



ARTIGO ORIGINAL

A predictive model to distinguish malignant and benign thyroid nodules based on age, gender and ultrasonographic features[☆]



Fábio Muradás Girardi^{a,*}, Laura Mezzomo da Silva^b e Cecilia Dias Flores^c

^a Complexo Hospitalar Santa Casa, Hospital Santa Rita, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Complexo Hospitalar Santa Casa, Departamento de Radiologia, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Departamento de Informática, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 14 de janeiro de 2017; aceito em 2 de outubro de 2017

Disponível na Internet em 17 de fevereiro de 2018

KEYWORDS

Thyroid nodule;
Thyroid neoplasms;
Ultrasonography;
Cytology;
Biopsy needle

Abstract

Introduction: A discussion in literature about a standardized decision support tool for the management of thyroid nodules remains.

Objective: The purpose of this study was to create a statistical prediction model for thyroid nodules management.

Methods: Two hundred and four benign and 57 malignant thyroid nodules were selected for a retrospective study. The variables age, gender and ultrasonographic features were examined using univariate and multivariate models. A statistical formula was used to calculate the risk of cancer of each case.

Results: In multivariate analysis, irregular shape, absence of halo, lower mean age, homogeneous echotexture, microcalcifications and solid content were associated with cancer. After applying the formula, 20 cases (7.6%) with a calculated risk for malignancy $\leq 3.0\%$ were found, all of them benign. Setting the calculated risk in $\geq 80\%$, 21 (8.0%) cases were selected, and in 85.7% of them cancer was confirmed in histopathology. Internal accuracy of the prediction formula was 92.5%.

Conclusions: The prediction formula reached high accuracy and may be an alternative to other decision support tools for thyroid nodule management.

© 2017 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/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.001>

[☆] Como citar este artigo: Girardi FM, Silva LM, Flores CD. A predictive model to distinguish malignant and benign thyroid nodules based on age, gender and ultrasonographic features. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:24–31.

* Autor para correspondência.

E-mail: fabiomgirardi@gmail.com (F.M. Girardi).

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

PALAVRAS-CHAVE

Nódulo da tireoide;
Neoplasias da
tireoide;
Ultrassonografia;
Citologia;
Biópsia por agulha

Modelo preditivo para diferenciação entre nódulos malignos e benignos da tireoide com base na idade, sexo e características ultrassonográficas

Resumo

Introdução: Persiste na literatura uma discussão sobre uma ferramenta padronizada de apoio à decisão para o manejo de nódulos tireoidianos.

Objetivo: Criar um modelo de previsão estatística para o manejo de nódulos tireoidianos.

Método: Foram selecionados 204 casos de nódulos tireoidianos benignos e 57 malignos para o estudo retrospectivo. As variáveis idade, sexo e características ultrassonográficas foram analisadas com modelos univariados e multivariados. Uma fórmula estatística foi usada para calcular o risco de câncer de cada caso.

Resultados: Na análise multivariada, a forma irregular, a ausência de halo, menor idade média, ecotextura homogênea, microcalcificações e conteúdo sólido foram associadas ao câncer. Após a aplicação da fórmula, foram encontrados 20 casos (7,6%) com risco calculado de malignidade $\leq 3,0\%$, todos benignos. Definiu-se o risco calculado em $\geq 80\%$, 21 casos (8,0%) foram selecionados e em 85,7% deles o câncer foi confirmado pela histopatologia. A precisão interna da fórmula de previsão foi de 92,5%.

Conclusões: A fórmula de previsão alcançou alta precisão e pode ser uma opção para outras ferramentas de apoio à decisão para o manejo de nódulos da tireoide.

