

Universidade Brasil – Campus Itaquera
Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

ANTONIO JOSÉ DE MACEDO BERNARDES

**AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS POR ELASTOGRAFIA:
COMPARAÇÃO DE SUAS CARACTERÍSTICAS COM A PUNÇÃO
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DE TIREOIDE**

*EVALUATION OF THYROID NODULES BY ELASTOGRAPHY:
COMPARISON OF ITS CHARACTERISTICS WITH THYROID FINE
NEEDLE ASPIRATION PUNCTURE*

São Paulo – SP
2021

ANTONIO JOSÉ DE MACEDO BERNARDES

**AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS POR ELASTOGRAFIA:
COMPARAÇÃO DE SUAS CARACTERÍSTICAS COM A PUNÇÃO
ASPIRATIVA POR AGULHA FINA DE TIREOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica em 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Priscila Pereira Fávero

Coorientador: Prof. Dr. Ivan Luiz Pedroso Pires

São Paulo – SP

2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

B444a BERNARDES, Antônio José de Macedo

Avaliação de nódulos tireoidianos por Elastografia: comparação de suas características com a punção aspirativa por agulha fina de tireoide / Antônio José de Macedo Bernardes. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.

77 p.: il. color.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Profa. Dra. Priscila Pereira Fávero.

Coorientação: Prof. Dr. Ivan Luiz Pedroso Pires.

1. Técnica de Imagem por Elasticidade. 2. Nódulos de tireoide. 3. Ultrassonografia. I. Fávero, Priscila Pereira. II. Título.

CDD 620.82



TERMO DE APROVAÇÃO

ANTONIO JOSÉ DE MACEDO BERNARDES

"AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS POR ELASTOGRAFIA: COMPARAÇÃO DE SUAS CARACTERÍSTICAS COM PAAF DE TIREÓIDE"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof.(a). Dr.(a) Priscila Pereira Fávero (presidente-orientadora)

Prof.(a). Dr.(a) Daniel Souza Ferreira Magalhães (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof.(a). Dr.(a) Denise da Costa Bodmorte Cortela (UNIVERSIDADE DO ESTADO DE MATO GROSSO)

São Paulo, 25 de novembro de 2020

Presidente da Banca Prof(a). Dr(a) Priscila Pereira Fávero

Houve alteração do Título: sim () não (x):



UNIVERSIDADE
BRASIL

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **“AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS POR ELASTOGRAFIA: COMPARAÇÃO DE SUAS CARACTERÍSTICAS COM PAAF DE TIREÓIDE”**

Houve alteração do Título: sim () não (x)

Autor(es):

Discente: **Antonio José de Macedo Bernardes**

Assinatura: _____

Orientador(a): **Prof. Dr. Priscila Pereira Fávero**

Assinatura: _____

Coorientador(a):

Assinatura: _____

Data: 25/11/2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos Carlos Eduardo, João Pedro e José Antonio que apesar de tudo tentam compreender o modo de vida escolhido pelos pais.

À minha esposa, Fabiana que além de compreender o estilo de vida, está sempre junto na vida acadêmica, seja nos congressos, seminários, residência médica, pós-graduações, docência. Um impulsionando o outro nos momentos de tensão, frustração, cansaço e pensamentos de desistência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Vanderli e Ana Lucia e, a minha irmã Patricia. Por todos os momentos em que necessitamos estar ausentes e que eles assumiram com muito carinho o esforço de cuidar dos netos e sobrinho.

Agradeço a todos os professores do mestrado, principalmente por terem aceitado o atestado médico e recebido alguns trabalhos com atraso devido minha permanência hospitalar de 30 dias em Unidade de Tratamento Intensivo, no mês de Julho, após me contaminar durante exercício da profissão com Covid 19 e necessitar tratamento fora do meu estado devido à gravidade do caso e ausência de leitos no estado de Mato Grosso.

Agradeço a minha orientadora Professora Doutora Priscila Fávero, pela atenção e o cuidado em me conduzir até ao final dessa dissertação, ao meu coorientador Prof. Dr. Ivan, por todo suporte técnico a execução desse projeto e pelo cuidado em coorientar esse trabalho. E agradeço a Universidade Brasil, por proporcionar a oportunidade desse mestrado.

“A ciência é muito mais do que um corpo de conhecimento. É uma maneira de pensar.”

Carl Sagan

RESUMO

Introdução: Classicamente os nódulos de tireoide são avaliados inicialmente pela ultrassonografia no Modo B. Apesar de ser sensível para o diagnóstico dos NT, ela não leva em consideração a rigidez do nódulo, uma importante característica que possui relação com a malignidade deste. Nesse sentido, têm se empregado a elastografia como instrumento para auxiliar o diagnóstico de nódulos de tireoide. Tendo isso em vista, o objetivo do presente estudo é avaliar o desempenho da elastografia por pressão manual de forma qualitativa no diagnóstico diferencial de nódulos tireoidianos malignos e benignos em adultos. **Método:** Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, que incluiu pacientes que apresentavam nódulos de tireoide e necessitassem de punção aspirativa por agulha fina (PAAF). A elastografia foi obtida em tempo real junto ao US no Modo B. Foi realizado o cálculo da percentual de área rígida do nódulo com auxílio do software ImageJ. **Resultados:** O estudo incluiu 41 pacientes, 87,8% do sexo feminino. A idade variou entre 18 a 75 anos, com média de 46,4 anos (DP: 13,57). A maior parte dos nódulos foram classificados como TI-RADS 3, 53,7%. Quanto a classificação de Bethesda, 82,9% da amostra foi classificado como Bethesda 2 (nódulo benigno). O percentual de área rígida (%AR) variou de 3% a 73%, com média de 28,73% (DP: 18,15). Nódulos altamente suspeitos da classificação TI-RADS tiveram maior %AR (51,6%). Em relação a análise citológica, os nódulos caracterizados como benignos tiveram média do %AR de 24,23% (DP: 13,66), enquanto os malignos de 55% (DP: 19,94), uma diferença de 30,77%, que se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,001$). **Conclusão:** A avaliação quantitativa da elastografia do tipo *Strain* a partir da avaliação do %AR se mostrou útil para discriminar nódulos benignos e malignos e se apresenta como uma ferramenta que pode complementar a avaliação de nódulos de tireoide.

Palavras-Chave: Técnica de imagem por elasticidade; Nódulos de tireoide; Ultrassonografia.

ABSTRACT

Introduction: Classically, thyroid nodules are initially evaluated by ultrasonography in Mode B. Despite being sensitive for the diagnosis of NT, it does not take into account the stiffness of the nodule, an important characteristic that is related to its malignancy. In this sense, elastography has been used as an instrument to assist in the diagnosis of thyroid nodules. With this in mind, the aim of the present study is to qualitatively assess the performance of manual pressure elastography in the differential diagnosis of malignant and benign thyroid nodules in adults. **Method:** This is a prospective, observational study, which included patients who had thyroid nodules and required fine needle aspiration (FNAB). The elastography was obtained in real time from the US in Mode B. The percentage of the nodule's rigid area was calculated using the ImageJ software. **Results:** The study included 41 patients, 87.8% female. Age ranged from 18 to 75 years, with an average of 46.4 years (SD: 13.57). Most of the nodules were classified as TI-RADS 3, 53.7%. As for the Bethesda classification, 82.9% of the sample was classified as Bethesda 2 (benign nodule). The percentage of rigid area (% AR) ranged from 3% to 73%, with an average of 28.73% (SD: 18.15). Highly suspicious nodules from the TI-RADS classification had a higher AR% (51.6%). Regarding cytological analysis, nodules characterized as benign had an average AR% of 24.23% (SD: 13.66), while malignant ones of 55% (SD: 19.94), a difference of 30.77% , which proved to be statistically significant ($p < 0.001$). **Conclusion:** The quantitative evaluation of Strain-type elastography based on the % AR evaluation proved to be useful to discriminate between benign and malignant nodules and is presented as a tool that can complement the assessment of thyroid nodules.

Keywords: Elasticity imaging technique; Thyroid nodules; Ultrasonography.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

Neste trabalho, foi estudada a rigidez de nódulos de tireoide a partir de uma técnica chamada elastografia. Tradicionalmente, tecidos malignos são mais rígidos, esta técnica de imagem permite avaliar essa rigidez. Os resultados da elastografia foram associados aos achados da citopatologia, um exame que é feito através de uma punção por agulha fina no nódulo, que aspira seu material celular. Foi observado que nódulos malignos, segundo a citologia, tem um percentual de área rígida maior, quando comparado com os nódulos benignos. Além disso, encontrou-se que a elastografia é um bom método para diferenciar nódulos benignos e malignos, podendo ser utilizada como exame auxiliar na investigação desses.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da Tireoide.....	23
Figura 2 - Demonstração das cinco categorias do TI-RADS e os respectivos achados com a pontuação para cada um deles	29
Figura 3 - Padrões Ultrassonográficos de nódulos de tireoide e risco de malignidade	32
Figura 4 - Física da elastografia por US, métodos de medição. Na imagem por compressão (A), o deslocamento do tecido é medido por correlação de sinais de ecos de radiofrequência entre janelas de busca (caixas) nos estados antes e depois da compressão.....	34
Figura 5 - Ultrassonografia no Modo B e elastografia para um nódulo de tireoide com área predominantemente rígida	35
Figura 6 - US de tireoide no modo B (a direita) e elastografia (a esquerda), demonstrando a seleção da área rígida do nódulo pelo software Image J através do plugin wand tool	39
Figura 7 - Histograma em barras representando a distribuição da frequência das idades dos pacientes incluídos no estudo.....	42
Figura 8 - Boxplot apresentando os valores do percentual de área rígida em cada categoria do TI-RADS	45
Figura 9 - Boxplot apresentando os valores do percentual de área rígida em cada categoria do TI-RADS.	46
Figura 10 - Boxplot apresentando os valores do percentual de área rígida para as categorias benigno e maligno	47
Figura 11 - Curvas de ROC para predição de malignidade (Bethesda IV e V) na análise citopatológica para o percentual de área rígida.....	48
Figura 12 - Nódulo de tireoide TI-RADS 1, Bethesda 2 demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	49
Figura 13 - Nódulo de tireoide TI-RADS 2, Bethesda 2 demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	50
Figura 14 - Nódulo de tireoide TI-RADS 1, Bethesda 2 demonstrado pelo US Modo B	50

Figura 15 - Nódulo após a aspiração do conteúdo cístico, classificado como TI-RADS 2 e Bethesda 2, demonstrado pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia à direita.....	51
Figura 16 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 5% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	51
Figura 17 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 29% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	52
Figura 18 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 16% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	53
Figura 19 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 45% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	53
Figura 20 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 2 demonstrado pelo US Modo B	54
Figura 21 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 2 com aproximadamente 7% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	54
Figura 22 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 2 com aproximadamente 27% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	55
Figura 23 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 5 com aproximadamente 72% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	55
Figura 24 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 3 demonstrado pelo US Modo B	56
Figura 25 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 3 com aproximadamente 51% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	56
Figura 26 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 5 com aproximadamente 72% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	57

Figura 27 - Nódulo de tireoide TI-RADS 5, Bethesda 4 com aproximadamente 25% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	58
Figura 28 - Nódulo de tireoide TI-RADS 5, Bethesda 5 com aproximadamente 71% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	58
Figura 29 - Nódulo de tireoide TI-RADS 5, Bethesda 5 com aproximadamente 45% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação TI-RADS e sua conduta.....	31
Tabela 2 - Classificação Bethesda para nódulos tireoidianos.....	36
Tabela 3 - Frequência de casos pela Classificação TI-RADS.....	43
Tabela 4 - Frequência de casos pela Classificação de Bethesda.....	43
Tabela 5 - Valores do percentual de área rígida em cada categoria da classificação Ultrassonográfica de TI-RADS.....	44
Tabela 6 - Valores do percentual de área rígida em cada categoria da classificação de Bethesda para PAAF.....	45
Tabela 7 - Valores do percentual de área rígida para as categorias de nódulos benignos e malignos.....	46
Tabela 8 - Matriz de confusão para o ponto de corte de 41% de área rígida para predição de achados Bethesdas IV e V.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

A _A	Área Azul
A _R	Área Rígida
ATA	American Thyroid Association
AUC	Área sobre a Curva de ROC
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPT	Câncer Papilar de Tireoide
DNT	Doença Nodular da Tireoide
DP	Desvio Padrão
H ₀	Hipótese nula
IC	Intervalo de confiança
PAAF	Punção Aspirativa com Agulha Fina
ROC	Receiver Operating Characteristic
T ₃	Iodotironina
T ₄	Tiroxina
TI-RADS	Thyroid Imaging, Reporting and Data System
TSH	Hormônio estimulador da tireoide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
2.1. OBJETIVO GERAL	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
3. REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1. ANATOMIA DA TIREOIDE	23
3.2. NÓDULOS DE TIREOIDE	24
3.3. CÂNCER DE TIREOIDE.....	25
3.4. INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS DE TIREOIDE	27
3.4.1 História Clínica e Exame Físico	27
3.4.2. Investigação Laboratorial	28
3.4.3. Ultrassonografia Modo-B	28
3.4.3.1. Classificação de TI-RADS	29
3.4.4. Elastografia	32
3.4.4. Punção Aspirativa por Agulha Fina.....	36
4. MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1. TIPO DE ESTUDO.....	37
4.2 LOCAL DO ESTUDO	37
4.3 COLETA DE DADOS	37
4.3.1 Elastografia.....	38
4.3.2. Obtenção e cálculo da área rígida	39
4.3.2. Avaliação do Nódulo	40
4.4 ASPECTOS ÉTICOS	40
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
5. RESULTADOS	42
5.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	42
6.2. ANÁLISE QUANTITATIVA DOS DADOS	42
6.2.1. Classificação Ultrassonográfica pelo TI-RADS.....	42
6.2.2 Classificação da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de Bethesda	43
6.2.3. Análise da Elastografia.....	44
6.2.4. Análise da Capacidade discriminatória do Percentual de Área Rígida	47
6.3. ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS	48
6.3.1. Nódulo TI-RADS 1	49
6.3.2. Nódulos TI-RADS 2	49
6.3.3. Nódulos TI-RADS 3.....	51
6.3.4. Nódulos TI-RADS 4	53
6.3.5. Nódulos TI-RADS 5	57
6. DISCUSSÃO	60

7. CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS.....	65
APÊDICE A	73
APÊNDICE B	76
ANEXO 1.....	77

1. INTRODUÇÃO

Os nódulos da tireoide são achados comuns, especialmente em regiões com suprimento inadequado de iodo (LAURBERG *et al.*, 2001). Possuem uma prevalência de cerca 3% a 7% na população adulta, sendo que são mais comuns em pessoas idosas, mulheres, indivíduos com deficiência de iodo e naqueles com história de exposição à radiação (HAUGEN *et al.*, 2016; VILAR *et al.*, 2005). A importância clínica dos nódulos tireoidianos repousa na necessidade excluir câncer de tireoide, que ocorre em 7% a 15% dos casos dependendo da idade, sexo, histórico de exposição à radiação, história familiar e outros fatores (TESSLER *et al.*, 2017). A neoplasia tireoidiana diferenciada, que inclui neoplasia do tipo papilar e do tipo folicular, compreende a grande maioria (mais de 90%) de todas as neoplasias de tireoide. (FISHER; PERRIER, 2018; HAUGEN *et al.*, 2016).

O diagnóstico e seguimento dos nódulos tireoidianos são realizados através do exame físico, exames laboratoriais, ultrassonografia de tireoide e biópsia pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (COME, 2006; NIEDZIELA; KORMAN, 2002). O estudo citológico do material obtido através da PAAF é o clássico meio diagnóstico, apresenta alta sensibilidade e especificidade, apesar de ser dolorido, invasivo e com taxas significativas de resultados inconclusivos (GHARIB *et al.*, 2010; TESSLER *et al.*, 2017).

As indicações para PAAF são realizadas com bases nas características ultrassonográficas do nódulo e o tamanho mínimo para punção ainda é tema de controvérsia. Segundo o último protocolo da *American Thyroid Association* (ATA) e o *American College of Radiology* nódulos suspeitos devem ser puncionados somente quando acima de 1 cm (WANG *et al.*, 2020). Já segundo a Endocrine Society os nódulos acima de 0,5 cm com características suspeitas devem ser puncionados, com nível de evidência A (GHARIB *et al.*, 2010; TESSLER *et al.*, 2017). Cerca de 20% a 40% dos achados citológicos da PAAF são indeterminados ou não suficientes para o diagnóstico, apesar de sua alta especificidade e sensibilidade, nesses casos, a intervenção cirúrgica se torna necessária para o diagnóstico histológico do nódulo (GHARIB *et al.*, 2010; REDMAN *et al.*, 2006; VILAR *et al.*, 2005).

A ultrassonografia (US) é a modalidade mais sensível de identificação e avaliação não invasiva de nódulos tireoidianos. Algumas características são

descritas na literatura com maior associação a malignidade dos nódulos, entre elas: margens irregulares, invasão de parênquima adjacente, microcalcificações, hipoecogenicidade, acentuada hipoecogenicidade e diâmetro antero-posterior maior que o diâmetro transverso (HU, X.; LIU; QIAN, 2017; SOLBIATI *et al.*, 2001; TESSLER *et al.*, 2017).

A vascularização central e ausência de halo, foram associadas a malignidade (RAGO *et al.*, 2007), entretanto os estudos recentes (BRITO *et al.*, 2014; DONG *et al.*, 2014; TESSLER *et al.*, 2017) comprovaram que essa característica não está verdadeiramente associada à malignidade (TESSLER *et al.*, 2017). Atualmente a combinação dessas características que determinam quais nódulos devem ser acompanhados e quais devem ser biopsiados por PAAF e, mesmo apesar das associações com a malignidade, as características não podem ser usadas isoladamente para determinação de malignidade (BRITO *et al.*, 2014; RAGO *et al.*, 2007; TESSLER *et al.*, 2017).

Um critério clássico de malignidade é uma consistência dura ou firme à palpação ou pressão da sonda de ultrassom (FISHER; PERRIER, 2018; GRAF, 2004; STOIAN *et al.*, 2019). Classicamente essa mensuração era realizada pela palpação da tireoide do paciente, tornando-se um método subjetivo e dependente da experiência do examinador (DIGHE *et al.*, 2010; LERNER; HUANG; PARKER, 1990; MAZZAFERRI, 2012). Com a introdução da elastografia ultrassonográfica, uma avaliação qualitativa reproduzível da consistência do tecido tornou-se disponível (HU, L. *et al.*, 2018).

