



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Bayesian analysis of high-resolution ultrasonography and guided fine needle aspiration cytology in diagnosis of palpable thyroid nodules[☆]



Niranjan Sahu^a e Rabindra Nath Padhy^{b,*}

^a Siksha 'O' Anusandhan University, Institute of Medical Sciences and Sum Hospital, Department of Radiodiagnosis, Odisha, Índia

^b Siksha 'O' Anusandhan University, Institute of Medical Sciences and Sum Hospital, Central Research Laboratory, Odisha, Índia

Recebido em 22 de maio de 2016; aceito em 21 de outubro de 2016

Disponível na Internet em 20 de junho de 2017

KEYWORDS

Malignant thyroid nodule;
Colloid goiter;
High-resolution ultrasonography;
Bayes rule;
Sensitivity and specificity

Abstract

Introduction: To evaluate diagnostic accuracy of high-resolution ultrasonography in differentiation of benign and malignant thyroid nodules in comparison to results of guided fine needle aspiration cytology based on the Bayes rule.

Objective: To assess the validity of ultrasonography results of thyroid nodules in comparison to guided fine needle aspiration cytology findings.

Methods: This study was done on randomly chosen 80 patients presented with palpable thyroid nodules, undergone real-time sonographic evaluation of thyroid nodules to characterize features, internal consistency, margins, echotexture, calcification, peripheral lucent halo and vascularity. Ultrasonography guided fine needle aspiration cytology studies of thyroid nodules were done.

Results: Palpable thyroid nodules were highly prevalent in fourth and fifth decades of life with female–male ratio, 4:1. Solid internal consistency was demonstrated by 75% malignant nodules. Hypoechoogenicity and intra-nodular micro-calcifications were observed in 92% malignant nodules; 83% malignant nodules had intra-nodular vascularity and absence of peripheral halo. The pre-test prevalence of malignant nodules in the targeted population was 17.5%. As type I error, 2.5% false-positive cases and as type II error, 5.0% false-negative cases were detected. Values of sensitivity and specificity of the ultrasonography test were 71.43 and 96.97%, respectively.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.10.010>

[☆] Como citar este artigo: Sahu N, Padhy RN. Bayesian analysis of high-resolution ultrasonography and guided fine needle aspiration cytology in diagnosis of palpable thyroid nodules. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:20–7.

* Autor para correspondência.

E-mail: rnpadhy54@gmail.com (R.N. Padhy).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Nódulo maligno da tireoide;
Bócio coloide;
Ultrassonografia de alta resolução;
Regra de Bayes;
Sensibilidade e especificidade

Conclusion: Malignant thyroid nodules demonstrated ultrasonography characteristics of hypo-echoic texture, intra-nodular micro-calcifications, solid consistency, internal vascularity and absence of peripheral halo. The ultrasonography test has 92.5% diagnostic accuracy to differentiate malignant from benign lesions in comparison to the gold standard fine needle aspiration cytology test.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Análise bayesiana de ultrassonografia de alta resolução e citologia de aspiração por agulha fina guiada no diagnóstico de nódulos palpáveis da tireoide**Resumo**

Introdução: Avaliar a precisão diagnóstica da ultrassonografia de alta resolução na diferenciação de nódulos tireoidianos benignos e malignos em comparação com os resultados da citologia de aspiração por agulha fina baseada na regra de Bayes.

Objetivo: Avaliar a validade dos resultados da USG de nódulos da tireoide em comparação com os resultados obtidos por citologia de aspiração por agulha fina.

Método: Este estudo foi feito em 80 pacientes selecionados aleatoriamente, que apresentavam nódulos palpáveis da tireoide, submetidos à avaliação ultrassonográfica em tempo real de nódulos da tireoide para estabelecer características, consistência interna, margens, ecotextura, calcificação, halo lucente periférico e vascularização. Foram feitos estudos por citologia de aspiração por agulha fina guiados pela USG dos nódulos de tireoide.

Resultados: Nódulos palpáveis da tireoide foram altamente prevalentes na quarta e quinta décadas de vida com uma razão sexo feminino-masculino de 4:1. A consistência interna sólida foi demonstrada em 75% de nódulos malignos. Hipocogenicidade e microcalcificações intranodulares foram observadas em 92% de nódulos malignos; 83% dos nódulos malignos apresentaram vascularidade intranodular e ausência de halo periférico. A prevalência pré-teste de nódulos malignos na população alvo foi de 17,5%. Como erro tipo I, houve 2,5% de casos falso-positivos e como erro tipo II, foram detectados 5,0% de casos falso-negativos. Os valores de sensibilidade e especificidade do exame por USG foram de 71,43 e 96,97%, respectivamente.