© 2017 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

A incidência de câncer de tireoide tem aumentado em todo o mundo.¹⁻³ Apesar da alta prevalência de nódulos tireoidianos (19%-67% na ultrassonografia [USG]), a maioria deles é benigna. Apenas cerca de 5%-10% dos nódulos diagnosticados são malignos, embora seja bem conhecido o fato de que essa frequência pode ser maior quando se considera o diagnóstico ocasional de pequenos microcarcinomas.⁴⁻⁶

A investigação dessas lesões geralmente requer exame clínico e de imagem do pescoço, às vezes associado à punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Entre os exames de imagem, a USG é uma ferramenta segura, barata, não invasiva e não radioativa, capaz de detectar e avaliar qualitativamente os nódulos. Até esta data, nenhum sinal à USG mostrou ser patognômico de malignidade; no entanto, a combinação de várias características pode ajudar a determinar o risco de malignidade de um nódulo.⁷⁻⁹

Diferentes sensibilidades, especificidades, valores preditivos negativos e positivos foram observados à USG. Existem variações nos critérios de terminologia e malignidade da USG, bem como uma sobreposição entre as características de nódulos malignos e benignos entre os diferentes estudos. As características clínicas não são comumente usadas quando se aplicam modelos de predição.^{10,11} Além disso, o viés de verificação ocorre com frequência, pois muitos estudos não são projetados de forma que todos os diagnósticos por PAAF sejam verificados através de cirurgia ou observação clínica.

Alguns estudos bem projetados investigaram a confiabilidade dos achados da USG em comparação com a histopatologia.^{7,10,12-14} Três estudos usaram uma fórmula baseada na análise das características da USG para prever a malignidade.^{7,15,16} No entanto, nenhum deles incluiu

características clínicas. Park et al. propuseram um modelo preditivo baseado em uma fórmula logit, estratificaram cada lesão em diferentes categorias de abordagem, permitiram que ele seja usado em futuras análises de decisão.¹⁶ Um modelo semelhante ao usado por Park et al. foi aplicado a uma amostra de casos tratados cirurgicamente no nosso serviço de atendimento, desenvolveu-se uma ferramenta de apoio à decisão estatística, baseada no sexo, na idade e nas características da USG. A análise interna de acordo com a citologia pré-operatória também foi feita.

Método

Todos os pacientes submetidos à tireoidectomia entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013, cuja USG e biópsia com PAAF guiada por USG foram feitas na nossa instituição, foram avaliados retrospectivamente. A aprovação do conselho institucional foi registrada sob o número 3593/11.

Durante o período estudado, foram incluídos 192 pacientes, corresponderam a 261 nódulos. Cada nódulo foi analisado como um caso individual. O exame histopatológico foi feito pelo mesmo profissional (MBB) em 238 casos (91,1%). Em 86 casos (32,9%), a cirurgia foi devido à presença de bócio com sintomas compressivos ou indicações relativas (como nódulos grandes em pacientes mais jovens); em 67 casos (25,6%), devido a nódulos com citologia indeterminada; em 47 casos (18,0%), devido a nódulos sólidos com citologia repetida não diagnóstica; e em 61 casos (23,3%), devido a nódulos citologicamente (45-17,2%) ou clinicamente suspeitos de malignidade (16-6,1%).

Os exames de USG em modo bidimensional e Color Doppler foram feitos com o equipamento Toshiba Xario (SSA 660A), com um transdutor linear de alta resolução

(7,5-14MHz). A PAAF guiada por USG foi feita com uma agulha de calibre 24. Quando na presença de bócio multinodular, foram coletadas amostras dos nódulos com maior índice de suspeita na ultrassonografia. Em nódulos parcialmente císticos, a agulha foi direcionada para a porção sólida. Como a estrutura deste estudo foi modelada em 2008, escolheu-se o uso da antiga classificação de Bethesda. Os diagnósticos citológicos foram classificados em: I) Não diagnóstico; II) Benigno; III) Indeterminado; IV) Suspeita de malignidade; e V) Maligno. Nos casos com mais de dois resultados citológicos em um paciente, o resultado mais provável de ser maligno foi considerado. Após o estudo histopatológico, os nódulos ressecados foram classificados como: I) Maligno (carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico, carcinoma mal diferenciado e medular); ou II) benigno (hiperplasia nodular, bócio coloidal, tireoidite linfocítica nodular ou de Hashimoto e adenoma folicular).

