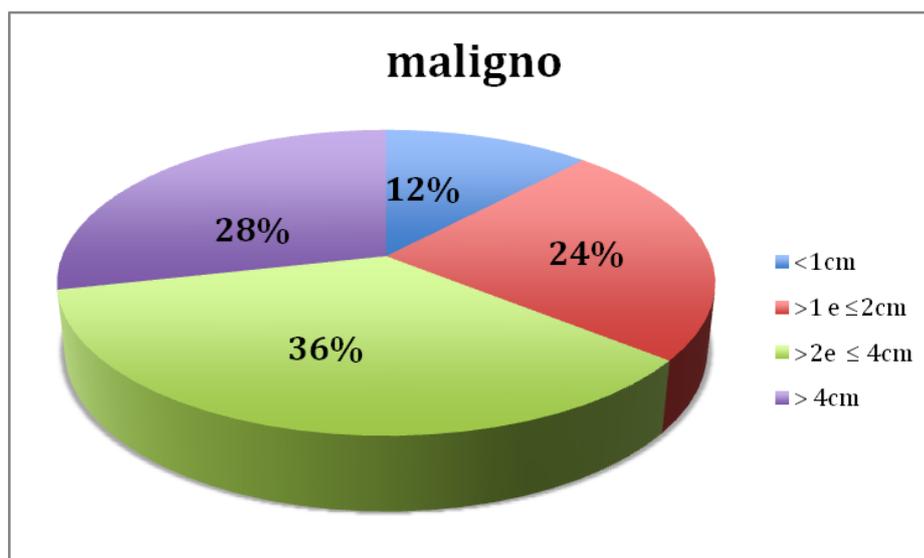


Figura 12 - Distribuição dos nódulos malignos em relação ao seu tamanho ao US.

4.5.2.11 Microcalcificação

A presença ou ausência de microcalcificações foi descrita em 94 nódulos com citologia indeterminada, sendo que estavam presentes em 10% (7/69) dos nódulos benignos e 24% (6/25) dos nódulos malignos. Esta característica não esteve associada à malignidade nesse grupo de pacientes, uma vez que a maioria dos nódulos com citologia indeterminada não apresentou esta característica ($p=0,1$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Características ultrassonográficas de pacientes com citologia indeterminada e a relação com o diagnóstico anatomopatológico.

CLASSIFICAÇÃO	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO			p =
	AMOSTRA	BENÍGNO	MALIGNO	
Tamanho Nódulos	3.1 cm	3.25 cm	3.0 cm	0,11
Bordas Regulares	66/80 (82.5%)	53/64 (82.8%)	13/16 (82.2%)	1,0
Bordas Irregulares	14/80 (17.5%)	11/64 (17.2%)	3/16 (18.8%)	
Presença de Halo	24/82 (29.0%)	18/64 (30.0%)	6/22 (27.3%)	1,0
Ausência de Halo	58/82 (71.0%)	42/60 (70.0%)	16/22 (72.7%)	
C/ Microcalcificação	13/94 (13.8%)	7/69 (10.2%)	6/25 (24.0%)	0,1
S/Microcalcificação	81/94 (86.2%)	62/69 (89.8%)	19/25 (76.0%)	
Hipoecogenicidade	70/100 (63.8%)	41/74 (55.4%)	21/26 (80,7%)	1,0
Hiperecogenicidade	8/100 (7.2%)	5/74 (6.8%)	1/26 (3.8%)	
Isoecogenicidade	32/100 (29.0%)	28/74 (37.8%)	4/26 (15.5%)	

4.5.3 Classificação ultrassonográfica

Foi avaliada a classificação ultrassonográfica de 144 nódulos com citologia indeterminada. Destes, 48 (33%) foram considerados benignos, 92 (64%) indeterminados e 4 (3%) suspeitos para malignidade ao exame ultrassonográfico.

Dentre os 48 nódulos considerados benignos à ultrassonografia, 46 (96%) confirmaram ser benignos ao exame histopatológico e apenas 2 (4%) eram malignos. Dos 92 nódulos indeterminados, 56 (61%) eram benignos e 36 (39%) eram malignos ao exame histopatológico. Todos os 4 nódulos

classificados como suspeitos para malignidade eram malignos ao exame histopatológico (Tabela 17).

A classificação ultrassonográfica auxiliou na diferenciação dos nódulos com citologia indeterminada, apresentando sensibilidade de 66% e especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 95,8% e acurácia de 96,1%. Os nódulos suspeitos grau IV, estiveram associados à malignidade ($p < 0,001$).

Tabela 17 - Classificação ultrassonográfica dos nódulos com citologia indeterminada e a relação com resultado anatomopatológico.

CLASSIFICAÇÃO ULTRASSOM	DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO			p =
	AMOSTRA	BENÍGNO	MALIGNO	
GRAU I E II	48/144 (33%)	46/48 (96%)	2/48 (4%)	<0,001
GRAU III	92/144 (64%)	56/92 (61%)	36/92 (39%)	
GRAU IV	4/144 (3%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)	

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A investigação de fatores preditores de benignidade e malignidade tem como finalidade identificar os nódulos benignos que podem ser acompanhados clinicamente, evitando custos e riscos de um tratamento cirúrgico. Embora a mortalidade perioperatória seja baixa (0,1 a 0,2%), existe o risco de complicações cirúrgicas como hipocalcemia, lesão do nervo laríngeo recorrente, sangramentos e infecções, aos quais devem ser evitados em pacientes portadores de prováveis nódulos benignos (Bergenfelz et al., 2008).

Em nossa casuística, a alta prevalência de carcinomas (60%) no material cirúrgico se deveu ao fato de que foram selecionados para cirurgia pacientes com nódulos que apresentavam características ultrassonográficas e ou citológicas suspeitas para neoplasia ou compatíveis com malignidade. Os nódulos benignos geralmente são acompanhados clinicamente e, são encaminhados para procedimento cirúrgico quando são volumosos, apresentam crescimento, desconforto cervical ou problemas estéticos aos pacientes. Essa alta prevalência de nódulos malignos em nosso estudo é semelhante aos resultados de outros autores que também analisaram pacientes submetidos à tireoidectomia (Kim ES et al., 2010; Kim KW et al., 2011). Entre os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, a maioria apresentou carcinoma papilífero (90,6%) e tivemos apenas 9,4% de carcinoma folicular, resultados semelhantes ao encontrado por outros autores que também encontraram menor incidência de carcinoma folicular, graças a mudanças dos critérios diagnósticos e aumento da incidência do carcinoma papilífero (Grebe e Hay, 1995; Jin et al., 2010; Kim KW et al., Rio et al., 2011). Isto provavelmente se deve à suplementação dietética de iodo e menor incidência de deficiência de iodo na população.

