

PEDRO HENRIQUE DE MARQUI MORAES

**Contribuição da elastografia por ondas de cisalhamento (2D
shear wave) na avaliação dos nódulos tireoidianos
indeterminados à citologia, comparando aos achados
histológicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina
Chammas



São Paulo
2022

PEDRO HENRIQUE DE MARQUI MORAES

**Contribuição da elastografia por ondas de cisalhamento (2D
shear wave) na avaliação dos nódulos tireoidianos
indeterminados à citologia, comparando aos achados
histológicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina
Chammas

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Pedro Henrique De Marqui
Contribuição da elastografia por ondas de
cisalhamento (2D shear wave) na avaliação dos nódulos
tireoidianos indeterminados à citologia, comparando
aos achados histológicos / Pedro Henrique De Marqui
Moraes. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientadora: Maria Cristina Chammas.

Descritores: 1.Glândula tireoide 2.Nódulo da
glândula tireoide 3.Carcinoma 4.Neoplasias da
glândula tireoide 5.Ultrassom 6.Elastografia
7.Histologia

USP/FM/DBD-370/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha mãe, Fátima, conselheira maior, devota e obcecada por trazer a harmonia entre os seus e espalhar boas energias aos que lhe rodeiam, com quem aprendi a ser ambicioso e humilde na mesma dose.

Ao meu pai, Ivo, que desde cedo me mostrou a importância inquestionável e irretirável do saber.

Ao meu tio, Eduardo Armellini, que, com seu exemplo e infindável paciência à minha falta de paciência, me revelou a importância do ensinar.

Ao meu irmão Pedro Ivo, por ser um compilador de calma, sensatez e sabedoria.

Ao meu irmão Pedro Luiz, que me mostra que a criatividade não tem limites e pode quebrar barreiras.

Ao meu amigo e irmão de vida, João Barelli, a pessoa mais inteligente que eu conheço (ele só não pode saber disso).

Ao meu parceiro de vida e melhor amigo, meu companheiro Bruno Freitas, por me apoiar e estar ao meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Cristina Chammas, minha orientadora, chefe, amiga e “mãe” nas horas vagas, cujo exemplo e dedicação supra-humana à profissão inspira todos a sua volta.

Ao Prof. Dr. Marcos Tavares, por todos os conselhos na qualificação e exemplos de conduta na vida, que tornaram essa tese mais robusta e meu dia a dia mais humano.

À Dra. Suemi Marui, pelas orientações e conselhos, pelo exemplo de dedicação à carreira que me inspiraram e certamente espero reproduzir.

Ao Dr. Marcelo Tatit, pelas sugestões propostas na qualificação, que certamente enriqueceram o conteúdo desse trabalho como um todo, culminando nesta tese à qual tanto me dediquei.

À Dra Daniela Chacon, pelo auxílio na revisão das lâminas da cito e histologia na patologia e pronto atendimentos às dúvidas em relação a análises dos casos, bem como à contribuição inestimável com o fornecimento de algumas imagens utilidades nessa tese.

Agradecimento Especial

À **General Eletric Health Care (GEHC) do Brasil**, pelo projeto de cooperação GEHC e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e Fundação Faculdade de Medicina (FFM), que financiou, em parte, esse estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta 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 Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão
de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Nódulos tireoidianos	2
1.1.1 Importância epidemiológica	2
1.1.2 Diagnóstico e predição de risco dos nódulos tireoidianos	3
1.1.3 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e limitações da classificação pelo sistema Bethesda	5
1.2 Elastografia	6
1.2.1 Princípios e técnicas da elastografia por ultrassom	7
1.2.2 Elastografia nos nódulos tireoidianos: evolução tecnológica, estudos e controvérsias	11
1.2.2.1 Elastografia da tireoide pelo método de compressão	11
1.2.2.2 Elastografia da tireoide pelo método de ondas de cisalhamento (<i>shear wave</i>)	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo principal	18
2.2 Objetivo secundário	18
3 MÉTODOS	19
3.1 Considerações éticas do estudo	20
3.2 Desenho do estudo	20
3.3 Tipo do estudo	20
3.4 Critérios de inclusão e exclusão	21
3.5 População do estudo	22
3.6 Local do estudo e aparelho utilizado	24
3.7 Métodos	26
3.7.1 Ultrassonografia modo B	26
3.7.2 Dúplex-Doppler colorido	26
3.7.3 Elastografia	27
3.7.3.1 Elastograma	27
3.7.3.2 Medidas de deformação	32
3.7.3.3 Razões de deformação	34
3.8 Avaliação da anatomia patológica	35
3.9 Análise estatística	35
3.9.1 Cálculo amostral	35
3.9.2 Análise univariada	35
3.9.3 Análise multivariada	36

4	RESULTADOS.....	37
4.1	Análise univariada	38
4.1.1	Ultrassom modo B.....	38
4.1.2	Ultrassonografia dúplex-Doppler colorido	40
4.1.3	Elastografia	40
4.2	Análise multivariada	44
5	DISCUSSÃO	47
5.1	Ultrassonografia modo B.....	49
5.2	Ultrassonografia dúplex-Doppler colorido.....	49
5.3	Elastografia	50
5.4	Limitações do estudo.....	54
6	CONCLUSÕES	55
7	REFERÊNCIAS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-SWE	- Elastografia 2D <i>shear wave</i>
ARFI	- <i>Acoustic radiation force impulse</i>
AUC	- <i>Area under the curve</i>
DP	- Desvio padrão
EP	- Erro padrão
EUS	- Elastografia por ultrassom
FOV	- <i>Field of view</i>
IC	- Intervalo de confiança
IR	- Índice de resistividade
PAAF	- Punção aspirativa por agulha fina
RC	- Razão de chances
RDM	- Relação de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana
RDT	- Relação de deformação entre o nódulo e o parênquima tireoidiano adjacente
ROC	- <i>Receiver operating characteristic</i>
ROI	- <i>Region of interest</i>
SE	- <i>Strain elastography</i>
VEK	- Valor de elasticidade em kiloPascal
VPN	- Valor Preditivo Negativo
VPO	- Velocidade de Propagação da Onda
VPP	- Valor Preditivo Positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Módulos elásticos uteis à elastografia. a) imagem por compressão b) imagem por onda de cisalhamento (<i>shear wave</i>)	8
Figura 2 - Técnicas elastográficas	10
Figura 3 - Nódulo com grandes áreas císticas dificultando a passagem do impulso da força de radiação acústica. Lesões dessa natureza foram excluídas do estudo.....	22
Figura 4 - Fluxograma para seleção de casos e com achados de PAAF	24
Figura 5 - Escala padronizada no estudo: SW1, com imagem variando do azul (tecidos macios com grande elasticidade, como musculatura, nódulos benignos) ao vermelho (componentes mais duros com pequena deformidade), variando de 0,0 a 7,1 m/s	25
Figura 6 - a) padrão de vascularização predominantemente central ao Doppler. b) padrão de vascularização exclusivamente central ao Doppler.....	27
Figura 7 - a) posicionamento correto do paciente para exame elastográfico do pescoço, com extensão leve do pescoço, sem coxim ou travesseiro sob os ombros do paciente; b) depósito de generosa quantidade de gel de contato entre transdutor e pele do paciente.....	28
Figura 8 - Melhor ajuste para um elastograma: tecido tireoidiano saudável representado por azul / verde homogêneo (seta reta); a cápsula e os tecidos conjuntivos adjacentes, bem como os músculos cervicais, representados em azul claro - pode haver pontos amarelos (seta curva indicando musculatura cervical em azul); a caixa do FOV deve estar em seu diâmetro máximo e deve incluir parte dos músculos pré-tireoidianos e tecido tireoidiano adjacente ao nódulo (ponta de seta).....	29

- Figura 9 - Classificação do elastograma de acordo com a porcentagem de rigidez do nódulo. Da esquerda para a direita: imagem em modo B; padrão do elastograma sobreposto ao modo B e desenho esquemático do padrão de elastograma. 1) padrão 1: 100% azul (totalmente macio); 2) padrão 2: amarelo/ vermelho em até 49% do nódulo ou apenas amarelo na maior parte do nódulo (sem pontos vermelhos); 3) padrão 3: amarelo/ vermelho em área igual ou maior que 50% do nódulo; 4) padrão 4: 100% vermelho (totalmente rígido).....31
- Figura 10 - Valores de deformação do nódulo ROI incluindo a maior parte do nódulo - sem artefatos e com o padrão de rigidez mais constante e homogêneo - na região onde foi obtido o elastograma (setas retas). a) valor de deformação do tecido tireoidiano: ROI na região mais homogênea observada no elastograma (seta curva); b) valor de deformação dos músculos pré-tireoidianos: ROI na região mais homogênea observada no elastograma (ponta de seta).....33
- Figura 11 - Imagem do plano longitudinal em modo B à esquerda e elastograma sobreposto à direita. a) regiões de interesse esféricas em amarelo (ROI) para a medição do valor de deformação do nódulo (2 e 4) e do músculo pré-tireoidiano (1 e 3). Os valores de deformação medidos (VPO e VEK), bem como as razões de deformação em m/s (V) e módulo de Young (E, kPa), aparecem à direita. A área anterior à tireoide (setas pretas) deve ser evitada para obter os valores de deformação do músculo, uma vez que o nódulo mais anterior está projetando-se à musculatura, enrijecendo-a (artefatos de campo proximal)34
- Figura 12 - A) nódulo no terço médio do lobo direito da tireoide, tenuamente hipoecogênico, com contornos regulares, sem halo periférico e sem microcalcificações de permeio; B) desenho esquemático em branco delimitando o nódulo ao modo B. C) Elastograma sobreposto à imagem de modo B, que demonstra um padrão 2 (menos de 50% de áreas endurecidas no interior do nódulo); D) análise histológica demonstrou, nesse nódulo, um padrão compatível com adenoma folicular: as células foliculares estão dispostas formando microfolículos, não apresentam atipias características do carcinoma papilífero e nem invasão capsular41

Figura 13 - A) nódulo hipoecogênico, bem delimitado, sem halo periférico, com focos hiperecogênicos de permeio que sugerem microcalcificações e limite anterior em íntimo contato com a cápsula e musculatura anterior à tireoide, sugerindo invasão; B) desenho esquemático em branco demonstrando a delimitação do nódulo ao modo B; C) O padrão do elastograma demonstra 100% do nódulo endurecido, inclusive há o enrijecimento da porção anterior do nódulo que está em contato com a cápsula tireoidiana; D) análise histológica desse nódulo demonstra um padrão similar ao adenoma folicular, as células foliculares se dispõem em microfóliculos, não apresentam atipias características do carcinoma papilífero, entretanto, há invasão da cápsula (setas pretas).....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização geral da amostra e de acordo com achado histológico - 2016 a 2018	39
Tabela 2 - Acurácia dos parâmetros elastográficos - 2016 a 2018	43
Tabela 3 - Preditores independentes de malignidade - 2016 a 2018.....	45
Tabela 4 - Modelo de probabilidade para predição de malignidade - 2016 a 2018	45
Tabela 5 - Modelo de probabilidade para predição de malignidade - 2016 a 2018	46

RESUMO

Moraes PHM. *Contribuição da elastografia por ondas de cisalhamento (2D shear wave) na avaliação dos nódulos tireoidianos indeterminados à citologia, comparando aos achados histológicos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO: A punção aspirativa por agulha fina é incapaz de classificar um nódulo tireoidiano como benigno ou maligno em até 30% dos casos (Bethesda III e IV). A dificuldade do manejo clínico e seguimento destes nódulos levam grande parte destes pacientes à tireoidectomia, confirmando-se apenas cerca de 20% de nódulos com histologia maligna na análise histológica final. Este estudo propõe-se a selecionar os nódulos tireoidianos com maior risco para malignidade dentre os citologicamente indeterminados à punção aspirativa por agulha fina por meio da elastografia por ultrassom (EUS) 2D *shear wave* (2D-SWE), visando melhorar o teste diagnóstico pré-operatório e reduzir o número de cirurgias com objetivo de diagnóstico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram avaliados 56 pacientes e 62 nódulos Bethesda III e IV após punção aspirativa por agulha fina (casos de atipia / lesão folicular de significado indeterminado ou neoplasia folicular / célula de Hürthle) por ultrassonografia convencional (modo B), duplex-Doppler colorido e 2D-SWE. Esses dados foram comparados com os resultados histológicos após a ressecção cirúrgica do nódulo (padrão ouro), que revelou 35/62 (56,4%) nódulos benignos e 27/62 (43,6%) carcinomas. Os parâmetros à ultrassonografia convencional avaliados foram: ecogenicidade do nódulo, dimensões, presença de halo, presença de focos ecogênicos, formato (se é ou não mais alto do que largo) e margens. Quanto ao Doppler, avaliou-se o padrão de vascularização: ausência de vascularização, vascularização exclusivamente ou predominantemente periférica e exclusivamente ou predominantemente central; bem como a

média dos índices de resistividade de três artérias do nódulo. Os parâmetros elastográficos incluídos neste estudo foram: padrão de elastograma (mapa de cores), variando de I - para nódulos completamente amolecidos (azuis) a IV - para nódulos completamente duros (vermelhos); valor médio de deformação do nódulo (avaliado em m/s e kPa); razão de deformação entre o nódulo e o parênquima tireoidiano adjacente (RDT) e razão de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana (RDM), ambas calculadas em kPa e m/s. RESULTADOS: Os preditores de malignidade foram identificados por meio de análise multiparamétrica por regressão logística múltipla, sendo a RDM (calculada em kPa) o melhor parâmetro para análise do risco dos nódulos indeterminados. Nódulos com RDM acima de 1,53 demonstraram 54,24 vezes maior chance para malignidade. O modelo utilizando os dois parâmetros produziu uma área sob a curva “*receiver operating characteristic*” (ROC) de 0,976 (intervalo de confiança de 95%: 0,945-1,000). CONCLUSÃO: Esses resultados indicam que a EUS 2D *shear wave* é capaz de selecionar os nódulos malignos dentre aqueles citologicamente indeterminados, evitando, assim, cirurgias realizadas para essa elucidação nesses grupos citológicos.

Descritores: Glândula tireoide; Nódulo da glândula tireoide; Carcinoma; Neoplasias da glândula tireoide; Ultrassom; Elastografia; Histologia.