Os achados da USG, sexo e idade de todos os pacientes foram obtidos dos arquivos. Também foram obtidos todos os resultados citológicos e histológicos de pacientes submetidos a tireoidectomias. As seguintes variáveis foram inseridas em um banco de dados específico: idade, sexo, achados da USG, resultados citológicos e histológicos. As características da USG dos nódulos foram classificadas em: I) Ecogenicidade (acentuadamente hipoeicoica, predominantemente hipoeicoica, predominantemente isoecoica, predominantemente hipereicoica ou predominantemente anecoica); II) Conteúdo interno (predominantemente sólido (porção líquida $\leq 10\%$ do volume do nódulo); misto sólido-cístico (porção líquida $> 10\%$ mas $\leq 50\%$ do volume do nódulo), predominantemente cístico (porção líquida $> 50\%$, mas $\leq 90\%$ do volume do nódulo), puramente cística (porção líquida $> 90\%$ do volume do nódulo); III) Ecotextura (homogênea ou heterogênea); IV) Calcificação (microcalcificações, macrocalcificações ou calcificações da borda periférica, também denominadas calcificações em "casca de ovo"); V) Halo (presente e completo, parcialmente presente ou ausente); VI) Margens ("definida" ou "indefinida"); VII) Formato (regular, irregular ou lobulado); VIII) Fluxo vascular (predominantemente central, predominantemente periférico, misto central e periférico ou ausente); IX) Localização do nódulo ou lobo afetado (lobo direito, istmo ou lobo esquerdo).

Foram calculadas as frequências e a distribuição de cada variável selecionada. Os autores usaram média (desvio-padrão [DP]), frequências absolutas e porcentagens, conforme apropriado. Para as diferenças entre os grupos, os autores usaram os testes de qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste *t* de Student para variáveis contínuas. A regressão logística foi usada para identificar características da USG associadas de forma independente com malignidade (variável dependente). O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%. Todas as análises estatísticas foram feitas com o *software* SPSS, versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Foi usada uma fórmula para calcular a probabilidade de malignidade com base nos resultados da análise de regressão múltipla: Probabilidade $Probability(Z) = 1 / 1 + e^{-(\alpha + \sum \beta_i X_i)}$, onde "e" e "α" representam constantes matemáticas e "β" o coeficiente de cada variável independente ("X").

Aplicando a ferramenta estatística, os autores puderam observar um risco variável de malignidade, dependeu da

configuração das variáveis. A fórmula matemática para a previsão de risco foi aplicada em todos os casos analisados, que foram estratificados em baixo risco, risco intermediário e alto risco de malignidade, consideraram-se pontos de corte específicos adaptados aos resultados obtidos. Foram feitas análises internas de acordo com os resultados citológicos.

Resultados

As características USG da amostra estão resumidas na [tabela 1](#). A idade média dos pacientes foi de 50,06 anos (13 a 87), com uma razão homens:mulheres de 1:7,7. O tamanho médio do nódulo foi de 2,17 cm (0,3-6,6).

Malignidade foi diagnosticada após estudo histopatológico em 57 (21,8%) nódulos ressecados (55 carcinomas papilares e dois carcinomas foliculares). A multifocalidade foi encontrada em 24 casos (9,1%). Entre os diagnósticos benignos, 45 (22,0%) eram casos de adenoma folicular; 132 (64,7%), hiperplasia folicular; 10 (4,9%), nódulos coloides; e 17 (8,3%), forma nodular de tireoidite de Hashimoto. O resultado da PAAF foi benigno em 95 (36,3%) nódulos; suspeito, em 16 (6,1%); maligno, em 30 (11,4%); indeterminado, em 73 (27,9%); e não diagnóstico, em 47 (18,0%).

Com base na descrição histopatológica e ultrassonográfica, foi possível determinar, nos casos de bócio multinodular, a histologia de cada nódulo submetido à PAAF. Dentre todos os casos benignos confirmados pela histopatologia, um carcinoma papilar de tireoide incidentalmente diagnosticado foi encontrado em outras partes da glândula em 26 (9,9%) casos (nódulos que não foram objeto da investigação). O diâmetro médio dos carcinomas diagnosticados incidentalmente foi de 0,73 cm (0,2-2,4). Entre eles, 23 (95,8%) eram microcarcinomas.

