

FABRÍCIO DE SOUZA NEVES

**PAPEL DA ULTRA-SONOGRAFIA NO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS
NÓDULOS DE TIRÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2001

FABRÍCIO DE SOUZA NEVES

**PAPEL DA ULTRA-SONOGRAFIA NO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS
NÓDULOS DE TIRÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marisa Helena César Coral

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Heloísa Busi da Silva Canalli

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2001

Neves, Fabrício de Souza.

Papel da ultra-sonografia no diagnóstico diferencial dos nódulos de
tiróide. / Fabrício de Souza Neves. - Florianópolis, 2001.

49 p.

Orientadores: Marisa Helena César Coral e Maria Heloísa Busi da
Silva Canalli.

Trabalho (conclusão de curso) – Universidade Federal de Santa
Catarina. Curso de Graduação em Medicina.

1. Nódulo da glândula tireóidea.
2. Neoplasias da glândula tireóidea.
3. Diagnóstico diferencial.
4. Ultrasonografia.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos àqueles que colaboraram diretamente na realização deste trabalho:

às orientadoras, Maria Heloísa Busi da Silva Canalli e Marisa Helena César Coral (professoras talentosas e tão próximas dos alunos!), por criarem em torno de si um ambiente onde o trabalho e o ensino são feitos em cooperação e cordialidade;

ao médico patologista Horácio Shigueru Chikota, responsável pela realização de todos os estudos citopatológicos incluídos neste estudo;

a todos os funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da UFSC, onde foram coletados os dados necessários à pesquisa;

ao colega e amigo Leandro Antunes Pinto, que trabalhou comigo na elaboração do primeiro esboço deste trabalho;

e ao professor Maurício José Lopes Pereima, cujas sugestões resultaram em boas idéias para o refinamento dos resultados aqui apresentados.

Agradecimentos especiais àqueles que colaboram diretamente na realização pessoal do autor deste trabalho e na manutenção de sua felicidade:

a meus pais, João Batista Zim Neves e Laura de Souza Neves, que me ensinam há tantos anos como é fácil e divertido viver orientando-se pelo amor (deram-me um guia infalível para o resto da vida!);

àquela que representa, sem dúvida alguma, o que de melhor o curso de Medicina me trouxe: Katia Lin;

a minhas irmãs e amigos, pelo afeto;

e a Deus, por todos os que foram citados acima.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	8
3. MÉTODO.....	9
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÕES.....	35
7. REFERÊNCIAS.....	36
NORMAS ADOTADAS.....	40
RESUMO.....	41
SUMMARY.....	42
APÊNDICES.....	43

1. INTRODUÇÃO

O nódulo de tiróide é um achado comum na prática clínica: nódulos palpáveis estão presentes em cerca de 5% da população geral¹. No entanto, apenas 5% destes nódulos, aproximadamente, são malignos². Deste modo, o diagnóstico diferencial dos nódulos de tiróide, com o objetivo de identificar a presença do câncer da tiróide em meio à ampla maioria dos casos benignos, constitui um problema importante de clínica médica.

As lesões benignas mais comuns da glândula tiróide são representadas pelos bóciós (endêmico ou esporádico), pelos adenomas de células foliculares e pelos cistos, associados ou não a tiroidites. Dentre os tumores malignos, são mais importantes os carcinomas papilífero, folicular, medular e indiferenciado. Linfomas e tumores metastáticos são mais raros³.

Vários fatores relativos à anamnese e ao exame físico contribuem para o diagnóstico: nódulos que surgem antes dos 30 ou após os 65 anos de idade são mais suspeitos de malignidade, assim como nódulos que surgem em homens. Queixas de dor ou rouquidão aumentam a suspeita de doença invasiva e, portanto, maligna. História pregressa de irradiação de cabeça e pescoço (acidental ou terapêutica) se relaciona fortemente com o aparecimento de neoplasia maligna da tiróide. Ao exame físico, a fixação do nódulo a estruturas adjacentes; a consistência endurecida do nódulo; a presença de linfonodomegalias cervicais; e o achado de um único nódulo em uma glândula que de resto é normal, são todos sinais clínicos reconhecidamente mais associados à doença maligna da tiróide³.

A presença destes dados clínicos pode aumentar a suspeita de malignidade em um nódulo, porém sua ausência não contribui para afastar o diagnóstico: o

câncer de tiróide é mais comum justamente em mulheres de meia idade, fato associado à elevada incidência de nódulos de tiróide nesse segmento da população, e sua apresentação clínica usual é a de um nódulo assintomático descoberto acidentalmente pelo próprio paciente, sua família ou seu médico em exame clínico rotineiro³. Por isso, existe claramente a necessidade de exames complementares no diagnóstico diferencial destas lesões.

Na opinião de quase a totalidade da literatura, o estudo citopatológico do material obtido do nódulo por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o dado mais importante na investigação⁴.

A PAAF é uma técnica que, embora descrita já há várias décadas, passou a ser executada em grande escala nos Estados Unidos somente a partir da década de 80⁵. Os estudos realizados demonstraram se tratar de um procedimento seguro, atraumático, barato e eficiente, com valor preditivo negativo de 94% (o que indica uma taxa de falsos negativos de 6%) e o valor preditivo positivo de 96% (falsos positivos em 4%) para o diagnóstico de malignidade, de modo que se produziu grande entusiasmo em torno de sua utilização⁵. Até então, um paciente portador de nódulo de tiróide era submetido rotineiramente à investigação com ultra-sonografia e cintilografia da tiróide, com custos de US\$ 400 e US\$ 600, respectivamente⁵; caso fosse encontrado um nódulo sólido e hipocaptante o tratamento cirúrgico era indicado, com uma incidência de até 15% de malignidade nos nódulos excisados⁶. Com o emprego da PAAF, em substituição a estes métodos de imagem, a indicação cirúrgica se tornou mais precisa, encontrando-se malignidade em até 50% dos nódulos excisados⁶, a um custo de US\$ 350 (valores norte-americanos de 1995)⁵.

A ênfase no valor da PAAF em detrimento dos demais métodos diagnósticos vem orientando a abordagem aos nódulos de tiróide principalmente nos Estados Unidos⁵⁻⁸. No entanto, esta não é uma postura mundialmente difundida e o papel dos exames auxiliares à PAAF permanece controverso.

Um estudo recente aplicou questionários baseados em um caso clínico típico (mulher de 42 anos com um nódulo de tiróide solitário de três centímetros no maior eixo, sem sinais clínicos de malignidade) aos endocrinologistas membros da American Thyroid Association. Em comparação com seus colegas norte-americanos, os endocrinologistas da European Thyroid Association utilizam em escala muito maior os métodos de imagem como auxiliares à PAAF: ultra-sonografia (80% contra 34%, $p < 0,0001$) e cintilografia (66% contra 23%, $p < 0,0001$)⁹. Na verdade, certas limitações da PAAF dão margem a muitas discussões quanto ao protocolo ideal para a abordagem de um nódulo de tiróide.

Os achados citopatológicos são incluídos em quatro categorias de resultado: “maligno”, “benigno”, “suspeito” (também chamado “indeterminado”) e “insatisfatório”. A principal limitação da citopatologia consiste no resultado “indeterminado” ou “suspeito”, que surge em 5% a 23% dos aspirados⁶. A maioria dos autores considera a PAAF incapaz de classificar como malignas ou benignas as lesões do tipo folicular e as lesões oxifílicas (de células de Hürthle)^{10,11}, sendo estas as entidades classificadas à citologia como “indeterminadas” ou “suspeitas”. Quando levados à cirurgia, cerca de 25% desses nódulos se mostram malignos⁶.

Para os nódulos suspeitos à PAAF, Gharib, H e Goellner, JR⁶ recomendam de imediato o tratamento cirúrgico. Porém, outros autores sustentam que a utilização de exames auxiliares pode reduzir o número de cirurgias desnecessárias. Woeber, KA⁵ propôs um protocolo de abordagem a nódulos de tiróide em que exames de imagem ou de laboratório são indicados apenas nos casos em que o estudo citopatológico se mostra suspeito. Nestes casos o achado de níveis séricos baixos do hormônio estimulante da tiróide (TSH) levanta a suspeita de um nódulo autônomo (que em sua quase totalidade são benignos) e uma cintilografia da tiróide pode confirmar o diagnóstico mostrando um nódulo hipercaptante: a cirurgia não é necessária, a princípio.

Porém com níveis normais de TSH recomenda-se a excisão cirúrgica do nódulo devido ao risco significativo de malignidade⁵.

Alguns protocolos sugerem a realização das provas de função da glândula tiróide e da cintilografia antes da PAAF³. Tal procedimento poderia evitar a necessidade de cirurgia e talvez da própria PAAF nos nódulos considerados “quentes” ou hipercaptantes. No entanto, a quase totalidade da literatura atual considera que, neste tipo de abordagem, apenas os testes de função (dosagens de TSH e de tiroxina livre séricos) devem ser rotineiramente realizados nesta triagem inicial, restando à cintilografia um papel auxiliar, restrito àqueles casos em que são encontrados níveis baixos de TSH e/ou elevados de tiroxina (T₄)¹².