ABSTRACT

Moraes PHM. *Contribution of 2D shear wave elastography in the evaluation of cytological undetermined thyroid nodules compared to histological findings* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Fine-needle aspiration biopsy is unable to classify a thyroid nodule as benign or malignant in up to 30% of cases (Bethesda III and IV). The difficulty in clinical management and follow-up of these nodules leads most patients to thyroidectomy, which confirms only about 20% of follicular carcinomas upon final histological analysis. This study proposes to select the thyroid nodules with the highest risk of malignancy among those cytologically-indeterminate by fine needle aspiration biopsy using 2D shear wave (2D-SWE) ultrasound elastography (EUS), aiming to improve preoperative diagnostic tests and reduce the number of surgeries with diagnostic purposes. **MATERIALS AND METHODS:** 56 patients and 62 Bethesda III and IV nodules were evaluated after fine needle aspiration biopsy (cases of atypia / follicular lesion of undetermined significance or follicular neoplasia / Hürthle cell) by conventional ultrasound (B mode), duplex-Doppler color and 2D-SWE. These data were compared with the histological results after surgical resection of the nodule (gold standard), which revealed 35/62 (56,4%) benign nodules and 27/62 (43,6%) carcinomas. The conventional ultrasound parameters evaluated were: echogenicity of the nodule, dimensions, presence of halo, presence of echogenic foci, shape (whether or not higher than wide), margins. As for Doppler, the vascularization pattern was evaluated: absence of vascularization, vascularization exclusively or predominantly peripheral and exclusively or predominantly central; as well as the average of the resistivity indices of three arteries in the nodule. The elastographic parameters included

in this study were: elastogram pattern (color map), ranging from I - for completely softened nodules (blue) to IV - for completely hard nodules (red); average nodule strain value (measured in m/s and kPa); deformation ratio between the nodule and the adjacent thyroid parenchyma (RDT) and deformation ratio between the nodule and the pre-thyroid musculature (RDM), both calculated in kPa and m/s. RESULTS: Predictors of malignancy were identified through multivariable analysis using multiple logistic regression, with the RDM (calculated in kPa) being the best parameter for analyzing the risk of indeterminate nodules. Nodules with RDM above 1.53 showed a 54.24 times greater chance of malignancy. The model using the two parameters produced an area under the "receiver operating characteristic" (ROC) curve of 0.976 (95% confidence interval: 0.945-1,000). CONCLUSION: These results indicate that EUS 2D shear wave is able to select malignant nodules among the cytologically indeterminate, thus avoiding surgery with diagnostic purposes in these cytological groups.

Descriptors: Thyroid gland; Thyroid nodule; Carcinoma; Thyroid neoplasms; Ultrasound, Elastography, Histology.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Nódulos tireoidianos

1.1.1 Importância epidemiológica

A prevalência de incidentalomas da tireoide estimada em estudos de autópsia varia de 30% a 60%. Estudos comparando a palpação clínica com imagens da tireoide mostram uma prevalência de 13% a 50%. Estudos prospectivos de pacientes selecionados aleatoriamente relataram uma prevalência de 19% a 67%. O nódulo da tireoide é identificado por palpação em 5 a 10% da população e por dados de autópsia, acomete cerca de 50% da população^{1,3}. Observa-se que sua prevalência aumenta com a idade, sendo que aproximadamente 50% da população acima de 50 anos apresenta nódulo da tireoide e, desses, apenas 5% são malignos. A malignidade é mais comum em indivíduos abaixo dos 20 anos ou acima dos 60 anos do que em pessoas entre esta faixa de idade (20 a 60 anos). A prevalência do nódulo depende da população estudada e do método empregado para sua identificação^{1,3}.

Com o advento da ultrassonografia e o seu progressivo aprimoramento, a porcentagem de nódulos tireoidianos diagnosticados na população geral vem crescendo consideravelmente, chegando a uma prevalência - em estudos prospectivos de pacientes selecionados aleatoriamente - de até 67%^{1,2}. Apesar de a palpação ser o método de avaliação recomendado para a

identificação dos nódulos tireoidianos, a ultrassonografia é, muitas vezes, o primeiro exame que os identifica. As características ultrassonográficas podem definir se determinado nódulo deve ser puncionado. Após essa definição, os nódulos com características suspeitas são direcionados à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com subsequente análise citológica. O objetivo da PAAF é distinguir nódulos malignos ou com maior risco de malignidade, que devem ser encaminhados para cirurgia, dos nódulos tireoidianos que devem ser seguidos clinicamente⁴.

1.1.2 Diagnóstico e predição de risco dos nódulos tireoidianos

Crítérios de malignidade foram estabelecidas pela ultrassonografia convencional (modo B) e ultrassonografia Doppler para predição de malignidade dos nódulos tireoidianos. Os principais critérios que elevam o risco de malignidade de um nódulo à ultrassonografia convencional são: hipoecogenicidade do nódulo (nódulos marcadamente hipoecogênicos têm associação com malignidade maior ainda), ausência de halo periférico hipoecogênico, presença de microcalcificações, dimensões do nódulo, diâmetro anteroposterior maior que o diâmetro látero-lateral, contornos irregulares e margens mal definidas. À análise Doppler, a vascularização central maior que a periférica, ou apenas central, aumenta o risco para malignidade, bem como índices de resistividade (IRs) elevados nas artérias que nutrem o nódulo^{5,6}.

Mais recentemente, sistemas de estratificação de risco de várias sociedades de radiologia e ultrassonografia pelo mundo estão ganhando força, visando proporcionar um método de aplicação acessível aos para os

profissionais determinarem sua conduta diante de um nódulo tireoidiano. Os sistemas de estratificação de risco mais difundido atualmente são o “Thyroid Imaging Reporting and Data System” proposto pela *American College of Radiology* (ACR TI-RADS)⁷ e o proposto pela *American Thyroid Association* (ATA)⁸.

O ACR TI-RADS é fundamentado em categorias baseadas nos achados ultrassonográficos ao modo B: composição, ecogenicidade, forma, margem e presença de focos ecogênicos – a cada categoria são atribuídos de 0 a 3 pontos. O total de pontos do nódulo determina seu nível de risco, que varia de TI-RADS 1 (benigno) a TI-RADS 5 (altamente suspeito). Em conjunto com o diâmetro máximo (maior eixo) do nódulo, o nível de TI-RADS determina se se deve recomendar PAAF, acompanhamento ultrassonográfico ou nenhuma ação adicional⁷.

A classificação de risco segundo a ATA ocorreu da seguinte maneira:

a) alta suspeita [risco de malignidade >70-90%]: Nódulo hipoeicoico, sólido ou componente sólido hipoeicoico em um nódulo parcialmente cístico com uma ou mais das seguintes características: margens irregulares (por exemplo, infiltrativas, microlobuladas, espiculadas), microcalcificações, nódulo mais alto que largo, calcificações periféricas irregulares e fragmentadas com pequeno componente extrusivo de tecido mole hipoeicoico;

b) suspeita intermediária [risco de malignidade 10-20%]: Nódulo sólido, hipoeicoico com margem regular lisa, sem microcalcificações, extensão extratireoidiana ou forma mais alto que larga.

c) baixa suspeita [risco de malignidade 5-10%]: Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico, ou nódulo parcialmente cístico com áreas excêntricas uniformemente sólidas, sem microcalcificações, margem ou extensão extratireoidiana, ou forma mais alta que larga.

d) suspeita muito baixa [$<3\%$]: Nódulos espongiiformes ou parcialmente císticos sem nenhuma das características ultrassonográficas descritas nos padrões de suspeita baixa, intermediária ou alta.

e) benigno [$<1\%$]: Nódulos puramente císticos são muito improváveis de serem malignos⁸.

1.1.3 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e limitações da classificação pelo sistema Bethesda

Apesar da alta prevalência de nódulos tireoidianos, apenas 4-8% dos nódulos amostrados por PAAF são malignos⁹⁻¹¹. A PAAF de todos os nódulos identificados por ultrassom é inviável para qualquer sistema de saúde, por isso a importância dos critérios de classificação de risco ultrassonográfico para o direcionamento apenas dos nódulos com risco aumentado à punção.

Além disso, há casos em que a PAAF não é capaz de classificar um nódulo tireoidiano como benigno ou maligno. Esse dilema clínico ocorre, por exemplo, nos casos de adenoma folicular da tireoide e de nódulos com histologia maligna^{11,12}. Até 30% das PAAFs são consideradas não-diagnósticas ou indeterminadas¹². A repetição da PAAF fornece resultados conclusivos na maioria desses nódulos, mas os resultados não conclusivos são novamente obtidos em até 50% de nódulos com citologia inicial não diagnóstica e 38,5-43% de nódulos com citologia inicial indeterminada¹¹.

1.2 Elastografia

A elastografia por ultrassom (EUS) é uma tecnologia de imagem sensível à rigidez dos tecidos^{13,14}. Ela foi desenvolvida e refinada nos últimos anos para permitir avaliações das propriedades elásticas e de rigidez dos tecidos moles.

A palpação é o método mais antigo para a detecção de lesões malignas, tais como os nódulos tireoidianos. Lesões malignas tendem a ser muito mais duras do que as benignas. A palpação é um método altamente subjetivo e depende do tamanho e localização do nódulo e da habilidade do médico. Nos casos em que os nódulos são muito pequenos ou estão localizados em regiões profundas, a sua detecção por palpação é dificultada ou até mesmo impossível. Além disso, mesmo sendo elasticamente diferente, a lesão pode não apresentar propriedades ecogênicas, impedindo a sua detecção por ultrassonografia convencional. Os métodos de elastografia tiram vantagem da elasticidade alterada dos tecidos moles resultante de processos patológicos ou fisiológicos específicos. A imagem da rigidez ou deformação desses tecidos acrescenta novas informações relacionadas a sua formação estrutural por meio das técnicas de elastografia¹⁴.

As técnicas de EUS aproveitam a elasticidade dos tecidos para produzir informações qualitativas e quantitativas que podem ser usadas para fins de diagnóstico. As medições são adquiridas em modos de imagem especializados que podem detectar a rigidez do tecido em resposta a uma força mecânica aplicada^{13,14}. Em geral, os referidos modos podem ser

classificados em métodos de imagem por compressão - que utilizam estímulos de deformação internos ou externos; e imagens por onda de cisalhamento - que utilizam estímulos de onda de cisalhamento gerados por ultrassom¹⁵.

A elastografia foi criada em 1990 e vem sofrendo modificações e avanços tecnológicos que a tornam cada vez mais eficiente e reprodutível¹³. A EUS hepática já é realidade na prática clínica diagnóstica na avaliação não-invasiva da fibrose hepática. Concomitantemente, avanços na aplicação da elastografia na imagem de mama, próstata, linfonodos e tireoide estão surgindo¹⁶.

1.2.1 Princípios e técnicas da elastografia por ultrassom

Existem dois módulos elásticos úteis à elastografia, que são definidos pelo método de deformação. O módulo de Young, que é definido quando um estresse externo produz uma tensão perpendicular à superfície; e o módulo de cisalhamento, quando um estresse de cisalhamento (dinâmico) produz tensão, que gera, por sua vez, ondas de cisalhamento, tangencial à superfície. As ondas de cisalhamento têm movimento de partículas perpendicular à direção da propagação da onda, o que permite maiores diferenças entre os tecidos, proporcionando contraste de tecido adequado para medição da elastografia (Figura 1).

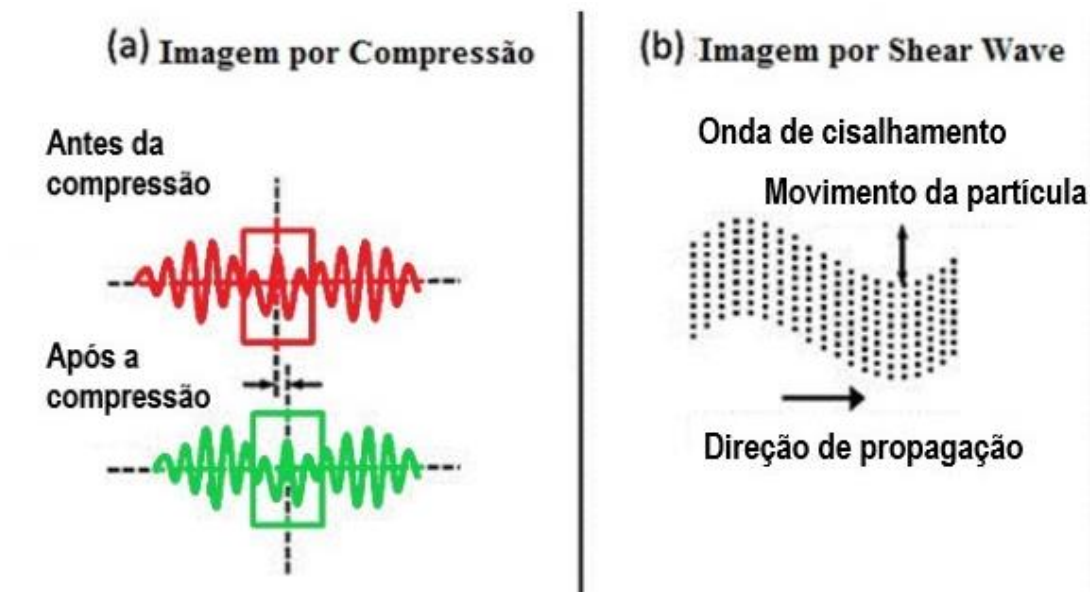


Figura 1 - Módulos elásticos úteis à elastografia. a) imagem por compressão b) imagem por onda de cisalhamento (*shear wave*) [Fonte: adaptada de Sigrist *et al.*¹³]

Nas primeiras técnicas de elastografia, conhecidas como “*strain*” ou elastografia por compressão (*strain elastography SE*), é necessário que o operador pressione a sonda ultrassônica sobre alguma região do corpo, determinando deformações nas diferentes estruturas internas dos tecidos (inversamente proporcionais à sua rigidez). Utilizando-se o módulo de Young, a imagem elastográfica é então formada pela razão entre a deformação causada nos diferentes meios acústicos dos tecidos e a força aplicada sobre eles. Esse método permite análise qualitativa da rigidez do nódulo¹⁷. A SE é imprecisa e com muitos vieses, tais como: compressão manual operador-dependente, com curva de aprendizado longa; limitações para avaliação de nódulos profundos e de nódulos próximos à artéria carótida, que podem sofrer variações de aferição devido à pulsação; nódulos com diâmetro superior a 3 cm ou localizados no istmo podem não ser

comprimidos adequadamente; nódulos com grandes áreas císticas ou calcificações grosseiras e em casca de ovo também têm avaliação limitada^{17,18}.

Com o advento da técnica “*acoustic radiation force impulse*” (ARFI), as propriedades mecânicas dos tecidos passaram a ser avaliadas por uma força de radiação acústica (dinâmica) gerada no aparelho ultrassonográfico (associada à propagação acústica das ondas nos diferentes meios) e não mais pela força gerada pelo operador no transdutor. Conforme a frequência acústica aumenta, há um deslocamento do tecido analisado. Esse deslocamento gera uma onda de cisalhamento em paralelo e perpendicular ao eixo de aplicação da força. Medindo-se o quão rápido a onda chega a posições laterais diferentes, infere-se quantitativamente a rigidez do tecido estudado¹³ (Figura 1).