Na análise univariada, as seguintes características foram associadas à malignidade: média de idade menor ($p = 0,031$), menor diâmetro ($p = 0,004$), conteúdo sólido ($p < 0,001$), ausência de halo ($p < 0,001$), formato irregular ou lobulado ($p < 0,001$ e $p < 0,041$, respectivamente), microcalcificação ($p < 0,001$), textura hipoeicoica ($p < 0,001$) e margens mal definidas ($p = 0,001$) ([tabela 1](#)). Na análise multivariada, formato irregular ($p = 0,039$), ausência de halo ($p = 0,016$), média de idade menor ($p = 0,020$), ecotextura homogênea ($p = 0,019$), microcalcificação ($p = 0,014$) e conteúdo sólido ($p = 0,007$) foram associados à malignidade ([tabela 2](#)). Com os resultados da análise de regressão, os autores elaboraram uma equação para calcular o risco de malignidade de um determinado nódulo tireoideano (*z*), conforme mostrado abaixo. Os autores encontraram inconsistências ao trabalhar com a variável ecogenicidade na análise multivariada. Os autores também consideraram o diâmetro como um viés de seleção. Ambas as variáveis foram excluídas da equação:

$$Z = 1 / 1 + \text{EXP} \left(-(-4,642 + 0,465 * X1 - 0,033 * X2 + 0,916 * X3 + 0,353 * X4 - 0,061 * X5 + 1,475 * X6 + 1,600 * X7 + 1,708 * X8 + 0,889 * X9 - 0,283 * X10 + 1,929 * X11 + 0,762 * X12 + 0,418 * X13 + 1,461 * X14 + 2,133 * X15 - 0,898 * X16 - 0,817 * X17 - 0,078 * X18) \right) * 100$$

As constantes de X mostradas nessa equação são definidas na [tabela 3](#).

A aplicação da fórmula de predição resultou em um risco calculado de malignidade que variou de 0,49% -97,64% na coorte atual. Dividindo-se essa amostra de acordo com o

Tabela 1 Análise univariada: características clínicas e ultrassonográficas entre casos malignos e benignos

	Benigno		Maligno		Total		p-valor
	Média (DP)		Média (DP)		Média (DP)		
<i>Idade</i>	51,04 (13,41)		46,54 (15,00)		50,06 (13,87)		0,031
<i>Diâmetro</i>	2,31 (1,25)		1,68 (1,14)		2,17 (1,25)		0,004
<i>Sexo (M/F)</i>	N = 204	% = 78,1	N = 57	% = 21,8	N = 261	% = 100	0,867
<i>Sexo (M/F)</i>	23/181	11,2/88,7	7/50	12,2/87,7	30/231	11,4/88,5	0,867
<i>Posição</i>							0,125
Lobo esquerdo	94	46,0	21	36,8	115	44,0	
Lobo direito	79	38,7	21	36,8	100	38,3	
Istmo	31	15,1	14	24,5	45	17,2	
NI	0	0	1	1,7	1	0,3	
<i>Conteúdo</i>							< 0,001
Sólido	108	52,9	47	82,4	155	59,3	
Misto predom. cístico	2	0,9	0	0	2	0,7	
Misto predom. sólido	73	35,7	7	12,2	80	30,6	
Cístico	21	10,2	3	5,2	24	9,1	
<i>Ecotextura</i>							0,403
Heterogênea	36	17,6	7	12,2	43	16,4	
Homogênea	168	82,3	50	87,7	218	83,5	
<i>Ecogenicidade</i>							< 0,001
Predom. anecoico	22	10,7	2	3,5	24	9,1	
Predom. hipoeicoico	47	23,0	7	12,2	54	20,6	
Predom. hipereicoico	11	5,3	0	0	11	4,2	
Predom. isoecoico	85	41,6	11	19,2	96	36,7	
Acentuadamente hipoeicoico	36	17,6	36	63,1	72	27,5	
NI	3	1,4	1	1,7	4	1,5	
<i>Halo</i>							< 0,001
Ausente	55	26,9	35	61,4	90	34,4	
Regular	106	51,9	18	31,5	124	47,5	
Irregular	43	21,0	4	7,0	47	18,0	
<i>Margens</i>							0,001
Bem definidas	197	96,5	51	89,4	248	95,0	
Mal definidas	7	3,4	6	10,5	13	4,9	
<i>Formato</i>							< 0,001
Regular	178	87,2	29	50,8	207	79,3	
Irregular	12	5,8	17	29,8	29	11,1	
Lobulado	14	6,8	11	19,2	25	9,5	
<i>Calcificações</i>							< 0,001
Ausentes	160	78,4	22	38,5	182	69,7	
Macrocalcificações	11	5,3	5	8,7	16	6,1	
Periféricas (tipo "casca de ovo")	9	4,4	1	1,7	10	3,8	
Microcalcificações	24	11,7	29	50,8	53	20,3	
<i>Vascular</i>							0,959
Ausente	10	4,9	3	5,2	13	4,9	
<i>Fluxo</i>							
Intranodular	102	50,0	25	43,8	127	48,6	
Perinodular	59	28,9	17	29,8	76	29,1	
Peri-intranodular	23	11,2	6	10,5	29	11,1	
NI	10	4,9	6	10,5	16	6,1	