5.1 Características clínicas

Quando avaliamos as características clínicas dos pacientes, sexo e idade não tiveram relação com maior chance de malignidade. A média e mediana de idade da população estudada foi semelhante a dos pacientes estudados por Boalert e cols. (Boalert et al., 2006), Jin e cols. (Jin et al., 2010) e Rio e cols. (Rio et al., 2011). Nossos resultados estão de acordo com os estudos de Sahin e cols. (Sahin et al., 2006), Castro e cols. (Castro et al., 2011), Frates e cols. (Frates et al., 2006), Dutta e cols. (Dutta et al., 2011) e Polyzos e cols. (Polyzos et al., 2008) mas diferem dos estudos de Kim ES e cols. (Kim ES et al., 2010), Haymart e cols. (Haymart et al., 2008) e Jin e cols. (Jin et al., 2010) que mostraram que os pacientes com câncer eram mais jovens quando comparados aos pacientes com nódulos benignos. Nossos achados também diferem do estudo de Maia e cols. (Maia et al., 2011) que mostrou maior chance de malignidade nos pacientes com idade superior a 39 anos e do estudo de Rio e cols. (Rio et al., 2011) que demonstrou relação inversa entre idade e carcinoma de tireoide e do estudo de Boalert e cols. (Boalert et al., 2006) que mostrou maior chance de malignidade nos extremos de idade.

Embora os nódulos sejam mais frequentes no sexo feminino e alguns trabalhos mostrarem maior chance de câncer nos nódulos diagnosticados no sexo masculino, quando comparado ao sexo feminino (Frates et al., 2006; Boalert et al., 2006; Haymart et al., Polyzos et al., 2008; Lansford et al., 2006; Kim KW et al., Rio et al., 2011), em nosso estudo, o sexo masculino não representou maior risco de malignidade, o que esteve de acordo com os resultados de vários outros autores (Jin et al., Kim ES et al., 2010; Castro et al., Dutta et al., Maia et al., 2011; Sahin et al., 2006, 2008).

5.2 Características laboratoriais

Em nosso estudo, não foi encontrada associação entre os valores de TSH e risco de malignidade e nem foi observado valores mais elevados de TSH em estágios mais avançados da doença, conforme encontrado nos estudos de Haymart e cols. (Haymart et al., 2008), Fiore e cols. (Fiore et al., 2009) e Kim SS e cols. (Kim SS et al., 2011). Os estudos brasileiros de Maia e cols. (Maia et al., 2011) e Rio e cols. (Rio et al., 2011) também não encontraram associação entre valores de TSH e malignidade. Castro e cols. (Castro et al., 2011) e Kim KW e cols. (Kim KW et al., 2011) também não observaram que o TSH seja fator de risco para malignidade. Jonklass e cols. (Jonklass et al., 2008), em um estudo retrospectivo, mostrou que, apesar de a mediana de TSH ser maior no grupo de pacientes com carcinoma quando comparado a pacientes portadores de nódulos benignos, este achado possui baixa sensibilidade (77%) e baixa especificidade (73%), não permitindo discriminar pacientes com nódulos benignos de malignos.

Também não verificamos diferença na prevalência de malignidade entre os pacientes eutireoideos, hipotireoideos e hipertireoideos, diferente dos resultados de outros autores que mostraram aumento do risco de malignidade com o aumento do TSH, mesmo dentro dos limites de normalidade (Boalert et al., 2006; Haymart et al., Polyzos et al., 2008, Fiore et al., 2009). Os nossos resultados também diferem dos encontrados por Jonklass e cols. (Jonklass et al., 2008), Jin e cols. (Jin et al., 2010) e Zafon e cols. (Zafon et al., 2012) que observaram maior valor sérico de TSH nos pacientes com nódulos malignos quando comparados aos portadores de nódulos benignos. Esses resultados discordantes podem ser devidos à complexidade da regulação das células foliculares e por existirem outros fatores envolvidos no controle de diferentes funções e crescimento celular, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF1) (Goretzki et al., 2000). A via de sinalização dependente de TSH é apenas um *link* em uma complexa rede de interações de sinais que regulam o crescimento tireoidiano (Derwahl et al., 1999; García, Santisteban, 2007). Evidências

indicam que vias IGF1 dependentes e TSH independentes podem ter maior importância para a regulação de crescimento da tireoide. Isto pode ser exemplificado por condições como a acromegalia. Pacientes com essa doença podem não apresentar aumento de TSH, porém, há maior concentração de IGF-1 intratireoidiano, o que parece contribuir para o desenvolvimento de bócio (Derwahl et al., 1999). Gärtner e cols. demonstraram que o TSH possui um efeito indireto no crescimento dos tireócitos e que esse crescimento decorre da produção de IGF1. Esses autores mostraram que o efeito estimulatório do TSH sobre as células foliculares de porcos foi abolida com a adição de anticorpos anti-IGF 1 (Gartner et al., 1997). Apesar do TSH ser um dos muitos fatores envolvidos no crescimento patológico da tireoide, tumores podem surgir, mesmo na ausência do estímulo do TSH (Derwahl et al., 1999). O fator de crescimento hepatocítico (HGF) e o fator de crescimento epidermal (EGF) apresentam maior expressão nos tecidos de carcinomas de tireoide mais agressivos (Goretzki et al., 2000). O TSH, EGF, IGF e TGF-alfa promovem crescimento das células do tecido tireoidiano normal e de tumores benignos e malignos. No entanto, este crescimento é impedido pelo aumento da produção de TGF beta que, por sua vez, limita a proliferação celular e promove a apoptose. Por outro lado, quando há redução da sensibilidade ao efeito inibitório do TGF beta, as células tumorais apresentam crescimento acelerado (Goretzki et al., 2000). Tanto as células de tecido tireoidiano normal quanto do tecido tireoidiano maligno expressam receptores de IGF-1, mas as células de carcinoma de tireoide apresentam maior expressão de IGF1 no tecido maligno quando comparado ao tecido normal. Acredita-se num papel autócrino do IGF1 que possa estar relacionado à iniciação e progressão do carcinoma de tireoide (Tita et al., 2005).