Os sistemas que utilizam a técnica ARFI são: 1) *1D transient elastography*: o popularmente conhecido FibroScan (Echosens, Paris, França)¹⁹, muito utilizado para avaliação de fibrose hepática; 2) *point-shear wave elastography* (pSWE): técnica ARFI é utilizada para induzir o deslocamento do tecido na direção perpendicular em uma localização focal (único ponto), produzindo ondas de cisalhamento pela absorção de energia acústica. As velocidades das ondas de cisalhamento perpendiculares ao plano de excitação são medidas e diretamente relatadas pela velocidade de propagação da onda (VPO), em metros por segundo (m/s) ou podem ser convertidas para o valor de elasticidade exibido em kiloPascal (VEK), por meio de uma fórmula matemática denominada módulo de Young e relatadas

para fornecer uma estimativa quantitativa da elasticidade do tecido¹³. 3) Elastografia por ondas de cisalhamento bidimensional (*two-dimensional shear-wave ultrasound 2D-SWE*) (Figura 2): ondas de cisalhamento quase cilíndricas são geradas utilizando-se a força de radiação (ARFI) em várias zonas focais, permitindo monitoramento bidimensional em tempo real e aquisições de velocidade e rigidez, assim como para a elastografia pSWE, e, adicionalmente, gerar elastogramas qualitativos (mapa de cores). As vantagens dessa técnica incluem a visualização em tempo real de um elastograma qualitativo de cores sobreposto a uma imagem em modo B²⁰, permitindo que o operador seja guiado por informações de rigidez anatômica e tecidual^{21,22}.

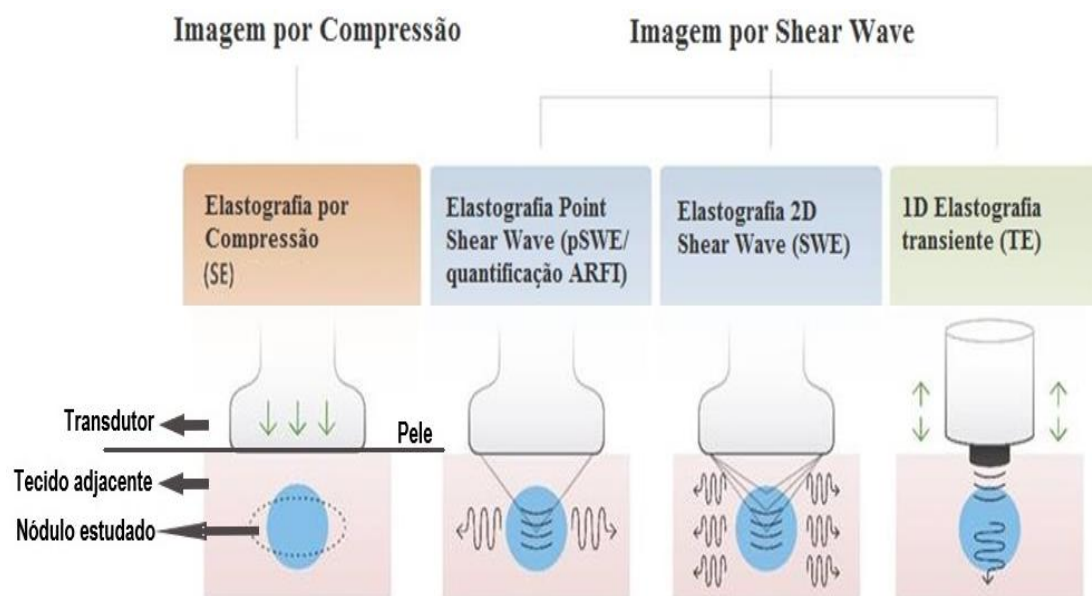


Figura 2 - Técnicas elastográficas [Fonte: adaptada de Sigrist *et al.*¹³]

1.2.2 Elastografia nos nódulos tireoidianos: evolução tecnológica, estudos e controvérsias

Nódulos tireoidianos têm sido avaliados por elastografia, ao longo das últimas décadas, no intuito de realizar a distinção entre nódulos benignos e malignos antes da análise histológica, esperando-se, assim, reduzir o número de pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica, diminuindo as comorbidades e os custos associados^{1,23}.

1.2.2.1 Elastografia da tireoide pelo método de compressão

Inicialmente, a elasticidade da tireoide foi estudada por elastografia por compressão. Destacam-se os principais estudos que utilizam tal técnica:

Existem dois escores de elasticidade qualitativa bem estabelecidos: o critério de Asteria, que utiliza uma escala de 1 a 4²⁴ e o critério de Rago, um score de 5 pontos²⁵. O critério Asteria baseia-se em quatro classes de rigidez tecidual: pontuação 1 para nódulos pouco rígidos; pontuação 2 e 3 para nódulos com um grau intermediário de rigidez; pontuação 4 para lesões rígidas²⁴. Da mesma forma, os critérios de Rago variam de pontuação 1 (mesma elasticidade em todo o nódulo) a 5 (ausência de elasticidade no nódulo e na área que mostra a sombra posterior)²⁵. Ambos os escores baseiam-se em trabalhos que comparam o padrão de elastograma com resultados citológicos após PAAF e com confirmação posterior dos casos malignos ou suspeitos para malignidade com resultado histológico após ressecção cirúrgica.

Estudos usando SE para avaliar os nódulos tireoidianos mostraram resultados contraditórios. Uma metanálise, incluindo 639 nódulos tireoidianos, revelou que a elastografia por compressão é útil para avaliação de malignidade, com sensibilidade média de 92% e especificidade média de 90%²⁶. Esses achados foram desafiados pelos resultados de um estudo retrospectivo recente com 703 nódulos, no qual a sensibilidade da avaliação de malignidade baseada nas medidas de imagem de deformação (15,7% para o critério de Rago de 5 pontos, 65,4% para o critério de Asteria de 4 pontos) além de baixa, era menor do que aquela usando o modo B (91,7%)²⁰. Mais recentemente, um estudo prospectivo com 912 nódulos descobriu que a elastografia por compressão é superior às características do ultrassom modo B na predição de malignidade, com uma sensibilidade de 80,2% e especificidade de 70,3%²⁷.

Uma vez que o ultrassom modo B e a elastografia por compressão fornecem medidas independentes, a combinação dos métodos, hipoteticamente, deveria ser superior na predição de malignidade. Essa hipótese foi testada por Trimboli *et al.*²⁸ ao detectarem que a combinação das duas modalidades resultou em uma sensibilidade de 97% e valor preditivo negativo de 97%, o que é maior que o uso da elastografia isoladamente (sensibilidade = 81%, valor preditivo negativo = 91%) ou modo B apenas (sensibilidade = 85%, valor preditivo negativo = 91%). Contrariando o estudo de Trimboli, Moon *et al.*²⁵ descobriram que a combinação de medições de elastografia por compressão com as características do ultrassom modo B era inferior ao uso do modo B isoladamente para avaliação de malignidade²⁰.

Esses resultados conflitantes podem ter ocorrido devido às diferentes técnicas utilizadas, equipamentos com calibração diferente, divergências em relação ao padrão ouro para análise estatística comparativa (citologia ou histologia) e critérios de exclusão utilizados nos vários estudos. Especificamente, a porcentagem de nódulos malignos da tireoide difere entre os estudos, variando de 9,4% em Azizi *et al.*²⁹ a 31% em Moon *et al.*²⁵. Estudos prospectivos adicionais com maior tamanho de coorte são necessários para avaliar o valor clínico da elastografia por compressão na caracterização de nódulos tireoidianos.

As seguintes limitações específicas para a SE foram destacadas na literatura: compressão externa manual leva à variabilidade do operador; a não-linearidade da rigidez do tecido resulta em maiores medidas de rigidez em graus elevados de compressão; a fibrose dentro dos nódulos benignos e malignos pode aumentar a rigidez; estudos realizados com pequeno tamanho de coorte, com viés de seleção do paciente e falta de técnica padronizada (escala de cores de elastograma, valores de corte)^{26,30}.

Os primeiros trabalhos que avaliaram a concordância interobservador da elastografia na avaliação do câncer da tireoide, utilizando-se a técnica de compressão (SE), demonstraram resultados inferiores em relação à ultrassonografia convencional³¹. Desde então, vários outros estudos relataram a reprodutibilidade da elastografia nas técnicas de compressão. A maioria destes mostrou concordância substancial ou quase perfeita. A notável melhoria na concordância interobservador pode ser explicada pelo aprimoramento dos aparelhos de sonoelastografia por compressão, com o

advento do monitor da força de compressão em tempo real, reduzindo a sobre- ou sub-compressão, as quais influenciam na pontuação elastográfica.

1.2.2.2 Elastografia da tireoide pelo método de ondas de cisalhamento (*shear wave*)

Ao contrário da elastografia por compressão, a SWE de nódulos tireoidianos fornece medidas quantitativas da elasticidade do nódulo.

- Point shear wave (pSWE)

Uma série de metanálises recentes sobre pSWE em nódulos tireoidianos mostraram resultados promissores³²⁻³⁵, com semelhanças entre si. Zhan *et al.*³² fizeram a metanálise com maior amostragem (2436 nódulos tireoidianos); e descreveram que o pSWE é útil para distinguir nódulos benignos de malignos (sensibilidade média = 80%, especificidade média = 85%)³⁶. A metanálise de Dong *et al.*³⁵ também incluiu estudos de pSWE e encontrou resultados igualmente bons (1617 nódulos tireoidianos, sensibilidade combinada = 86,3%, especificidade agrupada = 89,5%).

- 2D shear wave (2D-SWE)

Estudos mais recentes utilizando o método de 2D-SWE têm se mostrado promissores na distinção entre nódulos tireoidianos benignos e malignos, com menos vieses e maior reprodutibilidade do que outras técnicas ultrassonográficas. Jing Hang *et al.*³⁷, Sebag *et al.*³⁶, Veyrieres *et al.*³⁸ e Kim *et al.*³⁹ acharam resultados muito semelhantes, com valores de corte das medidas de elasticidade dos nódulos acima dos quais o risco para o diagnóstico de carcinoma é aumentado variando entre 62 e 69 kPa. Esses resultados foram

comparados com a citologia pós-PAAF e histologia para os casos malignos ou suspeitos de malignidade, mostrando uma sensibilidade que variou entre 66,6 e 85,2%, com especificidades entre 71,1 e 93,9% (Quadro 1).

Quadro 1 - Resumo dos estudos de ultrassonografia 2D-SWE avaliando os valores de corte acima dos quais há maior risco de malignidade das lesões da tireoide

	Hang <i>et al.</i> ³⁷	Sebag <i>et al.</i> ³⁶	Veyrieres <i>et al.</i> ³⁸	Kim <i>et al.</i> ³⁹
Pac	24	93	148	99
Lesões	289	146	297	99
Mal	170	29	35	21
Parâmetro (kPa)	MY médio	MY médio	MY máximo	MY médio
Corte	69	65	66	62
AUC	0,76	0,93	0,85	0,76
Sensibilidade (%)	75,3	85,2	80	66,6
Especificidade (%)	73,1	93,9	90,5	71,6
VPP (%)	-	80	-	40,6
VPN (%)	-	95,9	97,1	85,7

Para todos os trabalhos, a técnica usada foi 2D-SWE e o equipamento usado foi SuperSonic. Mal: malignos; MY: módulo de Young; Pac: pacientes; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

Um estudo prospectivo recente abordou se a 2D-SWE poderia distinguir entre neoplasias foliculares benignas e malignas⁴⁰. Nesse trabalho, 35 pacientes com nódulos de tireoide que tiveram um diagnóstico de PAAF de neoplasias foliculares foram avaliados com ultrassom modo B e 2D-SWE antes da cirurgia. Embora as características ao modo B não sejam preditivas de malignidade folicular, estimativas mais elevadas do módulo de Young foram associadas à malignidade em nódulos com padrão folicular (*area under curve* AUC = 0,81, valor de corte = 22,3 kPa, sensibilidade = 82%, especificidade = 88%, valor preditivo positivo = 75%, valor preditivo negativo = 91%)⁴⁰.

Ao contrário da elastografia por compressão, a técnica por ondas de cisalhamento está sujeita a uma menor variabilidade do operador, sendo mais reprodutível. No entanto, a falta de padronização da técnica e a calibração diferente oferecida pelos diversos fabricantes ainda é um empecilho para a difusão da modalidade.

Um estudo recente avaliou 84 nódulos tireoidianos com as três principais técnicas de elastografia: SE, pSWE e 2D-SWE⁴¹ comparando a análise com o resultado citológico e / ou histológico. O estudo concluiu que as técnicas que utilizam ARFI apresentam resultados superiores na predição de risco para malignidade, com sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo (VPN) de 90%, 79% e 98%, respectivamente. Essas técnicas mostraram uma diferença estatisticamente significativa das AUCs comparativamente à SE ($P = 0,008$). O estudo atribui essa superioridade à maior dependência do operador nas técnicas de elastografia por compressão. Na literatura, existem vários valores de corte diferentes, propostos para a distinção entre nódulos tireoidianos benignos e malignos com os três métodos de elastografia. Essas discrepâncias são explicadas pelo fato de que existem vários critérios para a seleção dos valores de corte mais apropriados em um teste de diagnóstico. O cálculo de um valor de corte depende da prevalência dos nódulos tireoidianos malignos, da população do estudo e do tamanho da amostra de nódulos. Nenhum consenso foi estabelecido na literatura até a presente data.

Park *et al.*⁴² avaliaram a concordância interobservador da SWE, demonstrando que essa técnica eliminou o viés da compressão manual, resultando em maior reprodutibilidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliar se a elastografia por ondas de cisalhamento é capaz de identificar os nódulos malignos entre os de citologia indeterminada (Bethesda III e IV), correlacionando-os com a análise histológica.

2.2 Objetivo secundário

Estudar a existência de associação entre os parâmetros ultrassonográficos nos nódulos de citologia indeterminada, usando histologia como padrão ouro.

3 MÉTODOS

3.1 Considerações éticas do estudo

Este estudo segue as recomendações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde que regulamenta a pesquisa científica em humanos no Brasil. O mesmo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número do parecer: 1.213.580), previamente ao início da coleta de dados.

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo realizado no Serviço de Ultrassom, Departamento de Radiologia, em colaboração com a Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Departamento de Cirurgia, do Instituto Central (IC) e Instituto do Câncer (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 2016 a 2018.

3.3 Tipo do estudo

Este estudo é observacional, prospectivo e transversal. Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram submetidos à ultrassonografia cervical.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com nódulos tireoidianos previamente submetidos à PAAF com diagnóstico de Bethesda III e IV e que, portanto, são candidatos ao tratamento cirúrgico para diferenciação histológica entre benignidade e malignidade.

Os nódulos da tireoide deveriam ser facilmente detectados por ultrassom e clinicamente localizáveis dentro da tireoide.