Alguns estudos demonstraram o potencial de uso da elastografia na diferenciação de nódulos tireoidianos benignos ou malignos, apresenta sensibilidade e especificidade maior que 97% e 100% respectivamente (FRANCO ULIAQUE *et al.*, 2016; RAGO *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2018). Atualmente a elastografia já é consagrada para diferenciar lesões malignas e benignas na próstata, mama, pâncreas e linfonodos (LERNER; HUANG; PARKER, 1990; OPHIR *et al.*, 1999; SIGRIST *et al.*, 2017). Apesar disso há controvérsias sobre a reprodutibilidade de uma tecnologia em que a deformação avaliada do tecido depende da compressão externa e, não há consenso na literatura sobre a melhor técnica a ser usada (ASTERIA *et al.*, 2008; AZIZI *et al.*, 2013; FLEURY *et al.*, 2009; OPHIR *et al.*, 1999).

A PAAF é frequentemente não diagnóstica, exigindo repetições do exame ou exames adicionais de segundo nível. Portanto, até o momento, o padrão-ouro no

diagnóstico de tumores de tireoide é o exame histopatológico. A introdução de novas ferramentas de US, como a elastografia, abriu novas oportunidades para melhorar a diferenciação entre lesões benignas e malignas da tireoide. No entanto, existem evidências limitadas sobre o uso clínico da elastografia como método diagnóstico de nódulos tireoidianos. Tendo em vista a necessidade de avaliar novas técnicas não invasivas que auxiliem no diagnóstico de nódulos tireoidianos, o presente estudo tem como objetivo avaliar o desempenho da elastografia por pressão manual no diagnóstico diferencial de nódulos tireoidianos malignos e benignos em adultos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar o desempenho da elastografia por pressão manual de forma qualitativa no diagnóstico diferencial de nódulos tireoidianos malignos e benignos em adultos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

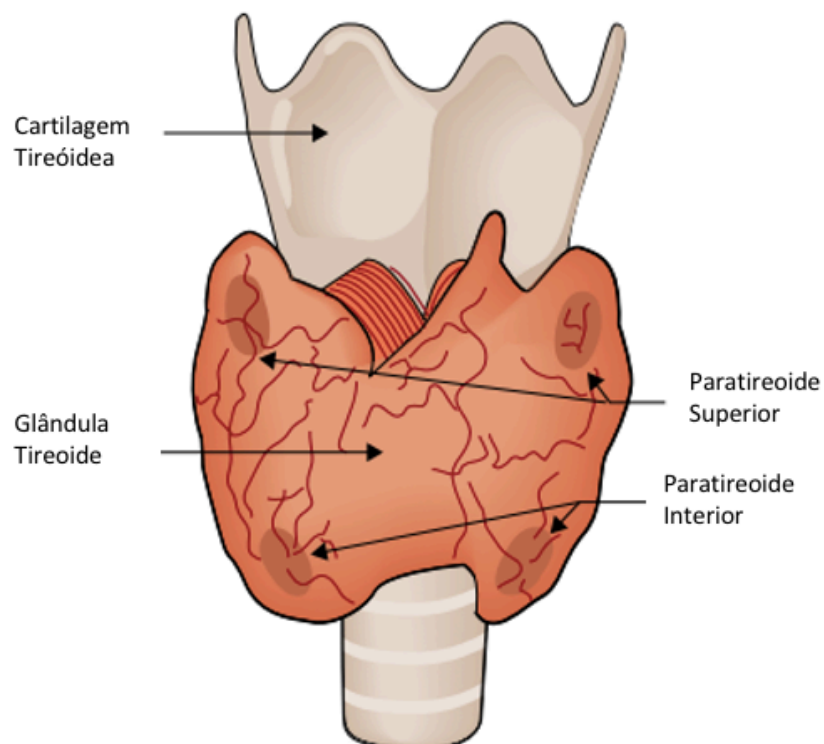
- Descrever o percentual de área rígida de nódulos de tireoide a partir da elastografia por compressão;
- Descrever a classificação de TI-RADS dos nódulos avaliados;
- Avaliar a classificação citopatológica da PAAF dos nódulos incluídos no estudo;
- Comparar o percentual de área rígida de nódulos malignos e benignos;

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. ANATOMIA DA TIREOIDE

A tireoide é uma glândula endócrina localizada na região cervical anterior, dividida anatomicamente em dois lobos, direito e esquerdo, conectados a traqueia através de uma fina região de tecido, chamada istmo (Figura 1). Apresenta um epitélio formado por camada única de células cuboides, denominadas células foliculares, responsáveis pela produção dos hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) (SHERMAN, 2003). Estas células se organizam em círculos, formando o folículo tireoidiano, unidade anátomo-funcional da tireoide, que em seu interior armazena o coloide, substância gelatinosa rica em tiroglobulina. As células parafoliculares correspondem a outro tipo celular da tireoide, também conhecidas por células C, por atuarem na síntese do hormônio calcitonina (HAUGEN *et al.*, 2016).

Figura 1 - Anatomia da Tireoide.



Fonte: Adaptado de Sherman *et al.* 2003.

A tireoide pode ser afetada por diferentes alterações morfológicas, funcionais ou autoimunes. Alterações no tamanho e/ou forma da tireoide são conhecidas como nódulos, que podem se apresentar como uma massa tecidual ou um cisto líquido e caracterizam-se por aumento do volume glandular, crescimento excessivo e transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas do parênquima normal da tireoide, variando desde alguns milímetros até vários centímetros de diâmetro.

3.2. NÓDULOS DE TIREOIDE

O nódulo tireoidiano é uma das formas de apresentação de várias doenças da glândula tireoide. Podendo denotar desde um achado ocasional até mesmo um câncer. Nódulos são áreas de crescimento exagerado, que se diferenciam do restante do tecido da glândula e se caracteriza como uma das alterações mais frequentes da tireoide.

Estudos populacionais demonstram que aproximadamente 4% a 7% das mulheres e 1% dos homens adultos apresentam nódulos tireoidianos palpáveis (FISHER; PERRIER, 2018; REDMAN *et al.*, 2006). Entretanto, estudos com ultrassonografia (US) revelam uma prevalência bem maior, chegando a 68%, sendo essas frequências mais elevadas geralmente observadas em mulheres idosas (KWAK; KIM, 2014). Estudos de autópsia estimam que nódulos de tireoide podem estar presentes em cerca de 50% a 60% de todos os adultos (MORTENSEN; WOOLNER; BENNETT, 1955). Um estudo recente demonstrou que aproximadamente 50% das pessoas acima de 60 anos têm nódulos na tireoide (MAZZAFERRI, 2012).

Trata-se de um achado comum na prática clínica e podem ser classificados em relação a: quantidade (únicos ou múltiplos); composição (císticos, sólidos ou mistos); produção de hormônios (funcionantes ou não) e natureza (benignos ou malignos) . Condições benignas como nódulos hiperplásicos (adenomatoso ou colóide), tireoidites (de Hashimoto, granulomatosa e indolor crônica), adenomas e bócio multinodular (difuso ou colóide) constituem 95% dos casos (NACHIAPPAN *et al.*, 2014). Os outros 5% correspondem aos carcinomas, que representam cerca de

90% das neoplasias de tireoide e são de origem epitelial (iniciam-se nas células foliculares e parafoliculares). Outros tipos menos comuns de CT, como sarcoma, linfoma e hemangioendotelioma, possuem origem não epitelial (FISHER; PERRIER, 2018).

Apesar de a maioria dos nódulos tireoidianos ser benigna, é necessário excluir a malignidade, pois quando se encontra malignidade nestes nódulos aproximadamente 95% dos casos corresponde ao carcinoma bem diferenciado (DAVIES; WELCH, 2014; GHARIB *et al.*, 2010).

3.3. CÂNCER DE TIREOIDE

O câncer de tireoide (CT) é a neoplasia endócrina mais comum, representando cerca de 96% dos casos. Sua incidência é maior em mulheres do que homens, no entanto, estes geralmente procuram o serviço médico em um estágio mais avançado da doença, apresentando extensão extra tireoidiana, pior prognóstico e menor taxa de sobrevivência (BĂRBUȘ *et al.*, 2017). Diferentemente da maioria das outras neoplasias, o CT apresenta alto acometimento na população adulta jovem, abaixo dos 40 anos. Nos Estados Unidos, aproximadamente 63.000 novos casos de câncer de tireoide foram diagnosticados em 2014 (SIEGEL *et al.*, 2014) em comparação com 37.200 em 2009, segundo relatório da ATA (HAUGEN *et al.*, 2016). No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, no Brasil (INCA), foram estimados para o ano de 2019, 1.570 casos novos para o sexo masculino e 8.040 para o feminino (INCA, 2018).

O estudo de Brito *et al.* (2015) relatou uma duplicação da incidência de câncer de tireoide entre 2000 a 2012 em relação à década anterior, atribuível a cânceres clinicamente ocultos detectados incidentalmente em exames de imagem ou patologia (BRITO *et al.*, 2015). Essa mudança positiva pode ser devido ao uso crescente de ultrassonografia e outros exames de imagem que permitem o diagnóstico e tratamento precoces (LEENHARDT *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, os casos de CT aumentaram em todo o mundo. Fatores ambientais e de estilo de vida que alteram a estabilidade genética dos tirócitos, bem como algumas comorbidades podem estar influenciando esse aumento dos índices. Alguns fatores de risco incluem a exposição à radiação, ação do estrogênio

no organismo, tireoidite de Hashimoto, dieta e herança genética (LIU, J. *et al.*, 2018). Entretanto, as taxas de mortalidade permanecem relativamente estáveis. Um dos motivos reside no maior acesso a serviços e cuidados de saúde por parte da população bem como na melhoria da capacidade de diagnóstico (avanços tecnológicos de equipamentos, aumento da frequência e extensão de cirurgias e exames histopatológicos, que passaram a usar maior quantidade de espécimes tornando-se mais completos e ampliando o poder de detecção) (BALDINI *et al.*, 2017).

Em relação à etiologia, está é multifatorial – sofrendo deste influência genética às exposições ambientais (HEGEDÜS; BONNEMA; BENNEDBÆK, 2003). Acredita-se que a deficiência de iodo é um importante fator ambiental no CT devido à importante influência que esse íon tem sobre a secreção tireoidiana (PAPINI *et al.*, 2002). O tabagismo tem sido considerado um fator de risco por alguns autores (CHO *et al.*, 2018; GONÇALVES *et al.*, 2012).

As manifestações clínicas podem incluir lento crescimento anterior de massa no pescoço, assimetria, desvio de traqueia e/ou compressão, obstrução aérea superior, dispneia, tosse, disfagia, síndrome da obstrução da veia cava superior, síndrome de Horner, entre outras, entretanto, pode ser apresentado de forma assintomática (HEGEDÜS; BONNEMA; BENNEDBÆK, 2003).

De acordo com os critérios clínicos e histológicos, os carcinomas podem ser classificados como: diferenciados, que inclui os subtipos papilar e folicular, pobremente diferenciados, subtipo medular e indiferenciados, subtipo anaplásico (MENG *et al.*, 2012). O papilar representa aproximadamente 85% dos casos, são prevalentes em adultos com menos de 40 anos e é de duas a quatro vezes mais comuns em mulheres (MENG *et al.*, 2014). Caracteriza-se por crescimento lento, excelente prognóstico e alta taxa de sobrevida, no entanto, 15% dos casos exibem comportamento agressivo com invasão local, metástase para linfonodos cervicais, resistência ao tratamento e mortalidade (ZHANG *et al.*, 2013).

O folicular representa cerca de 9% dos casos e tem bom prognóstico, porém com sobrevida inferior ao papilar. Prevalente em mulheres na faixa etária de 60 anos e disseminação metastática frequentemente para ossos, cérebro, pulmão e fígado. A citologia não permite diferenciação entre adenoma e carcinoma folicular, sendo em geral o diagnóstico histológico cirúrgico necessário para sua distinção (PAPINI *et al.*, 2002). Já o medular representa 1% dos casos. Atualmente, a única abordagem para

tratamento é ressecção cirúrgica do tumor, pois mostra resposta limitada as terapias, tendendo a metástases cervicais (WAJNER *et al.*, 2014). O anaplásico representa 2% dos casos, mais agressivo e caracterizado por invasão generalizada e metástase distante, sendo comumente fatal. Geralmente ocorre em idosos maiores de 60 anos e não apresenta predileção por sexo (LIU, X. *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2013).

A exclusão da neoplasia se constitui o mais importante aspecto da avaliação de nódulos na tireoide. No próximo tópico será abordado os aspectos clínicos e radiológicos da investigação de nódulos tireoideanos.

3.4. INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS DE TIREOIDE

3.4.1 História Clínica e Exame Físico

A história e o exame físico continuam sendo os pilares do diagnóstico na avaliação do paciente com nódulo tireoidiano e podem ser sugestivos de carcinoma tireoidiano (HAUGEN *et al.*, 2016; VILAR *et al.*, 2005). A literatura descreve como fatores de alta suspeição – História familiar de carcinoma medular de tireoide ou outra neoplasia endócrina múltipla, crescimento rápido de um nódulo, nódulo muito firme ou rígido, fixação do nódulo em estruturas adjacentes, paralisia das cordas vocais, linfadenopatia regional e metástases a distância. E como fatores de moderada suspeição – Idade < 20 anos ou > 70 anos, sexo masculino, histórico de irradiação da cabeça ou pescoço, nódulos com mais de 4 cm de diâmetro e sintomas de compressão, como disfagia, disfonia, rouquidão, dispneia e tosse (CABANILLAS; MCFADDEN; DURANTE, 2016; CARLING; UDELSMAN, 2014; SEIB; SOSA, 2019).

No entanto, uma minoria de pacientes com nódulos malignos apresenta achados sugestivos, que frequentemente também ocorrem em pacientes com distúrbios benignos da tireoide (JARLØV *et al.*, 1998). Também há uma variação substancial entre os médicos na avaliação de nódulos, um achado que pode o número crescente do uso da imagem como parte da avaliação (TESSLER *et al.*, 2017).

3.4.2. Investigação Laboratorial

Como o exame clínico não é sensível para identificar disfunção tireoidiana, a avaliação laboratorial da função tireoidiana é rotineiramente empregada (JARLØV *et al.*, 1998). O único exame bioquímico rotineiramente necessário é a medição do nível sérico de tireotropina (TSH). Se seu nível estiver abaixo do normal, os níveis de tiroxina livre ou triiodotironina livre devem ser medidos para documentar a presença e o grau de hipertireoidismo (PEMAYUN, 2016). Aproximadamente 10% dos pacientes com nódulos de tireoide têm o nível suprimido de TSH, o que sugere um nódulo hiperfuncionante benigno. Se a concentração de TSH estiver elevada, um nível de anticorpo antitiroperoxidase sérico deve ser obtido para se investigar tireoidite de Hashimoto. No entanto, o achado de um nível elevado não elimina a necessidade de uma biópsia aspirativa com agulha fina, uma vez que o médico deve descartar um câncer coexistente (BURMAN; WARTOFSKY, 2015). Apesar da importância da investigação laboratorial quase todos os pacientes com câncer de tireoide são eutireoidianos, ou seja, terão os exames laboratoriais normais (HEGEDÜS; BONNEMA; BENNEDBÆK, 2003).

3.4.3. Ultrassonografia Modo-B

A Ultrassonografia (US) no modo B é o exame de escolha para avaliação inicial de nódulos de tireoide. Este método pode detectar com precisão nódulos não palpáveis, estimar o seu tamanho e o volume do bócio e diferenciar cistos simples, que apresentam baixo risco de malignidade, de nódulos sólidos ou de nódulos císticos e sólidos mistos, que tem um risco maior de malignidade (KWAK; KIM, 2014). A US também fornece orientação para procedimentos diagnósticos (por exemplo, biópsia aspirativa com agulha fina - PAAF), bem como procedimentos terapêuticos (por exemplo, aspiração de cisto, injeção de etanol ou terapia a laser) e facilita o monitoramento dos efeitos do tratamento (HEGEDÜS, 2001). O estudo de Marqusee *et al.* (2000) acompanhou pacientes encaminhados para avaliação de anormalidade palpável da tireoide e observou que a US alterou o manejo clínico em dois terços dos casos, principalmente por identificar nódulos menores que 1 cm (que não foram considerados como necessitando de avaliação adicional) em 20% dos

pacientes e descobrindo nódulos adicionais (que exigiam biópsia) em 24% dos pacientes (MARQUSEE, 2000). O US é capaz de estimar o risco de malignidade através de parâmetros como – composição, ecogenicidade, margens, forma, invasão à estruturas adjacentes e evidência de calcificações nos nódulos. As principais características que sugerem malignidade são – hipoeogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, aumento do fluxo nodular visualizado pelo Doppler e, principalmente, a evidência de invasão ou linfadenopatia regional.

A fim de categorizar e padronizar a avaliação da US de tireoide o Colégio Americano de Radiologia criou um sistema de classificação, o *Thyroid Imaging, Reporting and Data System* (TI-RADS) que será abordado no próximo tópico desta revisão (TESSLER *et al.*, 2017).

3.4.3.1. Classificação de TI-RADS

A partir de um sistema de pontuação os nódulos são categorizados em 5 categorias, que são – benigno, minimamente suspeito, moderadamente suspeito ou altamente suspeito de malignidade. TI-RADS avalia 5 principais aspectos do nódulo – Composição, ecogenicidade, forma, margem e foco ecogênico, sendo que dentro desses domínios achados que se associam com maior risco de malignidade recebem um maior número de pontos (TESSLER *et al.*, 2017). A Figura 2 apresenta cada um desses domínios, seus achados e a pontuação para cada um deles. A pontuação varia de 0 a 14 pontos.