Não encontramos relação entre a presença de anticorpos anti tireoidianos e maior chance de malignidade, semelhante aos achados de outros estudos (Fiore et al., 2009; Anil et al., 2010). Em nosso estudo, a prevalência de pelo menos um dos anticorpos nos pacientes com nódulo maligno foi de 22,5%, o que está de acordo com os relatos da literatura que

demonstram a positividade destes anticorpos em 20% dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide (Spencer, 2011). Embora esses anticorpos sejam indicativos de autoimunidade, a maioria dos trabalhos mostra associação do anticorpo anti-TG com o risco de malignidade (Azizi, Malchoff. 2010; Kim ES et al., 2010). Esse anticorpo está presente em 10 a 20% dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide (Spencer, 2011; Hjiyiannakis et al., 1999), o que está de acordo com os nossos resultados, que mostraram positividade deste anticorpo em 17% dos carcinomas. A associação entre presença de Ac anti-TG e malignidade pode ser decorrente da presença de tireoidite autoimune ou pode ser devido a um processo inflamatório consequente à modificação estrutural da tireoglobulina, em decorrência do processo neoplásico (Fiore et al., 2011). Fiore e cols. (Fiore et al., 2011) mostraram uma discreta associação entre a presença de Ac anti TG, mas não entre a presença de Ac anti-TPO, com o carcinoma papilífero de tireoide. Este autor sugere que, em alguns pacientes com esta neoplasia, o Ac anti-TG pode ser muito mais decorrente de uma reação imune contra a tireoglobulina modificada, do que a expressão de uma possível tireoidite autoimune. Em nosso estudo, não identificamos associação entre o Ac anti-TPO (presente em 13,2% dos pacientes com carcinoma) e malignidade. Castro e cols. (Castro et al., 2011), Boalert e cols. (Boalert et al., 2006), Kim ES e cols. (Kim ES et al., 2010) e Azizi e cols. (Azizi et al., 2010) também não encontraram esta associação.

É controverso se o risco de malignidade é maior em pacientes com doença autoimune da tireoide. Isto decorre, em parte, pelo fato de os estudos considerarem autoimunidade por meio de diferentes critérios que variam desde a presença de anticorpos, associados ou não à presença de TSH sérico elevado, hipocogenicidade da glândula tireoide ao exame ultrassonográfico ou ainda por meio da comprovação de infiltrado linfocítico ao exame anatomopatológico (Rago et al., 2007). Alguns autores sugerem uma associação entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero de tireoide visto que, mutações do RET/PTC presentes no carcinoma papilífero, também são observadas, com frequência, em pacientes com tireoidite de

Hashimoto sem evidencia de carcinoma ao exame histopatológico. (Nikiforova et al., 2002). O *guideline* da Associação Americana de Tireoide para pacientes com nódulos tireoidianos e carcinoma diferenciado de tireoide sugere punção dos nódulos de pacientes com TSH elevado devido ao maior risco de malignidade em pacientes portadores de tireoidite Hashimoto (Cooper et al., 2009; Replinger et al., 2008). No entanto, não há consenso se a associação de carcinoma diferenciado de tireoide e tireoidite autoimune possa ser uma mera coincidência ou se isso poderia indicar um efeito de causa e consequência.

5.3 Características ultrassonográficas

Em nossa casuística, quando analisamos todos os nódulos, verificamos que os nódulos benignos eram maiores que os nódulos malignos. Porém, isso pode ser devido a um viés de seleção, uma vez que a maioria dos nódulos benignos não são operados e são encaminhados para cirurgia os nódulos que apresentam crescimento, desconforto e sintomas locais, geralmente decorrentes do volume aumentado da glândula. Maia e cols. (Maia et al., 2011) também encontraram maior mediana de diâmetro nos nódulos benignos. No entanto, em sua casuística, os nódulos com diâmetro superior a 2 cm apresentaram maior risco de malignidade. Outros estudos que avaliaram pacientes com nódulos tireoidianos em que a maioria deles foi submetido à tireoidectomia, também demonstraram que os nódulos malignos tiveram mediana de tamanho menor que os nódulos benignos (Kim ES et al., 2010; Castro et al., 2011). Por outro lado, quando avaliamos apenas os nódulos com citologia indeterminada, não encontramos diferença de tamanho entre os nódulos benignos e malignos. Esses pacientes não foram encaminhados para cirurgia por sintomas locais e sim por apresentarem diagnóstico citológico indeterminado. Os trabalhos de Dutta e Sahin que estudaram pacientes com citologia indeterminada submetidos à

tireoidectomia, também não demonstraram aumento na prevalência de malignidade nos nódulos maiores (Sahin et al., 2006; Dutta et al., 2011).

Nossos resultados, assim como de outros autores, não mostraram maior ou menor risco de malignidade em pacientes portadores de nódulos únicos quando comparados àqueles com múltiplos nódulos (Frates et al., 2006; Haymart et al., Morris et al., 2008; Rio et al., Maia et al., 2011). Por outro lado, Castro e cols. (Castro et al., 2011) encontraram maior prevalência de carcinoma nos pacientes com múltiplos nódulos enquanto que Boalert e cols. (Boalert et al., 2006) encontraram maior chance de malignidade quando o nódulo era solitário. Nossos achados, juntamente com os da maioria dos trabalhos favorecem as recomendações dos *guidelines* da ATA e da LATS no manejo de pacientes com nódulos tireoidianos que recomendam, em tireoides multinodulares, que a seleção dos nódulos para a PAAF se baseie nas características ultrassonográficas e não no tamanho dos nódulos (Cooper et al., 2009, Pitoia et al., 2009). O estudo prospectivo e observacional de Capelli e cols. (Capelli et al., 2006) comparou resultados de US e PAAF de 349 pacientes com o resultado histopatológico; nesse estudo, quando a PAAF foi realizada apenas nos nódulos maiores ou iguais a 1 cm de diâmetro, houve uma perda do diagnóstico de 20% de carcinomas. Quando a PAAF foi realizada, baseada nos critérios ultrassonográficos que sugeriam malignidade, esta porcentagem caiu para 2%. Este estudo, semelhante aos nossos achados, demonstram que, mais importante que o tamanho do nódulo, são as suas características ultrassonográficas.

Em nossa casuística, a hipoecogenicidade esteve associada a nódulos malignos e, quando esta característica esteve presente, o risco de malignidade aumentou em 3,96 vezes. Essa associação também foi observada por outros autores que relataram um aumento do risco de malignidade que variou entre 2,6 a 6,8 vezes (Maia et al., 2011; Frates et al., 2006; Morris et al., 2008; Rio et al., 2011; Kwak et al., 2011). Moon e cols. (Moon et al., 2011) também mostraram que a hipoecogenicidade foi altamente específica para malignidade, com especificidade de 92-94%. A

explicação para esses resultados se deve ao fato de que a hipoecogenicidade indica que o nódulo apresenta maior celularidade e menor quantidade de coloide e essa característica é encontrada na grande maioria dos nódulos neoplásicos, principalmente nos carcinomas de tireoide. Apenas as raras variantes macrofoliculares do carcinoma papilífero apresentam nódulos hiperecogênicos, que indicam maior quantidade de coloide, portanto mais sugestivas de benignidade à ultrassonografia (Su Kyoung et al., 2007).