Com protocolos desse tipo acredita-se que seja possível evitar cerca de 20% de cirurgias desnecessárias, número que corresponde à prevalência de nódulos que são hipercaptantes³.

A fim de se obter uma precisão diagnóstica ainda maior nestes casos têm sido pesquisados nos últimos anos vários marcadores moleculares ou químicos do câncer da tiróide. A atividade aumentada da telomerase parece desempenhar um papel importante na patogênese dessa neoplasia e pode ser encontrada em amostras de PAAF obtidas de tumores malignos¹³. No entanto, seu papel como marcador tumoral auxiliar ao diagnóstico permanece incerto¹⁴. De forma semelhante, as enzimas dipeptidil-aminopeptidase IV e tiroperoxidase vêm sendo estudadas como marcadores imunohistoquímicos de câncer tireoidiano^{15, 16}.

O papel da ultra-sonografia (USG) da tiróide como auxiliar ao diagnóstico também vem sendo considerado e tem potencialmente grande importância, uma vez que é uma técnica de execução simples, rápida e normalmente disponível, mesmo em centros de porte médio¹⁷. Porém, há grande controvérsia sobre sua efetividade. Por acreditar que a USG não acrescenta ao diagnóstico informação suficiente para justificar os custos de seu emprego, muitos protocolos não a incluem como exame rotineiro⁵⁻⁷.

Considera-se que a USG possui alta sensibilidade no exame do parênquima tireoidiano, permitindo a identificação de nódulos não palpáveis tão pequenos como dois a três milímetros de diâmetro¹⁸. O que a princípio parece representar uma vantagem do método acaba criando um problema clínico: estes pequenos nódulos não palpáveis, denominados “incidentalomas”, podem ser observados em 30% a 50% dos adultos assintomáticos submetidos à USG^{19,20} e a ampla maioria destes nódulos parece ser fadada a uma evolução benigna²¹. Nestes casos distinguir dentre esse grande número de incidentalomas aqueles poucos que podem ser suspeitos de comportamento maligno e merecedores de acompanhamento se torna uma decisão difícil, com alto risco de iatrogenia, devido à baixa especificidade desta técnica de exame em identificar os tumores malignos^{3,21}.

Estudos de acompanhamento de indivíduos que receberam irradiação de cabeça e pescoço, por exemplo, demonstram a maior sensibilidade da USG no rastreamento do câncer da tireóide que a palpação convencional^{22,23}, porém destacam a necessidade de grande cautela na interpretação dos resultados devido à observação de um grande número de nódulos que se revelam puramente benignos²⁴.

Por isso, pesquisas recentes vêm sendo desenvolvidas no sentido de refinar a interpretação ultra-sonográfica e torná-la verdadeiramente útil no diagnóstico diferencial do nódulo de tireóide. As características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade são estudadas individualmente e em conjunto a fim de verificar se existe um achado ou uma combinação deles que tenha bom desempenho como teste diagnóstico.

Solbiatti, L; Cioffi, V et al.²⁵ descreveram, em 1992, as principais características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade em um nódulo de tireóide:

- Ecotextura hipoecóica sem realce distal.

- Halo hipoecóico periférico ausente, incompleto ou irregularmente espessado.
- Margens irregulares ou mal definidas.
- Presença de microcalcificações, definidas como pontos hiperecóicos de menos de 2mm de diâmetro no interior do nódulo, que são a representação ecográfica dos corpos psamomatosos calcificados típicos do carcinoma papilífero, também presentes com menos frequência no carcinoma medular.
- Nódulo solitário em tiróide que tem o restante do parênquima com aspecto normal.
- Sinais de fluxo arterial intratumoral, ao ultra-som colorido com doppler, com velocidade de pico sistólico geralmente inferior a 40 cm/s (valores maiores são achados em nódulos hiperfuncionantes, na maioria benignos).
- Invasão de estruturas anatômicas em torno da tiróide (este um sinal patognomônico de malignidade, mas raro, presente geralmente apenas em neoplasias agressivas, como o carcinoma anaplásico).
- Comprometimento de linfonodos cervicais (também, geralmente, um sinal tardio da doença).

Ao contrário, o achado de um nódulo totalmente anecóico (cístico), com ou sem material interno flutuante, é considerado patognomônico de alteração benigna (degeneração cística ou hemorrágica dentro de um nódulo hiperplásico). Porém, é importante distinguir este achado do nódulo misto (formação cística com projeção sólida intraluminal) que pode conter doença maligna, em geral o carcinoma papilífero. Ecotextura hiperecogênica ou hipoecogência com realce distal também são associadas à benignidade, sendo a última característica correspondente ao nódulo hiperplásico preenchido de substância colóide.

A presença de um fino e regular halo hipoecóico delimitando o nódulo é sugestiva de alteração benigna, assim como o achado de calcificações grosseiras periféricas, envolvendo o nódulo à semelhança de “casca de ovo” (diferente, portanto, das microcalcificações descritas anteriormente).

Um nódulo que aparece como resultado de alterações difusas da tiróide, como em qualquer doença de natureza multinodular, tem menor associação com malignidade que os nódulos solitários.

E, por fim, é sugestiva de benignidade a ausência de fluxo arterial intranodular ao ultra-som com doppler.

Estas características sugestivas de malignidade ou benignidade, reafirmadas em revisão recente²⁶, foram objeto de estudo nos últimos anos em tentativas de estabelecer métodos para a utilização da USG como auxiliar à citopatologia na abordagem a nódulos de tiróide^{17, 18, 27, 28}. A determinação dos valores preditivos para o diagnóstico de câncer destes achados ultrasonográficos, nas várias situações em que um nódulo de tiróide surge como um problema clínico, pode tornar mais precisa e segura a conduta médica que leva em conta o padrão ultra-sonográfico do nódulo abordado.

2. OBJETIVO

Determinar os valores de sensibilidade e especificidade das características evidenciadas pela ultra-sonografia convencional consideradas sugestivas de malignidade em nódulos de tiróide. Calcular os valores preditivos de cada uma destas características para o diagnóstico de câncer nas diferentes populações de portadores de nódulos de tiróide, e identificar as situações nas quais a ultra-sonografia pode ser útil como auxiliar no diagnóstico diferencial destas lesões.

3. MÉTODO

Casuística: Oitocentos e noventa e oito pacientes adultos, de ambos os sexos e sem distinção de cor, portadores de nódulos de tiróide palpáveis.

Ambiente: Todos os pacientes foram atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) entre os anos de 1991 e 2000.

Procedimentos: Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e transversal, baseado nas informações registradas nos arquivos do Serviço de Endocrinologia e do Serviço de Anatomia Patológica do HU-UFSC.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a estudo ultrasonográfico e citopatológico dos nódulos de tiróide. Destes, 193 foram levados a procedimento cirúrgico para excisão do nódulo, e receberam o diagnóstico anatomopatológico pós-operatório.

Os critérios para a indicação de procedimento cirúrgico foram vários e incluíram: citopatologia “maligna”, “suspeita” ou “insatisfatória”; nódulo de crescimento rápido ao exame físico ou à ultra-sonografia; dados clínicos sugestivos de malignidade; complicações funcionais decorrentes do crescimento do nódulo; preocupação estética ou opção do paciente pelo tratamento cirúrgico.

Os dados referentes à ultra-sonografia e os resultados de citopatologia e anatomopatologia de cada caso incluído no estudo foram coletados mediante protocolo elaborado especificamente para este fim (Apêndice I). Na presença de mais de um nódulo por paciente, foi considerado para o estudo o nódulo maligno (se presente) ou o nódulo dominante entre os benignos.

O estudo citopatológico foi realizado no Serviço de Anatomia Patológica do HU-UFSC, sempre pelo mesmo profissional (HSC), utilizando o material obtido através de punção aspirativa com agulha fina guiada pela palpação, efetuada, também em todos os casos, pelo mesmo profissional (MHBSC). As amostras colhidas por punção foram preparadas, em cada caso, de três diferentes maneiras: parte da amostra foi deixada secar em ar ambiente, na forma de esfregaços em lâminas de vidro, e posteriormente corada através da técnica de Giemsa. Outra parte, também em esfregaços, foi fixada em álcool 95° e corada pela técnica de Papanicolaou. Por fim, blocos celulares contidos no canhão da agulha foram preparados em lâminas coradas com hematoxilina-eosina.