Figura 2 - Demonstração das cinco categorias do TI-RADS e os respectivos achados com a pontuação para cada um deles

COMPOSIÇÃO (Escolha 1)	ECOGENICIDADE (Escolha 1)	FORMA (Escolha 1)	MARGEM (Escolha 1)	FOCO ECOGÊNICO (Escolha todos os que se aplicam)
<p><i>pontos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Cística ou quase completamente cística 0 <input type="radio"/> espongiforme 0 <input type="radio"/> cística misto e sólido 1 <input type="radio"/> Sólido ou quase completamente sólido 2 <input type="radio"/> Indeterminado devido a calcificação 2 	<p><i>pontos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> anecóica 0 <input type="radio"/> Hiperecoica ou isoecoicas 1 <input type="radio"/> hipoecóico 2 <input type="radio"/> muito hipoecóico 3 <input type="radio"/> Não pode ser determinado 1 	<p><i>pontos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Mais largo do que alto 0 <input type="radio"/> Mais alto do que largo 3 	<p><i>pontos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Suave 0 <input type="radio"/> Mal definido 0 <input type="radio"/> Lobulada ou irregular 2 <input type="radio"/> extensão extra-tireoidiana 3 <input type="radio"/> Não pode ser determinado 0 	<p><i>points</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nenhum ou grandes artefatos cometa-cauda 0 <input type="radio"/> macrocalcificações 1 <input type="radio"/> Periféricos (RIM) calcificações 2 <input type="radio"/> Pontuada ecogênica focos 3

Fonte: Adaptado de RadioGyn, 2020

Quanto as categorias avaliadas:

Composição: descreve os componentes internos de um nódulo, ou seja, a presença de tecido mole ou fluido e a proporção de cada um. Os nódulos que são císticos ou predominantemente císticos não recebem pontos pois são quase universalmente benignos. Da mesma forma, uma arquitetura espongiforme está altamente correlacionada com a citologia benigna, independentemente de sua ecogenicidade relativa ou outras características. No entanto, um nódulo para ser caracterizado como espongiforme deve ser composto predominantemente (> 50%) de pequenos espaços císticos. Nódulos que apresentem características císticas e sólidas combina duas características do léxico, podendo ser caracterizados como predominantemente sólido e predominantemente cístico. A aparência do componente sólido é mais importante do que o tamanho geral do nódulo ou a proporção de componentes sólidos versus císticos para determinar se a biópsia é necessária (DIETRICH; BOJUNGA, 2016; RADIOGYAN, 2020).

Ecogenicidade: esta característica se refere à refletividade de um nódulo em relação ao tecido tireoidiano adjacente, exceto para nódulos muito hipoeecóicos, nos quais os músculos da faixa são usados como base de comparação. Esta categoria também inclui nódulos “anecóico” que se aplica a nódulos císticos ou quase completamente císticos (TESSLER *et al.*, 2017).

Forma: esta categoria é avaliada no plano axial comparando a altura e a largura de um nódulo medido paralelamente e perpendicularmente ao feixe de ultrassom, respectivamente. Uma configuração mais alta do que larga geralmente é evidente na inspeção visual e raramente requer medições formais. Uma forma mais alta do que larga é um indicador pouco sensível, mas altamente específico de malignidade. A sensibilidade varia entre 40% e 68%, especificidade entre 82% e 93% (TESSLER *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2020).

Margem: Refere-se à borda ou interface entre o nódulo e o parênquima tireoidiano adjacente ou estruturas extratireoidianas adjacentes. Uma borda lisa é mais comum em benignos nódulos, mas entre 33% e 93% das malignidades podem ter bordas suaves. Margens irregulares e lobuladas são características suspeitas de malignidade da tireoide. Essas bordas são consideradas um padrão de crescimento agressivo, embora regiões de tireoidite também possam ter margens irregulares. A

extensão do nódulo através da cápsula da tireoide para as estruturas de tecidos moles adjacentes indica malignidade invasiva (TESSLER *et al.*, 2017).

Foco Ecogênico: refere-se a regiões focais de ecogenicidade marcadamente aumentadas dentro de um nódulo em relação ao tecido circundante. Os focos ecogênicos variam em tamanho e forma e podem ser encontrados sozinhos ou em associação com vários artefatos acústicos posteriores bem conhecidos. Macrocalcificações são geralmente consideradas como tendo uma associação com risco aumentado de malignidade (HAUGEN *et al.*, 2016; TESSLER *et al.*, 2017).

A pontuação dada para cada uma dessas categorias é somada e então se define a categoria de TI-RADS para o nódulo. A partir disso, é possível estimar o risco e determinar a conduta, como demonstrado na Tabela 1 (YANG *et al.*, 2018).

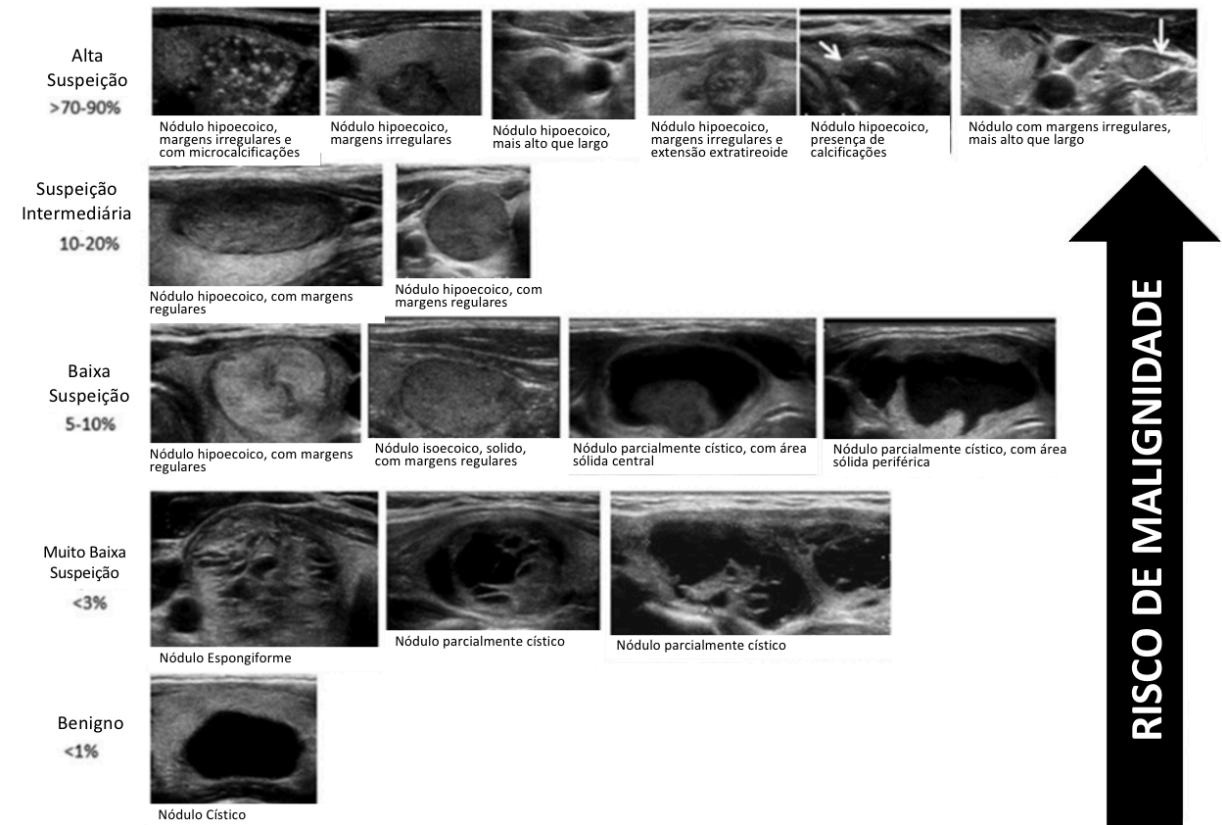
Tabela 1 - Classificação TI-RADS e sua conduta.

Categoria	Pontos	Suspeição	Risco	Conduta
TR1	0	Benigno	0,30%	Expectante.
TR2	1-2	Não suspeito	1,50%	Expectante.
TR3	3	Levemente suspeito	4,80%	PAAF se $\geq 2,5$ cm; Seguimento se $\geq 1,5$ cm.
TR4	4-6	Moderadamente suspeito	9,10%	PAAF se $\geq 1,5$ cm; Seguimento se ≥ 1 cm.
TR5	≥ 7	Altamente suspeito	35%	PAAF se $\geq 1,0$ cm; Seguimento se $\geq 0,5$ cm.

Fonte: Adaptado de Fisher *et al.*, 2018.

A Figura 3 apresenta diversos nódulos de tireoide, com a descrição de suas características ultrassonográficas, separados pelo risco de malignidade.

Figura 3 - Padrões Ultrassonográficos de nódulos de tireoide e risco de malignidade



Fonte: Adaptado de Haugen *et al.*, 2016

Apesar de bastante acurada em prever malignidade, a US no modo B não é capaz de avaliar a rigidez do nódulo e diversos estudos já associaram tecidos rígidos com maior risco de malignidade, nesse sentido, têm se empregado a elastografia como instrumento para auxiliar o diagnóstico de nódulos de tireoide (KANDEMIRLI *et al.*, 2018; LIU, J. *et al.*, 2018; YOO *et al.*, 2020).

3.4.4. Elastografia

As propriedades elásticas dos tecidos sempre foi motivo de interesse na prática clínica. A palpação física de estruturas mais rígidas levantava a suspeita de que “havia algo estranho” e isso se mostrou, com o desenvolvimento e avanços da medicina, uma correlação verdadeira na predição de malignidade de uma lesão: a doença maligna tende a enrijecer o tecido acometido, quer por proliferação celular aumentada ou por fibrose (SENGUL; SENGUL; VAN SLYCKE, 2019). Como já foi dito, a palpação é o método mais antigo para a detecção de nódulos tireoidianos.

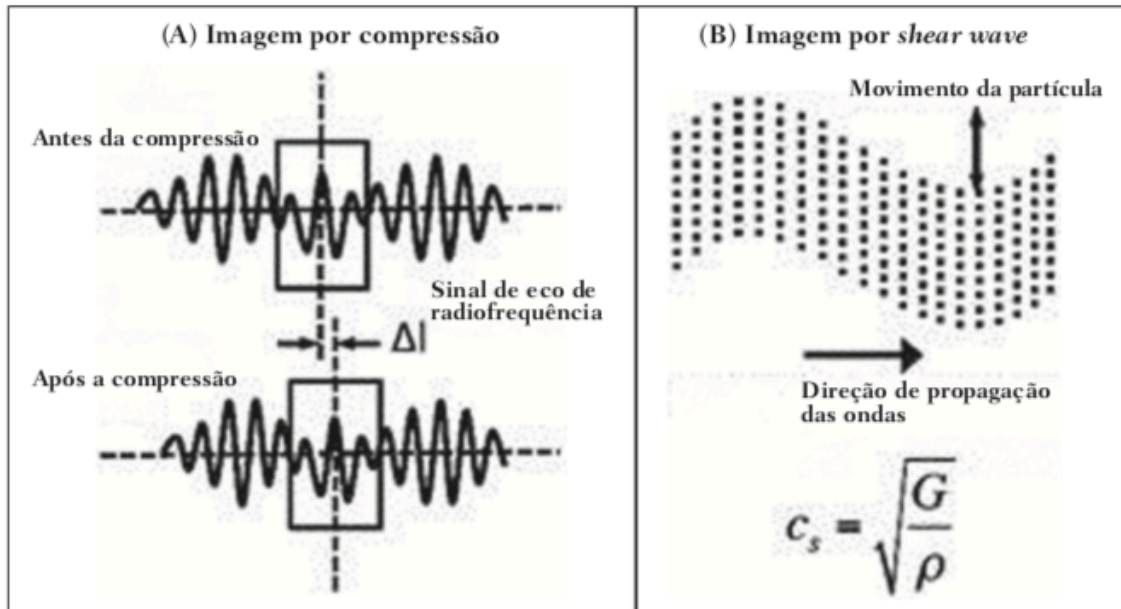
Lesões tireoidianas malignas tendem a ser muito mais duras do que as benignas (CABANILLAS; MCFADDEN; DURANTE, 2016). Infelizmente, a palpação é um método altamente subjetivo e depende do tamanho e localização da lesão e da habilidade do médico. Nos casos em que esses nódulos são muito pequenos ou estão 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. A imagem da rigidez ou deformação desses tecidos acrescenta novas informações relacionadas à sua formação estrutural por meio das técnicas de elastografia (MORAES *et al.*, 2019).

3.4.4.1. Princípios Físicos da Elastografia

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 normal perpendicular à superfície, e o módulo de cisalhamento, quando um estresse de cisalhamento (dinâmico) produz tensão de geração de 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, dando contraste de tecido adequado para medição da elastografia (GENNISSON *et al.*, 2013; SHIINA *et al.*, 2015).

Atualmente existem duas técnicas de elastografia, a *Strain* ou elastografia por compressão e a elastografia por *shear wave* ou por ondas de cisalhamento. Os princípios físicos da obtenção da imagem de cada uma delas é demonstrada na Figura 4.

Figura 4 - Física da elastografia por US, métodos de medição. Na imagem por compressão (A), o deslocamento do tecido é medido por correlação de sinais de ecos de radiofrequência entre janelas de busca (caixas) nos estados antes e depois da compressão



Fonte: Adaptado de Sigrist *et al.* (2017)

De forma simplificada pode-se dizer que o princípio da elastografia por compressão é adquirir duas imagens ultrassônicas antes e depois compressão do tecido pela sonda e rastrear o deslocamento do tecido avaliando a propagação do feixe de imagem (AZIZI *et al.*, 2013). Um *software* capaz de aferir a distorção do tecido é utilizado, a técnica é de fácil e rápida execução, variando de 30 segundos a 2 minutos (OPHIR *et al.*, 1999).

Apesar disso, neste método é necessário que o operador pressione a sonda do ultrassom sobre a região do corpo que se pretende avaliar, provocando deformações nas diferentes estruturas internas dos tecidos (inversamente proporcionais à sua rigidez). Utilizando-se o módulo de Young, a imagem elastografia é então formada pela razão entre a deformação causada nos diferentes meios acústicos dos tecidos e a força aplicada sobre os tecidos. Este método fornece medidas qualitativas sobre a rigidez do nódulo (SIGRIST *et al.*, 2017).

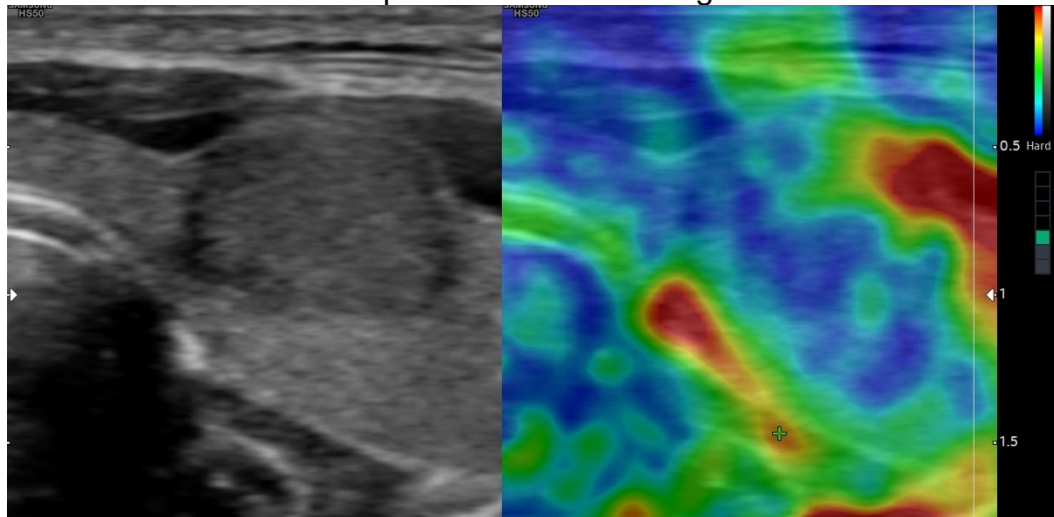
Com o advento da técnica *acoustic radiation force impulse* (ARFI), as propriedades mecânicas dos tecidos passaram a ser avaliadas por meio de uma força de radiação acústica (dinâmica) gerada no aparelho ultrassonográfico (associada à propagação acústica das ondas nos diferentes meios) e não mais pela força gerada pelo operador no transdutor. O ARFI é utilizado para obter a imagem

da elastografia shear wave (KWAK; KIM, 2014; YOO *et al.*, 2020; YOON *et al.*, 2018).

Nódulos tireoidianos têm sido avaliados com 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 necessitariam de PAAF ou até mesmo intervenções cirúrgicas desnecessárias.

Tradicionalmente a elastografia por *strain* é avaliada de forma qualitativa a partir dos critérios de Asteria, que se baseia em quatro classes de rigidez tecidual, onde 1 ponto representaria nódulos pouco rígidos e 4 pontos para lesões rígidas (ASTERIA *et al.*, 2008). As áreas rígidas se apresentam com a cor azul na imagem da elastografia e o avaliador caracteriza, de forma subjetiva, em qual categoria da classificação de Asteria o nódulo se encontra. Um US de tireoide é apresentado na Figura 5, demonstrando como a imagem é apresentada, a esquerda da imagem é apresentado o US no modo B e a esquerda a elastografia.

Figura 5 - Ultrassonografia no Modo B e elastografia para um nódulo de tireoide com área predominantemente rígida



Fonte: Autoria Própria

Entretanto, esses critérios tentam categorizar uma medida que é subjetiva, ou seja, a avaliação visual do nódulo. Poucos estudos na literatura tentaram avaliar de forma quantitativa as imagens elastográficas, descrevendo, por exemplo, o percentual correspondente à área rígida no nódulo e as associando com os achados citopatológicos.

Os achados de imagem, tanto US modo B quanto elastografia, de forma isolada não permitem alta precisão na distinção entre lesões benignas e malignas, sendo a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) usada para essa finalidade.

3.4.4. Punção Aspirativa por Agulha Fina

A PAAF é o principal método diagnóstico pré-operatório, porém, devido à alta prevalência de nódulos tireoidianos na população, são selecionados para punção apenas aqueles que apresentam maiores risco de malignidade. Os nódulos menores que 1 cm sem qualquer outro fator de suspeita, devem ser acompanhados clinicamente (MAIA, 2007; HORVATH et al., 2009).

A análise citológica pós-punção é realizada com base no sistema Bethesda, criado pelo “*National Cancer Institute*” dos Estados Unidos (CIBAS; ALI, 2017) que classifica os nódulos em seis categorias, padronizando os laudos, estimando o risco de malignidade e norteando a conduta, como pode ser observado na Tabela 2, .

Tabela 2 - Classificação Bethesda para nódulos tireoidianos.

Classe	Descrição	Risco de Malignidade (%)	Conduta clínica
I	Insatisfatório	5-10	Repetir punção.
II	Benigno	0-3	Acompanhamento
III	Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado	10-30	Repetir punção depois de 3 a 6 meses.
IV	Neoplasia folicular ou suspeição de neoplasia folicular	25-40	Realizar Lobectomia.
V	Suspeito de malignidade	50-75	Realizar tireoidectomia total ou lobectomia
VI	Maligno	97-99	Tireoidectomia.