Conclusão: Nódulos malignos da tireoide mostraram características de textura hipocóica, microcalcificações intranodulares, consistência sólida, vascularidade interna e ausência de halo periférico na USG. O exame por USG tem 92,5% de precisão diagnóstica para diferenciar lesões malignas de benignas em comparação com o padrão ouro da citologia de aspiração por agulha fina.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Massas na tireoide são normalmente edemas glandulares anormais, inclusive aumentos nodulares ou difusos da glândula. As massas difusas na tireoide são geralmente de causas benignas, tais como bócio coloide hiperplásico, tireoidite crônica de Hashimoto e doença de Graves.¹ Os nódulos da tireoide (NT) apresentam prevalência de 64,6% na população geral em autópsias.² Como a maioria dos nódulos palpáveis da tireoide são de natureza benigna, são relativamente raros os casos de malignidade, é desejável um método confiável para diferenciar os nódulos malignos clinicamente significativos daqueles benignos e inofensivos. O diagnóstico precoce de nódulos malignos da tireoide é importante, devido ao bom prognóstico pós-cirúrgico.

A ultrassonografia (USG) em escala de cinza, de alta resolução em tempo real, simplificou a avaliação da anatomia das condições normais e patológicas da tireoide, com notável clareza; consequentemente, uma avaliação precisa das lesões associadas pode ser feita, devido à localização superficial da glândula tireoide. Foi relatado que a detecção de NT por USG aumentou de 19 para 68% com o desenvolvimento tecnológico de equipamentos de ultrassom.² Por ser um procedimento rápido e não invasivo, a USG é a modalidade de imagem mais aceita nos dias de hoje e como técnica não ionizante é segura para crianças e grávidas. Outras vantagens para o paciente são pronta disponibilidade, baixo custo e inexistência da necessidade de qualquer manipulação clínica do paciente antes do procedimento. Além disso, o *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-Rads) é um estudo baseado em

USG conhecido pela melhor estratificação de características sonograficamente suspeitas de malignidade. Também, a técnica guiada por USG para o procedimento de citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) é concomitantemente útil na obtenção de amostras adequadas, mesmo a partir de nódulos tireoidianos pequenos. Hoje, os transdutores de alta frequência (10-13 MHz) proporcionam um maior grau de resolução espacial. Por outro lado, os transdutores de média frequência (5-6,5 MHz) apresentam bom ajuste entre a resolução e a penetração de estruturas mais profundas do pescoço.

Este estudo apresenta uma avaliação da precisão diagnóstica dos achados de USG de alta resolução na diferenciação de nódulos tireoidianos benignos e malignos, bem como a sensibilidade e especificidade do USG em comparação com os resultados de CAAF guiados por USG. A acurácia de um bom teste diagnóstico, a USG, pode ser medida por meio da comparação com os resultados do teste padrão ouro disponível, a CAAF. Com base nos dados, o primeiro parece ser mais seguro do que a CAAF. Os dados disponíveis foram analisados com a regra de Bayes para avaliar a USG como modalidade preferencial de diagnóstico por imagem. Prevê-se que essa análise seja útil na quantificação de erros sutis nesses métodos diagnósticos convencionais para malignidades da tireoide. Consequentemente, o tempo e os recursos usados para o tratamento de casos falso-positivos (FP) ou "erro tipo I" (USG que mostra malignidade, CAAF com resultado benigno) com terapia para câncer inadequada não seriam desperdiçados e a avalanche de complicações indesejadas do tratamento poderia ser evitada. Além disso, os casos de falso-negativo (FN) ou de "erro tipo II" (USG com resultado benigno, CAAF com resultado de malignidade) não devem ser negligenciados, uma vez que o receio de uma malignidade futura é criado. No entanto, resultados verdadeiro-positivos (VP) (resultado da USG que mostra malignidade, CAAF que demonstra malignidade) e verdadeiro-negativos (VN) (USG com resultado benigno, CAAF com resultado benigno) são os resultados desejados em um diagnóstico correto. Este estudo, além disso, compara digitalmente os achados da USG com o padrão ouro (citologia de aspiração com agulha fina) por meio de vários testes estatísticos, confirma o uso da USG, quando a CAAF apresenta pouca garantia. Assim, uma análise do tipo claro-escuro (*chiaroscuro*) desses métodos diagnósticos para massas palpáveis da tireoide com a regra de Bayes é essencial para avaliar a sua precisão diagnóstica. Como ainda não estão disponíveis na literatura, talvez esse estudo possa reforçar os níveis de confiança nesses testes para decidir se uma medida terapêutica invasiva seria necessária para uma lesão tireoidiana.

O que a análise bayesiana pode fazer?