Quatro categorias diagnósticas foram empregadas para o estudo citopatológico, conforme Kini, SR²⁹; Willems, JS e Lowhagen, T³⁰:

- Insatisfatória: foi considerada amostra insatisfatória aquela que não preencheu o seguinte critério: apresentar seis ou mais grupamentos de células foliculares, cada um com no mínimo dez células bem definidas, em pelo menos dois esfregaços.
- Benigna: incluiu os diagnósticos de bócio nodular (bócio nodular colóide, bócio nodular com cistificação ou nódulo adenomatoso colóide), cisto de tiróide, tiroidite aguda, tiroidite subaguda e tiroidite linfocítica.
- Suspeita: incluiu os laudos de lesão folicular e lesão de células de Hürthle. Também foram incluídos os casos com atipias celulares significativas, mas sem características determinantes de uma malignidade específica.
- Maligna: compreendeu os diagnósticos de carcinoma papilífero, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, linfoma e metástases.

No mesmo serviço também foram realizados os estudos anatomopatológicos do material obtido por intervenção cirúrgica, fixado em formalina a 10% e posteriormente incluído em parafina de onde foram obtidos

cortes finos que, corados com hematoxilina-eosina, foram submetidos ao exame microscópico, mas não necessariamente pelo mesmo patologista. Foram consideradas duas categorias diagnósticas, maligna ou benigna, baseando-se na segunda edição da classificação histopatológica da Organização Mundial da Saúde para os tumores de tiróide, apresentada em 1988³¹.

Os estudos ultra-sonográficos observados foram realizados em diversas clínicas e hospitais do estado que oferecem esse serviço à população, portanto não havendo controle direto sobre a técnica e os equipamentos empregados para o exame. Foram considerados como elementos sugestivos de malignidade a presença assinalada nos laudos das seguintes características, baseando-se em Solbiatti, L; Cioffi V et al²⁵: nódulo sólido ou misto; nódulo único em glândula de parênquima normal; presença de microcalcificações centrais; hipocogenicidade sem realce distal; margens irregulares ou mal definidas; e ausência de halo delimitando o nódulo ou halo incompleto. O padrão vascular ao ultra-som colorido com doppler não foi incluído neste estudo devido à introdução relativamente recente desta técnica em nosso meio e o pequeno número de dados disponíveis. A invasão de estruturas adjacentes e o comprometimento de linfonodos cervicais também não foram incluídos por serem já considerados pela literatura sinais fortemente associados à malignidade da doença, porém de aparecimento tardio em sua evolução e, portanto, mais raros.

Baseando-se nos 193 casos de nódulos de tiróide submetidos a procedimento cirúrgico, as características ultra-sonográficas foram estudadas individualmente como testes diagnósticos (denominados, respectivamente: “**nódulo sólido**”; “**nódulo único**”; “**microcalcificações**”; “**hipocogenicidade**”; “**margens irregulares**” e “**halo ausente**”). Foi considerado teste “positivo” a

presença da característica descrita no laudo de ultra-sonografia e teste “negativo” a sua ausência. Estes resultados foram confrontados com o diagnóstico “maligno” ou “benigno” ao estudo anatomopatológico pós-operatório, que representou o padrão-ouro no diagnóstico do câncer da glândula tiróide.

A relação de cada característica ultra-sonográfica com o resultado da anatomopatologia foi testada através do teste não paramétrico do χ^2 (ou do teste exato de Fisher, quando indicado), sendo consideradas significativas as relações que obtiveram p inferior a 0,05. Foi empregado, nesta análise, o programa Epi-Info© 6.04b, fornecido pelo Centro de Controle de Doenças (CDC, Atlanta, EUA) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS, Genebra, Suíça).

Cada característica ultra-sonográfica considerada como teste diagnóstico para a neoplasia maligna da tiróide teve sua sensibilidade e sua especificidade determinadas. Sensibilidade é definida como a proporção do número de resultados verdadeiros-positivos ao teste sobre o total de casos portadores da doença ao padrão-ouro, e indica a capacidade do teste em identificar os indivíduos doentes. Especificidade é definida como a proporção de resultados verdadeiros-negativos ao teste sobre o total de casos não portadores da doença ao padrão-ouro e indica a capacidade do teste em identificar os indivíduos sadios (Apêndice IIa)³².

Devido ao fato de ser a amostra desta etapa constituída por pacientes submetidos à intervenção cirúrgica (193 casos) e, portanto, com uma prevalência de tumores malignos mais alta que a população portadora de nódulos tiroidianos em geral, calculou-se a prevalência do câncer diagnosticado na população total portadora de nódulos palpáveis incluída na pesquisa (898 casos). Prevalência de uma determinada condição é definida como a proporção do número de indivíduos portadores desta condição sobre o total da população considerada, à

qual devem pertencer os indivíduos portadores, num determinado período de tempo (Apêndice IIb)³². Supondo ser a prevalência do câncer da tiróide igual a 5% na população portadora de nódulos palpáveis¹, o tamanho da amostra necessário para se determinar este valor com um intervalo de confiança de 95% (Apêndice IIc)³² limitado a uma faixa de $\pm 1,5\%$ foi estimado em 811 pacientes.

Como a literatura descreve maior prevalência de câncer em pacientes masculinos portadores de nódulos de tiróide³, optou-se por calcular a prevalência do câncer separada por gênero (masculino ou feminino) na população em estudo.

A partir destas prevalências e dos valores de sensibilidade e especificidade previamente calculados, foram determinados os valores preditivos positivos e negativos para malignidade de cada característica ultrasonográfica nas populações masculina e feminina portadoras de nódulos tiroidianos palpáveis.

Considerou-se também que, com a realização do estudo citopatológico do material aspirado do nódulo, distribuiu-se a população inicial em quatro grupos com prevalências diferentes de doença maligna, conforme o resultado da citopatologia: maligno, benigno, suspeito ou insatisfatório. Por isso, foram calculadas ainda as prevalências do câncer de tiróide em cada grupo de resultado citopatológico baseando-se nos resultados da anatomopatologia pós-operatória, também distribuídos por gênero masculino ou feminino, totalizando oito grupos. Embora nem todos os casos benignos à citopatologia tenham sido submetidos à excisão cirúrgica, admitiu-se que a prevalência da malignidade neste grupo pudesse ser estimada com razoável precisão, uma vez que seu valor deve ser baixo e os casos com dados sugestivos de malignidade, apesar de citopatologicamente benignos, foram encaminhados ao procedimento cirúrgico.

Então, com base nestas prevalências e nos dados de sensibilidade e especificidade previamente calculados, foram determinados os valores preditivos positivos e negativos de cada característica ultra-sonográfica para o câncer de tiróide, em cada um dos grupos de resultado citopatológico.

O valor preditivo positivo de um teste diagnóstico é definido como a probabilidade de que um indivíduo cujo teste tem resultado positivo realmente seja portador da doença. Ao contrário, o valor preditivo negativo é definido como a probabilidade de que um indivíduo com teste negativo realmente esteja livre da doença. Estes valores dependem não só da sensibilidade e especificidade do teste, mas da prevalência da doença na população considerada (Apêndice II d)³².

Este trabalho foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina na forma de projeto de pesquisa, obtendo parecer favorável à sua execução em novembro de 2000 (Apêndice III).

4. RESULTADOS

A população portadora de nódulos de tiróide palpáveis incluída no estudo foi constituída por 898 casos, com idade média de $46,3 \pm 14,1$ anos (média \pm desvio padrão), sendo 818 mulheres (91,1%) e 80 homens (8,9%).

Foram submetidos a procedimento cirúrgico para excisão do nódulo 193 casos, com idade média de $41,9 \pm 12,5$ anos, sendo 173 mulheres (89,6%) e 20 homens (10,4%).

Portanto, do total de 898 casos de nódulos de tiróide palpáveis, 193 (21,5%) acabaram sendo conduzidos à cirurgia.

Dentre os 193 casos operados, 51 (26,4%) revelaram-se malignos à anatomopatologia. Destes 51 nódulos malignos, 39 (76,5%) ocorreram em mulheres e 12 (23,5%) em homens.

Observou-se então na população feminina portadora de nódulos palpáveis (818 casos) uma prevalência da neoplasia maligna de tiróide diagnosticada de 4,8%, com intervalo de confiança de 95% (IC) igual a $\pm 1,5\%$. Na população masculina (80 casos) este valor foi de 15,0% (IC = $\pm 7,8\%$). Considerando-se a população geral (898 casos), a prevalência do câncer foi de 5,7% (IC = $\pm 1,5\%$).

As distribuições de freqüências dos casos malignos e benignos ao estudo anatomopatológico pós-operatório conforme a presença (indicada pelo símbolo “+”) ou ausência (indicada pelo símbolo “-”) de cada característica ultrasonográfica, considerados respectivamente como testes diagnósticos “positivos” e “negativos”, na ultra-sonografia pré-operatória, são apresentadas nas tabelas I a VI.

Tabela I. Distribuição de freqüências dos casos malignos e benignos à anatomopatologia em relação ao teste “margens irregulares”.

	Maligno	Benigno	Total
Margens irregulares (+)	15 (29,4%)	5 (3,5%)	20 (10,4%)
Margens irregulares (-)	36 (70,6%)	137 (96,5%)	173 (89,6%)
Total	51 (100,0%)	142 (100,0%)	193 (100,0%)

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Teste do χ^2 : $p=0,0000002$

Tabela II. Distribuição de freqüências dos casos malignos e benignos à anatomopatologia em relação ao teste “nódulo sólido”.