%, frequência relativa; diâmetro em centímetros; DP, desvio-padrão; idade em anos;

M/F, masculino/ feminino; N, frequência absoluta; NI, não informado; Predom, predominantemente; p-valor, nível de significância usado.

Tabela 2 Fatores clínicos e ultrassonográficos independentes associados à malignidade após regressão múltipla

	β	EP	p-valor	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
Formato irregular	0,762	0,629	0,016	6,884	1,434	33,044
Microcalcificação	2,066	1,222	0,014	7,895	0,719	86,660
Halo ausente	1,929	0,800	0,016	5,522	1,370	22,249
Ecotextura homogênea	1,601	0,682	0,019	4,956	1,302	18,858
Média de idade mais baixa	0,034	0,015	0,020	0,967	0,940	0,995
Conteúdo sólido	1,475	0,551	0,007	4,373	1,302	18,588

EP, erro padrão; IC, intervalo de confiança; OR, *odds ratio*; p-valor, nível de significância; β , coeficiente de determinação.

Tabela 3 Definição das variáveis independentes usadas na equação para calcular o risco de malignidade de um nódulo tireoidiano

Variável	Características
X1	Sexo: Feminino = 0; Masculino = 1
X2	Idade: em anos
X3	Localização no istmo = 1; se estiver no lobo esquerdo ou direito = 0
X4	Localização no lobo direito = 1; se estiver no istmo ou lobo esquerdo = 0
X5	Conteúdo predominantemente ou totalmente cístico = 1; se predominantemente sólido ou misto sólido-cístico = 0
X6	Conteúdo predominantemente sólido = 1; se predominantemente ou totalmente cístico ou misto sólido-cístico = 0
X7	Ecotextura homogênea = 1; heterogênea = 0
X8	Halo: se ausente = 1; se presente e completo ou parcialmente presente = 0
X9	Halo: se presente e completo = 1; se parcialmente presente ou ausente = 0
X10	Margens indefinidas = 1; definidas = 0
X11	Formato irregular = 1; se o formato for regular ou lobulado = 0
X12	Formato lobulado = 1; se irregular ou regular = 0
X13	Calcificação: se ausente = 1; se micro ou macrocalcificações ou calcificações periféricas na borda = 0
X14	Calcificação: se houver macrocalcificações = 1; se ausentes ou se houver microcalcificações ou calcificações periféricas na borda = 0
X15	Calcificação: se houver microcalcificações = 1; se ausentes ou se houver macrocalcificações ou calcificações periféricas na borda = 0
X16	Fluxo vascular ausente = 1; se predominantemente central, periférico ou misto = 0
X17	Fluxo vascular misto = 1; se ausente, predominantemente central ou periférico = 0
X18	Fluxo vascular periférico = 1; se ausente, predominantemente central ou misto = 0

risco calculado, observou-se uma proporção crescente de casos de malignidade à medida que o risco de câncer calculado aumentou (tabela 4). Vinte casos (7,6%) tiveram um risco calculado $\leq 3,0\%$, todos com doenças benignas comprovadas. Por outro lado, estabeleceu-se o risco calculado em $\geq 80\%$, 21 (8,0%) casos foram selecionados e 85,7% deles tiveram a presença de malignidade confirmada na histopatologia. Com esses pontos de corte, os valores de sensibilidade, especificidade, precisão, valores preditivos negativos e positivos da fórmula de predição foram 100%, 86,3%, 92,5%, 85,7% e 100%, respectivamente (tabela 5).