Os critérios específicos para lesões nodulares elegíveis para tratamento cirúrgico foram:

- características ao ultrassom: lesão sólida ou sólido-cística;
- avaliação citológica indeterminada (Bethesda III ou IV);
- elegibilidade para cirurgia para ressecção do nódulo em questão, conforme determinado pela equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Os critérios de exclusão foram: participantes com dois ou mais nódulos sobrepostos, nódulos com calcificação anterior ou grandes áreas císticas (fatores que dificultam a passagem do impulso da força de radiação acústica - que gera as ondas de cisalhamento - produzindo artefatos no elastograma), participantes sem indicação ou condição cirúrgica (Figura 3).

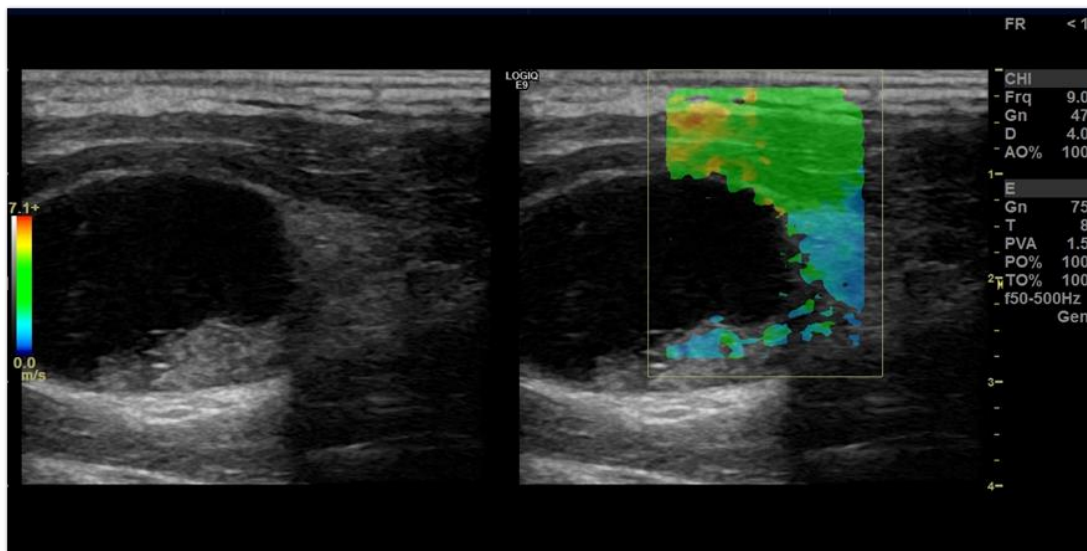


Figura 3 - Nódulo com grandes áreas císticas dificultando a passagem do impulso da força de radiação acústica. Lesões dessa natureza foram excluídas do estudo

3.5 População do estudo

Oitenta e nove nódulos, em 85 pacientes, foram estudados de dezembro de 2016 a julho de 2018. Dos 85 pacientes estudados, 65 foram operados até a conclusão do estudo. Vinte pacientes não foram operados, pois perderam seguimento. Sete dos 65 pacientes operados não preenchem os critérios de inclusão para participar do estudo ou apresentaram um ou mais critérios de exclusão. Sessenta e dois nódulos de tireoide foram incluídos na casuística final, em 58 pacientes. Em 4 pacientes, 2 nódulos foram analisados.

Dos nódulos operados, 35 (56,4%) eram atípias de significado indeterminado (foram incluídos apenas nódulos com resultado citológico de atipia de significado indeterminado em pelo menos duas PAAF's diferentes, nódulos com características ultrassonográficas e/ ou clínicas suspeitas para malignidade) e 27 (43,6%) eram neoplasia folicular / de células de Hürthle.

Esses nódulos eram, portanto, candidatos ao tratamento cirúrgico para distinção histológica entre adenoma e carcinoma. Isso foi determinado pelas equipes do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. O Comitê de Ética da instituição aprovou esse estudo, e os pacientes foram incluídos após a obtenção do consentimento informado.

O estudo foi realizado com 58 pacientes (51 mulheres), com idade de $54,7 \pm 14,0$ anos (média \pm DP). Quatro pacientes apresentaram 2 nódulos cada, totalizando 62 nódulos.

A análise histológica após a cirurgia mostrou que 35/62 (56,4%) nódulos eram benignos e 27/62 (43,6%) carcinomas. Dos 35 nódulos diagnosticados por PAAF como Bethesda III, 20 (57,1%) eram benignos e 15 (42,9%), malignos (2 carcinomas foliculares da tireoide, 9 carcinomas papilíferos, variante folicular, e 4 carcinomas papilíferos da tireoide, variante clássica). Quanto aos 27 nódulos classificados por PAAF como Bethesda IV, 15 (55,5%) eram benignos e 12 (44,5%) malignos (3 carcinomas foliculares da tireoide, 4 carcinomas papilíferos, variante folicular, 4 carcinomas papilíferos da tireoide e 1 carcinoma folicular oncocítico da tireoide).

O fluxograma para seleção de casos e com achados de PAAF está apresentado na Figura 4.

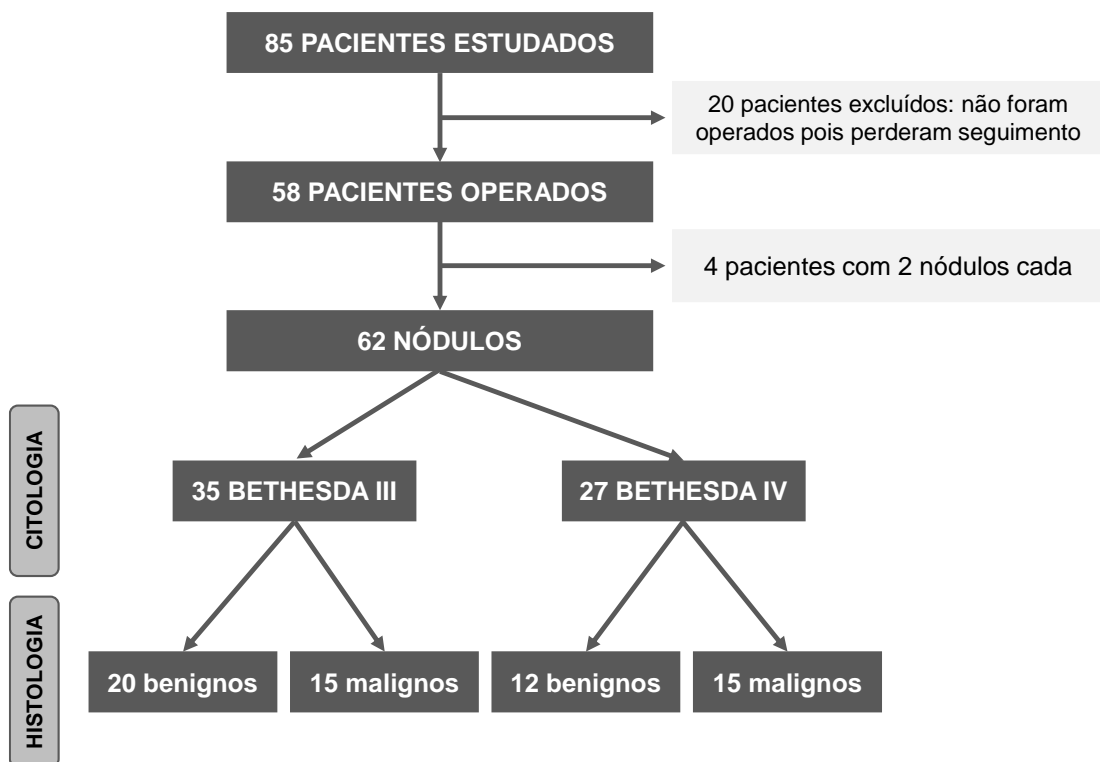


Figura 4 - Fluxograma para seleção de casos e com achados de PAAF

3.6 Local do estudo e aparelho utilizado

Todos os exames foram realizados no Serviço de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP. Cada nódulo foi avaliado em um dispositivo específico e único, GE Logiq E9 (Milwaukee, WI, EUA), com software para elastografia 2D-SWE. Um transdutor linear com frequência de 12-15 MHz foi usado para modo B e varredura Doppler duplex e outro com 9 MHz, para a varredura elastográfica. A escala SW1 foi utilizada para obtenção do elastograma, com imagem variando do azul (tecidos macios com grande elasticidade, como musculatura, nódulos benignos) ao vermelho (componentes mais duros com pequena deformidade), variando de 0,0 a 7,1 m/s. Os exames foram realizados por dois médicos com pelo menos 3 anos de experiência em elastografia. O diagnóstico citológico da classe de

Bethesda (III ou IV) não foi fornecido ao médico executor da ultrassonografia para reduzir o viés da análise (Figura 5).

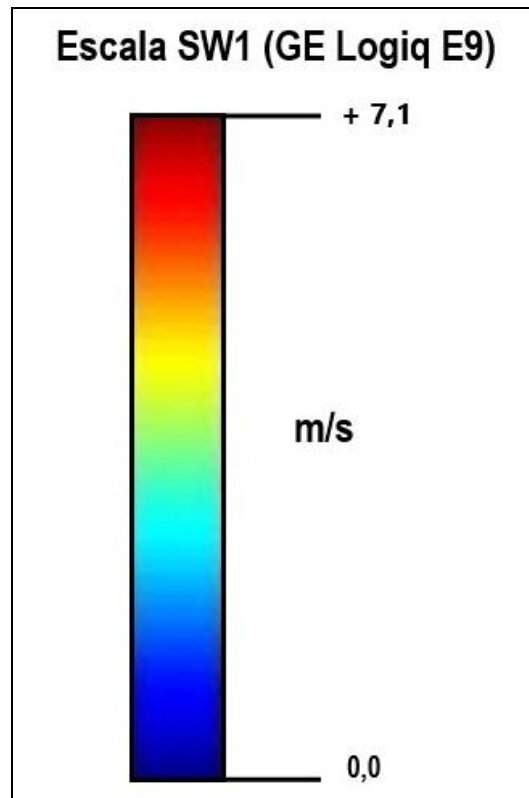


Figura 5 - Escala padronizada no estudo: SW1, com imagem variando do azul (tecidos macios com grande elasticidade, como musculatura, nódulos benignos) ao vermelho (componentes mais duros com pequena deformidade), variando de 0,0 a 7,1 m/s

3.7 Métodos

3.7.1 Ultrassonografia modo B

O comprimento, largura e profundidade de cada nódulo foram medidos e as características ultrassonográficas do nódulo foram avaliadas. A ecogenicidade do nódulo foi comparada com a do tecido tireoidiano adjacente normal. Cada nódulo foi classificado como hipoecoico, hiperecoico, isoecoico, anecoico (cistos sem componentes sólidos que podem conter focos ecogênicos, fluido particulado ou septos) ou misto (nódulos com componentes císticos e sólidos). O halo ao redor dos nódulos (halo periférico), quando presente, foi classificado por sua espessura. Um halo fino tem dimensões iguais ou menores do que 2 mm e um halo espesso, maior do que 2 mm. A espessura do halo foi incluída nas medidas do nódulo. A calcificação, quando presente, foi classificada como microcalcificação - imagens puntiformes hiperecoicas, ≤ 2 mm de diâmetro, com ou sem sombra posterior, e sem reverberação posterior ou calcificação grosseira > 2 mm de diâmetro com sombra posterior⁵.

3.7.2 Dúplex-Doppler colorido

A análise dúplex-Doppler colorido do fluxo sanguíneo para os nódulos foi classificada nos seguintes padrões vasculares: I, ausência de sinal de fluxo sanguíneo; II, fluxo sanguíneo exclusivamente periférico; III, fluxo sanguíneo predominantemente periférico; IV, fluxo sanguíneo predominantemente central; V, fluxo sanguíneo exclusivamente central^{5,6}. Além da análise qualitativa, o fluxo sanguíneo arterial para os nódulos foi

quantificado por meio de análise espectral. Foram aplicadas as mesmas configurações do equipamento utilizadas para as análises qualitativas, adicionando um volume de amostra de 2 mm. A variável quantitativa escolhida foi o índice de resistividade [IR] (Figura 6).

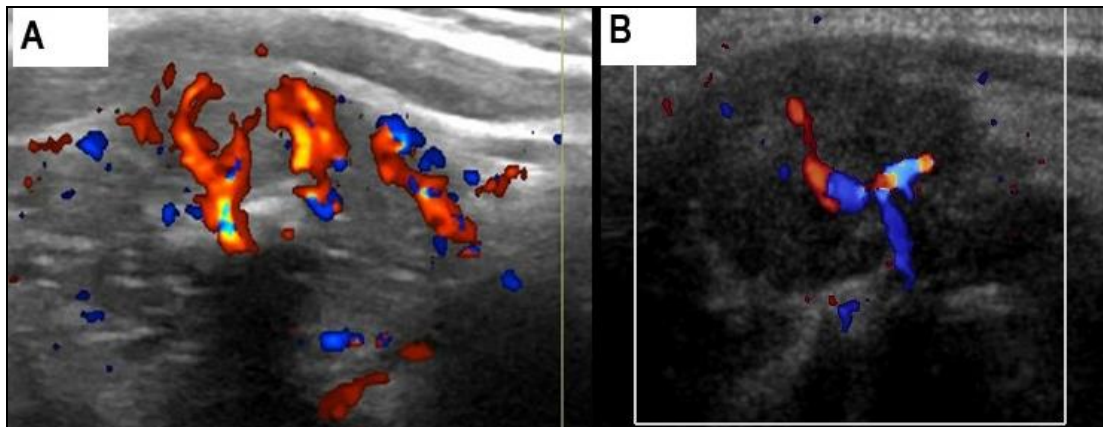


Figura 6 - a) padrão de vascularização predominantemente central ao Doppler. b) padrão de vascularização exclusivamente central ao Doppler

3.7.3 Elastografia

3.7.3.1 Elastograma

O paciente é posicionado em decúbito dorsal com extensão leve do pescoço, sem coxim ou travesseiro sob os ombros (a hiperextensão pode causar enrijecimento da musculatura cervical e aumentar as medidas de deformação desta, bem como dos nódulos mais anteriores), orientado a não engolir e respirar calmamente durante a aquisição da imagem. Deve-se colocar uma generosa quantidade de gel de contato no transdutor, pressionando-o levemente sobre a pele e mantendo-o estático durante toda a análise das medidas elastográficas (Figura 7).