	Maligno	Benigno	Total
Sólido (+)	49 (96,1%)	86 (60,6%)	135 (69,9%)
Sólido (-)	2 (3,9%)	56 (39,4%)	58 (30,1%)
Total	51 (100,0%)	142 (100,0%)	193 (100,0%)

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Teste do χ^2 : $p=0,0000021$

Tabela III. Distribuição de freqüências dos casos malignos e benignos à anatomopatologia em relação ao teste “microcalcificações”.

	Maligno	Benigno	Total
Microcalcificações (+)	13 (25,5%)	11 (7,7%)	24 (12,4%)
Microcalcificações (-)	38 (74,5%)	131 (92,3%)	169 (87,6%)
Total	51 (100,0%)	142 (100,0%)	193 (100,0%)

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Teste do χ^2 : $p=0,0009883$

Tabela IV. Distribuição de freqüências dos casos malignos e benignos à anatomopatologia em relação ao teste “halo ausente”.

	Maligno	Benigno	Total
Halo ausente (+)	7 (13,7%)	6 (7,7%)	13 (6,7%)
Halo ausente (-)	44 (86,3%)	136 (92,3%)	180 (93,3%)
Total	51 (100,0%)	142 (100,0%)	193 (100,0%)

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Teste Exato de Fisher : $p=0,0278567$

Tabela V. Distribuição de freqüências dos casos malignos e benignos à anatomopatologia em relação ao teste “nódulo único”.

	Maligno	Benigno	Total
Nódulo único (+)	33 (64,7%)	69 (48,6%)	102 (52,8%)
Nódulo único (-)	18 (35,3%)	73 (51,4%)	91 (47,2%)
Total	51 (100,0%)	142 (100,0%)	193 (100,0%)

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Teste do χ^2 : $p=0,0479939$

Tabela VI. Distribuição de freqüências dos casos malignos e benignos à anatomopatologia em relação ao teste “hipoecogenicidade”.

	Maligno	Benigno	Total
Hipoecogenicidade (+)	13 (25,5%)	25 (17,6%)	38 (19,7%)
Hipoecogenicidade (-)	38 (74,5%)	117 (82,4%)	155 (80,3%)
Total	51 (100,0%)	142 (100,0%)	193 (100,0%)

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Teste do χ^2 : $p=0,2245245$

Com base nos resultados mostrados nas tabelas I a VI foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade para cada característica ultrasonográfica, apresentados na figura 1, em valores percentuais.

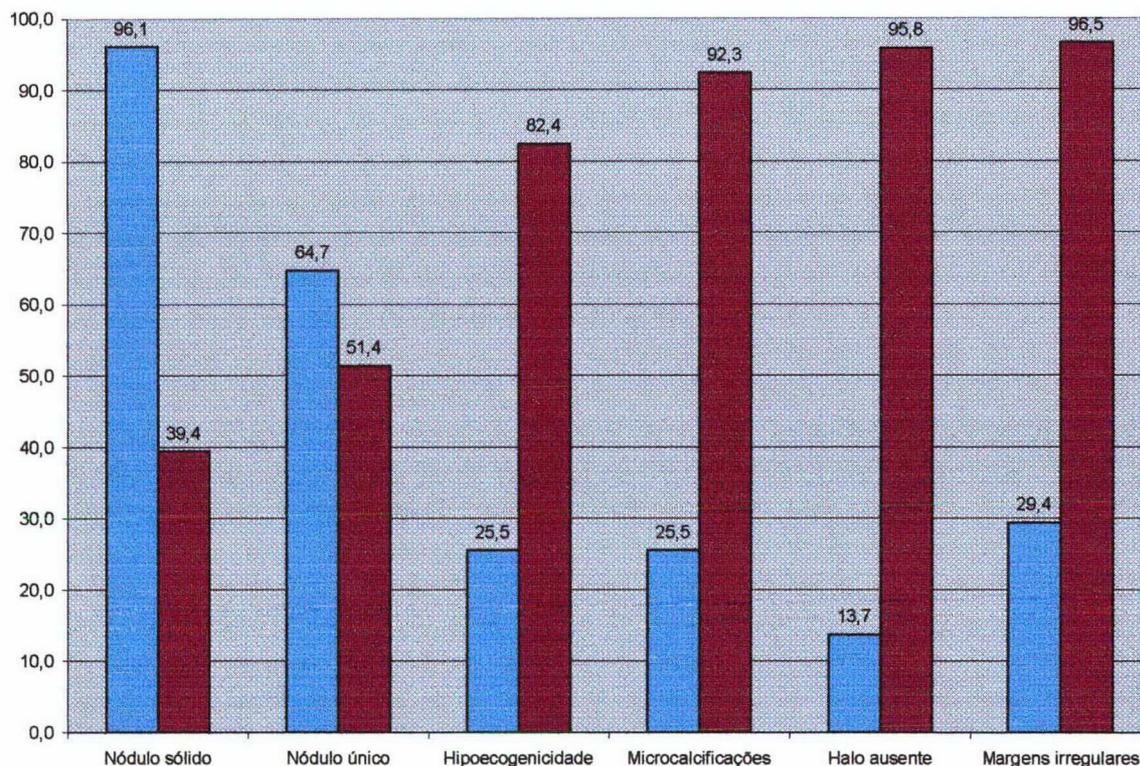


Figura 1. Sensibilidade (■) e especificidade (■) das características ultra-sonográficas consideradas como testes diagnósticos para o câncer de tireóide, em valores percentuais. HU-UFSC, 1991-2000.

Considerando as prevalências do câncer de tireóide calculadas anteriormente para as populações masculina e feminina portadoras de nódulos de tireóide palpáveis (15,0% e 4,8%, respectivamente), foram calculados os valores preditivos positivos de cada característica ultrasonográfica separados por gênero da população. Os resultados são mostrados na tabela VII. Foram calculados também os valores preditivos negativos, mostrados na tabela VIII.

Tabela VII. Valores preditivos positivos para malignidade das características ultra-sonográficas, em porcentagem, nos gêneros masculino e feminino da população portadora de nódulo de tiróide palpável.

	Masculino	Feminino
Nódulo sólido	21,9	7,4
Nódulo único	19,0	6,3
Hipoecogenicidade	20,4	6,8
Microcalcificações	36,7	14,2
Halo ausente	36,4	14,1
Margens irregulares	59,6	29,6

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Tabela VIII. Valores preditivos negativos para malignidade das características ultra-sonográficas, em porcentagem, nos gêneros masculino e feminino da população portadora de nódulo de tiróide palpável.

	Masculino	Feminino
Nódulo sólido	98,3	99,5
Nódulo único	89,2	96,6
Hipoecogenicidade	86,2	95,6
Microcalcificações	87,5	96,1
Halo ausente	86,3	95,6
Margens irregulares	88,6	96,4

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Com relação aos estudos citopatológicos na população considerada, é apresentada na tabela IX a distribuição de freqüências dos resultados da citopatologia confrontados com o estudo anatomopatológico pós-operatório, o que permite determinar a prevalência do câncer da tiróide em cada grupo de resultado citopatológico (maligno, benigno, suspeito e insatisfatório). Todos os nódulos de tiróide com citopatologia maligna, suspeita ou insatisfatória incluídos neste estudo foram levados à excisão cirúrgica; dentre os 809 nódulos com citopatologia benigna, 104 (12,9%) foram à excisão cirúrgica, sendo quatro dos 64 casos em homens (6,3%) e 100 dos 745 casos em mulheres (13,4%). Estes dados são apresentados na tabela IX, também distribuídos conforme o gênero masculino ou feminino da população.

Tabela IX. Distribuição de freqüências dos resultados de citopatologia conforme o gênero da população portadora de nódulo de tiróide palpável, relacionada com os achados de malignidade à anatomopatologia e prevalência do câncer de tiróide em cada grupo de resultado citopatológico.

Citopatologia	Distribuição de freqüências		Malignidade à anatomopatologia		Prevalência do câncer (%)	
	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.
Maligna	8	34	8	33	100,0	97,1
Suspeita	6	38	3	4	50,0	10,5
Insatisfatória	2	1	0	0	0,0	0,0
Benigna	4	100	0	2	0,0	2,0

Masc. = masculino; Fem. = feminino. Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

As prevalências do câncer da tiróide nos grupos com citopatologia maligna, insatisfatória e benigna tiveram resultados demasiadamente próximos dos extremos (zero e 100%). No grupo com citopatologia suspeita, as prevalências do câncer tiveram seus intervalos de confiança de 95% (IC) assim determinados: entre os homens, prevalência de 50,0% com IC de $\pm 40,0\%$; para as mulheres, 10,5% (IC = $\pm 9,8\%$).