Os resultados da fórmula de predição foram estratificados de acordo com a citologia e os mesmos pontos de corte anteriores foram aplicados. Entre os 73 casos indeterminados, 10 (13,6%) casos foram classificados como de baixo risco e nenhum deles teve confirmação de malignidade. Além disso, quando o risco calculado foi $\geq 80\%$, apenas um caso foi identificado, esse com confirmação de malignidade. Entre os 47 casos com citologia não diagnóstica, apenas quatro (8,5%) ficaram abaixo do ponto de corte inferior (todos eles

confirmados como benignos na histopatologia) e apenas um (2,1%) ficou acima do ponto de corte (esse confirmado como um caso de câncer). Entre os casos com resultados benignos, confirmatórios e suspeitos para câncer na citologia, a fórmula de predição foi menos útil. No grupo benigno, quatro casos (4,2%) estavam acima do ponto de corte superior, apenas um foi confirmatório para câncer. Por outro lado, entre casos suspeitos ou confirmatórios, apenas um caso estava abaixo do ponto de corte inferior, sem confirmação de malignidade na histopatologia.

Discussão

A melhoria da qualidade da USG e a ampla indicação dos exames de imagem do pescoço resultaram em taxas crescentes de detecção de nódulos tireoidianos.¹ De acordo com as recomendações da *American Thyroid Association* (ATA),¹⁷ a PAAF é o método diagnóstico com maior precisão para a detecção de câncer em pacientes com nódulos

Tabela 4 Cálculo do risco de câncer com a aplicação da ferramenta estatística

Histopatologia	Risco calculado de câncer											
	0%-10%		10,1%-30%		30,1%-50%		50,1%-70%		70,1%-90%		90,1%-100%	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Maligno	6	7,4	15	14,5	6	20,6	8	42,1	11	64,7	11	91,6
Total	81		103		29		19		17		12	

Tabela 5 Modelo de apoio à decisão

Casos (%)	7,2	49,8	31,8	3,0	8,0
Risco calculado de câncer (%)	0-3	3,1-20	20,1-69,9	70-79,9	80-100
Casos de câncer (%)	0	8,4	28,9	50,0	85,7
Manejo clínico	Observação	Observação/ PAAF	PAAF	Cirurgia/PAAF	Cirurgia

PAAF, punção aspirativa com agulha fina.

tireoidianos, enquanto os exames citológicos em todos os nódulos tireoidianos não são custo-efetivos. Alguns pesquisadores recomendam a PAAF apenas em pacientes com nódulos de alto risco.^{16,18} Os autores encontraram combinações de características de USG, idade e sexo capazes de prever com precisão a presença de câncer de tireoide. Um esquema de estratificação de risco, expresso em valores relativos (%), permite ao paciente e ao cirurgião tomar uma melhor decisão sobre o tratamento recomendado. A aplicação de dois pontos de corte foi sugerida ($\leq 3,0\%$ e $\geq 80\%$), evitaram-se biópsias em 15,6% dessa amostra. De fato, a PAAF até mesmo aumentaria o número de cirurgias desnecessárias no grupo de baixo risco, já que em apenas cinco (25%) casos, os resultados citológicos foram indicativos de doença benigna e outros 15 (75%) casos seriam levados à cirurgia devido aos critérios citológicos. No grupo de alto risco, a PAAF mostrou ser desnecessária, pois os resultados citológicos foram sugestivos ou confirmatórios de malignidade em 17 casos (80,9%).

Exceto pelo diâmetro, todas as outras variáveis foram incluídas na fórmula estatística. Cada variável, mesmo sem resultado estatisticamente significativo após a análise multivariada, apresenta algum efeito sobre o resultado, atua em uma rede de relações dinâmicas. Os autores optaram por excluir o diâmetro da fórmula estatística, pois foi considerado um viés de seleção. Pequenos nódulos submetidos à PAAF geralmente são mais suspeitos para câncer.

Vários estudos relataram resultados promissores com o uso da USG para avaliar o risco de malignidade em casos com citologia indeterminada,^{19,20} e não diagnóstica.²¹ Apesar da baixa representatividade de ambos os subgrupos na amostra estudada, foi identificada uma parte desses grupos que não se beneficia da cirurgia devido ao risco extremamente baixo de câncer e outro grupo com um risco tão alto que poderia ser levado ao tratamento cirúrgico sem a necessidade da PAAF. Se o ponto de corte inferior proposto fosse reduzido para $\leq 13\%$, a cirurgia seria evitada em 21 (44,6%) casos com citologia não diagnóstica, sem risco de não diagnosticar a malignidade.