Bordas ou margens irregulares também foram associadas à malignidade em nossa casuística quando avaliamos todos os nódulos. Esses resultados também foram encontrados nos estudos de Rio (Rio et al., 2011) e Maia (Maia et al., 2011) mas não no estudo de Frates (Frates et al., 2006). O consenso coreano para nódulos tireoidianos cita que margens mal definidas são achados inespecíficos, podendo ser observadas, tanto em nódulos malignos como benignos, porém, a presença de margens espiculadas, é altamente sugestiva de malignidade, com especificidade de 92% e valor preditivo positivo de 81% (Moon et al., 2011). Kwak e cols. (Kwak et al.) observaram em seu estudo que bordas mal definidas aumentam o risco de malignidade do nódulo em 1,6 a 5,9 vezes. Quanto à presença de halo hipoecoico periférico, embora essa característica tenha sido associada a nódulos benignos (Rio et al., 2011; Moon et al., 2011), verificamos que esta característica não diferenciou nódulos benignos de malignos. Este mesmo resultado foi encontrado por Frates et al. (Frates et al., 2006).

As microcalcificações que correspondem aos corpos psamomatosos, encontrados, frequentemente, no carcinoma papilífero (Moon et al., 2011), estiveram significativamente associadas a nódulos malignos e a sua presença aumentou o risco de malignidade dos nódulos em 10,98 vezes. Somente 7% dos nódulos benignos apresentaram essa característica. Esta associação também foi encontrada após a realização da regressão logística. A presença de microcalcificações também foi associada à malignidade nos estudos de Rio (Rio et al., 2011), que verificou aumento de 8,2 vezes no

risco de malignidade quando esta característica esteve presente e também foi observada no estudo de Morris (Morris et al., 2008), Maia (Maia et al., 2011), Capelli (Capelli et al., 2006) e Frates (Frates et al., 2006) e Kwak e cols (Kwak et al.2011). No entanto, quando avaliamos somente os nódulos com citologia indeterminada, a presença de microcalcificações não esteve associada à malignidade, possivelmente devido ao fato de que a presença de microcalcificações foi observada em apenas um pequeno número (13 de 94) desses nódulos.

Ao classificarmos os nódulos, de acordo com as características ultrassonográficas, verificamos que os nódulos benignos (grau I e II), em sua maioria também tiveram diagnóstico histopatológico benigno e os nódulos suspeitos (grau IV) tiveram diagnóstico histopatológico maligno. Esta classificação apresentou uma boa sensibilidade e alta especificidade para diferenciar os nódulos tireoidianos. Estes achados foram verificados em todos os nódulos assim como na subpopulação de nódulos com citologia indeterminada. O estudo de Kwak e cols. O estudo de Kwak e cols. (Kwak et al., 2011) também avaliou as características ultrassonográficas dos nódulos tireoidianos e mostrou que a taxa de malignidade dos nódulos tireoidianos que não apresentavam características malignas foi de apenas 6,2%. Em nosso estudo, encontramos uma baixa porcentagem de falsos negativos na classificação ultrassonográfica utilizada, que foi de apenas 3,8% nos indivíduos com citologia indeterminada, valor semelhante ao da citologia, cuja taxa da falsos negativos é de até 3% (Cibas e Ali, 2009). Além disso, não houve nenhum falso positivo nos nódulos com características ultrassonográficas suspeitas para malignidade (grau IV), semelhante à taxa de falso positivo na citologia que varia de 0 a 3% (Cibas e Ali, 2009). Portanto, esse método se mostrou muito eficiente para identificar os nódulos benignos e os nódulos suspeitos para malignidade, confirmando a sua utilidade na seleção de nódulos para a PAAF. Horvarth e cols também realizaram um estudo prospectivo utilizando a classificação *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TIRADS) que classifica os nódulos em 6 categorias: TIRADS 1: sem nódulos, TIRADS 2: nódulo benigno, TIRADS 3:

provavelmente benigno, TIRADS 4: indeterminado, TIRADS 5: provavelmente maligno e TIRADS 6: maligno (confirmado pela citologia) (Horvarth et al., 2009). Esses autores observaram que, entre os nódulos provavelmente benignos à ultrassonografia, menos de 5% deles eram malignos e entre os nódulos provavelmente malignos, 80% eram malignos. O resultado desses autores foi semelhante ao encontrado em nosso estudo que também teve uma taxa de 5% de falsos negativos para todos os nódulos e de 3,8% para os nódulos com citologia indeterminada.

Ao analisarmos todos os nódulos, verificamos que os que apresentavam hipoecogenicidade, bordas irregulares, microcalcificações, classificação ultrassonográfica suspeita e índice combinado suspeito, apresentaram maior chance de malignidade pela análise univariada. Após regressão logística verificamos que a hipoecogenicidade e presença de microcalcificações foram fatores de risco para malignidade. No entanto, ao avaliarmos apenas os nódulos com citologia indeterminada, verificamos que nenhuma característica ultrassonográfica isolada foi preditora de benignidade ou malignidade. No entanto, a classificação ultrassonográfica, que avalia um conjunto de características sugestivas de benignidade ou malignidade, apresentou um alto valor preditivo positivo e negativo para malignidade.

5.4 Características citológicas

Em nosso estudo, a citologia benigna foi encontrada em pequeno número de nódulos, a citologia suspeita foi encontrada em menor número, sendo a citologia indeterminada a mais frequente indicação de cirurgia, seguida pela citologia maligna. Isso pode ser explicado por termos selecionados para estudo somente os pacientes encaminhados para cirurgia. A grande maioria dos pacientes que apresentaram citologia benigna não foram operados e são mantidos em seguimento clínico.

Como a classificação citológica utilizada neste trabalho foi a que se utilizava antes da introdução da classificação de Bethesda, ao reclassificarmos os nossos resultados citológicos, de acordo com o Sistema de Bethesda, consideramos nossa citologia benigna como Classe II de Bethesda; a citologia indeterminada como Classe III ou IV de Bethesda; a citologia suspeita como Classe V de Bethesda e a citologia maligna como Classe VI de Bethesda. Verificamos então que a prevalência de malignidade encontrada em nosso estudo está de acordo com o proposto pelo Sistema de Bethesda (Cybas; Ali, 2009). Este sistema propõe que, na citologia Classe II (benigna), o risco de malignidade se encontre na faixa de 0 a 3% e, em nosso estudo, tivemos 2,7% de carcinomas nesse grupo de pacientes, resultado compatível com o da literatura. Para Classe III de Bethesda espera-se malignidade de 5-10% na Classe III e na Classe IV entre 15 a 30%. Ao avaliarmos os nódulos com citologia indeterminada, que correspondem à Classe III e IV de Bethesda, encontramos malignidade em 29% dos casos, resultado que está dentro do sugerido para a classificação de Bethesda IV. Para nódulos classificados como Bethesda V, o risco de malignidade é de 60-75% o que foi compatível com o encontrado em nosso grupo de citologia suspeita para malignidade, que foi de 73% dos casos. A presença de malignidade nos nódulos classificados como Bethesda VI é superior a 95% e, em nosso estudo, foi de 100% dos casos. Tivemos, em nosso estudo, apenas 2 casos de falso negativo (1,1%), número menor que o encontrado por Rio (Rio et al., 2011) que foi de 3,12% e semelhante ao estudo de Boalert (Boalert et al., 2006) que foi de 1%. Em nossa casuística, não tivemos nenhum falso positivo, diferente de Rio (Rio et al., 2011) que observou 5% de falsos positivos em sua casuística e de Boalert (Boalert et al., 2006) que chegou a 14% dos casos.