Com base nos valores de sensibilidade e especificidade calculados para cada característica ultra-sonográfica, apresentados na figura 1, e as prevalências de neoplasia maligna encontradas para cada diagnóstico citopatológico, apresentadas na tabela IX, foram determinados os valores preditivos de cada característica ultra-sonográfica em cada grupo de resultado citopatológico. Os valores preditivos positivos são apresentados na tabela X, para a população masculina, e na tabela XI, para a população feminina. Nas tabelas XII e XIII são apresentados os valores preditivos negativos para as populações masculina e feminina portadores de nódulo palpável da tiróide, respectivamente.

Tabela X. Valores preditivos positivos para malignidade, em porcentagem, das características ultra-sonográficas consideradas como testes diagnósticos, de acordo com o resultado da citopatologia na população masculina portadora de nódulo de tiróide palpável.

	Citopatologia			
	Maligna	Suspeita	Insatisfatória	Benigna
Nódulo sólido	100,0	61,3	0,0	0,0
Nódulo único	100,0	57,1	0,0	0,0
Hipoecogenicidade	100,0	59,1	0,0	0,0
Microcalcificações	100,0	76,7	0,0	0,0
Halo ausente	100,0	76,5	0,0	0,0
Margens irregulares	100,0	89,3	0,0	0,0

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Tabela XI. Valores preditivos positivos para malignidade, em porcentagem, das características ultra-sonográficas consideradas como testes diagnósticos, de acordo com o resultado da citopatologia na população feminina portadora de nódulo de tiróide palpável.

	Citopatologia			
	Maligna	Suspeita	Insatisfatória	Benigna
Nódulo sólido	98,1	15,8	0,0	3,1
Nódulo único	97,8	13,5	0,0	2,6
Hipoecogenicidade	97,9	14,6	0,0	2,9
Microcalcificações	99,1	27,9	0,0	6,3
Halo ausente	99,1	27,6	0,0	6,2
Margens irregulares	99,6	49,6	0,0	14,6

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Tabela XII. Valores preditivos negativos para malignidade, em porcentagem, das características ultra-sonográficas consideradas como testes diagnósticos, de acordo com o resultado da citopatologia na população masculina portadora de nódulo de tiróide palpável.

	Citopatologia			
	Maligna	Suspeita	Insatisfatória	Benigna
Nódulo sólido	0,0	91,0	100,0	100,0
Nódulo único	0,0	59,3	100,0	100,0
Hipoecogenicidade	0,0	52,5	100,0	100,0
Microcalcificações	0,0	55,3	100,0	100,0
Halo ausente	0,0	52,6	100,0	100,0
Margens irregulares	0,0	57,7	100,0	100,0

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

Tabela XIII. Valores preditivos negativos para malignidade, em porcentagem, das características ultra-sonográficas consideradas como testes diagnósticos, de acordo com o resultado da citopatologia na população feminina portadora de nódulo de tiróide palpável.

	Citopatologia			
	Maligna	Suspeita	Insatisfatória	Benigna
Nódulo sólido	23,4	98,8	100,0	99,8
Nódulo único	4,2	92,5	100,0	98,6
Hipoecogenicidade	3,2	90,4	100,0	98,2
Microcalcificações	3,6	91,3	100,0	98,4
Halo ausente	3,3	90,4	100,0	98,2
Margens irregulares	4,0	92,1	100,0	98,5

Fonte: HU-UFSC, 1991-2000

5. DISCUSSÃO

O desempenho das características ultra-sonográficas (características USG) como testes diagnósticos para o câncer em um nódulo de tiróide (NT) vem sendo investigado em alguns estudos recentes. Solbiatti, L; Cioffi, V; Ballarati, E et al.²⁵ determinaram especificidade de 95,2% ao achado de microcalcificações em um NT²⁵. Também para Takashima, S; Fukuda, H; Nomura, N et al.³³, a característica USG “microcalcificações” é a de maior especificidade (93,0%), porém com baixa sensibilidade (36,0%). Rago, T; Vitti, P; Chiovato L et al.²⁷ estimaram, em 1998, os seguintes valores de sensibilidade (S) e especificidade (E) para três características USG: halo ausente (S=66,6% e E=77,0%); microcalcificações (S=54,0% e E=75,6%) e hipoecogenicidade (S=66,6% e E=48,6%). Neste mesmo estudo, a combinação de microcalcificações com halo ausente obteve 93,2% de especificidade. E o achado de estrutura totalmente anecóica à ultra-sonografia é considerado patognomônico de doença benigna^{25,26}, o que está associado à alta sensibilidade da característica USG “nódulo sólido” (quando esta compreende tanto os nódulos puramente sólidos como os císticos com componente sólido).

Os resultados de sensibilidade e especificidade mostrados na figura 1, portanto, provavelmente constituíram aproximações mais ou menos precisas dos valores reais, pois acompanham as tendências referidas pela literatura atual. A característica USG “nódulo sólido” foi bem mais sensível que específica. Ao contrário, “microcalcificações”, “halo ausente” e “margens irregulares” foram altamente específicas de NT's malignos, porém pouco sensíveis.

Para a característica USG “hipoecogenicidade” não foi alcançada significância estatística neste estudo, enquanto que a característica USG “nódulo

único” obteve sensibilidade e especificidade próximos a 50% e, portanto, pouco úteis ao diagnóstico.

Pode-se afirmar então que este estudo reconheceu uma característica USG sensível (nódulo sólido) e três específicas (microcalcificações, halo ausente e margens irregulares), não havendo uma característica USG isolada que tivesse bom desempenho como teste diagnóstico para o câncer em NT's.

Outras informações devem ser adicionadas à USG ou suas características devem ser trabalhadas em conjunto para que ela sirva ao diagnóstico diferencial, portanto. Tomimori, EK; Camargo, RY e Medeiros-Neto, G¹⁸, por exemplo, desenvolveram um sistema quantitativo para avaliação de nódulos de tiróide aplicando escores aos padrões ecográficos variando de um a quatro pontos conforme o grau de suspeita de malignidade. Uma área arredondada anecóica sugere um cisto benigno e recebe um ponto como escore, por exemplo. Já no outro extremo os NT's sólidos, hipoecóicos, com bordas irregulares e microcalcificações são altamente sugestivos de malignidade, recebendo quatro pontos. À citopatologia são atribuídos escores de até seis pontos e somando-se os dois escores é obtido um índice cujo valor é associado à suspeita diagnóstica de malignidade do NT. Os resultados iniciais mostraram elevada acurácia diagnóstica com esta abordagem¹⁸.

Mas outras informações podem também ser adicionadas ao raciocínio a fim de contribuir para um diagnóstico mais preciso: quaisquer dados de história, exame físico ou de exames complementares possuem um certo valor na determinação do risco de malignidade em um NT. Neste estudo foi considerado o gênero masculino ou feminino do portador do nódulo, pois há reconhecidamente marcada diferença de prevalência do câncer entre estes dois grupos. Classicamente se descreve que há três mulheres para cada homem com câncer de tiróide, uma vez que os NT's são muito mais comuns em mulheres; porém, os homens com NT têm câncer com uma prevalência maior que as

mulheres com nódulo (o NT é, então, mais raro nos homens; porém, quando surge em um homem, o risco de malignidade é maior que em mulheres)³⁴.

Foram encontradas dados coerentes neste estudo: dos 51 casos malignos, 76,5% ocorreram em mulheres e 23,5% em homens (3,3 mulheres para cada homem com câncer de tiróide), mas a prevalência do câncer nos 80 homens com NT's foi de 15,0% contra 4,8% nos 818 casos femininos (3,1 vezes maior).

Portanto, o sexo do paciente serve como importante divisor da população portadora de nódulos de tiróide quanto ao risco de malignidade, mais que qualquer outro dado de história ou exame físico. Estes não foram incluídos neste estudo por serem raros em nosso meio (história de irradiação em cabeça e pescoço), excessivamente tardios na evolução da doença (e, por isso, também mais raros, como os sintomas da invasão de estruturas vizinhas pelo câncer) ou muito dependentes da percepção subjetiva do examinador e, por isso, de resultados pouco reproduzíveis (como as características de consistência do nódulo à palpação).

Fica então a idéia de que um NT palpado em homem tem três vezes mais risco de ser maligno que um NT palpado em mulher. Se no nódulo palpado em homem são encontradas características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade, este risco aumenta ainda mais, e será tanto maior quanto mais específicas para malignidade forem as características encontradas. Este é o significado da tabela VII, que mostrou o valor preditivo positivo de 59,6% para o achado de margens irregulares num nódulo tiroidiano em homem. Isto quer dizer que um NT de margens irregulares em homem teve 59,6% de chance de ser maligno, de acordo com os resultados deste estudo. Já em mulheres, devido à menor prevalência relativa de doença maligna, este nódulo teve 29,6% de chance de ser maligno.