Testes diagnósticos são usados para revelar a ocorrência de pacientes com nódulos da tireoide malignos e benignos (ausência de malignidade), distribuídos aleatoriamente. A precisão de um teste diagnóstico pode ser medida se compararmos os resultados do teste com a verdadeira condição individual dos pacientes. Aqui, a ambivalência dos resultados da USG e CAAF para a comparação da acurácia poderia ser resolvida com os dados como evidência, por meio de uma análise estatística apropriada que envolva probabilidade – o quanto cada teste é confiável. Um profissional médico sempre desejaria conhecer numericamente os erros de cada teste, em condições de laboratório. Obviamente, a CAAF é considerada como o padrão ouro, uma vez que revela a verdadeira condição de um paciente. Assim, o ideal é que o segundo teste diagnóstico, fácil de usar e amigável ao paciente, possa ser comparado ao padrão ouro em valores digitais. Portanto, a USG é o candidato a ser avaliado em relação a sua suficiência como teste diagnóstico. No entanto, a CAAF também pode apresentar falta de confiabilidade, quando não há tecido tireoidiano representável ou adequado do nódulo apropriado, consequente à colocação inadequada da ponta da agulha em decorrência de erros técnicos. Assim, prudentemente, a análise bayesiana baseada em dados obtidos como evidência poderia medir o grau de crença/suposição, para qual porcentagem da CAAF poderia ser tomada como padrão ouro e, concomitantemente, quanto a USG seria confiável em termos numéricos. Para avaliar a probabilidade inerente de cada teste, determinou-se a probabilidade prévia (probabilidade ou prevalência *a priori*, ou prevalência de malignidade da tireoide na população alvo) antes do uso de dados, com a prevalência = $[(VP + FN)/N]$, com N = número do número total de massas tireoidianas. Ambos os testes são independentes, mas também são cruciais para determinação do status de cada teste. Além disso, há vários testes estatísticos associados: a sensibilidade (taxa de verdadeiro positivo) – amostra de pessoas com a doença (malignidade) e que terá resultados positivos na USG, calculado por $[VP/(VP + FN)]$; e a especificidade (taxa de verdadeiro negativo) – amostra das pessoas sem a doença e que terá nódulo benigno nos resultados da USG, calculado por $[VN/(FP + VN)]$; esses testes estatísticos são a base da análise bayesiana.³

Além disso, a taxa de falsos-positivos – a probabilidade de erros na CAAF, calculada por $[FP/(FP + VN)]$ – e a taxa de falsos negativos – a probabilidade de erros na USG, calculada por $[FN/(VP + FN)]$ – são importantes. O valor preditivo positivo – a probabilidade pós-teste da doença que mostra um resultado positivo do teste, ou

Tabela 1 Distribuição por idade e sexo de nódulos tireoidianos em 80 casos

Sexo	21–30a	31–40a	41–50a	51–60a	Total
Masculino	2	7	6	1	16 (20)
Feminino	8	31	22	3	64 (80)
Total	10 (12,5)	38 (47,5)	28 (35)	4 (5)	80 (100)

a: anos; números em parênteses são valores percentuais.

Tabela 2 Número de pacientes com diferentes características à USG de nódulos benignos e malignos, distribuídos em 80 casos

Características à USG	Nódulos benignos	Nódulos malignos
<i>Consistência interna</i>		
Sólida	48	09
Cística mista	16	3
Cística	4	–
<i>Margens</i>		
Regulares	50	2
Irregulares/microlobuladas	4	10
<i>Ecotextura</i>		
Hiperecoica	32	–
Isoecoica	18	–
Hipoecoica	2	11
Heteroecoica	12	1
Anecoica	4	–
<i>Calcificação</i>		
Grosseira (macro)	20	–
Fina (micro)	1	11
<i>Halo lucente periférico</i>		
Fino completo	56	1
Grosso incompleto/ausência	2	10
<i>Vascularidade</i>		
Periférica	36	2
Interna	8	10
Avascular	24	–
Linfadenopatia	6	8

– Não encontrado.

seja, a amostra de indivíduos que realmente têm malignidade da tireoide, calculada por $[VP/(VP + FP)]$, antevê-se a positividade da USG; e o preditivo negativo – a probabilidade negativa pós-teste da doença que mostrou um resultado negativo do teste, ou seja, a amostra de indivíduos negativos para malignidade, calculada por $[VN/(FN + VN)]$, prediz negatividade (ausência de malignidade) pela USG. Adicionalmente, a precisão diagnóstica (validade inerente ou validade preditiva) é a capacidade de o teste de USG ser corretamente positivo ou negativo, calculado por $[(VP + VN)/N]$. Além disso, a razão de verossimilhança positiva é a razão entre a taxa de VP e a taxa de FP, calculada por $[sensibilidade/(1-especificidade)]$, quando o resultado do teste USG é positivo; e a razão de verossimilhança negativa é a razão entre a taxa de FN e a taxa de VN, calculada por $[(1-sensibilidade)/especificidade]$, quando o resultado do teste do USG é benigno. Quanto maior o valor da razão de verossimilhança positiva, maior é a probabilidade de nódulos malignos e, da mesma forma, quanto menor o valor da razão de verossimilhança negativa, menor será a probabilidade de lesões malignas numa população. A probabilidade *a posteriori* é o valor da computação aritmética pós-teste dos dados para a eficiência diagnóstica e especificamente analisa quanto (numericamente) bom/confiável o teste é, independentemente do fato de se chegar aos resultados verdadeiros – as conclusões almejadas desses testes em pacientes, individualmente.