A PAAF ainda é o método com maior acurácia e com melhor custo benefício para avaliar nódulos tireoidianos, com sensibilidade de até 94% e especificidade de 98,5% para diagnóstico de malignidade (Yang et al., 2007). No estudo de Fiore (Fiore et al., 2009), a citologia teve sensibilidade de 98,1% e especificidade de 99,6% quando considerados somente os

resultados de citologia benigna versus citologia maligna. Outros estudos mostraram sensibilidade variando de 82 a 95%, especificidade entre 83 e 97%, valor preditivo positivo entre 62 e 95% e valor preditivo negativo entre 80,7 e 97% (Boalert et al., 2006; Polyzos et al., 2008; Maia et al., Rios et al., 2011). No entanto, a citologia indeterminada foi excluída deste cálculo, pois foram considerados apenas os casos que tiveram diagnóstico citológico benigno e maligno. Portanto, a citologia indeterminada é o grande dilema do método uma vez que, na maioria dos casos, o resultado anatomopatológico é benigno, mas não é possível excluir malignidade com segurança, sem a realização da cirurgia. Sendo assim, outras ferramentas são necessárias para identificar, nessa população, aqueles que apresentam maior risco de malignidade e se beneficiam com o tratamento cirúrgico, daqueles que apresentam menor risco de malignidade e poderiam ser acompanhados clinicamente.

5.5 Classificação ultrassonográfica e citológica combinada

A combinação das características ultrassonográficas ao exame citológico levou a um pequeno aumento de casos falso negativos que era de 2 casos pela citologia para 3 casos, na classificação combinada. Por outro lado, diminuiu consideravelmente o número de casos indeterminados que era de 144 na citologia para 97 casos na classificação combinada. O maior benefício foi o aumento do número de casos diagnosticados como benignos de 74 para 121 e o aumento do número de casos malignos de 107 para 119 casos, reduzindo o número de nódulos considerados suspeitos. Morris (Morris et al., 2008) também relatou que a combinação de características ultrassonográficas e citológicas foi mais eficaz e acurada para prever malignidade. Koike (Koike et al., 2001), em um estudo retrospectivo, notou que a combinação dos achados ultrassonográficos e citológicos apresentou maior sensibilidade e especificidade que a análise isolada dos dois métodos. Camargo (Camargo et al., 2007), em estudo retrospectivo, que avaliou a

combinação de dados citológicos e ultrassonográficos de nódulos de pacientes submetidos à tireoidectomia, por meio desse índice combinado, encontrou sensibilidade de 94% e especificidade de 77% para este método proposto.

5.6 Exame anatomopatológico

O carcinoma papilífero apresentou multifocalidade em 51% dos casos e metástases linfonodais em 25,4%. Dos 101 pacientes em que houve retirada de linfonodos, 54 (53,5%) tinham metástases linfonodais ao exame anatomopatológico. Isso se deveu ao fato de que parte dos pacientes portadores de nódulos malignos foi submetida a esvaziamento eletivo do compartimento central. A literatura mostra que metástases linfonodais estão presentes em 20-90% dos pacientes com carcinoma papilífero ao diagnóstico, incidência bem maior que outros tipos histológicos. Essa variação deve ao fato que, em alguns Serviços, todos os pacientes portadores de carcinoma papilífero são submetidos a um esvaziamento eletivo (profilático) do compartimento central, o que aumenta o diagnóstico de micrometástases linfonodais. Alguns autores afirmam que a presença de linfonodos metastáticos é importante preditor de recorrência do tumor, mas não altera a sobrevida (Sciuto et al., 2009; Sobrinho-Simões, 2010).

Com a finalidade de verificar a possível associação entre tireoidite autoimune com malignidade, identificamos 50 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de tireoidite, porém, não encontramos relação entre esse achado e malignidade. Verificamos que a maioria das tireoidites no grupo maligno era do tipo linfocítica enquanto que no grupo benigno a maioria das tireoidites era autoimune. É sabido que, aproximadamente, um terço dos carcinomas papilíferos apresenta infiltrado linfocitário que é mais pronunciado na periferia do tumor ou no interior do eixo conjuntivo da papila (Rosai et al., 1992). Esse infiltrado, na maioria das vezes, representa uma reação do hospedeiro ao tumor. Cunha (Cunha et al., 2011) e Rasmussen

(Rasmussen et al., 2010) verificaram que a presença de tireoidite linfocítica é três vezes mais frequente nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide do que nos pacientes com doenças tireoidianas benignas, sendo esta associação duas vezes maior para os pacientes com carcinoma papilífero que os portadores de carcinoma folicular. Esta associação pode ter uma relação de causa ou consequência, visto que as células cancerígenas secretam citocinas que recrutam leucócitos até o tumor. Por outro lado, os leucócitos presentes na tireoidite secretam radicais livres e outras substâncias que poderiam induzir danos ao DNA e gerar mutações celulares e surgimento de células neoplásicas (Guarino et al., 2010). No entanto, os nossos estudos e os da literatura, que avaliaram pacientes submetidos à tireoidectomia, são incapazes de estabelecer a sequência de tempo entre a tireoidite e o carcinoma. Além disso, há um viés de seleção, visto que a maioria dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto não são encaminhados para cirurgia (Spencer et al., 2011).

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1) A análise das características clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico dos nódulos mostrou que:

- As características clínicas como sexo e idade, dados laboratoriais como valores séricos de TSH, T4livre e a presença de anticorpos antitireoidianos não foram fatores de risco para malignidade;
- A presença de hipocogenicidade e microcalcificações representaram fatores de risco para malignidade quando avaliamos todos os nódulos submetidos à cirurgia.
- A classificação ultrassonográfica mostrou um alto valor preditivo negativo para malignidade;
- A combinação das características ultrassonográficas ao exame citológico auxiliou na diferenciação dos nódulos benignos dos malignos.

2) Em relação aos nódulos malignos, os valores de TSH não estiveram associados a um estagio mais avançado do tumor ou maior chance de recorrência da doença.

3) Ao avaliarmos os nódulos com citologia indeterminada, a classificação ultrassonográfica auxiliou na identificação dos nódulos benignos e malignos, com potencial para redução do número de cirurgias para nódulos benignos.