Fonte: Adaptado de Haugen *et al.* (2016)

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo realizado entre dezembro de 2019 e julho de 2020 em uma Clínica Médica privada que presta serviços ao Sistema Único de Saúde através do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Mato Grosso. A amostra contemplou 41 indivíduos de sexo feminino e masculino, acima de 18 anos de idade com diagnóstico de nódulo de tireoide e indicação de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de tireoide guiada por Ultrassonografia. Além da PAAF de tireoide foi realizado o exame da elastografia dos nódulos que dura em média 2 minutos.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no município de Cáceres – Mato Grosso, numa clínica especializada em diagnóstico ultrassonográfico de nódulos de tireoide.

4.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada durante o exame de PAAF de tireoide, onde a elastografia foi realizada em tempo real antes da biópsia por punção por agulha fina de tireoide e as imagens foram armazenadas eletronicamente, devidamente codificadas para permanecer o anonimato de cada paciente. Apenas o pesquisador teve acesso aos dados coletados. O paciente em seu retorno após a realização do estudo histopatológico, mostrava o resultado, sendo novamente registrado no sistema de códigos devidamente atribuído.

A amostra celular obtida com a PAAF foi submetida à avaliação e o diagnóstico histopatológico foi obtido através do laudo entregue pelo paciente, sendo que a elastografia foi analisada e registrada antes do laudo, após o consentimento livre e esclarecido dos pacientes. Os pacientes não tiveram qualquer custo financeiro com os procedimentos, e não foram expostos a nenhum risco adicional do que aqueles que já seriam submetidos com o procedimento de PAAF de tireoide e, todos os pacientes consentiram a participar do estudo previamente, através da assinatura do Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido. Como critério de exclusão, pacientes que não consentissem em participar do estudo, nódulos cuja

compressão à elastografia não foi adequada e nódulos que não fossem localizados na tireoide e sim em estruturas adjacentes, como por exemplo, as paratireoides.

4.3.1 Elastografia

A imagem da elastografia foi obtida com o paciente posicionado em decúbito dorsal em hiperextensão do pescoço e o transdutor da ultrassonografia foi orientado perpendicularmente à área de interesse. A técnica da elastografia exige uma leve e contínua compressão manual exercida com o transdutor nos nódulos tireoidianos até a resistência ser sentida. Quando o operador sentir resistência, reduziu a pressão sobre o transdutor para proporcionar descompressão espontânea do nódulo tireoidiano. O operador sabe que a compactação à mão livre está correta através de um sinal verde que o próprio software fornece na tela e será registrado juntamente com a imagem da elastografia.

Na avaliação dos nódulos nos critérios ultrassonográficos foi utilizada a classificação de TI-RADS do Colégio Americano de Radiologia, que classifica os nódulos em 5 categorias: benigno (TR1), não suspeito para malignidade (TR2), leve suspeição de malignidade (TR3), moderada suspeição de malignidade (TR4) e alta suspeição de malignidade (TR5). Essas classificações foram realizadas com uma tabela de pontuação obtida a partir de características do nódulo, como: composição, ecogenicidade, formato, margens e focos ecogênicos.

O princípio da elastografia é adquirir duas imagens ultrassônicas antes e depois compressão do tecido pela sonda e rastrear o deslocamento do tecido avaliando a propagação do feixe de imagem. Um software dedicado capaz de fornecer uma medição precisa da distorção do tecido será usada. Essa técnica é de fácil e rápida execução, variando de 30 segundos a 2 minutos.

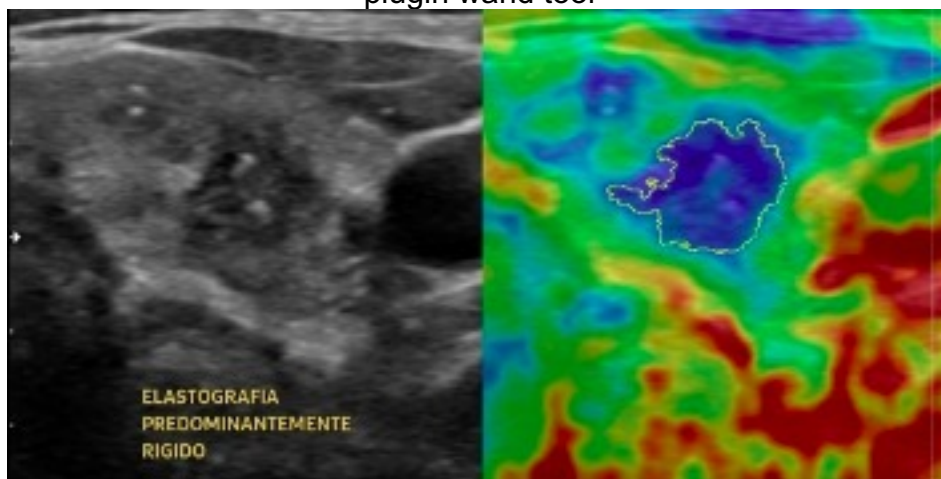
O equipamento de ultrassonografia utilizado foi Samsung HS50 com Elastoscan®, com elastografia acoplado com sonda linear de alta frequência. O exame foi realizado em tempo real e as imagens armazenadas no aparelho. As imagens obtidas por exame de ultrassonografia de tireoide modo B e elastografia tipo “strain”, como foi observado na Figura 5, o aparelho mostra a imagem ultrassonográfica ao lado direito e a elastografia correspondente à avaliação da área de interesse a esquerda. O exame foi realizado em tempo real, com a sonda

posicionada perpendicularmente à pele sobre a região de interesse (ROI), do nódulo do paciente.

4.3.2. Obtenção e cálculo da área rígida

O cálculo da área rígida foi realizado utilizando o *software* de processamento Image J ® versão 1.58p, através do plugin *wand tool* analisando os valores que representem a cor em pixel, identificado pelas cores vermelho, verde e azul, ou, RGB. O valor do pixel da imagem é selecionado ao clicar na região de interesse e atribuído ao valor inicial. O plugin demonstra um número arbitrário que representa o máximo de variação da tonalidade (intervalo de cor) permitida. As cores de tons azuis (mais densas) dentro da região de interesse analisada, foram analisadas numericamente. A Figura 6 demonstra a seleção da área rígida com a utilização do *software*.

Figura 6 - US de tireoide no modo B (a direita) e elastografia (a esquerda), demonstrando a seleção da área rígida do nódulo pelo *software* Image J através do plugin *wand tool*



Fonte: Autoria Própria

A partir da delimitação da área de interesse, foi calculada a porcentagem de área rígida/azul (AR), obedecendo a equação – $AR = (A_{azul}/A_{total}) \times 100$. Onde a A_{azul} representa a área rígida (mais densa) e A_{total} representa a área do nódulo.

4.3.2. Avaliação do Nódulo

A avaliação das lâminas obtidas na PAAF de tireoide foi realizada pelo mesmo patologista sob a mesma técnica de preparo das lâminas e a análise da citologia foi segundo os critérios de Bethesda, sendo classificados como: amostra não-diagnósticas (I), benignas (II), atípicas de significância indeterminada (III), suspeito de neoplasia folicular (IV), suspeito de malignidade (V) ou maligno (VI). Os resultados da elastografia foram armazenados pelo pesquisador e os resultados citopatológicos com material obtido pela PAAF foram comparados com os resultados da elastografia e da classificação ultrassonográfica TI-RADS para nódulos tireoidianos. Todos os pacientes receberam códigos para que não pudessem ser identificados no banco de dados obtido.

A tireoidectomia foi recomendada para pacientes com possível citologia não benigna (Nódulos tireoidianos classificados como Bethesda IV, V ou VI).

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e a coleta dos dados somente foi realizada após aprovação pelo CEP. Todos os dados obtidos serão sigilosos e a identidade e privacidade dos pacientes será preservada. Serão utilizados métodos invasivos (biópsia por punção aspirativa por agulha fina) apenas em pacientes que já possuem a indicação do exame e será acrescentado a elastografia antes da PAAF, sendo a elastografia inócua ao paciente.

A pesquisa foi desenvolvida após a aprovação do comitê de ética conforme o que preconiza o Conselho Nacional de Saúde, através da Resolução 466/2012, que estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras para pesquisas envolvendo seres humanos. Este estudo foi realizado após aprovação pelo comitê de ética da Universidade Brasil no parecer número 3.782.393 como apresentado no Apêndice A.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos em frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas são apresentadas por sua média seguida de seu desvio padrão (DP).

As variáveis numéricas foram testadas quando a sua normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Shapiro-Wilk foi escolhido por ser capaz de determinara

normalidade na distribuição dos dados quantitativos. A hipótese nula (H_0) do teste é de que os dados atendem a uma distribuição normal, deste modo, quando encontrado um valor de $p > 0,05$ a distribuição foi considerada normal.

Para fins de comparação de médias, quando os valores atenderam à uma distribuição normal, utilizou-se o teste paramétrico T de Student, quando não, o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas.

A capacidade discriminatória do percentual de área rígida para prever achados malignos foi avaliada pelo cálculo da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A área sob a curva ROC (AUC) varia de 0,5, que representa nenhuma discriminação, a 1,0, que corresponderia a uma discriminação perfeita. Uma abordagem geralmente aceita sugere que uma área sob a curva ROC menor que 0,600 reflete uma discriminação pobre; 0,60 a 0,75, discriminação possivelmente útil; e mais de 0,75, discriminação claramente útil. O ponto de corte para o percentual de área rígida foi escolhido como aquele que maximiza o índice de Youden (sensibilidade + especificidade - 1).

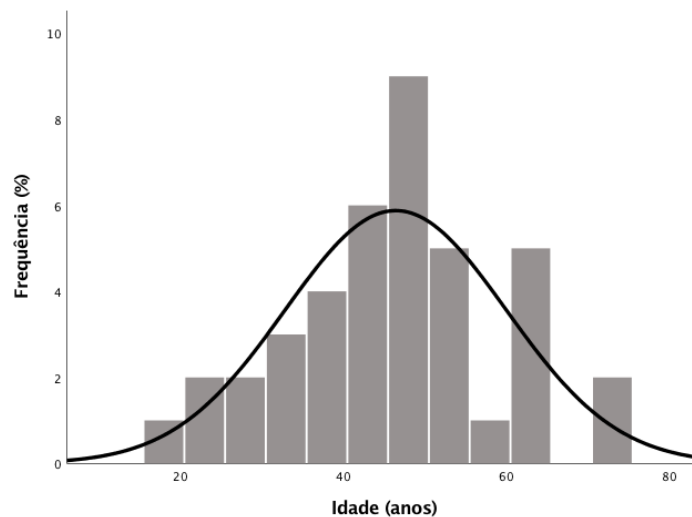
Os dados foram analisados por meio do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 25.0 Todas as hipóteses foram construídas bicaudais e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Ao todo, 41 pacientes foram incluídos no estudo. Houve um predomínio de indivíduos do sexo feminino, 87,8 % (n=36), enquanto os homens representaram 12,2% (n=5) dos casos. A idade variou de 18 a 75 anos, com média de 46,42 (DP: 13,57). A Figura 7 apresenta a distribuição da frequência das idades.

Figura 7 - Histograma em barras representando a distribuição da frequência das idades dos pacientes incluídos no estudo



Fonte: Autoria Própria.

6.2. ANÁLISE QUANTITATIVA DOS DADOS

6.2.1. Classificação Ultrassonográfica pelo TI-RADS

A maior parte dos nódulos foram caracterizados ao ultrassom modo B como TI-RADS III, ou seja, nódulos levemente suspeitos. A frequência de nódulos caracterizados em cada categoria do TI-RADS é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de casos pela Classificação TI-RADS.

TI-RADS	n	%
TR 1 – Benigno	1	2,4
TR 2 – Não suspeito	2	4,9
TR 3 – Levemente suspeito	22	53,7
TR 4 – Moderadamente suspeito	11	26,8
TR 5 – Altamente suspeito	5	12,2
Total	40	100

TR, TI-RADS

Fonte: Autoria Própria.

6.2.2 Classificação da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de Bethesda

Todos os casos incluídos no estudo foram submetidos a PAAF e a análise citológica foi considerada adequada em todas as amostras. Dos casos avaliados, 87,5% (n = 35) apresentaram amostra classificada como benigna, 2,5% (n = 1) com atipia de significado indeterminado e 4 casos com achados malignos, sendo 2,5% (n = 1) suspeita de neoplasia folicular e 7,5% (n = 3) suspeita de malignidade. Esses dados são sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequência de casos pela Classificação de Bethesda.

Classificação de Bethesda	n	%
I – Amostra Não Diagnosticada	0	0
II – Benigno	34	82,9
III – Atipia de Significado indeterminado	1	2,4
IV – Suspeito de Neoplasia Folicular	1	2,4
V – Suspeito de Malignidade	5	12,2
Total	41	100

Fonte: Autoria Própria

6.2.3. Análise da Elastografia

Após dividir a área rígida pela área total do nódulo obteve-se o percentual de área rígida, que variou de 3% a 73%, com média de 28,73% (DP: 18,15).

Os valores individuais do percentual de área rígida com as respectivas classificações de TI-RADS e Bethesda para cada nódulo avaliado são apresentadas como material suplementar no **Anexo I** deste trabalho.

A Tabela 5 apresenta o mínimo, máximo, média e desvio padrão do percentual de área rígida dos nódulos em cada categoria da classificação Ultrassonográfica de TI-RADS.

Tabela 5 - Valores do percentual de área rígida em cada categoria da classificação Ultrassonográfica de TI-RADS

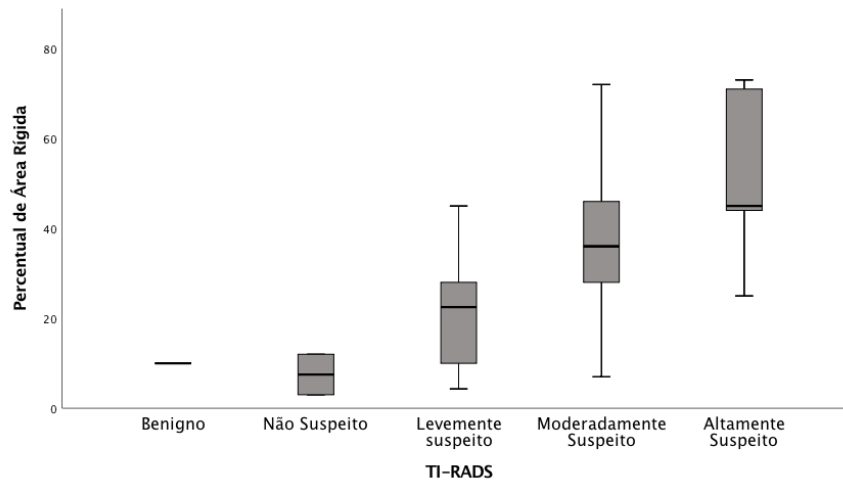
TI-RADS	Percentual de Área Rígida			
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
TR 1 – Benigno	-	-	10%	-
TR 2 – Não suspeito	3%	12%	7,50%	6,36
TR 3 – Levemente suspeito	4,3%	45%	22,05%	11,95
TR 4 – Moderadamente suspeito	7%	72%	37,27%	16,89
TR 5 – Altamente suspeito	25%	73%	51,6%	20,26

TR, TI-RADS; (-) Não Calculável

Fonte: Autoria Própria.

A Figura 8 apresenta visualmente o mínimo, máximo, percentis 25 e 75 e a mediana do percentual de área rígida em cada categoria do TI-RADS em um boxplot. Apenas um nódulo foi classificado como TI-RADS 1 (benigno), para esse, na figura é apresentado apenas o seu valor absoluto.

Figura 8 - Boxplot apresentando os valores do percentual de área rígida em cada categoria do TI-RADS



Fonte: Autoria Própria

A Tabela 6 apresenta o mínimo, máximo, média e desvio padrão do percentual de área rígida dos nódulos em cada categoria da classificação de Bethesda obtida após a análise citopatológica da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF).

Tabela 6 - Valores do percentual de área rígida em cada categoria da classificação de Bethesda para PAAF

Classificação de Bethesda	Percentual de Área Rígida			
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
I – Amostra Não Diagnosticada	-	-	-	-
II – Benigno	3%	48%	23,45%	13,04
III – Atipia de Significado indeterminado	-	-	51%	-
IV – Suspeito de Neoplasia Folicular	-	-	25%	-
V – Suspeito de Malignidade	44%	73%	61%	15,08

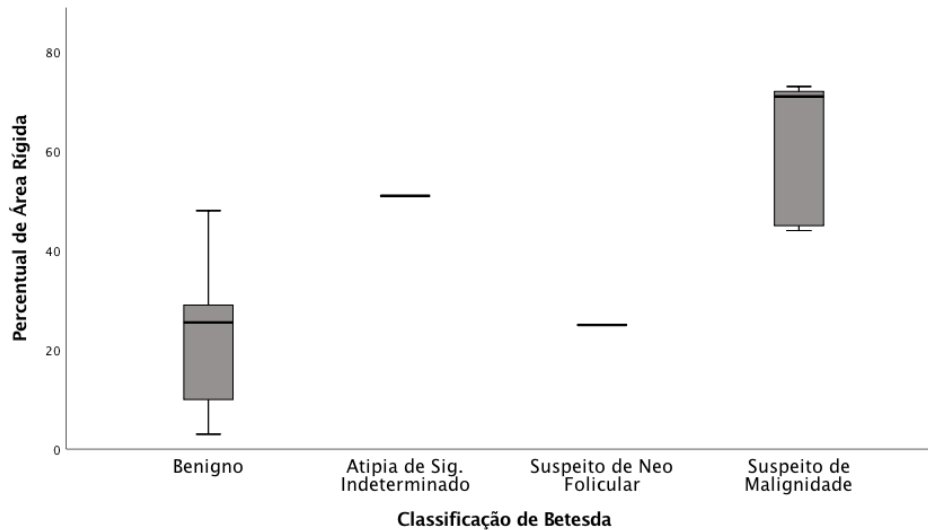
(-) Não Calculável

Fonte: Autoria Própria

A Figura 9 apresenta visualmente o mínimo, máximo, percentis 25 e 75 e a mediana do percentual de área rígida em cada categoria do Bethesda em um boxplot. Apenas um nódulo foi classificado como Bethesda 3 (atipia de significado

indeterminado), assim como para o Bethesda 4 (suspeita de neoplasia folicular), para essas duas categorias, na figura é apresentado o valor absoluto do percentual de área rígida.