Método

O presente trabalho foi feito no Departamento de Radiodiagnóstico e tem aprovação do Comitê Ético Institucional, sob número de protocolo CRL/IEC/2013-104, de 4 de janeiro de 2013. Trata-se de um estudo prospectivo com 80 pacientes selecionados aleatoriamente, de ambos os sexos, com nódulos palpáveis da tireoide, durante dois anos (fevereiro de 2013 a dezembro de 2014) na região da costa oriental da Índia. Foi feita a correlação dos resultados da USG com os resultados da CAAF guiada. O estudo excluiu casos com nódulos tireoidianos palpáveis duvidosos, massas difusas de tireoide e insuficiência renal crônica, nos quais os nódulos paratireoidianos podem coexistir.

A avaliação ultrassonográfica em tempo real foi feita com um equipamento Medison Accuvix A30 Scanner, instalado no departamento, com um transdutor linear com ampla faixa de frequência de 5-13 MHz, ambos fornecem alta resolução e penetração mais profunda. A avaliação dos nódulos tireoidianos foi feita para apontar características ultrassonográficas, como consistência interna (cistos sólidos/mistos, cística), margens (regular/irregular), ecotextura (hiper/iso/hipo/hetero/anecoico), calcificação (grosseira/fina), halo luminoso periférico (grosso/fino, completo/incompleto) e estado de vascularidade intranodular com ultrassom Doppler com fluxo a cores (CDFI). A presença de características adicionais, hemorragia intranodular, artefatos em cauda de cometa e linfadenopatia cervical também foram registrados. Os resultados da USG foram correlacionados com os resultados da CAAF, para determinar os seus valores de sensibilidade e especificidade.

Resultados

Normalmente, NTs que medem acima de 1,5 cm são palpáveis clinicamente. A idade dos 80 pacientes com NT palpável variou de 21-60 anos, com uma relação sexo feminino-masculino de 4:1. Na faixa de 31-40 anos, 38 (47,5%) casos e na faixa de 41-50 anos, 28 (35%) casos dos 80 totais apresentavam NT palpável (tabela 1). Além disso, no grupo de 21-50 anos, foram observados 95% de casos benignos. Também, 92% dos casos de nódulos malignos foram encontrados na quinta e sexta décadas de vida, com uma relação sexo feminino masculino de 3:1.

Dos casos, 68 (85%) eram benignos, dos quais nódulos coloides hiperplásicos constituíram 64. Nódulos malignos foram detectados em 12 (15%) casos. Apenas 71% dos nódulos totais da tireoide eram sólidos, enquanto 24% apresentavam alterações císticas mistas. Nove dos 12 casos de nódulos malignos demonstraram consistência sólida. A hipocogenicidade foi observada em 11 dos 12 nódulos malignos e metade dos nódulos benignos totais demonstrou hiperecogenicidade. Calcificação intranodular foi observada em 92% de nódulos malignos e 31% de benignos. Além disso, a presença de halo sonolucido perinodular de espessura incompleta, ou sua ausência, foi observada em 10 dos 12 casos malignos. A vascularidade intranodular também foi observada em 10 dos 12 nódulos malignos, enquanto os dois casos restantes apresentavam vascularização periférica. A linfadenopatia

Tabela 3 Tabela genérica 2 × 2 com número de casos atribuídos a nódulos malignos e benignos, com base na USG e avaliação por CAAF durante o diagnóstico de nódulos tireoidianos

Resultados da USG	Resultados da CAAF		Total
	Nódulos malignos	Nódulos benignos	
Nódulos malignos	VP = 10 (0,125)	FP = 02 (0,025)	(VP + FP) = 12 (0,15)
Nódulos benignos	FN = 04 (0,05)	VN = 64 (0,8)	(FN + VN) = 68 (0,85)
Total	(VP + FN) = 14 (0,175)	(FP + VN) = 66 (0,825)	N = 80 (1,0)

FN, quatro casos foram falso-negativos (USG – benigno, CAAF – malignidade); FP, dois casos foram falso-positivos (USG – malignidade, CAAF – benigno); n, tamanho da população ou número total de casos; VN, 64 amostras foram verdadeiro-negativas (USG – benigno, CAAF–benigno); VP, 10 casos foram verdadeiro-positivos (USG – malignidade, CAAF – malignidade).

Os valores das frações correspondentes são indicados entre parênteses. A prevalência de malignidade tireoidiana na população foi de 0,175. Os casos FP são erros tipo I, enquanto os casos FN são erros tipo II.

Tabela 4 Valores de probabilidade calculados de diferentes estatísticas de teste bayesiano no diagnóstico de tumores tireoidianos