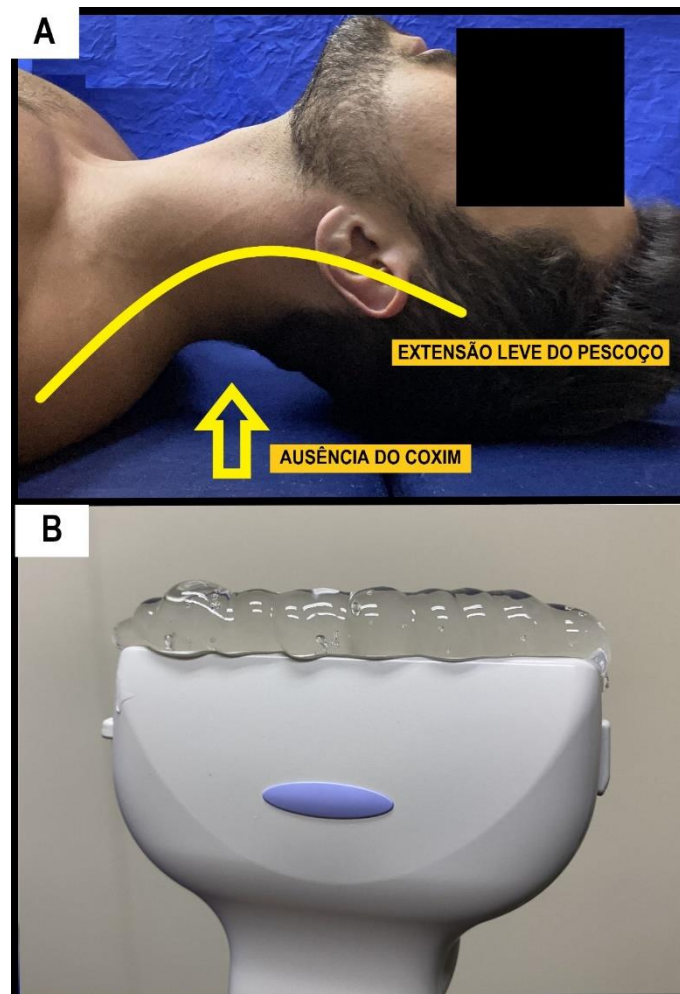


Figura 7 - a) posicionamento correto do paciente para exame elastográfico do pescoço, com extensão leve do pescoço, sem coxim ou travesseiro sob os ombros do paciente; b) depósito de generosa quantidade de gel de contato entre transdutor e pele do paciente

Na imagem 2D-SWE, o elastograma é formado por uma escala de cores dentro de um campo de visão quadrado (*field of view* FOV), sobreposta em uma imagem de modo B variando de azul (por exemplo, tecidos moles com grande elasticidade) a vermelho (componentes mais duros com pequena deformidade). As imagens são exibidas em uma tela duplicada, com uma imagem no modo B à esquerda e o elastograma à direita. O melhor ajuste para um elastograma deve atender aos seguintes requisitos^{14,43}: tecido tireoidiano saudável representado por azul homogêneo;

cápsula e tecidos conjuntivos adjacentes, bem como os músculos cervicais, representados em azul - pode haver pontos amarelos. Os grandes vasos cervicais devem ser evitados. (Figura 8).

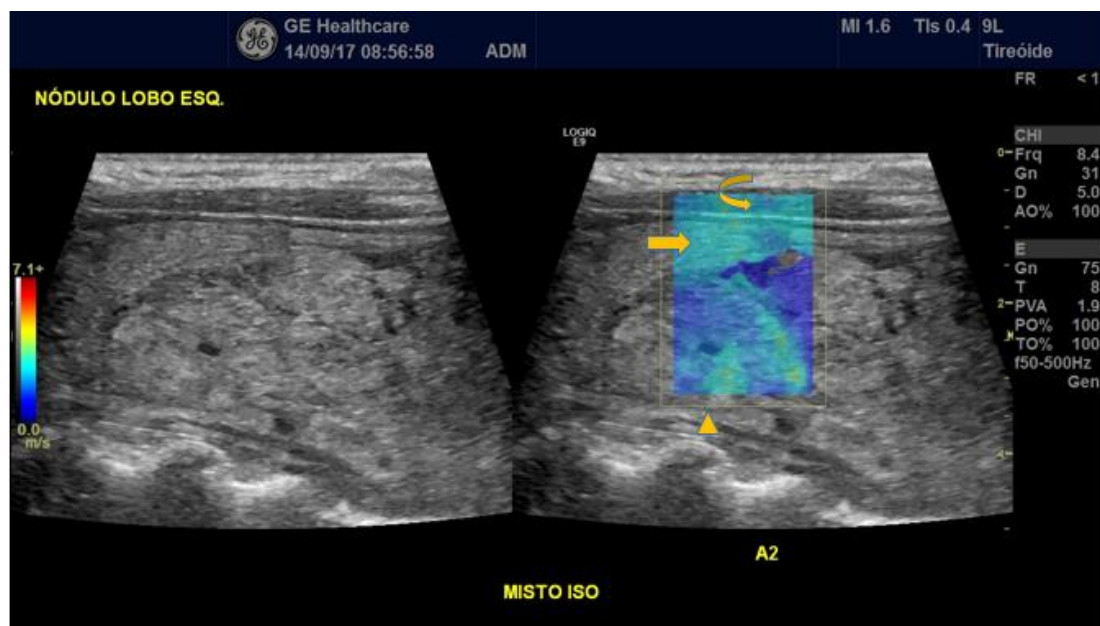


Figura 8 - Melhor ajuste para um elastograma: tecido tireoidiano saudável representado por azul / verde homogêneo (seta reta); a cápsula e os tecidos conjuntivos adjacentes, bem como os músculos cervicais, representados em azul claro - pode haver pontos amarelos (seta curva indicando musculatura cervical em azul); a caixa do FOV deve estar em seu diâmetro máximo e deve incluir parte dos músculos pré-tireoidianos e tecido tireoidiano adjacente ao nódulo (ponta de seta)

O FOV máximo permitido pelo dispositivo utilizado neste projeto é de 3,0 cm (eixo longo) x 2,0 cm (eixo curto). Essa dimensão foi utilizada em todos os exames. Do nódulo em questão, uma parte da musculatura pré-tireoidiana e uma parte do parênquima tireoidiano adjacente ao nódulo foram incluídas no FOV. Para nódulos maiores que as dimensões do FOV, as medidas foram feitas em pelo menos 3 porções diferentes do nódulo (central e periférica) e a análise foi realizada de acordo com as características elastográficas mais repetidas.

Múltiplas aquisições elastográficas foram realizadas com o transdutor em todos os eixos, movendo-se através do nódulo da posição lateral para medial e de superior para inferior. O plano sagital foi escolhido porque menos imagens foram observadas com artefatos nas aquisições nesse plano. Três imagens representativas com o mínimo de artefatos e a maior consistência entre elastogramas disponíveis foram escolhidas para minimizar a variabilidade de medição potencial decorrente da heterogeneidade do nódulo, variação fisiológica secundária ao fluxo sanguíneo ou respiração e fatores técnicos, como variação aplicada da força do transdutor.

A classificação do padrão do elastograma foi feita com base no fato de que as diferenças entre o carcinoma e outras lesões foliculares são mínimas e basicamente relacionadas à invasão capsular ou vascular⁴⁰. Portanto, percebe-se que o aumento da rigidez de uma lesão carcinomatosa é aleatório e não afeta regiões específicas do nódulo (central ou periférica). Assim, foi proposto um padrão de elastograma que leva em conta o percentual de rigidez do nódulo em questão, conforme segue: a) padrão 1: 100% azul (totalmente macio); b) padrão 2: amarelo / vermelho em até 49% do nódulo ou apenas amarelo na maior parte do nódulo (sem pontos vermelhos); c) padrão 3: amarelo / vermelho igual ou superior a 50% do nódulo; d) padrão 4: 100% vermelho (completamente duro) (Figura 9).

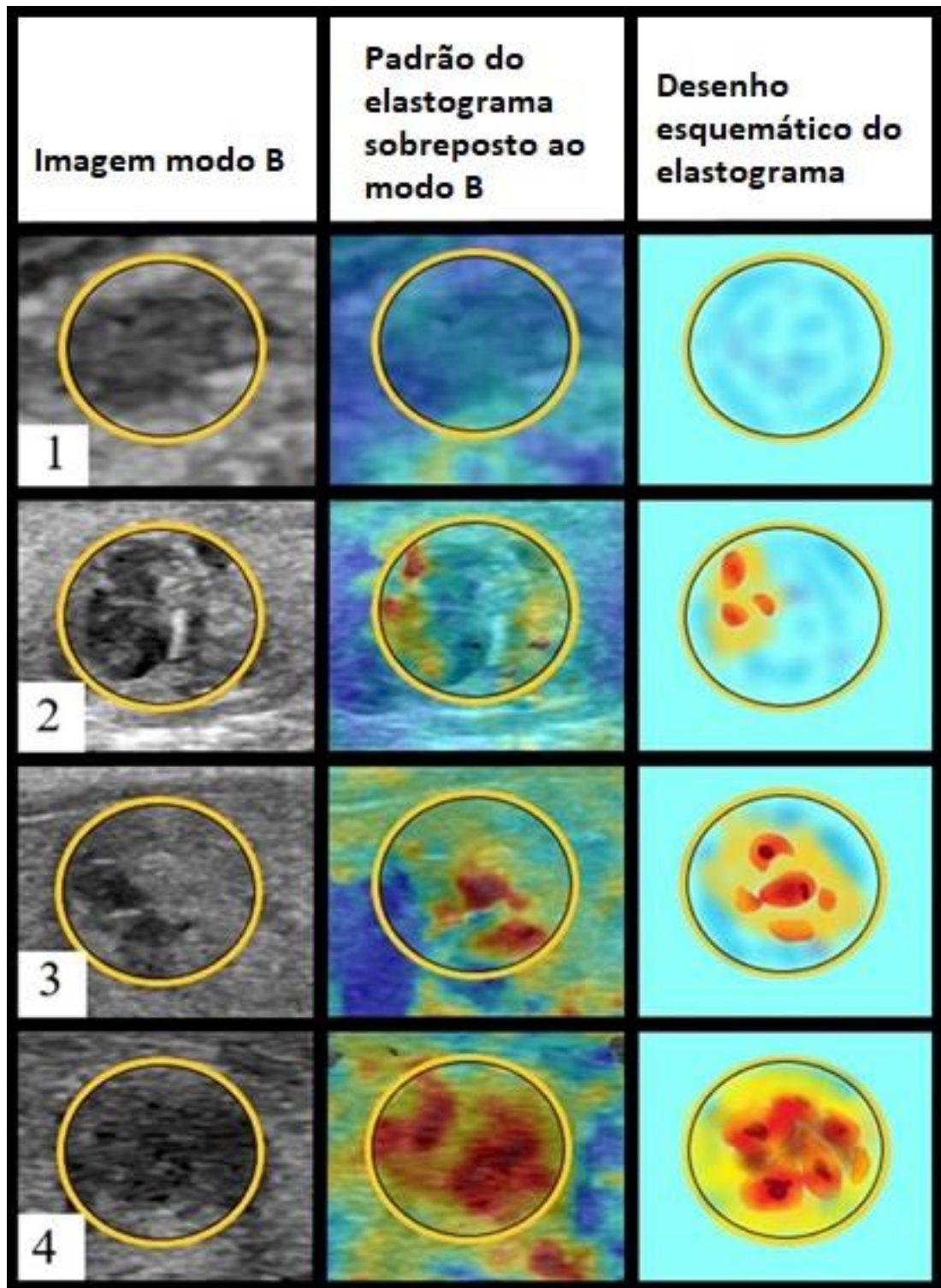


Figura 9 - Classificação do elastograma de acordo com a porcentagem de rigidez do nódulo. Da esquerda para a direita: imagem em modo B; padrão do elastograma sobreposto ao modo B e desenho esquemático do padrão de elastograma. 1) padrão 1: 100% azul (totalmente macio); 2) padrão 2: amarelo/ vermelho em até 49% do nódulo ou apenas amarelo na maior parte do nódulo (sem pontos vermelhos); 3) padrão 3: amarelo/ vermelho em área igual ou maior que 50% do nódulo; 4) padrão 4: 100% vermelho (totalmente rígido)

3.7.3.2 Medidas de deformação

Após a análise do elastograma, uma região de interesse (*region of interest* - ROI) esférica com diâmetro ajustável foi então selecionada para a medição dos valores de deformação. O valor de deformação médio da área no interior da ROI pode ser exibido pela da velocidade de propagação da onda – VPO, aferida em m/s ou por meio do valor de elasticidade em kPa (VEK), que pode ser calculado automaticamente pelo software do aparelho, pela fórmula de conversão módulo de Young. Para obter os valores de deformação do nódulo, foi selecionada uma ROI centrada no nódulo e incluindo a maior porção que pudesse caber dentro das bordas do nódulo - sem artefatos e com o padrão de deformação mais constante e homogêneo observado no interior do FOV. ROIs, neste estudo, variaram de 0,6 cm a 2,0 cm (máximo permitido pelo fabricante). Se o nódulo fosse maior do que o FOV, as medições eram feitas em áreas diferentes do nódulo.

Outras duas ROIs foram estabelecidas, uma no parênquima tireoidiano adjacente ao nódulo e outra na musculatura pré-tireoidiana (músculos esterno-hioideo ou esternotireoidiano), centrada na parte mais homogênea do elastograma. Quando os nódulos estavam muito anteriores, localizados no istmo, ou quando havia lobulação no contorno anterior da glândula devido ao nódulo, o músculo anterior justaposto era evitado. Isso se deve ao fato de que essa região se aproxima do transdutor e geralmente sofre mais compressão, distorcendo valores de deformação maiores. Esse fenômeno é denominado artefato de campo proximal (Figura 10 e 11).