Outros autores já descreveram os achados característicos da USG associados ao câncer de tireoide. Os resultados obtidos foram semelhantes aos de outros estudos, com algumas variações quando a análise de regressão logística foi aplicada. Koike et al. observaram que o formato irregular, a textura ecossólida, margens mal definidas, características hipocólicas e calcificações finas são estatisticamente associados com malignidade após análise de regressão múltipla.⁷ Semelhantemente aos resultados dos autores, outros pesquisadores também encontraram menor média de idade como preditor independente de malignidade após análise multivariada.^{11,22,23} Gul et al., em um estudo grande e bem projetado, combinaram os recursos da USG e encontraram margens irregulares, seguidas de padrões hipocólicos e microcalcificações como as características mais importantes da USG para predição de malignidade. Em seu estudo, foi observado que a combinação de hipocogenicidade, microcalcificação e irregularidade de margem constituía o modelo mais preditivo para câncer (sensibilidade de 65,2%, especificidade de 98,7% e VPP de 71,6%).¹³ Alguns estudos compararam as características da USG com resultados mistos histológicos malignos e citológicos benignos.²⁴⁻²⁶ Embora também tenha sido encontrada uma associação entre os recursos clássicos da USG e o câncer de tireoide, esse estudo pode ser afetado pelo viés de verificação, uma vez que os autores inferiram uma precisão similar da PAAF e histopatologia para doenças da tireoide.

Diferentes formas de agrupar as características da USG e os vários tipos de escalas de predição já foram descritas na literatura. Horvath et al. elaboraram o sistema *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (Tirads), tomaram o sistema *BI-Rads* (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) como modelo.¹⁷ Ito et al. classificaram as características da USG em cinco níveis de risco,¹² similarmente ao estudo de Tomimori et al., que dividiram os resultados da USG em quatro níveis.²⁷ Kwak et al. observaram um risco crescente de malignidade à medida que o número de características suspeitas da USG aumentou. De acordo com Kwak et al., o conteúdo sólido, a hipocogenicidade, a forma microlobulada ou irregular, a presença de microcalcificações

e os nódulos mais altos do que largos foram todos associados à malignidade após a análise multivariada.¹⁴ Lin et al. desenvolveram uma classificação dicotômica da USG: maligna, quando a estrutura ecossólida, hipoeogenicidade, calcificação fina e margens mal definidas estavam presentes; e benigna, quando nenhuma dessas características estava presente.²⁸

Park et al. usaram uma equação para prever a presença de um nódulo maligno, embora esses autores também incluíssem casos com somente resultados citológicos no grupo benigno.¹⁶ Eles foram além e simplificaram a probabilidade de malignidade para cada nódulo com o uso de um intervalo de confiança de 95% e 99%, resumiram os achados representativos da USG em uma configuração clínica aplicável. Nixon et al. produziram um nomograma capaz de prever a necessidade de fazer PAAF guiada por ultrassonografia em um nódulo tireoidiano com base em características bioquímicas, clínicas e de ultrassonografia de 158 pacientes, todos submetidos à tireoidectomia. A textura hipoeoica e as microcalcificações demonstraram o maior valor preditivo.¹⁰

No presente modelo preditivo, os autores padronizaram a descrição ultrassonográfica antes do início do projeto, usaram uma metodologia simples e reproduzível, como a proposta por Andrioli et al.²⁹ Algumas características clínicas disponíveis (idade e sexo) foram adicionadas a um modelo estatístico já explorado por outros autores,^{7,15,16} trouxeram essa ferramenta estatística para a realidade da prática médica. Certamente, esse modelo poderia ser melhorado, incluiria mais variáveis ultrassonográficas e clínicas, conforme explorado por Nixon et al.,¹⁰ testaria a fórmula preditiva do autor em uma amostra externa ou compararia seus resultados com outros modelos de predição, como o Tirads.