Teste estatístico	Fórmula	Valor	IC 95%
Prevalência ou probabilidade <i>a priori</i>	$(VP + FN)/N$	0,1750	0,7560–1,1390
Sensibilidade (taxa de verdadeiro-positivo)	$VP/(VP + FN)$	0,7143	0,8388–1,0612
Especificidade (taxa de verdadeiro-negativo)	$VN/(FP + VN)$	0,9697	0,9139–1,9860
Acurácia do diagnóstico	$(VP + VN)/N^a$	0,9250	0,8930–1,0010
Previsão positiva	$VP/(VP + FP)$	0,8333	0,8651–1,0349
Previsão negativa	$VN/(FN + VN)$	0,9412	0,8996–1,0040
Taxa de falso-positivo	$FP/(FP + VN) = (1 - \text{especificidade})$	0,0303	0,7451–1,1549
Taxa de falso-negativo	$FN/(VP + FN) = (1 - \text{sensibilidade})$	0,2857	0,7741–1,1259
Razão de verossimilhança positiva	$\text{sensibilidade} / (1 - \text{especificidade})$	2,3573	0,7090–1,1910
Razão de verossimilhança negativa	$(1 - \text{sensibilidade}) / \text{especificidade}$	0,2946	0,7752–1,1248
Probabilidade <i>a posteriori</i>	$P(E_1 E)$	0,5647	0,8127–1,0873

IC, intervalo de confiança. Para a fórmula detalhada de probabilidade *a posteriori*, ver texto.

^a Alternativamente, (sensibilidade) (prevalência) + (especificidade) (1-prevalência).

cervical foi demonstrada em 10 casos malignos, dos quais apenas dois apresentaram consistência cística (tabela 2).

Dos 80 (1,0) casos avaliados, verificou-se que 12 (0,15) eram nódulos malignos e os 68 (0,85) remanescentes apresentavam nódulos benignos nos resultados dos testes de USG; enquanto 14 (0,175) casos eram malignos a partir dos resultados dos testes por CAAF e os 66 (0,825) remanescentes apresentavam nódulos benignos pela CAAF. Os resultados dos testes em todos os casos foram divididos em quatro categorias, como casos VP, VN, FP e FN (tabela 3). Em outras palavras, houve uma incompatibilidade dos testes de USG e os resultados da CAAF. O total de 14 casos malignos (VP + FN) significa que a prevalência de malignidade foi de 17,5% (valor de probabilidade, 0,175) na população alvo de 80 casos.

O valor de sensibilidade é a capacidade de o teste de USG detectar o status de malignidade, quando está verdadeiramente presente, ou seja, é a probabilidade de um “resultado de teste positivo”. Por outro lado, o valor de especificidade é a capacidade do teste de USG dar um resultado negativo em indivíduos livres de malignidade, ou seja, é a probabilidade de um “resultado de teste negativo”. Além disso, o valor da precisão diagnóstica estima a acurácia dos testes de USG e CAAF em conjunto. Ao aplicar o conceito bayesiano a esses dados registrados (tabela 3), vários outros testes estatísticos poderiam

ser calculados para valores de probabilidade adicionais, juntamente com seus valores de intervalo de confiança (IC) de 95% correspondentes (tabela 4).

Probabilidade *a posteriori*

A probabilidade *a posteriori* ou $P(E_1|E)$, o valor da probabilidade de uma massa tireoidiana ser verdadeiramente positiva, poderia ser calculada pela fórmula bayesiana, $P(E_1|E) = P(E_1) \times P(E|E_1)/[P(E_1) \times P(E|E_1) + P(E'_1) \times P(E|E'_1)]$, na qual E é o evento no qual o resultado do teste da USG é maligno; E_1 o evento no qual o mesmo caso tem o resultado de teste de CAAF positivo; E'_1 é a parte do espaço para todos os casos de indivíduos saudáveis (sem qualquer lesão maligna na massa tireoidiana palpável), que é um valor registrado.

Aqui, os valores de probabilidade são $P(E)$ = probabilidade de malignidades no teste de USG = 0,15 (tabela 3); e $P(E_1)$ = probabilidade de malignidade no teste CAAF (VP + FN) = 0,175 (tabela 3). Assim, $P(E|E_1) = 0,15/0,175 = 0,857$; $P(E'_1)$ = probabilidade de VP = 0,125; $P(E|E'_1)$ = probabilidade de (VP + VN) = 0,125 + 0,8 = 0,925.

Enquanto buscamos o valor de probabilidade *a posteriori*, ao substituir os valores acima em sua fórmula, $P(E_1|E) = P(E_1) \times P(E|E_1)/[P(E_1) \times P(E|E_1) + P(E'_1) \times P(E|E'_1)]$,

obtemos, $P(E_1|E) = (0,175 \times 0,857)/[0,175 \times 0,857 + (0,125 \times 0,925)] = 0,14997/[0,14997 + 0,11562] = 0,564667$.

Portanto, $P(E_1|E)$ ou um valor de probabilidade *a posteriori* = 0,564667 ou 0,5647.

Discussão

Para melhor estratificação do risco de malignidade de NT, este estudo trata de várias características suspeitas na USG, tais como textura hipoeoica, consistência sólida, microcalcificações finas, margem microlobulada irregular, vascularidade intranodular e ausência de halo circundante, conforme relatado anteriormente.^{4,5} Sabe-se que a coexistência de pelo menos duas características suspeitas na USG aumenta o risco de malignidade e o aumento do número de características suspeitas na USG amplia o risco de câncer.⁶ Além disso, a linfadenopatia cervical associada, observada neste estudo, também contribuiu para o aumento do risco de malignidade, corrobora o relato de Sánchez.² Eventualmente, análises desnecessárias por CAAF de uma maioria de NT são evitadas.