Figura 9 - Boxplot apresentando os valores do percentual de área rígida em cada categoria do TI-RADS.



Fonte: Autoria Própria

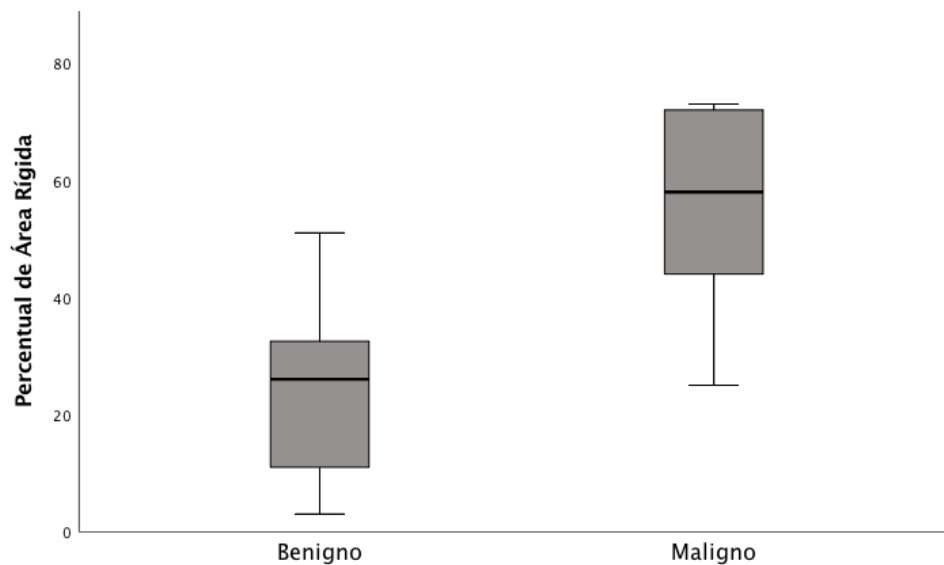
A partir da classificação de Bethesda foram criadas duas categorias, uma para nódulos benignos, que incluiu Bethesda II e III e outra para malignos, que incluiu as categorias IV e V. A Tabela 7 apresenta o mínimo, máximo, média e desvio padrão do percentual de área rígida para estas categorias e a Figura 10 apresenta os dados em um boxplot.

Tabela 7 - Valores do percentual de área rígida para as categorias de nódulos benignos e malignos

Benigno vs. Maligno	Percentual de Área Rígida			
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Nódulos Benignos	3%	51%	24,23%	13,66
Nódulos Malignos	25%	73%	55%	19,94

Fonte: Autoria Própria

Figura 10 - Boxplot apresentando os valores do percentual de área rígida para as categorias benigno e maligno



Fonte: Autoria Própria

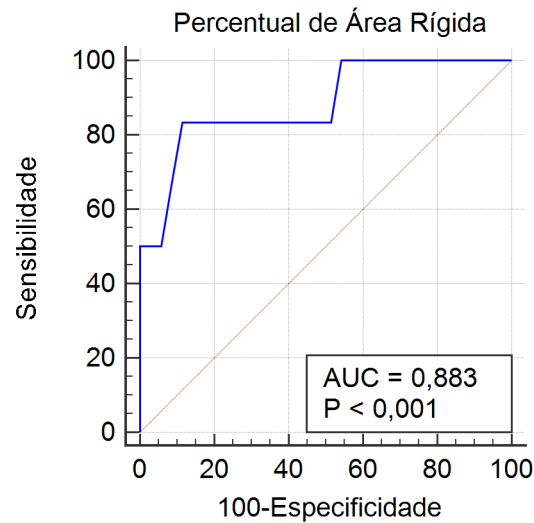
O teste de normalidade de Shapiro-Wilk demonstrou que a distribuição dos valores do % de AR nos grupos benignos e malignos atendem à uma distribuição normal ($p = 0,151$ e $p = 0,144$, respectivamente). Foi realizado um teste t de Student para comparar as médias desses grupos, e observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre elas ($p < 0,001$).

6.2.4. Análise da Capacidade discriminatória do Percentual de Área Rígida

O percentual de área rígida foi testado quanto a sua capacidade discriminatória na previsão de lesões maligna (Bethesda IV e V). O modelo apresentou área sob a curva de ROC igual a 0.883 ($p < 0,001$), como apresentado na Figura 11. O ponto de corte ideal para o % de AR, estimado pelo índice de Youden de 41%, com sensibilidade de 83,33 (35,9 – 99,6) e especificidade de 88,57. Se aumentado o ponto de corte para 48%, por exemplo, tem-se um incremento da especificidade, 97,14 (85,1 – 99,9) e uma redução da sensibilidade, 50 (11,8 – 88,2).

Uma matriz de confusão apresentando o número de falsos positivos e negativos e verdadeiros positivos e negativos é apresentada na Tabela 8, o modelo classificou corretamente 87,8% dos casos.

Figura 11 - Curvas de ROC para predição de malignidade (Bethesda IV e V) na análise citopatológica para o percentual de área rígida



Fonte: Autoria Própria

Tabela 8 - Matriz de confusão para o ponto de corte de 41% de área rígida para predição de achados Bethedas IV e V

		Valor Observado	
		Positivo	Negativo
Valor Previsto	Positivo	5 (83%) - Verdadeiros Positivo	4 (11%) - Falsos Positivo
	Negativo	1 (16%) - Falsos Negativo	31 (91%) Verdadeiro Negativo
Total		6 Casos Positivos	34 Casos Negativos

Fonte: Autoria Própria

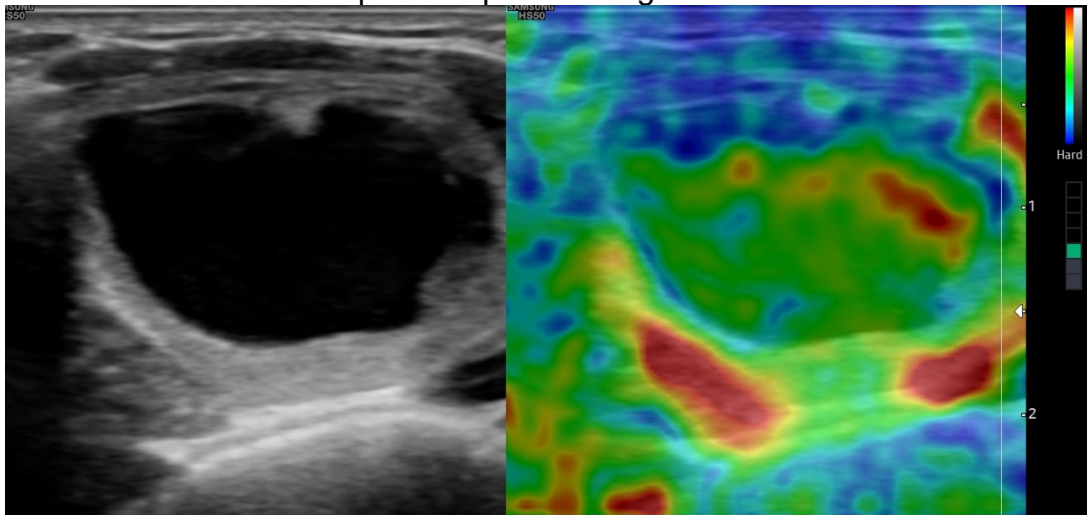
6.3. ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS

Nesta sessão será realizada uma análise qualitativa de alguns nódulos de tireoide, segundo a classificação de TI-RADS, descrevendo os achados característicos encontrados e quando a elastografia foi útil no diagnóstico ou se mostrou como um falso positivo ou falso negativo.

6.3.1. Nódulo TI-RADS 1

O nódulo apresentado na Figura 12 demonstra à ultrassonografia no modo B um nódulo predominantemente cístico e predominantemente anecoico, os quais não pontuam na classificação TI-RADS, sendo classificado então como benigno (TI-RADS1). A elastografia demonstrada ao lado, corrobora com os achados da ultrassom no modo – B, pois há um predomínio de área não rígida, que se demonstra pela cor verde. O nódulo demonstrado nesta figura apresentou uma área rígida de aproximadamente 10%. A classificação citopatológica de PAAF correspondeu a um nódulo benigno, Bethesda 2.

Figura 12 - Nódulo de tireoide TI-RADS 1, Bethesda 2 demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita

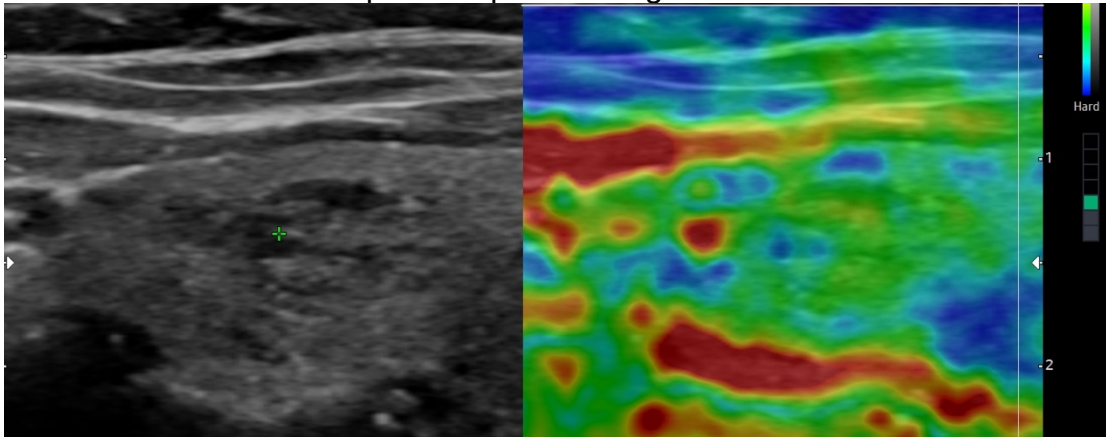


Fonte: Autoria Própria

6.3.2. Nódulos TI-RADS 2

O nódulo apresentado na Figura 13 demonstra à ultrassonografia no modo B demonstra nódulo misto, predominantemente sólido (1 ponto), isoecoico (1 ponto), sendo classificado como TI-RADS 2. A elastografia demonstrada ao lado, apresenta uma pequena área rígida, de aproximadamente 3%. Os achados de imagem corroboram com a classificação citopatológica, que correspondeu a um nódulo benigno, Bethesda 2.

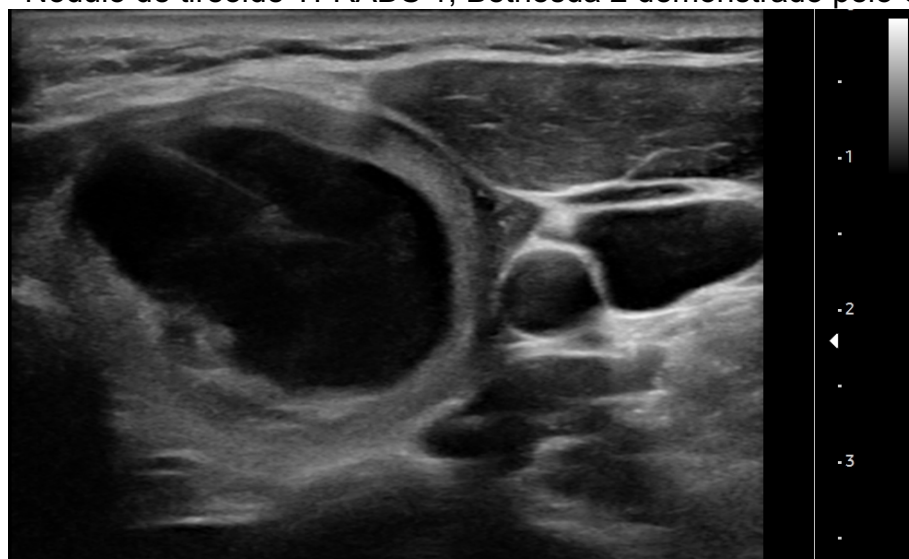
Figura 13 - Nódulo de tireoide TI-RADS 2, Bethesda 2 demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

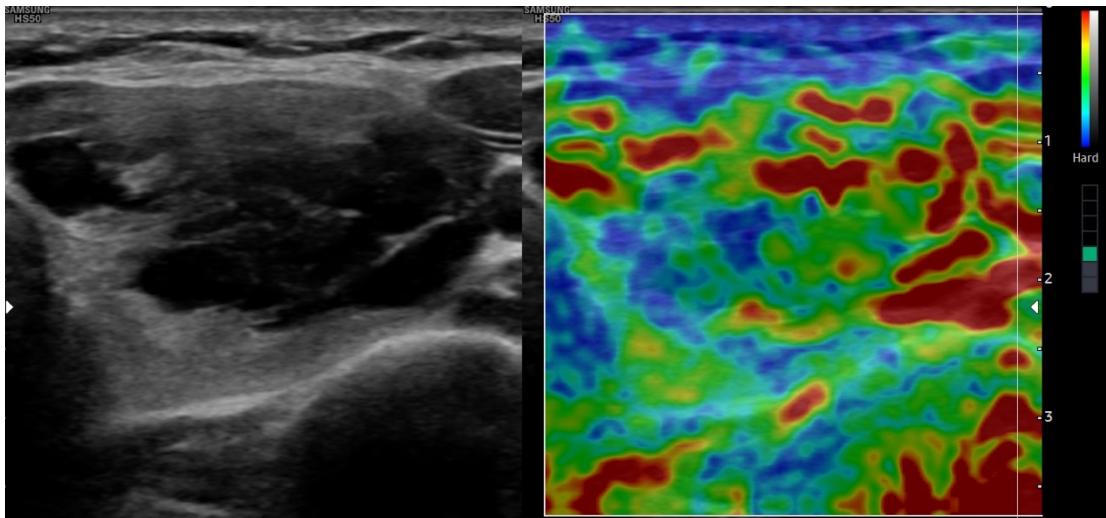
Na figura 14 observa-se a ultrassonografia no modo B demonstrando um nódulo predominantemente cístico, anecoico, visto nesta imagem imagem sem a elastografia. Sendo classificado como TI-RADS 1. Já Figura 15 com elastografia, após a aspiração do conteúdo líquido e sob compressão para realização do exame, se observa um nódulo sólido cístico isoecoico, o qual poderia ser classificado como TI-RADS 2. Na elastografia é observado uma pequena parte correspondente a área rígida, que resultou em aproximadamente 12%. A classificação citopatológica de PAAF correspondeu a um nódulo benigno, Bethesda 2.

Figura 14 - Nódulo de tireoide TI-RADS 1, Bethesda 2 demonstrado pelo US Modo B



Fonte: Autoria Própria

Figura 15 - Nódulo após a aspiração do conteúdo cístico, classificado como TI-RADS 2 e Bethesda 2, demonstrado pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia à direita

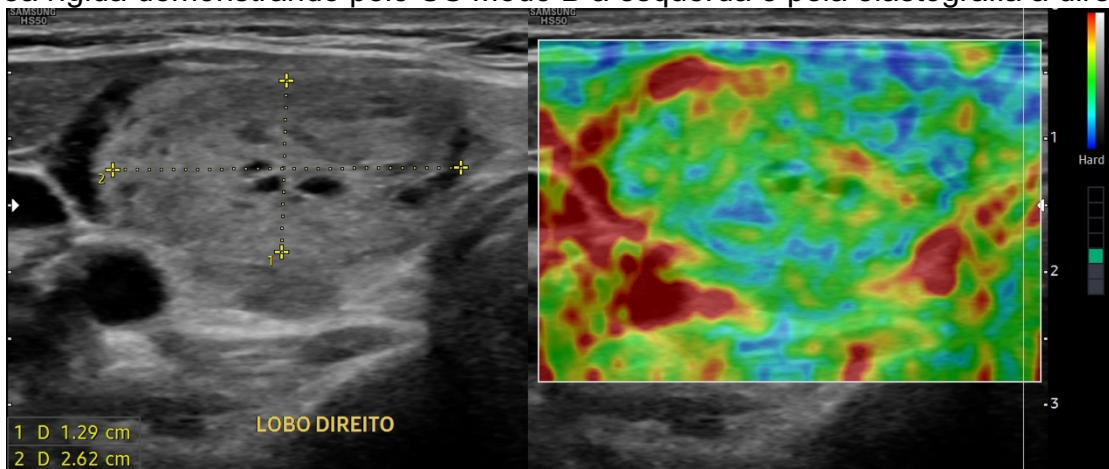


Fonte: Autoria Própria

6.3.3. Nódulos TI-RADS 3

Observa-se na Figura 16 a ultrassonografia modo B demonstrando uma imagem nodular sólida cística (2 pontos, pois é predominantemente sólida) e isoecoico (1 ponto), regular, paralelo e circunscrito sendo classificado como TI-RADS 3. A elastografia demonstrou uma pequena área rígida, calculada em aproximadamente 5%. Neste caso, a classificação citopatológica esteve mais relacionada ao percentual de área rígida, sendo classificada como Bethesda 2.

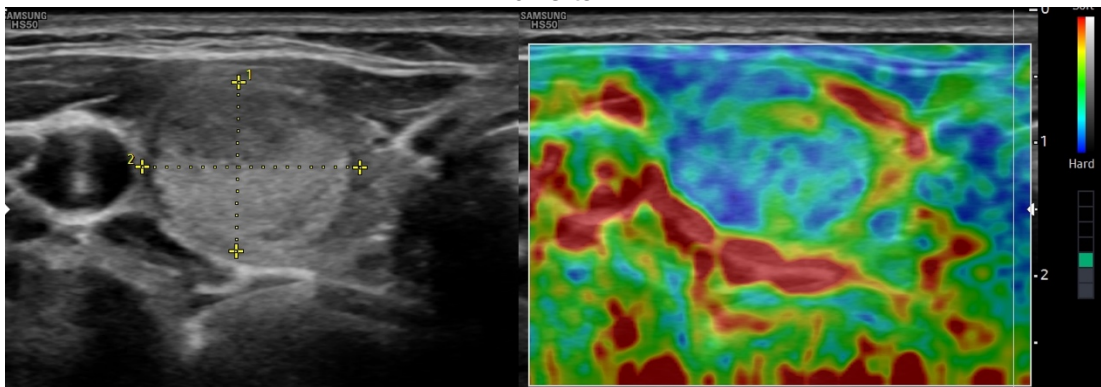
Figura 16 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 5% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

Ultrassonografia modo B da Figura 17 demonstra um nódulo sólido (2 pontos) e isoecoico (1 ponto), com margem regular, paralelo a pele e circunscrito. Sobre a elastografia, neste nódulo observou-se uma área rígida maior, 29%. Este nódulo se apresenta com parênquima completamente sólido, enquanto o apresentado na figura anterior ainda era composto por partes de componentes císticos. Nesta imagem, observou-se uma maior área rígida, sugerindo que os componentes sólidos imponham maior rigidez ao tecido.