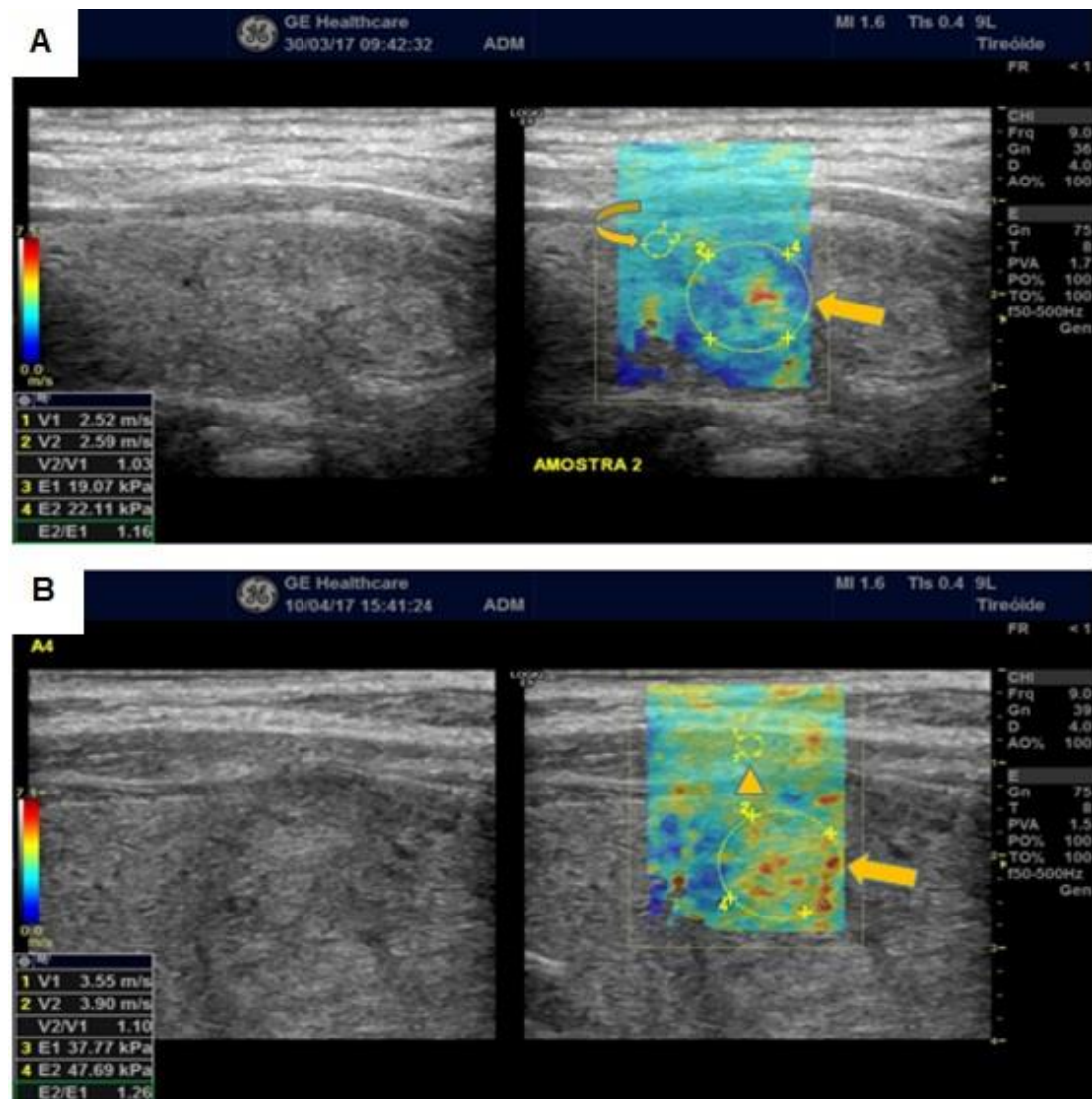


Figura 10 - Valores de deformação do nódulo ROI incluindo a maior parte do nódulo - sem artefatos e com o padrão de rigidez mais constante e homogêneo - na região onde foi obtido o elastograma (setas retas). a) valor de deformação do tecido tireoidiano: ROI na região mais homogênea observada no elastograma (seta curva); b) valor de deformação dos músculos pré-tireoidianos: ROI na região mais homogênea observada no elastograma (ponta de seta)

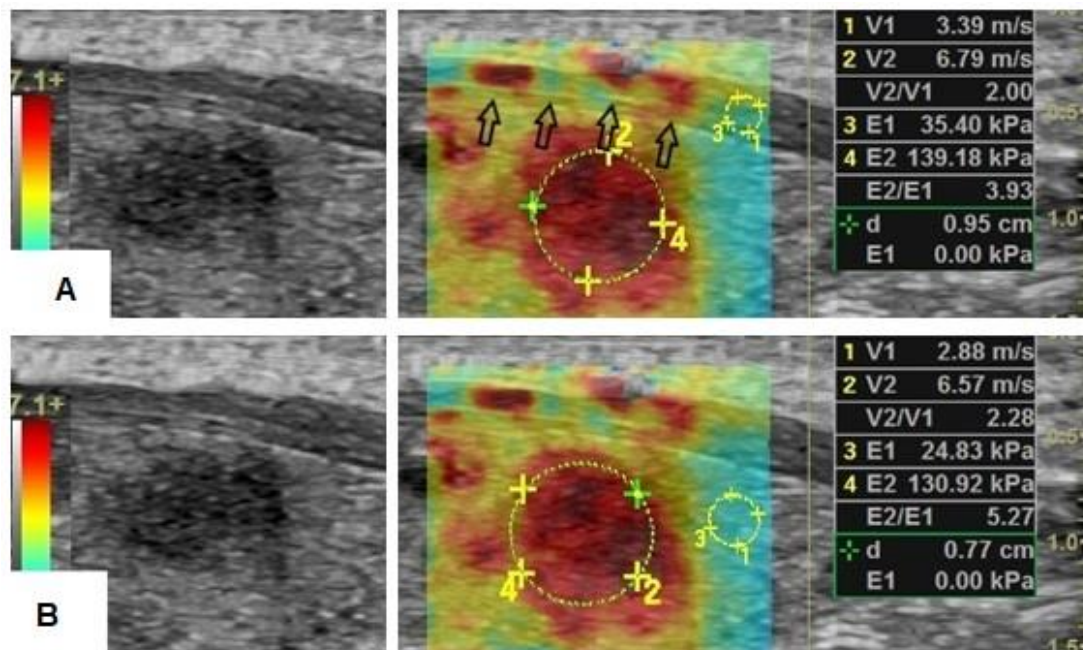


Figura 11 - Imagem do plano longitudinal em modo B à esquerda e elastograma sobreposto à direita. a) regiões de interesse esféricas em amarelo (ROI) para a medição do valor de deformação do nódulo (2 e 4) e do músculo pré-tireoidiano (1 e 3). Os valores de deformação medidos (VPO e VEK), bem como as razões de deformação em m/s (V) e módulo de Young (E, kPa), aparecem à direita. A área anterior à tireoide (setas pretas) deve ser evitada para obter os valores de deformação do músculo, uma vez que o nódulo mais anterior está projetando-se à musculatura, enrijecendo-a (artefatos de campo proximal)

3.7.3.3 Razões de deformação

Duas áreas no mesmo elastograma foram usadas para calcular 2 razões de deformação: 1) razão de deformação nódulo / tireoide (RDT); 2) razão de deformação nódulo / musculatura pré-tireoidiana (RDM). Para cada um dos 5 elastogramas selecionados, um valor de deformação do nódulo, um valor de deformação do parênquima tireoidiano e um da musculatura pré-tireoidiana foram calculados. Dez RDTs e dez RDMs foram calculadas por nódulo, 5 usando valores em m/s e 5 em kPa (Figura 10 e 11).

3.8 Avaliação da anatomia patológica

O diagnóstico citológico foi realizado por 3 patologistas, com pelo menos 5 anos de experiência, e seguiram e/ ou foram adequados ao sistema Bethesda 2017 para o Relatório de Citopatologia da Tireoide¹². As cirurgias foram realizadas pela Divisão de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas de São Paulo e do Instituto do Câncer de São Paulo. O diagnóstico histológico foi feito por patologistas do Departamento de Anatomia Patológica com experiência em patologia de cabeça e pescoço.

3.9 Análise estatística

3.9.1 Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado com o objetivo principal de estimar o desempenho dos parâmetros estudados na discriminação dos nódulos com maior risco de malignidade. Para uma estimativa de AUC-ROC de pelo menos 0,8, alfa 0,05 e poder de 0,80, considerando uma hipótese nula de AUC-ROC 0,6, seria necessário um tamanho de amostra de 56 nódulos.

3.9.2 Análise univariada

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio de métodos gráficos, valores de assimetria e curtose. Os dados com distribuição normal foram descritos por meio de médias e desvios padrão e comparados pelo teste t de Student e os dados não normais foram expressos como medianas e quartis e comparados pelo teste U de Mann-Whitney.

3.9.3 Análise multivariada

Os preditores de malignidade foram identificados por análises multivariadas. Nessa fase, foram incluídas, na análise multivariada, variáveis significativas na análise univariada com valor de $P < 0,10$; usando a estatística de Wald, para mantê-los no modelo final. O método Firth foi usado para regressão logística devido ao fenômeno de separação observado principalmente para elastografia. A precisão de modelos de prognóstico projetados para prever o risco de malignidade foi avaliada por discriminação e calibração, bem como utilidade clínica. A calibração do modelo foi avaliada pelo teste Hosmer-Lemeshow, comparando as probabilidades de malignidade previstas e observadas em cada decil de risco em cada modelo, e por escores de Brier modificados, medidos pela média do módulo de desvio entre a probabilidade de malignidade prevista pelos modelos e o resultado histológico.

As análises estatísticas foram realizadas usando o seguinte software: R (R Core Team. R: A linguagem e ambiente para computação estatística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), STATA (StataCorp LP. 2013. Stata Statistical Software: Versão 13. College Station, TX, EUA), SPSS (IBM Corp. SPSS Statistics for Windows, versão 24.0. Armonk, NY, EUA) e MedCalc Statistical Software (MedCalc Software bvba, versão 15.2.0.0. Ostend, Bélgica). A discriminação foi avaliada pela área sob a curva Receiver Operating Characteristic (AUC-ROC), comparada pelo teste DeLong, e pelo índice de melhoria da discriminação integrada, uma medida da diferença na probabilidade de malignidade entre os grupos de histologia benigna e maligna, conforme previsto por modelo. Os testes foram bicaudais e foram considerados significativos valores finais de $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Análise univariada

4.1.1 Ultrassom modo B

O tamanho longitudinal variou de 0,8-10,0 cm; o tamanho médio dos tumores foi de 3,7 cm para benignos e 2,7 cm para malignos. Todo nódulo com diâmetro mais alto do que largo foi associado à malignidade. Os nódulos benignos tinham uma relação diâmetro anteroposterior/ transversal média de 0,79 [intervalo de confiança (IC) 95%: 0,65-0,92] e os nódulos malignos, de 0,85 (IC 95%: 0,71-1,14) por US modo B (P = 0,036). A análise ROC forneceu uma AUC de 0,65 (IC 95%: 0,51-0,80) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização geral da amostra e de acordo com achado histológico - 2016 a 2018

Variáveis	Geral (62)	Maligno (35)	Benigno (27)	P
Idade	54,7 ± 14,0	56,2 ± 14,3	52,8 ± 13,7	0,35
Mulheres	55 (88,7)	30 (85,7)	25 (92,6)	0,46
B-US				
Hipoecogênica	29 (46,8)	10 (28,6)	19 (70,4)	0,001
Tamanho				
Anteroposterior (cm)	0,81 (0,67-0,95)	0,79 (0,65-0,92)	0,85 (0,71-1,14)	0,036
Volume (cm ³)	3,17 (1,21-16,92)	2,25 (0,97-6,99)	7,16 (1,87-49,82)	0,064
Doppler				
Índice de resistividade	0,59 ± 0,09	0,58 ± 0,08	0,60 ± 0,10	0,46
Chammas				<0,001
II	1 (1,6)	1 (2,9)	0 (0,0)	
III	39 (62,9)	34 (97,1)	5 (18,5)	
IV	19 (30,6)	0 (0,0)	19 (70,4)	
V	3 (4,8)	0 (0,0)	1 (11,1)	
Citopatologia				
Bethesda				0,56
III	37 (59,7)	22 (62,9)	15 (55,6)	
IV	25 (40,3)	13 (37,1)	12 (44,4)	
Padrão Elastograma				<0,001
I	3 (4,8)	3 (8,6)	0 (0,0)	
II	33 (53,2)	29 (82,9)	4 (14,8)	
III	18 (29,0)	3 (8,6)	15 (55,6)	
IV	8 (12,9)	0 (0,0)	8 (29,6)	
VPO parenq. (m/s)	2,75 ± 0,44	2,84 ± 0,44	2,63 ± 0,42	0,069
VEK parenq. (kPa)	24,81 ± 6,72	25,08 ± 7,24	24,47 ± 6,11	0,72
VPO muscular (m/s)	2,89 ± 0,41	2,92 ± 0,45	2,86 ± 0,36	0,564
VEK muscular (kPa)	27,12 ± 6,91	26,92 ± 7,36	27,39 ± 6,40	0,791
VPO do nódulo (m/s)	3,58 ± 0,96	3,09 ± 0,65	4,22 ± 0,93	<0,001
VEK do nódulo (kPa)	43,93 ± 23,76	31,88 ± 12,28	59,55 ± 26,05	<0,001
RDT (m/s)	1,33 ± 0,38	1,10 ± 0,25	1,62 ± 0,30	<0,001
RDT (kPa)	1,80 ± 0,80	1,33 ± 0,57	2,40 ± 0,63	<0,001
RDM (m/s)	1,24 ± 0,28	1,06 ± 0,16	1,47 ± 0,21	<0,001
RDM (kPa)	1,58 ± 0,61	1,17 ± 0,30	2,11 ± 0,50	<0,001

As variáveis categóricas estão apresentadas como n (%) e as contínuas, como média ± desvio padrão, com exceção do tamanho (mediana e quartis). Pareq.: parênquima; VOP: velocidade de propagação da onda; VEK: valor de elasticidade em kPa; RDM: relação de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana; RDT: relação de deformação entre o nódulo e parênquima tireoidiano adjacente; B-US: características ultrassonográficas ao modo B.

Em relação à ecogenicidade, 29/62 nódulos (46,8%) eram hipoecogênicos. Desses, 19/29 (65,5%) apresentaram histologia maligna. Portanto, a hipoecogenicidade foi considerada evidência significativa de malignidade ($P = 0,001$).

Demais critérios analisados ao modo B não foram significativos.

4.1.2 Ultrassonografia dúplex-Doppler colorido

Fluxo sanguíneo predominantemente central e fluxo sanguíneo exclusivamente central⁵ foram observados em 22/62 nódulos (35,4%). Todos esses nódulos eram malignos na histologia final. A análise estatística revelou uma correlação estatisticamente significativa entre os padrões de vascularização II a V e malignidade ($P < 0,001$). A média dos índices de resistividade (IRs) das artérias dos nódulos não foi significativamente diferente entre os grupos benigno e maligno (Tabela 1).

4.1.3 Elastografia

O padrão do elastograma, (tabela 1) baseado na rigidez do nódulo, foi diferente entre os nódulos benignos e malignos ($P < 0,001$) e apresentou os seguintes resultados: padrão I em 3/62 nódulos (5%), todos benignos; padrão II em 33/62 nódulos (53,2%), sendo 29/33 (87,8%) benignos; padrão III em 18/62 nódulos (29%), sendo 15/18 (83,3%) malignos; padrão IV em 8/62 nódulos (12,9%), sendo 100% malignos. Vinte e três dos 27 nódulos (85,2%) malignos apresentaram padrões III e IV. Houve correlação entre os

padrões 3 e 4 com a malignidade, revelando risco para malignidade de 68% e 108% maior, respectivamente ($P = 0,000$, com sensibilidade de 80,8% e especificidade de 88,9%) (Tabela 1).

A figura 12 exemplifica um nódulo tenuamente hipocogênico, com contornos regulares, sem halo periférico e sem microcalcificações de permeio, que apresenta um padrão de elastograma 2, com áreas endurecidas em menos de 50% do nódulo. A análise histológica demonstrou, nesse caso, um padrão compatível com adenoma folicular: as células foliculares estão dispostas formando microfolículos, não apresentam atipias características do carcinoma papilífero e nem invasão capsular (Figura 12).