Nódulos coloides hiperplásicos constituíram a maior fração, 80% (64 de 80) do total de casos, como em um relato anterior.⁷ A maioria (92%) dos NT malignos apresentou predominância feminina (razão sexo feminino: masculino: 3:1), com pico de incidência entre 40 e 60 anos, corroborou o estudo de Clark et al.⁸ Do total, apenas 16 casos de nódulos coloides benignos apresentaram características de multicentricidade, apresentaram nódulos adicionais, corroboraram o estudo de Marquese et al.⁹ As lesões sólidas e predominantemente sólidas (com menos de 50% de áreas císticas) apresentaram alta predileção por malignidade.¹⁰⁻¹² A ecotextura do tecido normal da tireoide permanece ligeiramente hiperecogênica, quando comparada com os músculos cervicais anteriores à glândula tireoide. Os nódulos hipoeoicos da tireoide parecem relativamente hipoeoicos, em comparação com esses músculos anteriores, conforme relatado anteriormente.¹³ Um padrão acentuadamente hipoeoico foi observado em 11 de 12 nódulos malignos, favoreceu assim o diagnóstico de malignidade. Cerca de metade das lesões benignas demonstrou hiperecogenicidade, um indicador claro de benignidade, enquanto o restante dos nódulos benignos mostrou-se isoecoico.^{12,14} Nenhum dos nódulos malignos apresentava ecotextura puramente hiperecoica ou anecoica. A calcificação dos nódulos tireoidianos estava presente tanto em padrões finos (micro) quanto grosseiros (macro), em 40% dos 80 casos totais. A maior incidência de microcalcificação fina foi encontrada em 11 dos 12 casos de nódulos malignos, enquanto 20 dos 21 nódulos benignos calcificados demonstravam macrocalcificações grosseiras. O presente estudo corrobora a presença de características ultrassonográficas pertinentes; estrutura anecoica ou completamente cística, hiperecogenicidade e macrocalcificações foram específicas na classificação de um nódulo como benigno.¹⁵ A incidência de malignidade foi significativamente maior nos nódulos calcificados.^{16,17} Assim, pode-se afirmar que uma baixa incidência de malignidade pode ser prevista em pacientes com nódulos tireoidianos não calcificados.

O halo sonoluciente perinodular fino e completo, causado pela cápsula ou pelos vasos circundantes, foi demonstrado em 56 (inclusive todos os nódulos hiperecoicos e isoecoicos) de 68 nódulos benignos. Observou-se espessura incompleta ou ausência de halo periférico na maioria (82%) dos casos malignos, que se acredita ter sido causado pela compressão do tecido tireoidiano normal pelo rápido crescimento dos tumores;¹⁴ a invasão perinodular do parênquima da tireoide também causa a ausência de halo periférico. A degeneração cística estava presente em 16 casos de nódulos tireoidianos benignos, geralmente devido à degeneração coloidal de nódulos hiperplásicos. Três casos de nódulos malignos mostraram alterações císticas intranodulares. Neste estudo, 10 dos 12 casos de nódulos malignos demonstraram padrão de cor de fluxo central no CDFI, sugestivo de vascularização intranodular em nódulos malignos predominantemente sólidos, conforme relatado anteriormente.¹⁸ O aumento de múltiplos gânglios linfáticos na cadeia cervical lateral estava presente em 10 dos 12 casos de nódulos malignos. A maioria dos gânglios linfáticos mostrava-se arredondada e hipoeoica, em comparação com o tecido tireoidiano. A linfadenopatia cervical cística foi observada em dois casos de carcinoma papilar.

Todos os valores, com exceção das razões de verossimilhança (tabela 4), são citados aqui como porcentagens. A prevalência (probabilidade *a priori* ou probabilidade pré-teste ou presença de malignidade na população) foi de 17,5%, pois houve 14 casos de malignidade pela CAAF (VP + FN). E, com base na incidência de ambos os casos com resultados falsos (FN e FP), percebeu-se que cada teste sozinho era insuficiente para o diagnóstico de malignidade. Tanto o valor preditivo positivo (0,8333% ou 83,33%, falibilidade de 16,67%) como o valor de preditivo negativo (0,9412% ou 94,12%, falibilidade moderada de 5,88%) são computados e dependem da prevalência da doença; ambos os valores indicaram a eficiência de diferenciação do teste de USG, o primeiro para a presença e o segundo para a ausência de malignidade.¹⁹ O primeiro é o valor de probabilidade condicional de que um paciente tenha a doença, uma vez que o resultado do teste de USG foi indicativo de malignidade. Da mesma forma, o segundo é a probabilidade condicional de que um paciente não tenha a doença, uma vez que o resultado do teste USG indicou resultado negativo para malignidade.