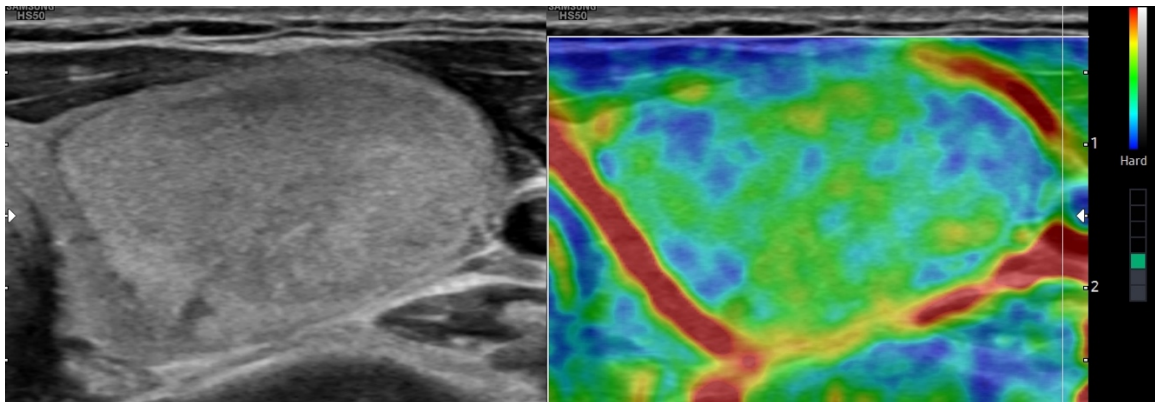
Figura 17 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 29% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

A ultrassonografia modo B demonstrada na Figura 18 apresenta nódulo sólido (2 pontos), isoecoico (1 ponto), regular, circunscrito, paralelo. Na imagem da elastografia observa-se nódulo com área predominantemente não rígida e a esparsas áreas rígidas nas extremidades distais do nódulo, que totalizam 16%. A classificação citopatológica correspondeu a um nódulo benigno, Bethesda 2. Novamente, o baixo percentual de área rígida esteve associado a classificação citopatológica de Bethesda.

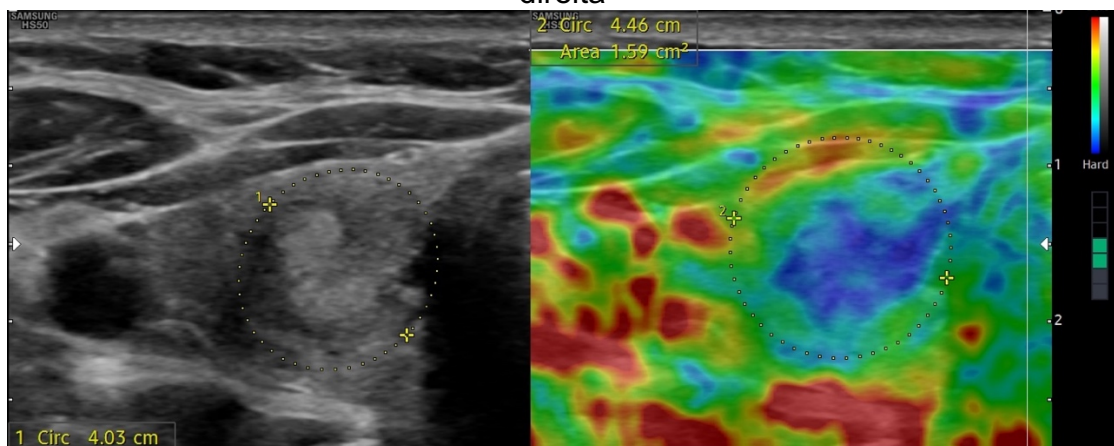
Figura 18 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 16% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

Ultrassom modo B demonstrado na Figura 19 apresenta imagem nodular sólida (2 pontos), hiperecoico (1 ponto), de bordas regulares, paralelo a pele e circunscrito. Classificado como TI-RADS 3. A elastografia demonstrou considerável percentual de área rígida, que representou 45% do nódulo. A classificação citopatológica de Bethesda demonstrou um nódulo benigno, Bethesda 2.

Figura 19 - Nódulo de tireoide TI-RADS 3, Bethesda 2 com aproximadamente 45% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



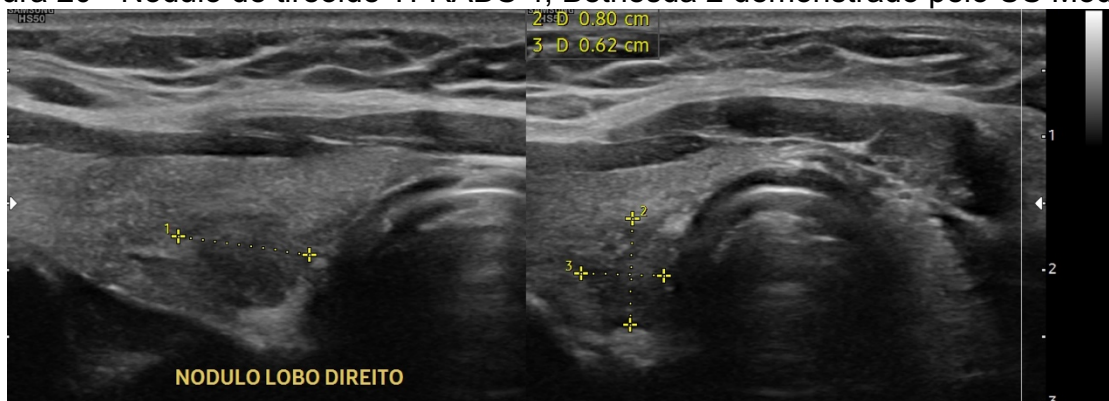
Fonte: Autoria Própria

6.3.4. Nódulos TI-RADS 4

Ultrassom modo B (Figura 20) apresenta imagem nodular sólida (2 pontos), hipoeicoica (2 pontos), regular, circunscrito e paralelo, sem classificado como TI-

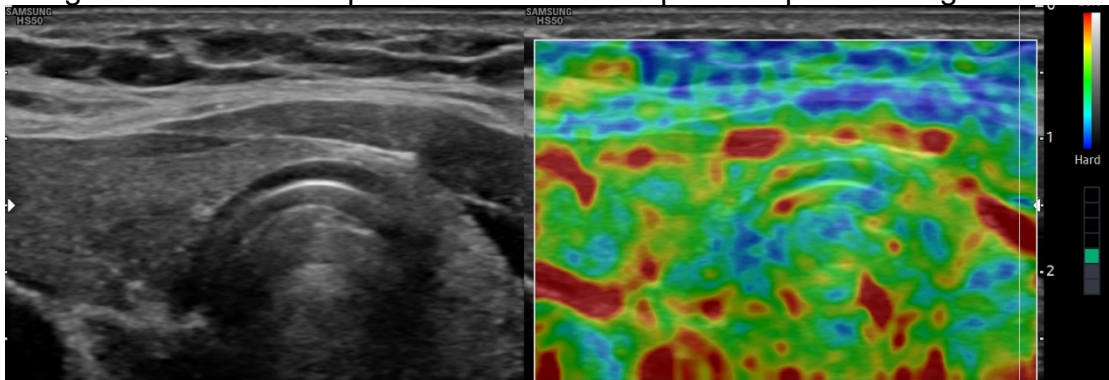
RADS 4. Notou-se pela elastografia, apresentada na Figura 21, um baixo percentual de área rígida, aproximadamente 7%. A classificação citopatológica apresentou achados benignos, classificados como Bethesda 2. Destaca-se neste caso que apesar de a classificação de TI-RADS sugerir maior risco de malignidade, a elastografia esteve mais associada com os achados citopatológicos, demonstrando sua utilidade na discriminação de nódulos benignos e malignos.

Figura 20 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 2 demonstrado pelo US Modo B



Fonte: Autoria Própria

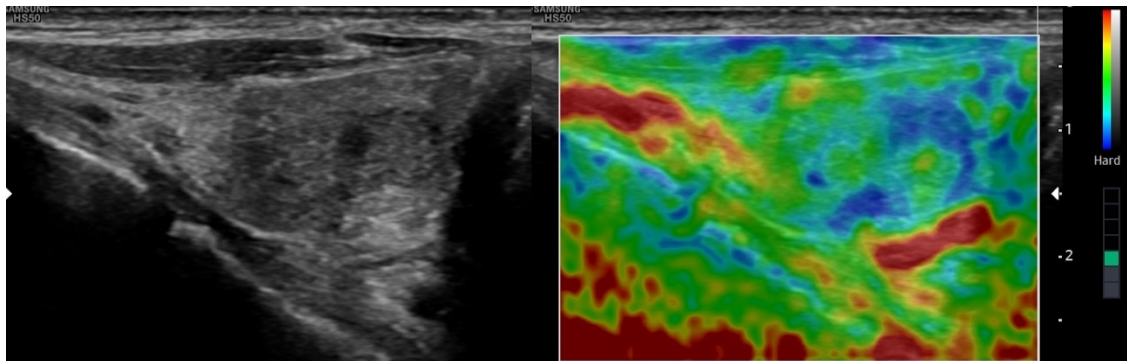
Figura 21 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 2 com aproximadamente 7% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

A Figura 22 demonstra a US no modo B com uma imagem nodular sólida (2 pontos), hipoecoica (2 pontos), regular, circunscrita e paralelo, sendo classificado como TI-RADS 4. A elastografia demonstrou um percentual de área rígida igual a 27%, com área rígida na região distal do nódulo. Apesar da classificação de TI-RADS sugerir maior risco de malignidade o percentual de área rígida não sugeriria. A classificação citopatológica de Bethesda encontrou achados benignos, compatíveis com Bethesda 2.

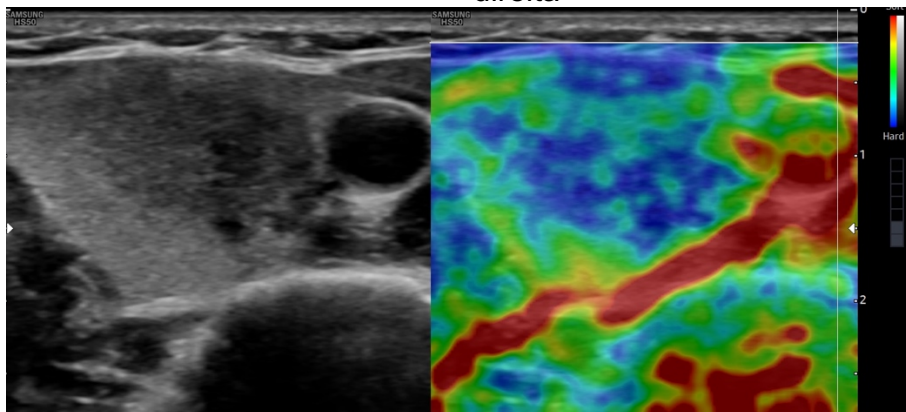
Figura 22 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 2 com aproximadamente 27% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

A Figura 23 apresenta o US no modo B demonstrando imagem nodular sólida (2 pontos), hipoeicoica (2 pontos), regular, circunscrita e paralela, sendo classificado como TI-RADS 4. Na elastografia o nódulo apresentou-se com um predomínio de área rígida, de aproximadamente 72%. Neste caso, a análise citopatológica apresentou achado suspeito de malignidade, Bethesda 5. Esse nódulo exemplifica a boa capacidade discriminatória da elastografia, pois o nódulo em questão foi classificado como TI-RADS 4, tal qual o nódulo demonstrado no caso anterior, entretanto com um percentual maior de área rígida, que se correlacionou com os achados de malignidade advindos da PAAF.

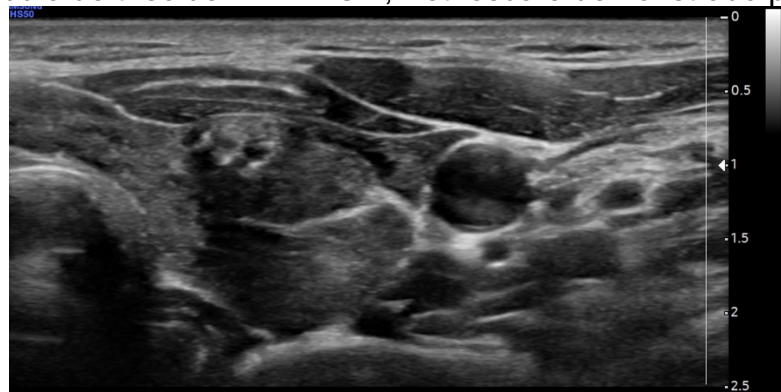
Figura 23 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 5 com aproximadamente 72% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

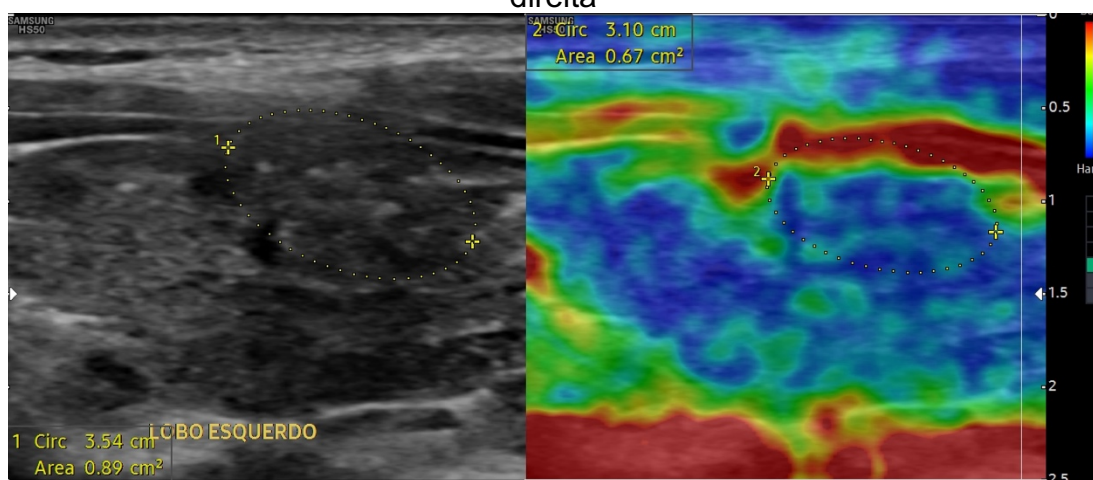
A Figura 24 apresenta a US modo B demonstrando uma imagem nodular sólida (2 pontos), isoecoica (1 ponto), regular, paralela e circunscrita com presença de macrocalcificações com sombra acústica posterior, sendo classificada como TI-RADS 4. A elastografia (Figura 25) demonstrou um nódulo com importante componente rígido, que representa aproximadamente 51% da região total do nódulo, compatível com os achados do ultrassom. A classificação citopatológica demonstrou atipia ou lesão folicular de significado indeterminado, a qual possui 5% a 15% de risco de malignidade, classificado como Bethesda 3.

Figura 24 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 3 demonstrado pelo US Modo B



Fonte: Autoria Própria

Figura 25 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 3 com aproximadamente 51% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita

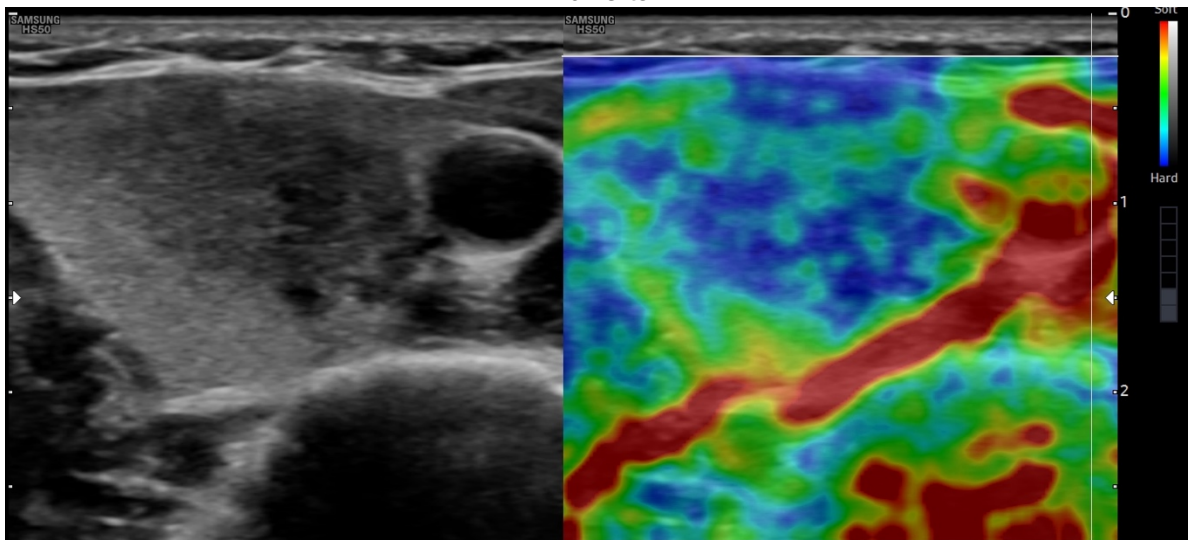


Fonte: Autoria Própria

A Figura 26 apresenta o US no modo B demonstrando imagem nodular sólida (2 pontos), hipoeicoica (2 pontos), regular, circunscrita e paralela, sendo classificado

como TI-RADS 4. Na elastografia o nódulo apresentou-se com um predomínio de área rígida, de aproximadamente 72%. Neste caso, a análise citopatológica apresentou achado suspeito de malignidade, Bethesda 5. Esse nódulo exemplifica a boa capacidade discriminatória da elastografia, pois o nódulo em questão foi classificado como TI-RADS 4, tal qual o nódulo demonstrado no caso anterior, entretanto com um percentual maior de área rígida, que se correlacionou com os achados de malignidade advindos da PAAF.