A análise de cada caso pelo mesmo radiologista e, na maioria dos casos, pelo mesmo patologista torna mais fácil padronizar e interpretar dados, apesar de aumentar o risco de viés, uma vez que não há um confronto desse exame dependente do examinador com outras opiniões. Elaborar um trabalho baseado em uma amostra de pacientes tratados em um centro de referência terciária pode não ser aplicável a uma configuração comunitária. Em parte, testar a ferramenta de apoio à decisão do autor em uma amostra externa poderá aproximar esse modelo de predição à prática clínica e minimizar os dois vieses acima mencionados.

Conclusão

Houve uma base suficiente para observar pacientes com nódulos tireoidianos com baixo risco ultrassonográfico sem usar a PAAF, mesmo aqueles maiores do que 1 cm. Também foi possível identificar um grupo expressivo com alto risco de malignidade, dispensar a necessidade de PAAF. A ferramenta de apoio à decisão dos autores parece ser prática também no manejo de nódulos de tireoide com citologia indeterminada e não diagnóstica. Os autores sugerem uma abordagem baseada em um risco extremamente baixo e extremamente elevado de câncer. No entanto, outros casos poderiam ser incluídos em uma abordagem observacional ou mais agressiva, depende de quantos casos cada um se sintam à vontade de não identificar ou tratar excessivamente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Dr. Luiz Felipe Osowski, por nos ajudar com a padronização de relatos dos EUA; ao Dr. Marinez Bizarro Barra, por seu apoio com a análise patológica; e a Felipe Lhywinsk Guella, por ajudar na aquisição de dados.

Referências

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006;295:2164–7.
2. Ward EM, Jemal A, Chen A. Increasing incidence of thyroid cancer: is diagnostic scrutiny the sole explanation? *Future Oncol*. 2010;6:185–8.
3. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20:525–31.
4. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126:226–31.
5. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a “normal” finding in Finland. *Cancer*. 1985;56:531–8.
6. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Phys*. 2003;67:559–66.
7. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*. 2001;136:334–7.
8. Camargo RY, Tomimori EK. Usefulness of ultrasound in the diagnosis and management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:783–92.
9. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LCF, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25:538–50.
10. Nixon IJ, Ganly I, Hann LE, Yu C, Palmer FL, Whitcher MM, et al. Nomogram for selecting thyroid nodules for ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy based on a quantification of risk of malignancy. *Head Neck*. 2013;35:1022–5.
11. Maia FF, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, et al. Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head Neck Oncol*. 2011;3:17.
12. Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid*. 2007;17:1269–76.
13. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine*. 2009;36:464–72.
14. 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.
15. Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, Fukunari N, Fujimoto Y, Katagiri M, et al. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. *Thyroid*. 2005;15:251–8.

16. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:1257–64.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.
18. Asanuma K, Kobayashi S, Shingu K, Hama Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg*. 2001;167:102–5.
19. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. The follicular variant of papillary thyroid carcinoma: characteristics of preoperative ultrasonography and cytology. *Ultrasonography*. 2016;35:47–54.
20. De Napoli L, Bakkar S, Ambrosini CE, Materazzi G, Proietti A, Macerola E, et al. Indeterminate single thyroid nodule: synergistic impact of mutational markers and sonographic features in triaging patients to appropriate surgery. *Thyroid*. 2016;26:390–4.
21. Moon HJ, Kim EK, Yoon JH, Kwak JY. Malignancy risk stratification in thyroid nodules with nondiagnostic results at cytologic examination: combination of thyroid imaging reporting and data system and the Bethesda System. *Radiology*. 2015;274:287–95.
22. 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. *Am J Roentgenol*. 2009;193:1175–9.
23. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. the influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4434–40.
24. Butros R, Boyvat F, Ozyer U, Bilezikci B, Arat Z, Aytekin C, et al. Management of infracentimetric thyroid nodules with respect to ultrasonographic features. *Eur Radiol*. 2007;17:1358–64.
25. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:27–31.
26. 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.
27. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison with cytologic and histologic diagnosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:105–13.
28. Lin JH, Chiang FY, Lee KW, Ho KY, Kuo WR. The role of neck ultrasonography in thyroid cancer. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:324–6.
29. Andrioli M, Carzaniga C, Persani L. standardized ultrasound report for thyroid nodules: the endocrinologist's viewpoint. *Eur Thyroid J*. 2013;2:37–48.