Além disso, dois importantes testes estatísticos, a sensibilidade e a especificidade, dependem de haver ou não malignidade em um nódulo de um paciente e ambos não são afetados pela prevalência. A sensibilidade do teste de USG foi de 0,7143% ou 71,43%; consequentemente, esse valor subestima fortemente o teste de USG, o prevê como um método insuficiente para o diagnóstico, na presença de uma doença estável. No entanto, ao contrário, o valor elevado e inesperado de especificidade (0,9697% ou 96,97%) sugere uma dependência absoluta do teste de USG na ausência de malignidade. Aqui, para resolver essa ambivalência, isso é, para proporcionar uma estimativa sem viés de precisão a partir do teste de USG, usa-se um método de correção com base na sensibilidade e especificidade em conjunto, em um conceito cumulativo. Na avaliação, esse valor seria de 84,2% $[71,43 + 96,97]/2 = 84,2\%$; em outras palavras, para 84,2% dos casos, o teste de USG seria confiável para o diagnóstico

de malignidade tireoidiana, em comparação com o teste de CAAF. Além disso, o valor de precisão diagnóstica avalia quanto o teste de USG é eficaz e o valor de acurácia moderadamente alto de 0,9250% ou 92,5% significa uma dependência proporcionalmente alta do teste de USG para o tratamento subsequente se a malignidade for diagnosticada, quando o resultado do teste CAAF ainda fosse desconhecido; esse valor indica a precisão do teste de USG, independentemente do resultado positivo ou negativo da CAAF. Também, a razão de verossimilhança positiva de 2,3573 é uma medida da precisão diagnóstica por outro ângulo; sua magnitude indicou a certeza de um diagnóstico positivo do teste de USG. De maneira similar, a razão de verossimilhança negativa (0,2946) indicou a certeza de um diagnóstico negativo. De fato, não haveria dilema sobre a avaliação dos testes do USG, uma vez que o profissional médico aconselha habitualmente que o teste de USG seja feito no caso de uma massa palpável da tireoide, como parte da prática preventiva de rotina. Assim, os 64 casos de NT (80%) são justificados. Como protocolo diagnóstico, é o método preliminar mais frequentemente usado, o mais seguro e de mais baixo custo, rápido e não invasivo. Além disso, o número de dois casos de FP (2,5%), do total dos resultados do teste de USG poderia ser devido a algum erro humano ao aspirar células do tecido perinodular, sem atingir o nódulo alvo, o que resulta em amostra inadequada durante o procedimento de teste de CAAF guiado. A afirmação assertiva seria a de que os testes de USG e CAAF tiveram uma chance de 56,47% de diferenciar corretamente uma massa tireoidiana quanto à presença/ausência de malignidade, conforme inferido do valor de probabilidade *a posteriori* α de 0,5647. Se a probabilidade pré-teste (prevalência) de uma doença fosse mais baixa como aqui, 17,5%, então, os valores de previsão binária de um teste positivo seriam também menores. Neste estudo, tanto os valores preditivos positivos, 83,33%, como preditivos negativos, 94,12%, indicam duas hipóteses independentes: o teste de USG seria correto para 83,33% dos casos e o teste CAAF para 94,12% dos casos, quando a malignidade é prevalente em um paciente. No presente caso, ambos os valores preditivos são mais elevados (positivo de 83,33% e negativo de 94,12%). Assim, a partir do valor preditivo negativo de 94% (nível alto), a suficiência do teste CAAF é indicada com confiança. Além disso, o conjunto de valores dos testes estatísticos associados, gerados na análise bayesiana, agrupa o conjunto de dados, facilita uma avaliação múltipla da ambivalência com valores digitais originados de ambos os testes. O valor da probabilidade *a posteriori* (0,5647), a partir da computação aritmética pós-teste dos dados, estima uma eficiência de diagnóstico holístico de ambos os testes e especificamente analisa quanto (numericamente) eficiente cada teste é em chegar à verdade de maneira independente – as conclusões desejadas desses testes. Assim, essa análise poderia fornecer um quadro metodológico de avaliação quantitativa de dois resultados de teste de diagnóstico de malignidade em uma massa tireoidiana, como concluído por outra publicação.²⁰

O TI-Rads é basicamente uma classificação de USG. As tireoides normais, sem evidência de lesão focal, são classificadas como TI-Rads categoria 1 e os nódulos benignos da tireoide são a categoria 2; a categoria 3 inclui provavelmente nódulos tireoidianos benignos com < 5% de risco de malignidade.² Os nódulos indeterminados com risco de 5 a

10% de malignidade estão classificados na categoria TI-Rads 4a; os NT classificados como categoria 4b são nódulos suspeitos, com 10 a 50% de risco de malignidade; e nódulos altamente suspeitos, com 50-85% de risco de malignidade, são classificados como categoria 4c. A categoria TI-Rads 5 inclui nódulos provavelmente malignos.^{4,5} A categoria TI-Rads 6 inclui NT malignos, comprovados por biópsia. Os nódulos da tireoide das categorias TI-Rads 3, 4a, 4b, 4c e 5 devem sempre ser submetidos a CAAF para confirmação histológica, exceto se for contraindicado ou em caso de alto risco. De fato, o Doppler colorido ou a elastografia e cintilografia ou PET/TC poderiam ser usados em casos suspeitos (provavelmente benignos) da categoria 3, enquanto em casos benignos de categoria 2 a CAAF e a cirurgia não seriam feitas. Além disso, a exigência da abordagem agressiva da CAAF pode se tornar redundante; no entanto, esse é o teste padrão ouro para o diagnóstico de malignidade. Este trabalho corrobora os recentes desenvolvimentos do TI-Rads, com o ponto de vista estatístico mais popular, com valores digitais de dependência da avaliação da USG.