ANEXO A – Análise de Correspondência Múltipla (ACM)

1. Análise de Correspondência Múltipla (ACM)

A ACM é uma técnica multivariada de descrição de dados para variáveis de natureza qualitativa. É utilizada para se analisar tabelas de duplas ou múltiplas entradas contendo algumas medidas de correspondência entre linhas e colunas. Ela fornece um subespaço de dimensão reduzida, similar ao produzido pela *Análise Fatorial*, no qual se obtém uma combinação de diversas junções de múltiplos dados em um único relacionamento ou conjunto de ações. Por meio da ACM pode-se construir mapas perceptuais de objetos ou indivíduos em um conjunto de atributos não-métricos (Hair *et al.*, 2006).

1.1. Análise de Classificação (AC)

Análise de Classificação, também conhecida como "*Cluster Analysis*", refere-se a um conjunto de técnicas utilizadas na identificação de padrões de comportamento com vistas a formar grupos homogêneos (similares) de objetos ou indivíduos. O princípio da análise consiste em considerar cada objeto (indivíduo) como um ponto no espaço euclidiano multidimensional, os quais são agrupados em classes (*Clusters*) homogêneas (similares) de comportamento, em função da p características (variáveis) comuns e observadas para cada um dos objetos (indivíduos).

A identificação do comportamento dos indivíduos (objetos) é realizada por meio de medidas (métricas) de semelhanças ou dessemelhanças, entre as p características consideradas, obtendo-se como resultado final o gráfico de esquemas hierárquicos denominado *Dendograma*.

Com a Análise de Correspondência Múltipla (ACM) e a Análise de Classificação (AC) estudou-se a interdependência entre oito variáveis que

caracterizam os nódulos benignos ou malignos associadas aos fatores de risco para do câncer de tireoide (Tabela 18).

Tabela 18 - Variáveis com os respectivos códigos utilizados na Análise de Correspondência e Análise de Classificação

Variáveis	Categorias	Ordem da Categoria	Códigos
Tamanho do Nódulo	1- < 1 cm	1	t ₁
	2- entre 1 e 2 cm	2	t ₂
	3- entre 2,1 e 4 cm	3	t ₃
	4- acima de 4 cm	4	t ₄
Caso (variável suplementar)	1- Maligno	5	c ₁
	2- Benigno	6	c ₂
Ecogênia	1-Hipoecogênico	7	e ₁
	2-Isoecogênico	8	e ₂
	3-Hiperecogênico	9	e ₃
Bordos	1- Regular	10	b ₁
	2- Irregular	11	b ₂
Halo	1- sem Halo	12	h ₁
	2- com Halo	13	h ₂
Microcalcificação	1- sem microcalcificação	14	m ₁
	2- com Microcalcificação	15	m ₂
Grau ao Ultrassom	1-benigno	16	u ₁
	2-indeterminado	17	u ₂
	3-suspeito	18	u ₃
Citologia	1- benigno	19	c1
	2- indeterminado	20	c2
	3 -suspeito	21	c3
	4- maligno	22	c6
Índice (us +citologia)	1-benigno	23	ib
	2-duvidoso	24	id
	3-suspeito	25	is
	4-maligno	26	im

Foram consideradas as características Citológicas e ao Ultrassom de 392 nódulos (linhas) e oito variáveis (colunas).

Por uma questão prática de interpretação, costumam-se reter os resultados das primeiras dimensões geradas pela ACM. O desejável é que com poucas dimensões possa se explicar o máximo possível da variabilidade (inércia) do conjunto de dados. Com a aplicação da ACM retemos as coordenadas colunas de duas dimensões (Dimensão 1 e Dimensão 2) e suas respectivas porções de contribuições para a inércia total (Tabela 19).

As Dimensões 1 e 2 explicam juntas 37,35% da variabilidade total dos dados. Para realizar o agrupamento utilizou-se método hierárquico aglomerativo "*Complete Linkage*" com distância "1-Pearson r" e como *input* as coordenadas colunas obtidas para as duas primeiras dimensões. Com o auxílio do Dendrograma resultante (Figura 13), identificou-se no Mapa Perceptual os grupos de variáveis relacionadas entre si.

Tabela 19 - Coordenadas para as dimensões 1 e 2 e suas respectivas porções de contribuições para a inércia total.

Categorias	Linha	Dimensão 1	Inércia para Dimensão 1	Dimensão 2	Inércia para Dimensão 2
t ₁	1	-0,31149	0,002022	0,68723	0,015899
t ₂	2	-0,47125	0,016657	-0,15258	0,002821
t ₃	3	0,09328	0,000852	0,19337	0,005917
t ₄	4	0,42421	0,013872	-0,28292	0,009971
e ₁	5	-0,42437	0,031893	-0,32094	0,029475
e ₂	6	0,79465	0,051311	0,54421	0,038884
e ₃	7	0,84669	0,008962	1,00930	0,020577
b ₁	8	0,37819	0,028012	-0,05809	0,001068
b ₂	9	-0,98749	0,073141	0,15168	0,002788
h ₁	10	-0,11983	0,002782	-0,08800	0,002424
h ₂	11	0,30119	0,006993	0,22118	0,006093
m ₁	12	0,38184	0,030985	-0,12322	0,005214
m ₂	13	-1,39099	0,112876	0,44888	0,018994
u ₁	14	1,07542	0,069878	1,13635	0,126068
u ₃	15	0,05838	0,000568	-0,60376	0,098175
u ₄	16	-1,70749	0,127564	0,73079	0,037756
c ₁	17	0,85870	0,036871	0,81013	0,053028
c ₂	18	0,49021	0,028538	-0,25344	0,012326
c ₃	19	-0,38536	0,006498	-1,19195	0,100443
c ₆	20	-1,44493	0,121799	0,71550	0,048257
l _b	21	0,95182	0,079278	0,85313	0,102912
l _m	22	0,24837	0,004884	-0,80706	0,083325
l _i	23	-0,10347	0,000379	-1,52708	0,133462
l _s	24	-1,44411	0,143385	0,63021	0,044123