Figura 26 - Nódulo de tireoide TI-RADS 4, Bethesda 5 com aproximadamente 72% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita

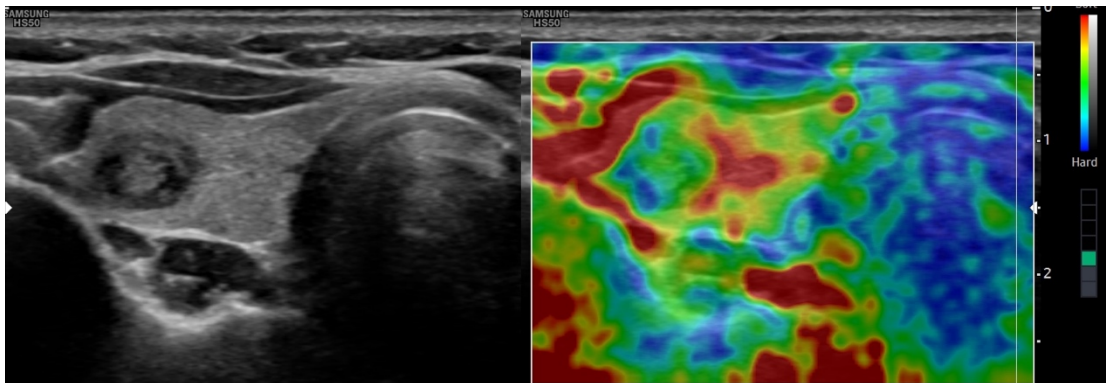


Fonte: Autoria Própria

6.3.5. Nódulos TI-RADS 5

A Figura 27 apresenta o US no modo B demonstrando imagem nodular sólida (2 ponto), hipoecoica (2 pontos), não paralela a pele (3 pontos), regular e circunscrita, totalizando 7 pontos, sendo classificado como TI-RADS 5. A elastografia apresentou uma área rígida de aproximadamente 25%. A classificação citopatológica demonstrou um nódulo com suspeita de neoplasia folicular, Bethesda 4. Nota-se, neste caso, um falso negativo da elastografia, pois apesar de a classificação citopatológica apresentar uma lesão com risco alto de malignidade o percentual de Área Rígida foi baixo, demonstrando que o método possui limitações.

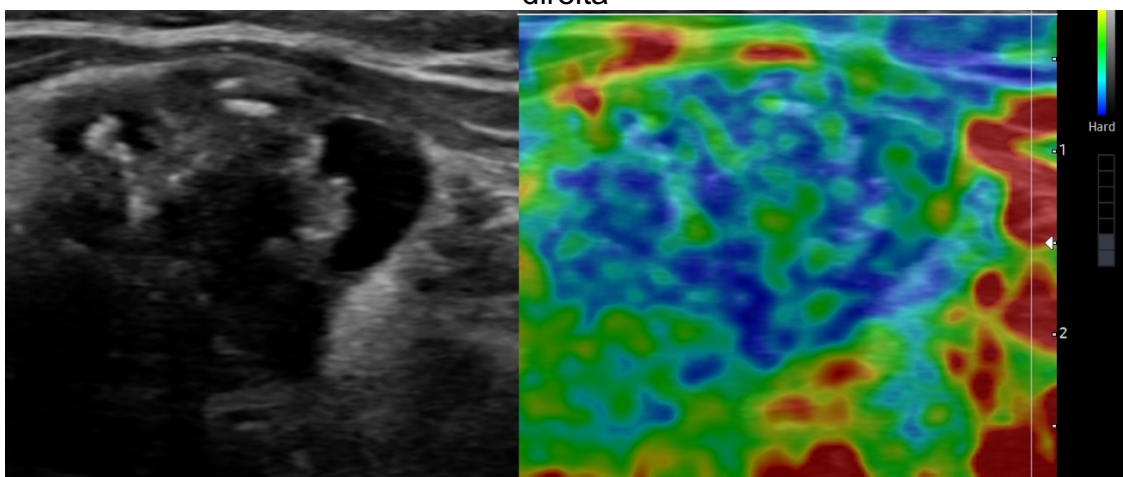
Figura 27 - Nódulo de tireoide TI-RADS 5, Bethesda 4 com aproximadamente 25% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

A Figura 28 apresenta o US no modo B demonstrando imagem nodular sólida (2 pontos), muito hipoecoica (3 pontos), margem lobulada (2 pontos), circunscrito, não paralelo a pele (3 pontos), onde se nota a presença de calcificações periféricas (2 ponto) e macrocalcificações (1 ponto), que corresponde a classificação TI-RADS 5. A elastografia demonstrou um predomínio de área rígida do nódulo, calculado em aproximadamente 71%. A análise citopatológica encontrou achados com suspeita de malignidade, classificada em Bethesda 5.

Figura 28 - Nódulo de tireoide TI-RADS 5, Bethesda 5 com aproximadamente 71% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita

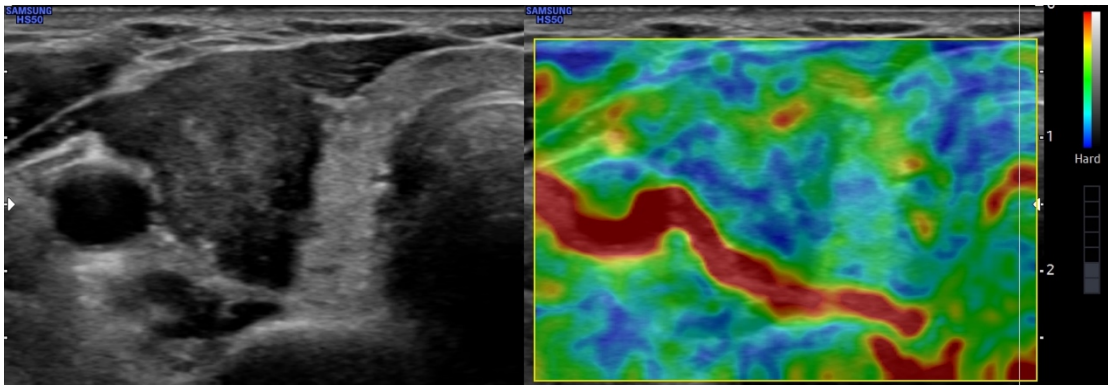


Fonte: Autoria Própria

Ultrassom no modo B, apresentado na Figura 29, demonstra imagem de um nódulo sólido (2 pontos), muito hipoecoico (3 pontos), com margens irregulares (2

pontos) com invasão de estruturas adjacentes (3 pontos), não paralelo a pele (3 pontos). Sendo classificado como TI-RADS 5. A elastografia demonstrou uma área rígida de aproximadamente 45%, presente na região central do nódulo. A análise citopatológica apresentou suspeita de malignidade.

Figura 29 - Nódulo de tireoide TI-RADS 5, Bethesda 5 com aproximadamente 45% de área rígida demonstrando pelo US Modo B a esquerda e pela elastografia a direita



Fonte: Autoria Própria

6. DISCUSSÃO

O presente estudo se destaca por descrever os achados de elastografia em uma série de casos de nódulos de tireoide. Até então, a elastografia *strain* era avaliada a partir da categorização dentro de 4 critérios da classificação de Asteria e o presente estudo avaliou os achados da elastografia de forma quantitativa a partir do percentual de área rígida.

Quanto ao perfil epidemiológico da amostra, observamos um predomínio de indivíduos do sexo feminino, 88,4%, a literatura já descreve que nódulos de tireoide são mais comuns em mulheres, corroborando com nossos achados (COME, 2006; FISHER; PERRIER, 2018; PAPINI *et al.*, 2002). Em relação à idade, o estudo de Papini *et al.* teve média de 47,8 anos (DP: 13,3) (PAPINI *et al.*, 2002). O presente estudo teve resultados semelhantes, com uma idade média de 47,26 anos (DP: 13,46). Até pouco tempo atrás, observava-se um predomínio em faixas etárias mais avançadas, com os adventos da tecnologia em processamento de imagens nódulos são mais facilmente diagnosticados e a partir disso têm-se realizado o diagnóstico mais precocemente e também encontrados nódulos como achados ocasionais em investigações de rotina (FISHER; PERRIER, 2018).

A maior parte dos nódulos, 85,3%, apresentaram achados benignos a análise citopatológica, o que corrobora com o que é descrito na literatura (SEIB; SOSA, 2019; SIEGEL *et al.*, 2014). Apesar disso, demonstra-se a importância da cuidadosa investigação frente a um nódulo tireoidiano. Pois é estimado um risco de câncer entre 7% a 15% dos nódulos (HEGEDÜS, 2004). Em nosso estudo, 14,4% da amostra apresentou alta suspeição de malignidade (Bethesda IV e V), o que reforça a necessidade de métodos acurados para se triar e diagnosticar essa entidade clínica. Um possível viés do alto percentual de nódulos com alta suspeição de malignidade, frente aos dados descritos na literatura, é que incluímos em nosso estudo apenas pacientes que necessitavam de PAAF. Entretanto, a alta taxa de resultados benignos demonstra que diversas vezes, pelo sistema atual de classificação radiológica – TI-RADS, punções desnecessárias são realizadas. Neste sentido, acredita-se que a elastografia pode auxiliar na indicação, o próprio trabalho que descreveu a classificação e TI-RADS destaca que se trata de uma técnica promissora que pode ser incorporada na diferenciação de nódulos, entretanto, não

há inclui em seus sistema de classificação pois ainda não é um método amplamente disponível.

Quanto a avaliação da elastografia em nosso estudo, observamos que o percentual de área rígida aumentou conforme as categorias da classificação de TI-RADS, em TI-RADS 2, não suspeito, a mediado %AR foi de 23,4%, enquanto no TI-RADS 5 foi de 61%. Deve-se destacar, entretanto, a ampla variação dos %AR dentro do TI-RADS 4, que variou de 3% a 48%. Apesar dessa ampla variabilidade, na descrição qualitativa dos nódulos demonstramos algumas situações que justificam essa variação. O nódulo ilustrado pela figura 21, por exemplo, foi classificado como TI-RADS 4, sugerindo malignidade, apesar disso o %AR foi de 7%, na análise citopatológica o nódulo em questão se mostrou benigno. Esse fato, exemplifica como a elastografia pode ser útil na investigação de nódulos tireoidianos. Do mesmo modo, exemplificamos situações em que a elastografia não foi útil para diferenciar nódulos benignos e malignos, é o caso, por exemplo, apresentando na Figura 27, em que apesar de o TI-RADS sugerir alta malignidade (TR5) e a análise citopatológica também, o %AR foi de apenas 25%.

A relação mais importante a ser destacada é entre o %AR com a classificação citopatológica, pois está é o padrão-ouro de avaliação dos nódulos (CIBAS; ALI, 2017; SENGUL; SENGUL; VAN SLYCKE, 2019). A diferença estatisticamente significativa entre as médias do %AR dos grupos benignos e malignos sugere sua utilidade. Entretanto, apesar de as médias serem diferentes, é importante avaliar quão bem o %AR consegue discriminar nódulos benignos e malignos, para isso, utilizamo-nos as Área Sob a Curva de ROC. Em nosso modelo, encontramos valores de AUC com capacidade discriminatória claramente útil. Além disso, os valores de sensibilidade e especificidade foram adequados. Observamos 4 falsos positivos e 1 falso negativo, sugerindo que o percentual de AR seja mais específico do que sensível para discriminar achados de malignidade.

Na literatura, estudos usando elastografia por compressão para avaliar os nódulos tireoidianos mostraram resultados contraditórios. Uma metanálise, incluindo 639 nódulos tireoidianos, e demonstrou que a elastografia por compressão era útil para avaliação de malignidade, com sensibilidade média de 92% e especificidade media de 90% (BOJUNGA *et al.*, 2010). Esses achados foram contrapostos pelos resultados de um estudo retrospectivo recente com 703 nódulos, que descreveu a sensibilidade das medidas de imagem por pressão manual igual a 15,7% para o

critério de Rago de 5 pontos e 65,4% para o critério de Asteria de 4 pontos) e naquela análise era menor do que a do modo B que apresentou sensibilidade de 91,7% (MOON *et al.*, 2012). Mais recentemente, um estudo prospectivo com 912 nódulos descobriu que a elastografia por compressão era superior às características do ultrassom modo B na predição de malignidade, com sensibilidade de 80,2% e especificidade de 70,3% (AZIZI *et al.*, 2015).

Uma vez que o ultrassom modo B e a elastografia por compressão fornecem medidas independentes, a combinação dos métodos, hipoteticamente, seria superior na predição de malignidade. Infelizmente, pelo tamanho da amostra do presente estudo, não foi possível avaliar a capacidade discriminatória do TI-RADS e posteriormente criar um modelo multivariado incluindo TI-RADS e %AR e então observar se a previsão de resultados de PAAF seria mais precisa. Entretanto, essa hipótese foi testada por Trimboli *et al* (2012)., em um estudo em que a combinação das duas modalidades mostrou sensibilidade de 97% e valor preditivo negativo de 97%, maiores que os com uso da elastografia isoladamente (sensibilidade de 81% e valor preditivo negativo de 91%) ou modo B apenas (sensibilidade de 85% e valor preditivo negativo de 91%) (TRIMBOLI *et al.*, 2012). Contradizendo o estudo de Trimboli *et al.* (2012), Moon *et al.* (2012) demonstrou que a combinação de medições da elastografia por compressão e as características do ultrassom modo B eram inferiores ao uso do modo B isoladamente, para avaliação de malignidade (MOON *et al.*, 2012). Esses resultados contraditórios podem ter ocorrido devido às diferentes técnicas utilizadas, equipamentos com calibrações diferentes, divergências em relação ao padrão ouro para análise estatística comparativa (citologia ou histologia) e critérios de exclusão utilizados nos vários estudos.

Apesar da extensa controvérsia sobre o tema, nenhum dos estudos avaliaram especificamente o percentual de área rígida, mas sim as classificações categóricas avaliadas a partir da análise subjetiva dos nódulos, esta também pode explicar a contradição dos achados. Deste modo, sugerimos para outros autores avaliarem também a elastografia por compressão de forma quantitativa em coorte maiores de pacientes para se chegar a conclusões mais precisas.

Algumas limitações da elastografia por compressão foram destacadas na literatura:

- A compressão externa manual em imagens de deformação leva à variabilidade dependente do operador (CANTISANI *et al.*, 2015);

- A não linearidade da rigidez do tecido resulta em maiores medidas de rigidez em altos graus de compressão (CANTISANI *et al.*, 2015);
- Nódulos da tireoide maiores que 3 cm de diâmetro podem não ser adequadamente compactados em imagens de deformação (COSGROVE *et al.*, 2017);
- A elastografia de ultrassom não fornece informações significativas com nódulos que possuem componentes císticos, pois o movimento do fluido não reflete a rigidez do componente sólido de interesse (CANTISANI *et al.*, 2014; RAGO *et al.*, 2007);
- A elastografia por ultrassom não pode ser realizada em nódulos com cápsula calcificada porque as ondas sonoras não penetram nas calcificações para avaliar a porção central não calcificada de interesse (RAGO *et al.*, 2007);

Uma nova tecnologia que tem sido utilizada para avaliar essa propriedade dos nódulos é a elastografia *Shear Wave*, que tem como princípios a utilização da técnica *acoustic radiation force impulse* (ARFI) para induzir o deslocamento do tecido na direção perpendicular em um único ponto, produzindo ondas de cisalhamento pela absorção de energia acústica. A partir desta técnica, a velocidade das ondas é convertidas no módulo de Young E (KPa) e é então fornecida uma avaliação quantitativa da elasticidade do tecido. Uma metanálise utilizando esta modalidade de elastografia incluiu 2436 nódulos, e concluiu que é uma técnica útil para distinguir nódulos benignos e malignos, com sensibilidade média de 80% e especificidade média de 85% (ZHAN *et al.*, 2015).