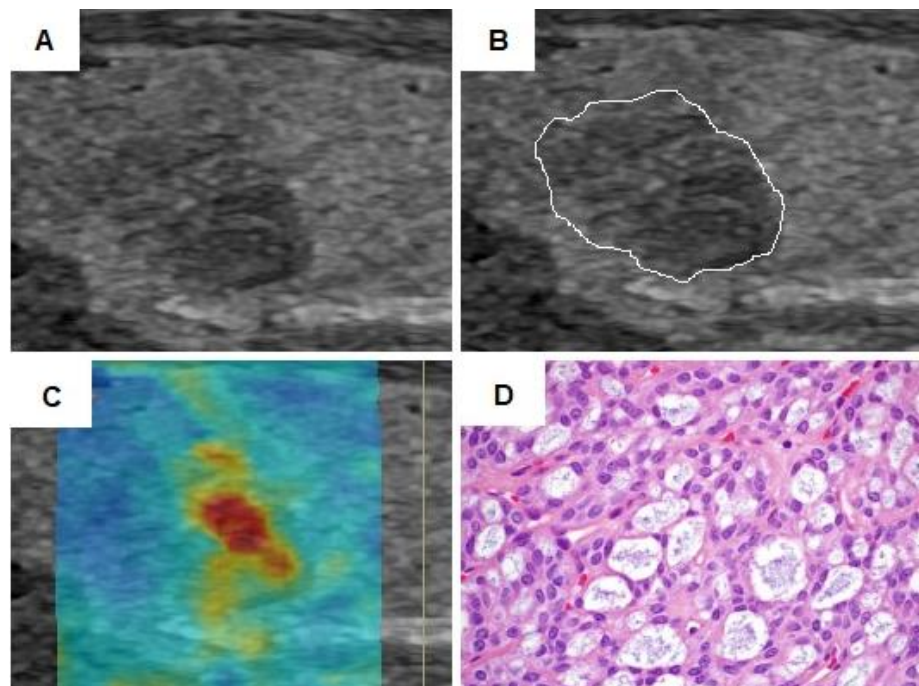


Figura 12 - A) nódulo no terço médio do lobo direito da tireoide, tenuamente hipocogênico, com contornos regulares, sem halo periférico e sem microcalcificações de permeio; B) desenho esquemático em branco delimitando o nódulo ao modo B. C) Elastograma sobreposto à imagem de modo B, que demonstra um padrão 2 (menos de 50% de áreas endurecidas no interior do nódulo); D) análise histológica demonstrou, nesse nódulo, um padrão compatível com adenoma folicular: as células foliculares estão dispostas formando microfolículos, não apresentam atipias características do carcinoma papilífero e nem invasão capsular [as imagens da histologia foram gentilmente cedidas pela patologista Dra. Daniela Chacon]

A Figura 13, por outro lado, apresenta um nódulo hipoeecogênico, bem delimitado, sem halo periférico, com focos hipereecogênicos de permeio que sugerem microcalcificações e limite anterior em íntimo contato com a cápsula e musculatura anterior à tireoide, sugerindo invasão. O padrão do elastograma demonstra que 100% do nódulo é endurecido, inclusive há o enrijecimento da porção anterior do nódulo que está em contato com a cápsula tireoidiana. A análise histológica desse caso demonstra um padrão similar ao adenoma folicular, as células foliculares se dispõem em microfolículos, não apresentam atipias características do carcinoma papilífero, entretanto, há invasão da cápsula.

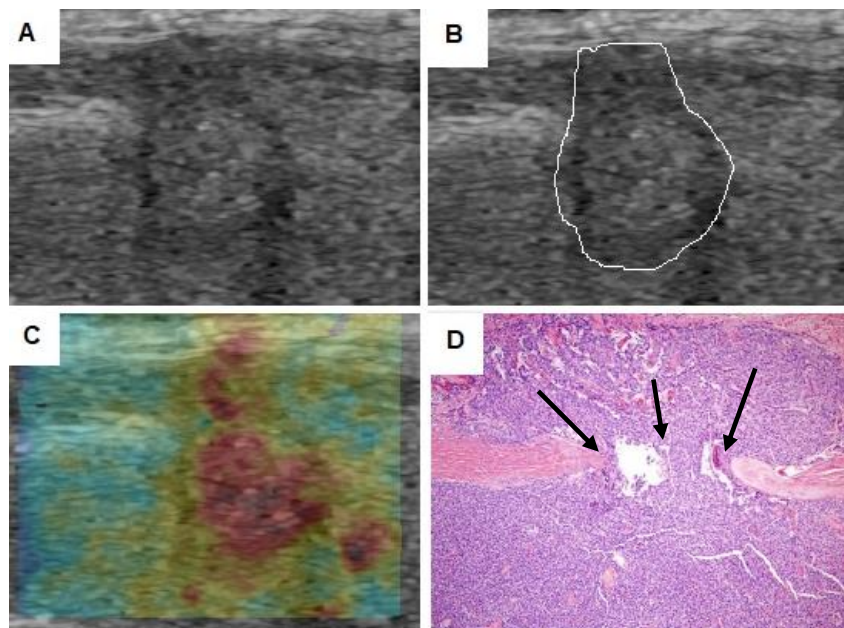


Figura 13 - A) nódulo hipoeecogênico, bem delimitado, sem halo periférico, com focos hipereecogênicos de permeio que sugerem microcalcificações e limite anterior em íntimo contato com a cápsula e musculatura anterior à tireoide, sugerindo invasão; B) desenho esquemático em branco demonstrando a delimitação do nódulo ao modo B; C) O padrão do elastograma demonstra 100% do nódulo endurecido, inclusive há o enrijecimento da porção anterior do nódulo que está em contato com a cápsula tireoidiana; D) análise histológica desse nódulo demonstra um padrão similar ao adenoma folicular, as células foliculares se dispõem em microfolículos, não apresentam atipias características do carcinoma papilífero, entretanto, há invasão da cápsula (setas pretas) [as imagens da histologia foram gentilmente cedidas pela patologista Dra. Daniela Chacon]

A análise univariada mostrou correlação ($P < 0,001$) entre a rigidez do nódulo pelo valor de deformação e a malignidade. A média da velocidade de propagação da onda (VOP) para lesões benignas foi de 3,09 m/s (\pm DP 0,65 m/s) e para lesões malignas, de 4,22 m/s (\pm DP 0,93 m/s). A análise da curva ROC forneceu uma AUC de 0,87 (IC 95%: 0,74, 0,96). Vinte e oito dos nódulos apresentaram VOP acima de 3,62 m/s. Desses, 22/28 (78,5%) eram malignos. Para um valor de corte de 3,62 m/s, obteve-se sensibilidade para a VOP de 81,5% e especificidade de 82,9%. Os resultados, usando a média dos valores de elasticidade em kPa (VEK) do nódulo, também foram significativos ($P < 0,001$): a média para lesões benignas foi 32 kPa (\pm DP 12 kPa) e, para lesões malignas, foi de 60 kPa (\pm DP 26 kPa); ROC AUC 0,86 (IC 95%: 0,77; 0,96). Com valor de corte de 42,03 kPa, a sensibilidade foi de 81,5% e a especificidade, de 80,0% (Tabelas 1 e 2).

Tabela 2 - Acurácia dos parâmetros elastográficos - 2016 a 2018

Parâmetro	Corte (\geq)	Sens.	Esp.	AUC-ROC	EP	IC 95%	P
VOP do nódulo (m/s)	3,63	0,82	0,83	0,87	0,05	0,77-0,96	<0,001
VEK do nódulo (kPa)	42,04	0,82	0,80	0,86	0,05	0,77-0,96	<0,001
RDT (m/s)	1,360	0,82	0,91	0,90	0,04	0,83-0,98	<0,001
RDT (kPa)	1,815	0,89	0,91	0,91	0,04	0,83-0,99	<0,001
RDM (m/s)	1,23	0,89	0,94	0,97	0,02	0,92-1,00	<0,001
RDM (kPa)	1,53	0,93	0,94	0,98	0,02	0,95-1,00	<0,001

AUC-ROC área sob a curva de características operacionais; EP: erro padrão; Esp.: especificidade; IC: intervalo de confiança; VOP: Velocidade de propagação da onda; VEK: Valor de elasticidade em kPa; RDM: relação de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana; RDT: relação de deformação entre o nódulo e parênquima tireoidiano adjacente; Sens: sensibilidade.

A relação de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana (RDM), com valores calculados em kPa, foi maior nos nódulos malignos ($P < 0,001$). A relação média entre lesões benignas e músculos

pré-tireoidianos foi 1,17 (\pm DP 0,30) e para lesões malignas foi 2,11 (\pm DP 0,50); ROC AUC 0,98 (IC 95%: 0,96, 1,00). Vinte e sete nódulos apresentaram RDM acima de 1,53 (calculados a partir do módulo de Young). Desses, 25/27 (92,6%) eram malignos. Para o corte de RDM de 1,53, a sensibilidade foi 92,6% e a especificidade, 94,3%, VPP foi 92,7% e VPN, 99,9%.

A RDM para os valores calculados em m/s, assim como a relação entre o nódulo e o parênquima tireoidiano adjacente (RDT), também foram maiores nos nódulos malignos, com valores um pouco menores, conforme mostrado nas (Tabelas 2 e 3).

4.2 Análise multivariada

A análise multivariada incluiu os seguintes parâmetros com $P < 0,10$ na análise univariada: ecogenicidade do nódulo, diâmetro anteroposterior/transversal, padrão de vascularização Doppler⁵ e as variáveis obtidas por elastografia. A variável escolhida para a análise multivariada foi o RDM (calculado a partir do módulo de Young) por ser mais objetivo, com menor variabilidade e fácil de calcular (com menor viés de seleção). RDM e padrão de vascularização de risco aumentado (IV e V) foram os parâmetros estatisticamente significativos na análise multivariada com $P = 0,002$ e $0,005$, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 - Preditores independentes de malignidade - 2016 a 2018

Variáveis	Coef	EP	IC 95%	RC	P
Nódulo hipoecogênico	0,80	1,27	-2,04-3,83	2,23	0,549
Tamanho (anteroposterior) ^a (cada unidade)	1,12	5,62	-9,30-27,56	3,06	0,846
Padrão de vascularização de alto risco (Chammas IV ou V)	3,55	1,65	0,95-8,53	34,81	0,005
RDM (kPa) (cada unidade)	5,16	2,04	1,67-10,67	174,16	0,002

Coef: Coeficiente; EP: erro padrão; RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança.
^a:Transformação logarítmica para normalização.

A combinação do padrão de vascularização ao estudo Doppler com a RDM mostrou-se estatisticamente significativa na predição de risco para malignidade dos nódulos citologicamente indeterminados. Nódulo com padrão de vascularização exclusivamente ou predominantemente central (padrões de vascularização IV e V) apresentaram risco de malignidade cerca de 57 vezes maior que os nódulos com qualquer outro padrão de vascularização. O quociente entre o VEK do nódulo e o da musculatura pré-tireoidiana (RDM) maior do que ou igual a 1,53 aumenta a chance de encontrar histologia maligna em 354 vezes nos nódulos indeterminados (Tabela 4).

Tabela 4 - Modelo de probabilidade para predição de malignidade - 2016 a 2018

Variáveis	Coef.	SE	IC 95%	RC	P
Padrão de vascularização de alto risco (Chammas IV ou V)	4,05	1,71	1,47-9,06	57,40	0,001
RDM (kPa) (cada unidade)	5,87	2,08	2,46-11,61	354	<0,001

Coef: coeficiente; EP: erro padrão; RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança RDM: relação de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana. Coeficiente da intersecção: -8,76.

A acurácia utilizando a combinação do padrão de vascularização (Chammas) com dados de elastografia (RDM) aumenta quando comparada somente àquela obtida por elastografia, conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Modelo de probabilidade para predição de malignidade - 2016 a 2018

Parâmetro	AUC-ROC	EP	IC 95%	P
RDM (kPa) somente	0,976	0,016	0,95-1,00	0,177
RDM (kPa) + Chammas	0,998	0,003	0,99-1,00	

EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; RDM: relação de deformação entre o nódulo e a musculatura pré-tireoidiana.

5 DISCUSSÃO

A percepção, como médicos radiologistas, da dificuldade no manejo clínico - pelos endocrinologistas e cirurgiões de cabeça e pescoço - dos nódulos citologicamente indeterminados após a punção aspirativa por agulha fina, foi a motivação primordial desse estudo. Essa pesquisa teve como objetivo analisar os parâmetros ultrassonográficos, duplex-Doppler colorido e elastográficos a fim de buscar os melhores critérios para selecionar os nódulos malignos entre aqueles com diagnóstico citológico inconclusivo após resultado Bethesda III e IV. Para melhorar ainda mais a confiabilidade do estudo, esses parâmetros foram comparados com o resultado histológico de cada nódulo após a ressecção cirúrgica, que é o padrão ouro.

Diferentemente dos valores relatados na literatura¹², obteve-se um alto percentual de carcinomas (27/62; 43,5%). Isso pode ser devido à seleção do grupo Bethesda III: para serem enquadrados nesse grupo, os nódulos precisavam ter pelo menos duas PAAFs apresentando resultado repetido de atipias de significado indeterminado. Adicionalmente, esses participantes tinham achados clínicos e/ou ultrassonográficos suspeitos para malignidade. No grupo Bethesda IV, houve um número maior de neoplasias foliculares de células de Hürthle (21/27; 78%) do que os encontrados em outros estudos publicados, que geralmente variam de 6% a 48%, com um risco médio de malignidade de 16%²³, e de 45% para pacientes com carcinoma de células de Hürthle¹².

5.1 Ultrassonografia modo B

Com relação à estratificação de risco para malignidade utilizando os parâmetros ao modo B, vale ressaltar que o estudo se iniciou em 2015 e foram utilizados os parâmetros propostos pela *American Thyroid Association* (ATA)⁸. Não se incluiu a classificação proposta pelo American College of Radiology – TIRADS, pois foi lançado apenas em 2017⁷. Um estudo adicional e complementar a esse, utilizando TIRADS-ACR, já está em etapa de finalização, com resultados promissores.

Dentre a análise dos parâmetros ao modo B, foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a relação altura (diâmetro anteroposterior)/largura (diâmetro transverso), ou seja, nódulo mais alto do que largo, além de hipoecogenicidade do nódulo, com diagnóstico de malignidade dentre os nódulos citologicamente indeterminados. Esses parâmetros vão de encontro à diversos artigos que validam os achados ultrassonográficos ao modo B como método inicial na avaliação de risco dos nódulos tireoidianos⁴⁴⁻⁴⁶.