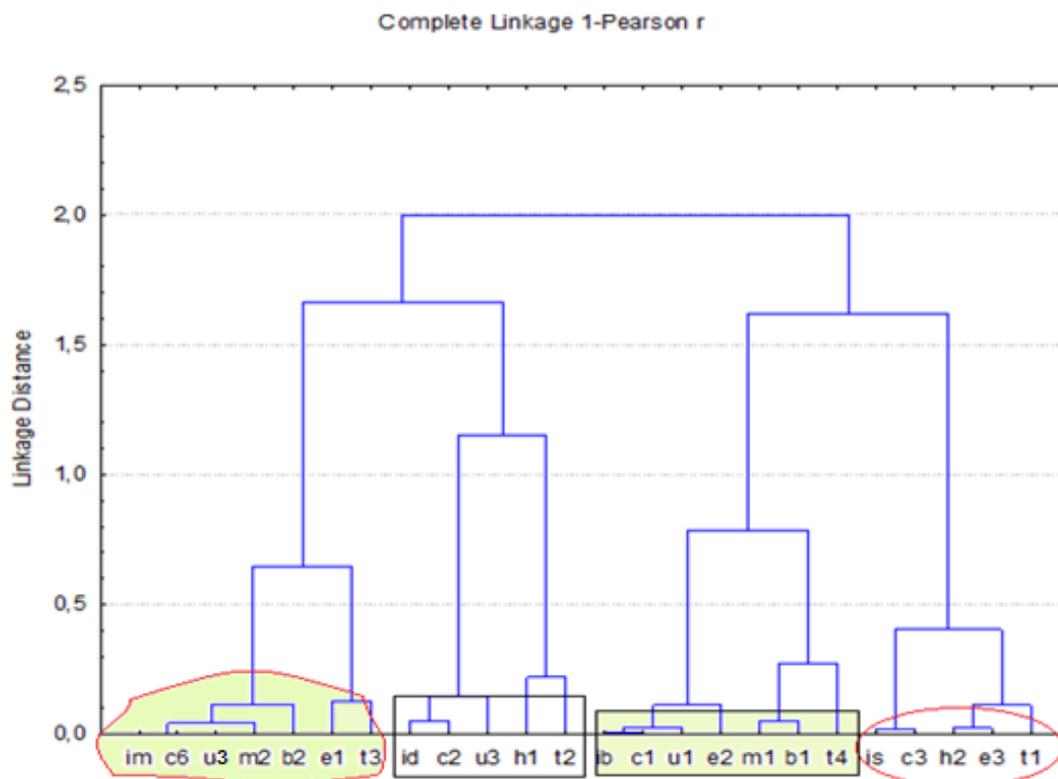


Figura 13 - Dendrograma gerado pelo método hierárquico aglomerativo "Complete Linkage" com distância "1-Pearson r". *Input* as coordenadas colunas obtidas para as duas primeiras dimensões

Na Figura 14, apresenta-se o Mapa Perceptual para as duas primeiras dimensões retidas. A Dimensão 1, em suas coordenadas positivas reúne as variáveis que caracterizam os nódulos benignos. Do lado esquerdo (coordenadas negativas) encontram-se as características dos nódulos malignos. Neste sentido, esta coordenada principal pode ser interpretada como a dimensão que resume as características dos nódulos que apresentam "Diagnóstico certo". Ou seja, temos dois grupos de variáveis: aquelas que caracterizam os nódulos benignos e o grupo de variáveis que caracterizam os nódulos malignos.

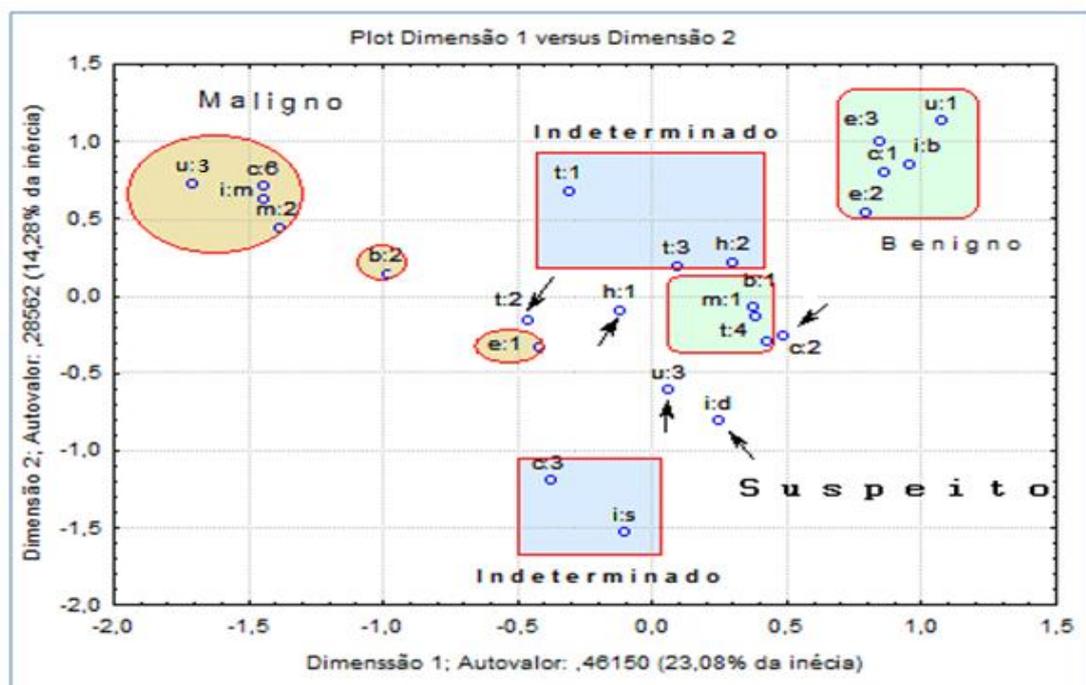


Figura 14 - Mapa Perceptual para as duas primeiras dimensões retidas.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Montovani A. Pathways connecting inflammation and câncer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18(1):3-10.
2. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid.* 2010;20(6):601-5.
3. Azizi G, Malchoff CD. Assured autoimmune thyroid disease is a risk factor for thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2010;14:1-21.
4. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, Vigneri R, Filetti S. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol.* 1989;121(2):197-202.
5. Bergenfelz A, Jansson S, Kristo Jefferson A, Martensson H, Reihner E, Wallin, Lausen I. Complications to thyroid surgery: results as reported in database from a multicenter audit comprising 3660 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(5):667-73.
6. Biondi B, Filetti S, Shkynberger M. Thyroid hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1(1):32-40.
7. Boalert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295-301.
8. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: with nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):207-13.
9. Braga M, Ringel MD, Cooper D. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5148-51.
10. Brito AS, Coeli CM, Barbosa FS, Caetano R, Santos MO, Vaissman M. Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(7):1441-4.

11. Camargo RYA, Tomimori EK, Knobel M, Medeiros-Neto G. Pré-operative assessment of thyroid nodules: role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):411-8.
12. Camargo RYA, Tomimori EK. Tumores da tireoide. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. (Org.). *Clínica médica*. 1 ed. Barueri: Manole Ltda. 2009. p.206-29.
13. Cappeli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti B, Agosti E, Gandossi E, Agabiti Rosei E. The predictive value of US findings in the management of thyroid nodules. *QJM: Int J Medicine*. 2006;100(1):29-35.
14. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry RM, Gharib H, Caraballo PJ, Morris JC. Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid*. 2011;21(11):1191-8.
15. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
16. Cody RP, Smith JK. *Applied statistics and the SAS programming language*. 3rd ed. 1991. Elsevier Science Publishing Co. p.403.
17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloss RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, Bclver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.
18. Cunha LL, Ferreira RC, Marcelo MA, Vassallo J, Ward LS. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. *J Thyroid Res*. 2011:387062.
19. Davies I, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-70.
20. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clinical Endocrinol Metab*. 1999;84(3):829-34.
21. Dutta S, Thaha M, Smith DM. Do sonographic and cytological features predict malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(5):361-4.
22. Fiore E, Rago E, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Berti P, Grasso L, Elisei R, Pinchera A, Vitti P. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1251-60.

23. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):429-37.
24. Frates MC, Benson CB, Doubilet P, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3411-7.
25. García JC, Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):654-71.
26. Garcia-Mayor RV, Perez Mendez LF, Paramo C, Luna CR, Rego IA, Regal M, Sierra JM, Fluiters E. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 1997;(20):482-7.
27. Gartner R, Schopohl D, Shaefer S, Dugrillon A, Erdmann A, Toda S, et al. Regulation of the transforming growth factor b1 mRNA expression in porcine follicles in vitro by growth factors, iodine or delta iodolactone. *Thyroid*. 1997;7(4):633-40.
28. Geerschpacher M, Gobi C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid*. 2010;20(4):389-92.
29. Goretzki PE, Simon D, Dotzenrath C, Klaus-Martin S, Röher DH. Growth regulation of thyroid and thyroid tumors in humans. *World J Surg*. 2000;24(8):913-22.
30. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 1995;24(4):761-801.
31. Guarino V, Castellone MD, Svilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321(1):94-112.
32. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaime JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):809-14.
33. Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
34. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):339-60.

35. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol*. 1999;11:240-4.
36. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2^a ed. New York: Wiley, 2000.
37. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2610-5.
38. Horvarth E, Majilis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2009;90(5):1748-51.
39. JinJ, MR, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010;199(3):294-8.
40. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18(9):943-52.
41. Kim EK, Park CS, Chung WY, Chung WY, Oh KK DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine –needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):687-91.
42. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Known HS, Song KH, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid*. 2010;20(8):885-9.
43. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck*. 2011;33(5):691-5.
44. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Song SH, Kim IJ, Kim YK, Kang YH. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymphonode metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single center experience. *Endocrine*. 2011;39(3):259-65.
45. Koike E, Yamashita H, Noguchi Y, Marakami T, Onshima A, Maruta J, Kawamoto H, Yamashita H. Effect of combining ultrasonography and US guided fine needle aspiration biopsy findings for the diagnosis of thyroid nodules. *Eur J Surg*. 2001;167(9):656-61.

46. Kwak JY, Han KH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification on cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
47. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control*. 2006;13(2):89-98.
48. Lees W, Vahal SP, Watson LR, Russell RC. The role of US scanings in the diagnosis of thyroid swellings. *Br J Surg*. 1978;65(10):681-4.
49. Levine D, Berenson MI, Stephan D. *Estatística: teoria e aplicações usando Microsoft Excel em português*. 1^a ed. Rio de Janeiro: LCT, 2001.
50. Maia FR, Matos PS, Silva B, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, Zantut-Wittmann DE. Role of ultrasound, clinical and scintigraphyc parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head & Neck Oncol*. 2011;3(1):1-7.
51. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 2004;14(7)510-20.
52. Moon WJ, Baek JH, Lyung S, Kim DW, Kim EK, et al. Ultrasonography and the ultrasound based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2011;12(1):1-14.
53. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg*. 2008;32(7):1253-63.
54. Nikiforova MN, Caudil CM, Biddinger P, Nikiforov YE. Prevalence of RET/PTC rearrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2002;10(1):15-22.
55. Pitoia F, Ward L, Wohlk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, Camargo R, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(7):884-97.
56. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, Flaris N, Leontsini M, Kourtis A, Avramidis A. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(9):953-60.

57. Rago GD, Coscio CU, Scutari M, Basolo F, Latrofa P, Romani R, Berti P, Grasso L, Braverman LE, Pinchera A, Vitti P. Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):363-9.
58. Rasmussen F, Rasmussen AK. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):109-17.
59. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96278 unselected employees. *Thyroid*. 2004;14(11):926-32.
60. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150(1):49-52.
61. Rio AL, Biscolla RPM, Andreoni DM. Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos preditores de malignidade em nódulos tireoidianos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(1):29-37.
62. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Atlas of tumor pathology, fascicle 5: Tumors of the thyroid*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1992. p.79.
63. Sahin M, Gursoy A, Tutuncu NB, Guvener, DN. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):514-8.
64. Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohaili O, Husain M, Giorgadze T. Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal*. 2009;6:18.
65. Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL. Natural History and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol*. 2009;20(10):1728-35.
66. Sipos JA, Mazzaferri EL. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(15):2627-37.
67. Sobrinho-Simões M, Magalhães J, Soares P. Hot topics in papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(3):190S-3S.

68. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (Tg Ab) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrin Metab.* 2011;(12):1-13.
69. Stefan KG, Grebe MD. Thyroglobulin autoantibodies. Thyroid nodules, and new insights into some old questions. *Thyroid.* 2010;20(8):841-2.
70. Stokes ME, Davis CS, Koch G. *Categorical data analysis using the SAS System.* 2a ed. North Carolina: SAS Institute and Wiley. 2009.
71. Su-Kyoung J, So LJ, Bum SK, Yoen SL. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol.* 2007;8(3):192-7.
72. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, Ozgen AG. Power doppler US patterns of vascularity and spectral doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol.* 2007;62(3):245-51.
73. Tita P, Ambrozio MR, Scollo, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC, Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):161-7.
74. Tomimori EK, Camargo RYA, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. *Biochimie.* 1999;81(5):447-52.
75. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RYA. Avaliação ultrasonográfica dos nódulos tireoideos: comparação com exame citológico e histopatológico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(1):105-13.
76. Vander JB, Gaston EA, Dawbe TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69(3):537-40.
77. Vermiglio F, Presti VPL, Violi MA, Moleti M, Castagna MG, Finocchiaro MD, Mattina F, Mandolino M, Zimbaro G, Trimarchi F. Changes in both size and cytologic features of thyroid nodules after levothyroxine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):347-53.
78. Werk EE, Vernon BM, Gonzales JJ, Ungaro PC, Mc Coy RC. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med.* 1984;144(3):474-6
79. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002;94(9):2511-16.

80. Wichern W. *Applied multivariate statistical analysis*. Fifth Edition, Prentice-Hall, 2002
81. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid rational management. *World J Surg*. 2000;24(8):934-40.
82. Yang J, Schanadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111(5):306-15.
83. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellvi J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas, then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res*. 2012:530721.