Na tabela VIII, onde foram mostrados os valores preditivos negativos, é mais interessante observar as características USG de maior sensibilidade. Se um

NT palpável não é sólido ou misto à USG, a chance de não ser um NT maligno foi de 99,5% em mulheres, neste estudo (um pouco menor nos homens, 98,3%, devido à sua maior prevalência relativa de malignidade). Este alto valor preditivo negativo ocorre porque dificilmente um nódulo que se apresenta totalmente cístico à USG contém malignidade.

Os dados apresentados nas tabelas VII e VIII referiram-se, portanto, a NT's dos quais, para todos os efeitos, não são conhecidos os resultados de citopatologia. Tais dados podem ter aplicabilidade prática, então, para auxiliar a decidir quais nódulos puncionar num bócio multinodular. Pode-se sugerir que deve ser dada preferência aos nódulos com maior grau de suspeita de malignidade à ultra-sonografia, mas lembrando que se recomenda a punção de todos os nódulos com mais de um centímetro de diâmetro^{1,3}.

A questão do tamanho do nódulo remete ao dilema dos incidentalomas de tiróide. A sensibilidade da USG em detectar pequenos NT's não palpáveis, que aparecem em 30% a 50% dos adultos assintomáticos^{19,20} criou um problema clínico que foi resolvido considerando tais NT's benignos na primeira avaliação, passando a tornar-se suspeitos se crescem, alterando suas características, em particular se ultrapassam um centímetro de diâmetro²¹.

Os resultados deste estudo foram obtidos a partir de NT's palpáveis. Se puderem ser estendidos também aos NT's não palpáveis, pode-se concluir que seria possível identificar mais precocemente dentre os incidentalomas aqueles raros NT's que, apresentando características USG específicas de malignidade, seriam merecedores de punção aspirativa mesmo antes que se espere pelo seu crescimento.

Como regra geral em epidemiologia clínica, considera-se que a probabilidade de existir uma doença qualquer após um teste diagnóstico positivo pode ser trabalhada, na prática, em três zonas: se acima de 75% de valor preditivo positivo, o diagnóstico é tão provável que o tratamento pode ser

instituído; se abaixo de 25%, tão improvável que investigação adicional não é necessária, ao menos de imediato; e quando entre 25% e 75%, investigação adicional é recomendada, pois a probabilidade de doença é dúbia³⁵. Neste caso, verifica-se na tabela VII que um NT palpável em homem, neste estudo, teve chances maiores que 25% de ser maligno quando esteve presente qualquer uma das três características USG específicas (microcalcificações, halo ausente e margens irregulares). Já em mulheres, apenas quando a característica USG “margens irregulares” esteve presente. Logo, se os resultados deste estudo puderem ser estendidos também aos NT’s não palpáveis, estas seriam as situações em que estaria indicada investigação adicional num incidentaloma. Não foram analisadas, neste estudo, as combinações de características USG, que poderiam representar outras situações semelhantes.

Não se pretende aqui sugerir o emprego da USG como meio de rastreamento para o câncer da tiróide. Vários estudos avaliando o impacto econômico do uso em grande escala da USG em nódulos de tiróide afirmaram que seus benefícios como método de diagnóstico não justificam seus custos, tendo em vista a grande acurácia da citopatologia por punção aspirativa com agulha fina (PAAF), a um custo menor⁵⁻⁸. Foi recentemente descrito que, após a introdução da citologia por PAAF, o custo total para o sistema de saúde na remoção de um carcinoma de tiróide caiu de US\$ 64.000,00 para US\$ 25.000,00 (valores norte-americanos do ano 2000), uma vez que o número de cirurgias desnecessárias foi muito reduzido e a prevalência do câncer nos pacientes operados subiu de 16% para 43%³⁶. Estas informações não podem ser desprezadas no planejamento de um protocolo de abordagem à doença nodular da tiróide. Além do que, como pode ser observado nos resultados apresentados na tabela VII, mesmo a característica USG mais específica (margens irregulares), quando encontrada num NT em mulher, obteve valor preditivo positivo de 29,6%. Isto significa que 70,4% dos NT’s com margens irregulares

em mulheres ainda são benignos, devido à grande prevalência de doença benigna neste grupo. Portanto, se usado como meio de rastreamento para o câncer da tiróide, a USG produziria um grande número de investigações desnecessárias, dispendiosas e talvez iatrogênicas, sem que isto represente potencialmente redução importante na morbimortalidade por esta doença²¹. Alguns estudos recomendam o uso da USG com esta finalidade nas populações submetidas a alguma forma de irradiação de cabeça e pescoço, e mesmo assim com cautela^{22,24}, mas não fora deste grupo.

Porém, se o uso indiscriminado da USG de tiróide não é preconizado, tampouco o é seu abandono como método propedêutico. Um estudo recente relatou que dentre 173 pacientes encaminhados a um centro de referência para PAAF de nódulos palpados em exame físico, 109 (63%) tiveram a proposta de abordagem modificada após a realização de USG de tiróide. Novos nódulos merecedores de PAAF, que haviam passado despercebidos pela palpação, foram descobertos pela USG em 66 casos (38%). Por outro lado, 43 pacientes (25%) não tiveram nenhum nódulo importante identificado pela USG³⁷.

Portanto, é questionável se o planejamento de um estudo citopatológico para um caso de doença nodular da tiróide pode ser feito, com segurança, baseando-se apenas na palpação da glândula. Vários autores atestam a importância da ultra-sonografia para o reconhecimento da morfologia da tiróide afetada pela doença nodular^{3,25,26,38}, e pode-se supor que ela continuará sendo usada por muitos profissionais como auxiliar ao exame físico da tiróide, especialmente nos casos de palpação duvidosa, como os bócios multinodulares.

Além disso, a USG vem sendo empregada para guiar a agulha durante o próprio processo de PAAF. Com isso, é aumentada a precisão diagnóstica do método³⁹.

Portanto, mesmo que não sejam deliberadamente procurados, os incidentalomas continuarão a ser encontrados e é possível que, a partir dos

resultados deste trabalho, o ultra-sonografista e o clínico tenham mais informações para decidir, com segurança, se há ou não necessidade de investigar com PAAF um NT encontrado incidentalmente.

É necessário, também, discutir a situação em que é analisado um nódulo já submetido à PAAF. Como já foi comentado, devido a sua elevada acurácia diagnóstica, o estudo citopatológico por PAAF tem valor essencial no diagnóstico dos nódulos de tiróide: em cinco séries descritas por Gharib, H e Goellner, JR⁶ foram observadas sensibilidades entre 81% e 91% e especificidades entre 90% e 99% para este método diagnóstico.

Neste estudo, considerou-se a PAAF como uma técnica capaz de distribuir a população portadora de NT's em quatro grupos distintos, de acordo com o resultado citopatológico (maligno, benigno, suspeito ou insatisfatório), nos quais há prevalências diferentes do câncer da tiróide. Cada um destes quatro grupos foi dividido em dois, conforme o gênero masculino ou feminino (lembrando que é esperada uma prevalência maior de doença maligna na população masculina).

Os resultados de prevalência do câncer de tiróide em cada um dos oito grupos assim formados (distribuídos por diagnóstico citopatológico e sexo) foram apresentados na tabela IX. Nesta tabela é preciso considerar que a prevalência do câncer no grupo com citopatologia benigna é uma estimativa menos precisa que nos demais grupos, pois apenas 12,9% dos casos citopatologicamente benignos foram operados. O valor calculado é certamente maior que a prevalência real do câncer neste grupo, pois os casos com dados sugestivos de malignidade, apesar da citopatologia benigna, tiveram indicação cirúrgica, restando um grande número de casos (87,1%) não operados (e, portanto, não possuindo laudo anatomopatológico, não incluídos no denominador ao se calcular a prevalência do câncer no grupo de citopatologia benigna, na tabela IX). Nestes casos não operados espera-se uma baixa prevalência de malignidade, que não pôde ser exatamente determinada.

Foram encontradas prevalências altas do câncer no grupo de citopatologia “maligna” (100,0% para os homens e 97,1% para as mulheres) e prevalências baixas no grupo de citopatologia “benigna” (0,0% para os homens e 2,0% para as mulheres). Nestes extremos, qualquer outro teste diagnóstico seria de pequeno valor: um NT com citopatologia “maligna” ou “benigna” será quase certamente maligno ou benigno a despeito de qualquer achado ultra-sonográfico. Isso foi representado nas tabelas X e XI, onde se vê que mesmo com o achado da mais específica característica USG sugestiva de malignidade (margens irregulares) num NT de citopatologia “benigna” em mulheres foi observado um valor preditivo positivo de apenas 14,6%, enquanto para todas as demais características USG os valores preditivos positivos neste caso foram menores que 7%. Por outro lado, as tabelas XII e XIII demonstraram que, mesmo na ausência do achado USG mais sensível para malignidade (nódulo sólido), um NT com citopatologia “maligna” em mulheres tem apenas 23,4% de chances de não ser maligno.