Limitações da análise estatística

Várias limitações desta análise são sinalizadas: (1) Quando o valor de sensibilidade é maior, seria mais fácil detectar a positividade (malignidade) em uma população, pela avaliação por USG; (2) Os altos valores de sensibilidade e especificidade não são afetados pela prevalência da doença (malignidade) em uma população; (3) Embora o valor de especificidade tenha chegado, aqui, a 99%, isso não quer dizer que a precisão do teste de USG seja igualmente elevada. Assim, nem o paciente nem o profissional médico podem obter uma resposta para a pergunta, ou seja, qual é a probabilidade da doença deduzida da positividade do teste de USG; (4) Como no presente estudo houve nível baixo do erro de 2,5% (casos de dois FP), deduzido pelo resultado da CAAF, não deve haver qualquer objeção para usá-lo como o teste padrão ouro (verificação de viés).

Conclusão

A maioria dos nódulos da tireoide era benigna. Nódulos malignos da tireoide mostraram características de textura hipoecoica, microcalcificações finas, consistência sólida, vascularidade interna e ausência de halo circundante na USG. A alta sensibilidade e a especificidade da modalidade de USG em relação aos resultados padrão ouro por CAAF mostraram a importância crescente de sua utilidade diagnóstica para diferenciar lesões malignas de benignas. Visto através da ótica bayesiana, pode-se concluir que o teste USG de uma massa tireoidiana foi eficiente em 71,43 a 96,97% dos casos, para se obter um resultado positivo para o diagnóstico de nódulos malignos da tireoide, quando o teste com CAAF foi positivo. A prevalência de malignidade tireoidiana foi de 17,5%, enquanto o valor de probabilidade pós-teste com ambos USG e CAAF na diferenciação das lesões malignas de benignas foi de 56,47%, quando inferida do valor de probabilidade *a posteriori*. Obviamente, um diagnóstico precoce, preciso e cuidado da malignidade da tireoide continua a ser o pilar dos critérios de indicação. O diagnóstico precoce de nódulos malignos da tireoide é

desejado, devido ao bom prognóstico pós-cirúrgico da CAAF e um importante objetivo para a implantação oportuna de intervenção cirúrgica terapêutica, para a redução de comorbidades associadas, bem como a disseminação metastática da doença a outras partes do corpo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho tem o protocolo institucional de aprovação de comitê de protocolo número CRL / IEC / 2013-104, de 4 de janeiro de 2013. Ao Prof. Dr. Gangadhar Sahoo, Dean, IMS & Sum Hospital, por seu incentivo.

Referências

- Salvatori M, Melis L, Castaldi P, Maussier ML, Rufini V, Perotti G, et al. Clinical significance of focal and diffuse thyroid diseases identified by (18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Pharmacother.* 2007;61:488–93.
- Sanchez JF. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy. *Rev Argent Radiol.* 2014;78:138–48.
- Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical methods in diagnostic medicine. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2011, <http://dx.doi.org/10.1002/9780470906514>.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;260:892–9.
- Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the thyroid imaging reporting and data system and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology.* 2016;278:917–24.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2010;33 Suppl.:51–6.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126:226–31.
- Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color Doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *J Clin Ultrasound.* 1995;23:215–23.
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:696–700.
- Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF, Mueller PR, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1175–9.
- Popli MB, Rastogi A, Bhalla PJS, Solanki Y. Utility of gray scale ultrasound to differentiate benign from malignant thyroid nodules. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22:63–8.
- 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;29:77–80.
- Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocr J.* 2009;56:383–9.
- Kovacevic DO, Skurla MS. Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound.* 2007;35:63–7.
- Srinivas MN, Amogh VN, Gautam MS, Prathyusha IS, Vikram NR, Retnam MK, et al. A prospective study to evaluate the reliability of thyroid imaging reporting and data system in differentiation between benign and malignant thyroid lesions. *Clin Imaging Sci.* 2016;26:5.
- Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1455–64.
- Ugurlu S, Caglar E, Yesim TE, Tanrikulu E, Can G, Kadioglu P. Evaluation of thyroid nodules in Turkish population. *Intern Med.* 2008;47:205–9.
- Ahmed Z, Khan MA, ul Haq A, Attaullah S, ur Rehman J. Effect of race, gender and age on thyroid and thyroid stimulating hormone levels in North West Frontier Province, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21:21–4.
- Altman DG, Bland JM. Statistics notes: diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ.* 1994;309:102.
- Rath S, Panda M, Sahu MC, Padhy RN. Bayesian analysis of two diagnostic methods for paediatric ringworm infections in a teaching hospital. *J Mycol Med.* 2015;25:191–9.