5.2 Ultrassonografia dúplex-Doppler colorido

A avaliação correta do risco de malignidade utilizando os parâmetros ao Doppler depende de vários fatores, tais como técnica precisa do exame, equipamento com calibração adequada e correta utilização, avaliação e interpretação das diversas classificações propostas. Apesar de existir muita controvérsia na literatura sobre a utilização do Doppler colorido para predição de malignidade dos nódulos tireoidianos, vários autores são concordantes com estes resultados, demonstrando que a vascularização central ou predominantemente central eleva a chance de malignidade do nódulo^{5,6,47}.

Por outro lado, o presente estudo, ao contrário do que foi proposto por Chammas *et al.*⁵, o cálculo do índice de resistividade das artérias do nódulo não foi estatisticamente significativo da estratificação de risco para malignidade. Isso pode decorrer da necessidade de uma maior população necessária para a comprovação dessa medida.

5.3 Elastografia

A falta de standardização para o padrão de mapa de cores SWE na literatura nos levou a adotar nosso próprio sistema de classificação para o elastograma, modificando os dois critérios mais difundidos de Rago e Asteria^{24,30}. Apesar desses critérios serem baseados em SE, os resultados para os padrões de elastograma associados ao aumento do risco foram semelhantes. O presente estudo acrescentou a porcentagem de rigidez do nódulo para classificação do padrão de elastograma. Conforme descrito por Asteria *et al.*²⁴, também foi demonstrado nestes resultados um risco aumentado para os padrões 3 e 4 com ótima significância estatística ($P = 0,000$, sensibilidade 80,8% e especificidade 88,9%).

Além disso, a SWE nos adicionou a possibilidade de avaliar a rigidez dos nódulos quantitativamente, o que não era possível com a SE. A técnica por ondas de cisalhamento tem demonstrado ser preditora de malignidade em nódulos da tireoide em vários estudos (35,37-39). Os presentes resultados mostram que, acima do valor de corte de 42 kPa para estimativa da elasticidade média do nódulo em módulo de Young, a chance de malignidade aumenta significativamente, com sensibilidade de 81,5% e

especificidade de 80%. Da mesma forma, Samir *et al.* (39) relataram resultados promissores na previsão do risco de lesão folicular usando SWE, mas com um valor de corte mais baixo. Esse estudo mostrou um aumento da chance de malignidade em valores médios de elasticidade do nódulo acima de 22,30 kPa (obtido no plano transversal), com sensibilidade (82%; IC 95%: 48%, 97%) e especificidade (88%; IC 95%): 67%, 97%). O motivo dessa diferença não é claro, mas pode ser atribuído ao maior número de nódulos avaliados neste estudo, equipamentos de marcas diferentes entre eles, bem como calibração do aparelho e outros planos de imagem utilizados.

Outros autores obtiveram valores semelhantes a estes. Azizi *et al.*²⁹ encontraram um ponto de corte de 3,54 m/s para a velocidade máxima da onda de cisalhamento, acima do qual o risco de câncer de tireoide aumentou significativamente (sensibilidade e especificidade foram 79,27% e 71,52%, respectivamente). O valor de corte relatado no presente estudo foi 3,62 m/s (sensibilidade 81,5% e especificidade 82,9%).

A ideia de correlacionar a elasticidade do nódulo à da musculatura pré-tireoidiana é uma proposta diferente e promissora que suprime possível viés na presença de parênquima tireoidiano anormal (por exemplo, tireoidite). Não existem estudos na literatura sobre a relação entre a elasticidade dos músculos pré-tireoidianos e a elasticidade dos nódulos exclusivamente foliculares. Kim *et al.*³⁹ calcularam as razões de elasticidade entre todos os tipos de nódulos tireoidianos (não apenas os foliculares) e dos músculos pré-tireoidianos, antes da PAAF, e não encontraram diferença estatisticamente

significativa entre nódulos tireoidianos malignos e benignos. Eles presumiram que as razões para isso eram que a largura e a rigidez muscular diferiam entre os participantes e não padronizaram esses fatores para comparação. O presente estudo, por outro lado, mostrou que, para cada aumento de 0,1 na razão RDM, o risco para malignidade aumenta de 354 vezes (coeficiente: 5,87; IC 95%: 2,46; 11,61, $P < 0,001$). Os nódulos de padrão folicular que apresentaram essa relação maior que 1,53, mostraram risco aumentado de malignidade (sensibilidade 92,6%, especificidade 94,3%). Atribui-se a divergência dos presentes dados com os de Kim *et al.*³⁹ ao fato de todos os elastogramas desta estudo apresentarem uma medida padronizada: foram realizados no plano longitudinal e com leve extensão do pescoço do participante. Além disso, a região muscular imediatamente anterior ao nódulo foi evitada. Esses cuidados têm ajudado a excluir áreas de hiperextensão que aumentam erroneamente a taxa de deformação muscular.

Ciledag *et al.*⁴⁸ sugeriram que a musculatura poderia ser utilizada para esta relação com elasticidade do nódulo em casos de envolvimento difuso do parênquima tireoidiano, por meio de medidas elastográficas sem quantitativas de SE. Ao contrário do presente estudo, não foi encontrada diferença significativa em relação ao parênquima muscular ou tireoidiano. Este estudo, observou-se que a relação entre a elasticidade do nódulo e a elasticidade da musculatura pré-tireoidiana foi estatisticamente melhor na predição de malignidade do que a mesma relação com o parênquima. Isso pode estar relacionado a distorções devido ao grande número de áreas de tireoidite e / ou fibrose observadas na população em geral.

A análise multivariada do presente estudo demonstrou que o RDM baseado em valores em kPa é o preditor mais significativo de malignidade em nódulos com citologia indeterminada na PAAF. A sensibilidade e especificidade diagnóstica para $RDM > 1,53$ são 92,6% e 94,3%, respectivamente.

A utilização do RDM mostrou-se bastante reprodutível, não dependendo, por exemplo, de ajustes pré-configurados do equipamento. Não existe, na literatura atual, um estudo que avalie a associação entre a avaliação Doppler colorido e análise elastográfica dos nódulos citologicamente indeterminados. A adição do padrão de vascularização (Chammas) aos dados obtidos na elastografia (RDM) demonstrou, no presente estudo, um aumento da acurácia da predição do risco de malignidade de 0,976 para 0,998; mostrando ser essa associação vantajosa na avaliação desse grupo de nódulos (5). Dessa forma, a análise multiparamétrica contando com Doppler colorido, elastografia e ultrassonografia modo B parece ser a melhor maneira de avaliar o risco de malignidade dos nódulos tireoidianos.

5.4 Limitações do estudo

Pode ter havido um viés não detectado na seleção de participantes para cirurgia; entretanto, a natureza prospectiva e cega do estudo, certamente, minimizou a possibilidade desse viés de seleção. Fatores de confusão conhecidos dos valores de elasticidade, como respiração e pré-compressão, foram reduzidos pela padronização da posição do participante com uma leve extensão do pescoço, bem como pelo posicionamento das regiões elastográficas de interesse neste estudo. Nódulos com áreas císticas, calcificações grosseiras e em casca de ovo podem gerar artefatos de elastograma e foram evitados em aquisições de elastograma no presente estudo.

Outra possível limitação desse estudo é a subjetividade na classificação dos nódulos com base em padrões elastográficos. Assim, é interessante seguir essa linha de pesquisa por meio da realização de análises interobservador e intraobservador.

6 CONCLUSÕES

Os presentes resultados permitem concluir que:

- 1) A elastografia foi capaz de distinguir os nódulos malignos entre os de citologia indeterminada, utilizando-se:
 - a) Análise qualitativa por meio do elastograma, com uma classificação proposta de 4 padrões de elasticidade;
 - b) Análise quantitativa, com a razão de deformação do nódulo em comparação com os músculos pré-tireoidianos

Dessa forma, a elastografia demonstrou ser uma ferramenta valiosa na análise de nódulos citologicamente indeterminados, capaz de selecionar aqueles com maior risco de malignidade.

- 2) O estudo mostrou que os principais preditores de malignidade nesse grupo de nódulos na análise univariada foram: hipoecogenicidade, diâmetro anteroposterior maior que o transversal (mais alto do que largo), classificação por US Doppler colorido e os parâmetros da elastografia. A análise multivariada revelou que a avaliação por US 2D-SWE e o Doppler colorido são os melhores parâmetros preditores de malignidade. Sendo que o parâmetro RDM da elastografia mostrou a melhor sensibilidade, especificidade e precisão na predição do risco de malignidade em nódulos tireoidianos citologicamente indeterminados (Bethesda III e IV).

Observou-se aumento da acurácia quando a avaliação Doppler colorido foi associada à RDM. Dessa forma, conclui-se que uma avaliação multiparamétrica, envolvendo a análise modo B, Doppler colorido e elastografia, é capaz de selecionar com maior acurácia os nódulos suspeitos para malignidade dentre os nódulos com citologia Bethesda III e IV, selecionando-os para a cirurgia.

7 REFERÊNCIAS

1. Topliss D. Thyroid incidentaloma: the ignorant in pursuit of the impalpable. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):18-20.
2. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226-31.
3. Tramalloni J, Léger A, Correias JM, Monpeyssen H, Szwagier-Uzzan C, Hélénon O, Moreau JF. Imaging of thyroid nodules. *J Radiol*. 1999;80(3):271-7.
4. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(1):44-9.
5. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, Ferraz A, Cerri GG. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(6):874-82.
6. Iared W, Shigueoka DC, Cristófoli JC, Andriolo R, Atallah AN, Ajzen SA, Valente O. Use of color Doppler ultrasonography for the prediction of malignancy in follicular thyroid neoplasms: systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2010;29(3):419-25.

7. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(12 Pt A):1272-9.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
9. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid.* 2001;11(12):1147-51.
10. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987;31(5):587-90.
11. Smith J, Cheifetz RE, Schneiderei N, Berean K, Thomson T. Can cytology accurately predict benign follicular nodules? *Am J Surg.* 2005;189(5):592-5.

12. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2017;6(6):217-22.
13. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-29.
14. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126-47.
15. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasonic Imaging.* 1998;20(4):260-74.
16. Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Phys Med Biol.* 2007;52(6):1565-76.
17. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005;237(1):202-11.

18. Alam SK, Lizzi FL, Varghese T, Feleppa EJ, Ramachandran S. Adaptive spectral strain estimators for elastography. *Ultrasonic Imaging*. 2004;26(3):131-49.
19. Kamaya A, Machtaler S, Safari Sanjani S, Nikoozadeh A, Graham Sommer F, Pierre Khuri-Yakub BT, Willmann JK, Desser TS. New technologies in clinical ultrasound. *Semin Roentgenol*. 2013 Jul;48(3):214-23.
20. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*. 1991;13(2):111-34.
21. Palmeri ML, Nightingale KR. What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med*. 2011 Aug;3(4):433-44.
22. Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Curr Med Imaging Rev*. 2011 Nov 1;7(4):328-39.
23. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, Pusztaszeri MP, VandenBussche CJ, Gourmaud J, Vaickus LJ, Baloch ZW. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(3):181-7.

24. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008;18(5):523-31.
25. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology*. 2012;262(3):1002-13.
26. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1145-50.
27. Ko SY, Kim EK, Sung JM, Moon HJ, Kwak JY. Diagnostic performance of ultrasound and ultrasound elastography with respect to physician experience. *Ultrasound Med Biol*. 2014 May;40(5):854-63.
28. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, Misischi I, Graziano F, Nasrollah N, Amendola S, Morgante SN, Deiana MG, Valabrega S, Toscano V, Papini E. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4524-30.
29. Azizi G, Keller JM, Mayo ML, Piper K, Puett D, Earp KM, Malchoff CD. Thyroid nodules and shear wave elastography: a new tool in thyroid cancer detection. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(11):2855-65.

30. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 1998 Jan;138(1):41-6.
31. Kyriakidou G, Friedrich-Rust M, Bon D, Sircar I, Schrecker C, Bogdanou D, Herrmann E, Bojunga J. Comparison of strain elastography, point shear wave elastography using acoustic radiation force impulse imaging and 2D-shear wave elastography for the differentiation of thyroid nodules. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204095.
32. Zhan J, Jin JM, Diao XH, Chen Y. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules--A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2015;84(11):2181-6.
33. Liu BJ, Li DD, Xu HX, Guo LH, Zhang YF, Xu JM, Liu C, Liu LN, Li XL, Xu XH, Qu S, Xing M. Quantitative shear wave velocity measurement on acoustic radiation force impulse elastography for differential diagnosis between benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(12):3035-43.
34. Lin P, Chen M, Liu B, Wang S, Li X. Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24(11):2729-38.

35. Dong FJ, Li M, Jiao Y, Xu JF, Xiong Y, Zhang L, Luo H, Ding ZM. Acoustic Radiation Force Impulse imaging for detecting thyroid nodules: a systematic review and pooled meta-analysis. *Med Ultrason*. 2015;17(2):192-9.
36. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5281-8.
37. Hang J, Xue HY, Deng HY, Ye XH, Li CY, Ma WT, Li F, Du L. Investigation of the maximum young's modulus of thyroid nodules using two-dimensional shear wave elastography in thyroid nodules. *Biomedical Research*. 2017;28(8):3537-44.
38. Veyrieres JB, Albarel F, Lombard JV, Berbis J, Sebag F, Oliver C, Petit P. A threshold value in Shear Wave elastography to rule out malignant thyroid nodules: a reality? *Eur J Radiol*. 2012;81(12):3965-72.
39. Kim H, Kim JA, Son EJ, Youk JH. Quantitative assessment of shear-wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy. *Eur Radiol*. 2013;23(9):2532-7.
40. Samir AE, Dhyani M, Anvari A, Prescott J, Halpern EF, Faquin WC, Stephen A. Shear-Wave Elastography for the Preoperative Risk Stratification of Follicular-patterned Lesions of the Thyroid: Diagnostic Accuracy and Optimal Measurement Plane. *Radiology*. 2015;277(2):565-73.

41. Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography*. 2014;33(2):75-82.
42. Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Nov;193(5):W416-23.
43. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klausner AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Săftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF; EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-53.
44. Grani G, Lamartina L, Ramundo V, Falcone R, Lomonaco C, Ciotti L, Barone M, Maranghi M, Cantisani V, Filetti S, Durante C. Taller-Than-Wide Shape: A New Definition Improves the Specificity of TIRADS Systems. *Eur Thyroid J*. 2020;9(2):85-91.
45. Rahimi M, Farshchian N, Rezaee E, Shahebrahimi K, Madani H. To differentiate benign from malignant thyroid nodule comparison of sonography with FNAC findings. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):77-80.

46. Unsal O, Akpınar M, Turk B, Ucak I, Ozel A, Kayaoglu S, Uslu Coskun B. Sonographic scoring of solid thyroid nodules: effects of nodule size and suspicious cervical lymph node. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(1):73-79.
47. De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo AF, Wolosker AM, Souza LR, Chiferi V, Jr. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med.* 2005;24(7):897-904.
48. Ciledag N, Arda K, Aribas BK, Aktas E, Kose SK. The utility of ultrasound elastography and MicroPure imaging in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(3):W244-9.