Tais dados sugerem que se a citopatologia define um NT como maligno ou benigno a USG pouco contribui na acurácia diagnóstica. Nestes casos, o valor da USG parece se resumir ao estudo morfológico da glândula e dos tecidos adjacentes, verificando a existência de outros NT's importantes, a extensão da doença ou o comprometimento linfonodal, por exemplo.

Neste estudo, apenas três casos tiveram citopatologia insatisfatória. Nenhum caso revelou-se maligno, mas este dado não tem significado. Por definição, citopatologia “insatisfatória” não informa nada a respeito do risco de malignidade em um nódulo. Pode-se observar, porém, que este resultado citopatológico não constituiu grande problema diagnóstico, representando apenas 0,4% do total de casos puncionados. Além disso, a literatura afirma que os resultados insatisfatórios de PAAF podem ser resolvidos, em muitos casos,

através de novas tentativas de punção³, especialmente quando guiadas pela USG³⁹, sendo tanto mais raros quanto maior é a experiência de quem punciona⁶.

O grande dilema diagnóstico da PAAF é o resultado “suspeito”, que não pode ser definido como maligno ou benigno^{3,6,10,11}. Neste estudo ele apareceu em 44 nódulos (4,9% do total de nódulos puncionados). Na tabela IX foi apresentado que 50,0% dos nódulos suspeitos à PAAF revelaram-se malignos entre os homens, mas apenas 10,5% eram malignos entre as mulheres.

Alguns estudos avaliando o impacto econômico das políticas de saúde descrevem que, em grande escala, é mais econômico e seguro encaminhar à cirurgia todos os pacientes com NT's suspeitos^{6,7,8,36} pois, devido à frequência relativamente baixa deste achado citopatológico, tal conduta não chega a aumentar exageradamente a taxa de cirurgias desnecessárias.

É preciso considerar, no entanto, que podem existir casos individuais em que o risco cirúrgico seja elevado, em virtude de outras condições clínicas, ou mesmo que a cirurgia seja inconveniente por quaisquer outras razões relativas ao paciente, em particular pela possível necessidade posterior de reposição exógena de tiroxina. Nestes casos, as características USG poderiam fornecer subsídios ao diagnóstico diferencial do nódulo suspeito, reforçando ou não a indicação cirúrgica.

A tabela X demonstrou que o achado de qualquer uma das características USG sugestivas de malignidade num nódulo suspeito em homem obteve valor preditivo positivo de, no mínimo, 57,1%, chegando a 89,3% com o achado de margens irregulares. Parece clara, portanto, a indicação de exploração cirúrgica. Em mulheres, as características USG mais específicas (microcalcificações, halo ausente e margens irregulares) implicaram riscos de malignidade também importantes (27,9%, 27,6% e 49,6%, respectivamente), apresentados na tabela XI.

Por outro lado, nas tabelas XII e XIII foi demonstrado que, na ausência de características USG sugestivas de malignidade, um nódulo totalmente cístico (sem componente sólido à USG) e que é “suspeito” à PAAF obteve 98,8% de chance de ser benigno em mulheres e um valor um pouco mais baixo, 91,0%, nos homens. Vale ressaltar aqui que este padrão ecográfico corresponde ao mesmo descrito por Tomimori, EK; Camargo, RY e Medeiros-Neto, G¹⁸ como sendo o padrão de grau 1, o de menor risco para malignidade em sua escala. Considerando estes dados, a indicação cirúrgica nestes casos não parece necessária. Sugere-se então que a ultra-sonografia pode ter um papel auxiliar à PAAF nestes casos de NT's suspeitos, falando a favor da exploração cirúrgica na presença de características USG sugestivas de malignidade e contra, em sua ausência.

Embora os valores aqui encontrados concordem, em linhas gerais, com as tendências apresentadas pela literatura atual, é preciso considerar as limitações do trabalho apresentado antes de apresentar conclusões definitivas.

Em primeiro lugar, o desenho retrospectivo do estudo, por si só, torna menos precisas as informações colhidas. Neste estudo, em particular, deve ser lembrado que a importância dada pelos ultra-sonografistas na descrição de todas as características USG sugestivas de malignidade em um NT não era tão intensa no começo da década como é hoje, dando margem à existência de um viés de aferição. Não houve controle sobre o equipamento ou a técnica empregada para a realização da ultra-sonografia, o que também comprometeu a homogeneidade dos dados considerados. Também é preciso considerar que o ponto de partida para a coleta dos dados foi o resultado da citopatologia: já que ela é o principal método no diagnóstico diferencial do NT (e portanto empregada em grande escala no serviço de Endocrinologia em que se baseou o estudo) partiu-se dos registros dos NT's puncionados e verificou-se quais deles tinham a descrição da ultra-sonografia disponível para serem incluídos no estudo. Não foi possível,

portanto, realizar um estudo simples-cego e o resultado da citopatologia era conhecido antes da coleta dos dados da ultra-sonografia. E o tamanho da amostra, adequado para se determinar a prevalência do câncer de tiróide na população geral portadora de nódulos palpáveis, não permitiu a mesma precisão ao se calcular a prevalência do câncer nos grupos de resultado citopatológico: havendo apenas seis casos de nódulos suspeitos à citopatologia em homens e 38 em mulheres, os intervalos de confiança de 95% em torno das prevalências calculadas revelaram uma faixa de variação muito ampla, comprometendo a confiabilidade dos resultados encontrados nestes grupos.

São necessários, portanto, estudos com melhor controle e maior casuística para confirmar as hipóteses levantadas. Trabalhos avaliando desfechos clínicos seriam úteis para medir a efetividade destas hipóteses, na prática, e estudos de impacto econômico seriam necessários para avaliar se os custos da realização da ultra-sonografia em todos os nódulos suspeitos à citopatologia seria compensado por redução realmente significativa do número de cirurgias desnecessárias.

6. CONCLUSÕES

1. Os valores determinados para sensibilidade (S) e especificidade (E), respectivamente, para cada característica ultra-sonográfica sugestiva de malignidade, neste estudo, são os seguintes: nódulo sólido ou misto (S=96,1%; E=39,4%); nódulo único (S=64,7%; E=51,4%); hipoecogenicidade (S=25,5%; E=82,4%); microcalcificações centrais (S=25,5%; E=92,3%); halo ausente ou incompleto (S=13,7%; E=95,8%) e margens irregulares ou mal definidas (S=29,4%; E=96,5%).
2. Sem considerar o resultado da citopatologia, determinou-se que a presença de qualquer uma das três características ultra-sonográficas mais específicas (microcalcificações, halo ausente ou margens irregulares) em um nódulo de tiróide palpável em homem ou da característica mais específica (margens irregulares) num nódulo palpável em mulher lhes confere um risco de malignidade maior que 25%. Se os resultados puderem ser aplicados também aos nódulos não-palpáveis, estas seriam situações em que estaria indicada investigação adicional (estudo citopatológico por punção com agulha fina).
3. Quando a citopatologia é “maligna” ou “benigna”, a ultra-sonografia não acrescenta informação ao diagnóstico diferencial. Porém, na citopatologia “suspeita”, a ausência de características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade reduz substancialmente o risco de malignidade, principalmente em mulheres, enquanto a presença destas características, principalmente das mais específicas, eleva o risco de malignidade, de forma mais intensa nos homens. Sugere-se o uso da ultra-sonografia como auxiliar ao diagnóstico nestas situações, mas novos estudos com maior casuística e estudos de impacto econômico são necessários para a validação desta hipótese.

7. REFERÊNCIAS

1. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *New Engl J Med* 1993; 328(8): 553-9.
2. Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgrad Med* 2000; 107(1): 113-6, 119-20, 123-4.
3. Maciel RMB. Câncer da tiróide. In: Wajchenberg BL, editor. *Tratado de endocrinologia clínica*. São Paulo: Roca; 1992, p. 404-27.
4. McCaffrey TV. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2000; 7(3): 223-8.
5. Woeber KA. Cost-effective evaluation of the patient with a thyroid nodule. *Surg Clin North Am* 1995; 75(3): 357-63.
6. Gharib H, Goelner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118(4):282-9.
7. Gossain VV, Charnas J, Carella MJ, Rouner DR, Calaca WM. Evaluation of a "solitary" thyroid nodule in a community practice: a managed care approach. *Am J Manag Care* 1998; 4(5): 679-84.
8. Carpi A, Nicolini A, Sagripanti A. Protocols for the preoperative selection of palpable thyroid nodules: review and progress. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(5): 499-504.
9. Bennedbaeck FN, Hegedus I. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2493-8.
10. Oertel YC. Fine needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1996; 25(1): 69-91.