Os aparelhos que incorporam a elastografia *Shear Wave* ainda não são amplamente disponíveis e possuem um custo elevado. Deste modo, a avaliação quantitativa dos nódulos a partir da elastografia por compressão pode ser uma alternativa útil. Sugerimos estudos adicionais sobre o tema, incluindo maior número de pacientes para se chegar a conclusões mais precisas.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou o desempenho da elastografia por pressão manual de forma quantitativa, até então este método diagnóstico era avaliado de forma qualitativa por critérios de avaliação subjetiva. Foram avaliados 41 nódulos de tireoides pela US no Modo B, pela elastografia e pela classificação de Bethesda a partir da análise citopatológica. Notou-se que a média do percentual de área rígida dos nódulos aumentou conforme aumenta a classificação de TI-RADS. Foi observado também uma diferença significativa entre o percentual de área rígida de nódulos benignos e malignos. Neste estudo, também foi possível avaliar a capacidade discriminatória do percentual de área rígida em diferenciar nódulos benignos e malignos, sendo encontrada capacidade discriminatória claramente útil, com valores de sensibilidade e especificidade de 83,33 e 88,57, respectivamente. Demonstrou-se também uma série de nódulos e suas classificações, apresentando em quais situações a elastografia foi útil ou não para o diagnóstico. Acredita-se que a avaliação do percentual de área rígida, como proposto por esse trabalho, é uma alternativa para complementar a diferenciação e a caracterização de nódulos de tireoide, entretanto, estudos adicionais em coortes maiores de pacientes são necessários para consolidar os achados do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- AHN, H. S. *et al.* Distinguishing benign from malignant thyroid nodules using thyroid ultrasonography: utility of adding superb microvascular imaging and elastography. **Radiologia Medica**, v. 123, n. 4, p. 260–270, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0839-2>
- ASTERIA, C. *et al.* US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. **Thyroid**, v. 18, n. 5, p. 523–531, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0323>
- AZIZI, G. *et al.* Performance of Elastography for the Evaluation of Thyroid Nodules: A Prospective Study. **Thyroid**, v. 23, n. 6, p. 734–740, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0227>
- AZIZI, G. *et al.* Thyroid Nodules and Shear Wave Elastography: A New Tool in Thyroid Cancer Detection. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 41, n. 11, p. 2855–2865, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.021>
- BAKIRTAŞ PALABIYIK, F. *et al.* Evaluation of normal thyroid tissue and autoimmune thyroiditis in children using shear wave elastography. **JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 11, n. 2, p. 132–139, 2019. Available at: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0137>
- BALDINI, E. *et al.* New perspectives in the diagnosis of thyroid follicular lesions. **International Journal of Surgery**, v. 41, p. S7–S12, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.03.020>
- BĂRBUŞ, E. *et al.* Quality of life in thyroid cancer patients: a literature review. **Medicine and Pharmacy Reports**, v. 90, n. 2, p. 147–153, 2017. Available at: <https://doi.org/10.15386/cjmed-703>
- BOJUNGA, J. *et al.* Real-Time Elastography for the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. **Thyroid**, v. 20, n. 10, p. 1145–1150, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0079>
- BRITO, J. P. *et al.* The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 4, p. 1253–1263, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2928>
- BRITO, J. P. *et al.* The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on

- the Rise in Thyroid Cancer Incidence : A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. **Thyroid**, v. 25, n. 9, p. 1–9, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0594>
- BURMAN, K. D.; WARTOFSKY, L. Thyroid Nodules. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 24, p. 2347–2356, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1415786>
- CABANILLAS, M. E.; MCFADDEN, D. G.; DURANTE, C. Thyroid cancer. **The Lancet**, v. 388, n. 10061, p. 2783–2795, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30172-6)
- CANTISANI, V. *et al.* Strain US elastography for the characterization of thyroid nodules: Advantages and limitation. **International Journal of Endocrinology**, v. 12, n. 2, p. 1–8, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/908575>
- CANTISANI, V. *et al.* Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. **European Journal of Radiology**, v. 83, n. 3, p. 420–428, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.05.008>
- CARLING, T.; UDELSMAN, R. Thyroid Cancer. **Annual Review of Medicine**, v. 65, n. 1, p. 125–137, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061512-105739>
- CHO, A. *et al.* Cigarette smoking and thyroid cancer risk: a cohort study. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 5, p. 638–645, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0224-5>
- CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Thyroid**, v. 27, n. 11, p. 1341–1346, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
- COME, S. E. A 62-Year-Old Woman With a New Diagnosis of Breast Cancer. **JAMA**, v. 295, n. 12, p. 1434, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.295.12.1434>
- COSGROVE, D. *et al.* WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 43, n. 1, p. 4–26, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.022>
- DAVIES, L.; WELCH, H. G. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 140, n. 4, p. 317–322, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1>
- DIETRICH, C. F.; BOJUNGA, J. Die Bedeutung der Sonografie bei der Abklärung

- von Schilddrüsenerkrankungen. **Laryngo- Rhino- Otologie**, v. 95, n. 2, p. 87–104, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0041-111275>
- DIGHE, M. *et al.* Utility of the ultrasound elastographic systolic thyroid stiffness index in reducing fine-needle aspirations. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 29, n. 4, p. 565–574, 2010. Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.4.565>
- DONG, J. *et al.* Calibration and Validation of the COSMOS Rover for Surface Soil Moisture Measurement. **Vadose Zone Journal**, v. 13, n. 4, p. vzt2013.08.0148, 2014. Available at: <https://doi.org/10.2136/vzt2013.08.0148>
- FISHER, S. B.; PERRIER, N. D. The incidental thyroid nodule. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 2, p. 97–105, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21447>
- FLEURY, E. de F. C. *et al.* Proposta de sistematização do estudo elastográfico de lesões mamárias pela ultrassonografia. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 2, p. 192–196, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200025>
- FRANCO ULIAQUE, C. *et al.* Utilidad de la elastografía semicuantitativa para predecir la malignidad de los nódulos tiroideos. **Radiologia**, v. 58, n. 5, p. 366–372, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.05.001>
- GENNISSON, J.-L. *et al.* Ultrasound elastography: Principles and techniques. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 94, n. 5, p. 487–495, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022>
- GHARIB, H. *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. **Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 16 Suppl 1, n. June 2010, p. 1–43, 2010. Available at: <https://doi.org/10.4158/10024.GL>
- GONÇALVES, R. P. *et al.* Fatores de risco para carcinoma bem diferenciado de tireoide: análise crítica de 463 casos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 1, p. 23–26, 2012.
- GRAF, H. Doença Nodular de Tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 48, n. 1, p. 93–104, 2004.
- HAUGEN, B. R. *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**, v. 26, n. 1, p. 1–133, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- HEGEDÜS, L. The Thyroid Nodule. **The New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 10, p. 1764–1771, 2004.
- HEGEDÜS, L. THYROID ULTRASOUND. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 339–360, 2001. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70190-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70190-0)
- HEGEDÜS, L.; BONNEMA, S. J.; BENNEDBÆK, F. N. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. **Endocrine Reviews**, v. 24, n. 1, p. 102–132, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0016>
- HU, L. *et al.* Evaluation of the stiffness of tissues surrounding thyroid nodules with shear wave elastography. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 37, n. 9, p. 2251–2260, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1002/jum.14578>
- HU, X.; LIU, Y.; QIAN, L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 43, p. 1–6, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008282>
- JARLØV, A. E. *et al.* Observer Variation in the Clinical and Laboratory Evaluation of Patients with Thyroid Dysfunction and Goiter. **Thyroid**, v. 8, n. 5, p. 393–398, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.393>
- KANDEMIRLI, S. G. *et al.* Quantitative assessment of thyroid gland elasticity with shear-wave elastography in pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Medical Ultrasonics**, v. 45, n. 3, p. 417–423, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10396-018-0859-0>
- KWAK, J. Y.; KIM, E. K. Ultrasound elastography for thyroid nodules: Recent advances. **Ultrasonography**, v. 33, n. 2, p. 75–82, 2014. Available at: <https://doi.org/10.14366/usg.13025>
- LAURBERG, P. *et al.* Environmental Iodine Intake Affects the Type of Nonmalignant Thyroid Disease. **Thyroid**, v. 11, n. 5, p. 457–469, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1089/105072501300176417>
- LEENHARDT, L. *et al.* Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. **European Journal of Endocrinology**, v. 150, p. 133–139, 2004.

- LERNER, R. M.; HUANG, S. R.; PARKER, K. J. "Sonoelasticity" images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 16, n. 3, p. 231–239, 1990. Available at: [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(90\)90002-T](https://doi.org/10.1016/0301-5629(90)90002-T)
- LIU, J. *et al.* The value of shear wave elastography in diffuse thyroid disease. **Clinical Imaging**, v. 49, n. 2017, p. 187–192, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.03.019>
- LIU, X. *et al.* Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. **Oncology Letters**, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9850>
- MARQUSEE, E. Usefulness of Ultrasonography in the Management of Nodular Thyroid Disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 9, p. 696, 2000. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00011>
- MAZZAFERRI, E. L. Management of a Solitary Thyroid Nodule. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 8, p. 553–558, 2012.
- MOON, H. J. *et al.* Diagnostic Performance of Gray-Scale US and Elastography in Solid Thyroid Nodules. **Radiology**, v. 262, n. 3, p. 1002–1013, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.11110839>
- MORAES, H. P. *et al.* Sonoelastografia na avaliação de nódulos tireoidianos: evolução do método como uma ferramenta diagnóstica promissora na predição de risco de malignidade. p. 247–253, 2019.
- MORTENSEN, J.; WOOLNER, L. B.; BENNETT, W. A. Gross and Microscopic Findings in Clinically Normal Thyroid Glands. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, n. 15, p. 1270–1280, 1955.
- NACHIAPPAN, A. C. *et al.* The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation. **RadioGraphics**, v. 34, n. 2, p. 276–293, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1148/rg.342135067>
- NELL, S. *et al.* Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 4, p. 652–661, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.01.003>
- NIEDZIELA, M.; KORMAN, E. Thyroid carcinoma in a fourteen-year-old boy with graves disease. **Medical and Pediatric Oncology**, v. 38, n. 4, p. 290–291, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1002/mpo.1330>

- OPHIR, J. *et al.* Elastography: Ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine**, v. 213, n. 3, p. 203–233, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1243/0954411991534933>
- PAPINI, E. *et al.* Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-doppler features. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 5, p. 1941–1946, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8504>
- PEMAYUN, T. G. D. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. **Acta medica Indonesiana**, v. 48, n. 3, p. 247–257, 2016.
- RADIOGYAN. **Calculadora TI-RADS**. [S. l.], 2020. Available at: <https://radiogyan.com/calculadora-tirads/#tirads-calculator>.
- RAGO, T. *et al.* Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 92, n. 1, p. 2917–2922, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1380041>
- REDMAN, R. *et al.* The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. **Thyroid**, v. 16, n. 1, p. 55–60, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.55>
- SAMIR, A. E. *et al.* Shear-wave elastography for the preoperative risk stratification of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnostic accuracy and optimal measurement plane. **Radiology**, v. 277, n. 2, p. 565–573, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141627>
- SEIB, C. D.; SOSA, J. A. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 48, n. 1, p. 23–35, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>
- SENGUL, D.; SENGUL, I.; VAN SLYCKE, S. Risk stratification of the thyroid nodule with Bethesda indeterminate cytology, category III, IV, V on the one surgeon-performed US-guided fine-needle aspiration with 27-gauge needle, verified by histopathology of thyroidectomy: the additional value of on. **Acta Chirurgica Belgica**, v. 119, n. 1, p. 38–46, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1080/00015458.2018.1551769>
- SHERMAN, S. I. Thyroid carcinoma. **The Lancet**, v. 361, p. 501–511, 2003.
- SHIINA, T. *et al.* WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of

- Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 41, n. 5, p. 1126–1147, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009>
- SIEGEL, R. *et al.* Cancer statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 1, p. 9–29, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
- SIGRIST, R. M. S. *et al.* Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. **Theranostics**, v. 7, n. 5, p. 1303–1329, 2017. Available at: <https://doi.org/10.7150/thno.18650>
- SOLBIATI, L. *et al.* Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. **European Radiology**, v. 11, n. 12, p. 2411–2424, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-001-1163-7>
- STOIAN, D. *et al.* Strain elastography as a valuable diagnosis tool in intermediate cytology (Bethesda III) thyroid nodules. **Diagnostics**, v. 9, n. 3, 2019. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030119>
- TESSLER, F. N. *et al.* ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. **Journal of the American College of Radiology**, v. 14, n. 5, p. 587–595, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
- TRIMBOLI, P. *et al.* Ultrasound Sensitivity for Thyroid Malignancy Is Increased by Real-Time Elastography: A Prospective Multicenter Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4524–4530, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2951>
- VILAR, H. *et al.* Diagnóstico e tratamento do nódulo solitário da tiróide: Estudo de avaliação em Portugal. **Acta Medica Portuguesa**, v. 18, n. 6, p. 403–408, 2005.
- WAJNER, S. M. *et al.* Reduced tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression is associated with advanced medullary thyroid carcinoma. **Oncology Letters**, v. 7, n. 3, p. 731–737, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1767>
- WANG, H. X. *et al.* Diagnostic Performance Evaluation of Practice Guidelines, Elastography and Their Combined Results for Thyroid Nodules: A Multicenter Study. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 46, n. 8, p. 1916–1927, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.031>
- WU, Q. *et al.* The value of conventional sonography and ultrasound elastography in decision-making for thyroid nodules in different categories of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v.

74, n. 3, p. 255–266, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3233/CH-180533>

YANG, B. R. *et al.* Qualitative and Semiquantitative Elastography for the Diagnosis of Intermediate Suspicious Thyroid Nodules Based on the 2015 American Thyroid Association Guidelines. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 37, n. 4, p. 1007–1014, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1002/jum.14449>

YOO, M. H. *et al.* Shear wave elasticity by tracing total nodule showed high reproducibility and concordance with fibrosis in thyroid cancer. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, p. 1–9, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6437-z>

YOON, J. H. *et al.* Application of Various Additional Imaging Techniques for Thyroid Ultrasound: Direct Comparison of Combined Various Elastography and Doppler Parameters to Gray-Scale Ultrasound in Differential Diagnosis of Thyroid Nodules. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 44, n. 8, p. 1679–1686, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.04.006>

ZHAN, J. *et al.* Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for differentiation of benign and malignant thyroid nodules—A meta-analysis. **European Journal of Radiology**, v. 84, n. 11, p. 2181–2186, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.015>

ZHANG, C.-Y. *et al.* Curcumin inhibits invasion and metastasis in K1 papillary thyroid cancer cells. **Food Chemistry**, v. 139, n. 1–4, p. 1021–1028, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.02.016>

APÊDICE A



UNIVERSIDADE BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDEANOS POR ELASTOGRAFIA: COMPARAÇÃO DE SUAS CARACTERÍSTICAS COM A PAAF DE TIREÓIDE

Pesquisador: ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26890719.9.0000.5494

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE BRASIL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.782.393

Apresentação do Projeto:

Este estudo busca comparar o desempenho da Elastografia, um método recente e inócuo que avalia a dureza dos tecidos através de um software que vem acoplado ao aparelho de ultrassonografia com a Biópsia por Punção com agulha fina de Tireóide, método padrão-ouro, invasivo e de alto custo, com potencial de complicações e, também comparar a elastografia com a classificação de TiRads para avaliar sua importância na avaliação dos nódulos tireoideanos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o desempenho da elastografia por pressão manual no diagnóstico diferencial de nódulos tireoideanos malignos e benignos em adultos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O procedimento de elastografia que está sendo acrescentado na avaliação padrão não oferece riscos. O procedimento de Punção Aspirativa por agulha de nódulo tireoideano que também será realizado somente em paciente que já tem indicação de fazê-lo pode trazer pequeno desconforto em região cervical, dor pós procedimento e pequenos hematomas.
Benefícios: A comparação entre elastografia e punção por agulha fina de tireóide tem como benefício buscar métodos não invasivos e de baixo custo para que no futuro técnicas diagnósticas inócuas possam substituir técnicas diagnósticas invasivas.

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 08.230-030

Telefone: (11)2070-0167

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 3.782.393

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresentação clara e objetiva.

Riscos e benefícios bem apresentados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos descritos de forma clara e de boa compreensão.

TCLE de fácil compreensão.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de fácil compreensão e sem recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acatou o parecer do relator ficando o protocolo na condição de APROVADO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1466330.pdf	05/12/2019 16:42:33		Aceito
Outros	CURRICULUMPRISCILA.pdf	05/12/2019 16:42:10	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito
Outros	CURRICULUMANTONIO.pdf	05/12/2019 16:40:07	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclepronto.docx	05/12/2019 16:39:37	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MESTRADO.doc	20/11/2019 15:21:32	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito
Folha de Rosto	antonio.pdf	20/11/2019 15:19:31	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito
Orçamento	PRESUMISSAOORCAMENTO.pdf	06/11/2019 01:40:54	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235**Bairro:** ITAQUERA**CEP:** 08.230-030**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2070-0167**E-mail:** comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 3.782.393

Cronograma	PRESUBMISSACRONOGRAMA.pdf	06/11/2019 01:40:32	ANTONIO JOSE DE MACEDO BERNARDES	Aceito
------------	---------------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 18 de Dezembro de 2019

Assinado por:

DANIEL SOUZA FERREIRA MAGALHAES
(Coordenador(a))

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235**Bairro:** ITAQUERA**CEP:** 08.230-030**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2070-0167**E-mail:** comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ estou sendo convidado a participar do estudo *Avaliação de nódulos tireoideanos por elastografia: comparação de suas características com a PAAF de tireoide* com objetivo de **contribuir na pesquisa de validação de um método inovador e inócua ao ser humano na avaliação de nódulos tireoideanos. A minha participação no referido estudo será no sentido de** realizar o procedimento de Biópsia por Punção Aspirativa com agulha fina que tenho indicação e solicitação médica para fazer e realizar a Elastografia de tireoide por ultrassonografia, procedimento este sem riscos e de rápida realização.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais como: comprovar novo método de diagnóstico não invasivo para nódulo tireoideanos, podendo contribuir para que no futuro, exames menos invasivos possam ser realizados. Recebi, por outro lado, os esclarecimentos sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do procedimento de Biópsia por Punção com Agulha Fina de Tireóide como: ***desconforto, dor no local, sangramento, hematoma, necrose do nódulo tireoidiano, sendo que este procedimento já tenho indicação e solicitação médica para realiza-lo e, me foi explicado que o procedimento adicional da elastografia por ultrassonografia de nódulo de tireoide é inócua, não oferecendo risco adicional a minha saúde.***

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo. **Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo.**

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são ***Prof. Dra. Priscila Pereira Fávero*** e com eles poderei manter contato pelos telefones **0xx (12) 99727-2335**. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo.

Tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Brasil (11) 20700025 sediado a Rua Carolina Fonseca, 235, Já Santana, SP- Capital ou mandar um *e-mail* para comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br

Cáceres-MT, ____ de _____ de _____.

Antonio José de Macedo Bernades

ANEXO 1
Planilha de Dados do Estudo

ID	Sexo	TI-RADS	Bethesda	Bethesda Categórico	Percentual de AR
1	Feminino	4	2	Benigno	36
2	Feminino	3	2	Benigno	28
3	Feminino	4	5	Maligno	72
4	Feminino	3	2	Benigno	16
5	Feminino	3	2	Benigno	21
6	Feminino	2	2	Benigno	12
7	Feminino	4	3	Benigno	51
8	Feminino	3	2	Benigno	29
9	Feminino	3	2	Benigno	5
10	Feminino	3	2	Benigno	15
11	Feminino	4	2	Benigno	7
12	Masculino	4	2	Benigno	26
13	Masculino	3	2	Benigno	28
14	Feminino	4	2	Benigno	41
15	Feminino	5	5	Maligno	71
16	Feminino	3	2	Benigno	45
17	Masculino	3	2	Benigno	26
18	Feminino	3	2	Benigno	24
19	Feminino	4	2	Benigno	29
20	Feminino	3	2	Benigno	27
21	Feminino	3	2	Benigno	6
22	Feminino	3	2	Benigno	10
23	Feminino	3	2	Benigno	10
24	Feminino	3	2	Benigno	19
25	Feminino	4	2	Benigno	28
26	Feminino	3	2	Benigno	10
27	Feminino	2	2	Benigno	3
28	Feminino	3	2	Benigno	40
29	Feminino	5	4	Maligno	25
30	Feminino	3	2	Benigno	38
31	Feminino	3	2	Benigno	19
32	Feminino	3	2	Benigno	40
33	Feminino	4	2	Benigno	28
34	Masculino	4	2	Benigno	48
35	Feminino	3	2	Benigno	25
36	Feminino	1	2	Benigno	10
37	Masculino	4	2	Benigno	44
38	Feminino	5	5	Maligno	45
39	Feminino	5	5	Maligno	44
40	Feminino	3	2	Benigno	4,3
41	Feminino	5	5	Maligno	73

Fonte: Autoria Própria