11. Bisi H, Camargo RYA, Longatto Filho A. Role of fine needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1925 cases. *Diagn Cytopathol* 1992; 8(5): 504-10.
12. Cases JA, Surks MI. The changing role of scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules. *Semin Nucl Med* 2000; 30(2): 81-7.
13. Aogi K, Kitahara K, Buley I, Backdahl M, Tahara H, Sugino T, et al. Telomerase activity in lesions of the thyroid: application to diagnosis of clinical samples including fine-needle aspirates. *Clin Cancer Res* 1998; 4(8): 1965-70.
14. Lo CY, Lain KY, Chan KT, Luk JM. Telomerase activity in thyroid malignancy. *Thyroid* 1999; 9(12): 1215-20.
15. Gonzalez-Campora R, Galera-Ruiz D, Armas-Padron JR, Otal-Salaverri C, Galera-Davidson H. Dipeptidyl aminopeptidase IV in the cytologic diagnosis of thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1998; 19(1): 4-8.
16. De Micco C, Vassko V, Henry JF. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer. *Surgery* 1999; 126(6): 1200-4.
17. Messina G, Viceconti N, Trinti B. Echotomography and color-Doppler in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Ann Ital Med Int* 1996; 11(4): 263-7.
18. Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. *Biochimie* 1999; 81(5): 447-52.
19. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154(16): 1838-40.
20. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995; 5(4): 273-6.

21. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickel JJ, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000; 215(3): 801-6.
22. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MM. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(1): 15-21.
23. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998; 17(8): 487-96.
24. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, Rosengarten J, Hyun H, Collins B, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4020-7.
25. Solbiatti L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am* 1992; 30(5): 941-54.
26. Gitzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(5): 1131-45.
27. Rago T, Vitti P, Chivato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(1): 41-6.
28. Kakkos SK, Skopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(7): 347-52.
29. Kini SR. Needle aspiration biopsy of the thyroid : revisited. *Diagn Cytopathol* 1993; 9(3): 249-51.
30. Willems JS, Lowhagen T. Fine-needle aspiration cytology in thyroid disease. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10(2): 247-66.

- 31.Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63(5): 908-11.
- 32.Bland M. An introduction to medical statistics. 2. ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1995.
- 33.Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23(3): 179-84.
- 34.Schlumberger MJ. Pappilary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 297-306.
- 35.Schmidt MI, Duncan BB. Bases clínico-epidemiológicas das condutas clínicas. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. *Medicina ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 1996, p.35-43.
- 36.Caplan RH, Wester SM, Lambert PJ, Rooney BL. Efficient evaluation of thyroid nodules by primary care providers and thyroid specialists. *Am J Manag Care* 2000; 6(10):1134-40.
- 37.Marquese E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(9): 696-700.
- 38.Haber RS. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2000; 6(5): 396-400.
- 39.Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8(1):15-21.

NORMAS ADOTADAS

Foi utilizada a Normatização para os Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº 003/00 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

RESUMO

Para determinar sensibilidade (S), especificidade (E) e os valores preditivos positivos (VP+) e negativos (VP-) das características ultrasonográficas (USG) sugestivas de malignidade em nódulos de tiróide (NT's), foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e transversal baseado nos registros de 898 casos de pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de NT's palpáveis, atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina entre 1991 e 2000, submetidos a estudos ultra-sonográficos e citopatológicos, dos quais 193 foram submetidos à excisão cirúrgica do NT e a estudo anatomopatológico. Sensibilidade e especificidade das características USG foram determinadas considerando a anatomopatologia pós-operatória como padrão-ouro no diagnóstico de malignidade, e seus valores preditivos foram calculados para as populações de gênero masculino e feminino e para cada grupo de resultado citopatológico. Os resultados para cada característica USG foram: nódulo sólido (S=96,1% e E=39,4%); nódulo único (S=64,7% e E=51,4%); hipoecogenicidade (S=25,5% e E=82,4%); microcalcificações (S=25,5% e E=92,3%); halo ausente (S=13,7% e E=95,8%) e margens irregulares (S=29,4% e E=96,5%). Os VP+ de microcalcificações, halo ausente e margens irregulares em um NT palpado em homem e de margens irregulares num NT palpado em mulher foram maiores que 25%, e concluiu-se que, se estes resultados puderem ser aplicados aos incidentalomas, estas seriam situações em que estaria indicada investigação adicional. Em caso de citopatologia suspeita, observou-se que a ausência de USG sugestiva de malignidade reduz o risco de câncer.

SUMMARY

In order to calculate sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of echographic patterns on conventional thyroid ultrasonography for the diagnosis of thyroid cancer, a descriptive retrospective transversal study was performed with 898 adult male and female patients with palpable thyroid nodules, submitted to ultrasonographic and cytological studies in the Hospital of Federal University of Santa Catarina, Brazil, between 1991 and 2000. Among these cases, 193 were submitted to thyroidectomy and histological study. Sensitivity and specificity were determined with histological study as the gold-standard for the diagnosis of malignancy. Predictive values were calculated for male and female groups and for each cytological diagnosis group. The results for each echographic pattern were: solid nodule (Se=96.1%; Sp=39.4%); single nodule (Se=64.7%; Sp=51.4%); hypoechoic nodule (Se=25.5%; Sp=82.4%); microcalcifications (Se=25.5%; Sp=92.3%); absent halo sign (Se=13.7%; Sp=95.8%) and irregular margins (Se=29.4%; Sp=96.5%). The PPVs for microcalcifications, absent halo sign and irregular margins in a man's thyroid nodule were greater than 25%. The PPV for irregular margins in a woman's thyroid nodule was greater than 25%. We concluded that these are the situations when a thyroid incidentaloma must be investigated with cytological study. When a suspicious cytological diagnostic is found, we concluded that ultrasonography may be useful in the differentiation between malignant and benign nodules.

APÊNDICES

APÊNDICE I

PAPEL DA ULTRA-SONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS NÓDULOS DE TIRÓIDE PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS

Protocolo n.º: ___ ___ ___

Data: ___ / ___ / ___

Responsável:.....

1. Dados Pessoais

Paciente (iniciais): ___ ___ ___

Idade ao diagnóstico: ___ ___

Sexo: [] M [] F

2. Ultra-sonografia

	Presente (<i>positivo</i>)	Ausente (<i>negativo</i>)
Microcalcificações	[]	[]
Hipoecogenicidade	[]	[]
Conteúdo sólido/misto	[]	[]
Nódulo único	[]	[]
Margem irregular	[]	[]
Halo ausente/incompleto	[]	[]

3. Citopatologia

[] maligno [] benigno [] suspeito [] inconclusivo

4. Anatomopatologia

[] maligno [] benigno

APÊNDICE II

FORMULÁRIO

IIa. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Tabela XIV. Padrão de tabela 2x2 para avaliação de testes diagnósticos

Teste Diagnóstico	Doença ao padrão-ouro		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	Vp	Fp	$Vp+Fp$
Negativo	Fn	Vn	$Fn+Vn$
Total	$Vp+Fn$	$Fp+Vn$	$Vp+Fp+Fn+Vn$

Vp = verdadeiros positivos; Fp = falsos positivos; Fn = falsos negativos; Vn = verdadeiros negativos

Fonte: adaptado de BLAND, M³². An introduction to medical statistics. 2. ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1995.

Para um teste diagnóstico com resultados distribuídos conforme a tabela XIV, os valores de sensibilidade (**S**) e especificidade (**E**) podem ser determinados pelas fórmulas IIa.1 e IIa.2, respectivamente³²:

$$S = \frac{Vp}{Vp + Fn} \quad \text{IIa.1}$$

$$E = \frac{Vn}{Vn + Fp} \quad \text{IIa.2}$$

IIb. PREVALÊNCIA

Considerando uma determinada população (n_{total}) bem definida e suscetível a uma determinada condição e sendo $n_{portador}$ o número de componentes desta população portadores desta condição, a prevalência (**P**) desta condição, para esta população específica e para um determinado periodo de tempo definido, pode ser determinada pela fórmula IIb³²:

$$P = \frac{n_{portador}}{n_{total}} \quad \text{IIb}$$

IIc. INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% EM UMA PROPORÇÃO

Sendo p o valor da proporção de indivíduos portadores de uma determinada condição em uma população de tamanho n (e, portanto, sendo r o número de indivíduos portadores dessa condição, $p = r / n$), o intervalo de confiança de 95% (**IC**) em torno desta proporção é dado pela fórmula IIc³²:

$$IC = \pm 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad \text{IIc}$$

IId. VALOR PREDITIVO POSITIVO E VALOR PREDITIVO NEGATIVO

Considerando uma população em que a prevalência de uma determinada condição seja P , um teste com sensibilidade S e especificidade E terá seu valor preditivo positivo ($VP+$) determinado pela fórmula IId.1 e seu valor preditivo negativo ($VP-$) determinado pela fórmula IId.2³².

$$V_{p+} = \frac{P \times S}{(P \times S) + [(1-P) \times (1-E)]} \quad \text{IId.1}$$

$$V_{p-} = \frac{(1-P) \times E}{(1-P) \times E + (1-S) \times P} \quad \text{IId.2}$$

APÊNDICE III



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARNA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS - SC

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Parecer

Processo nº: 092/2000

Projeto de Pesquisa: Papel da ultra-sonografia no diagnóstico diferencial dos nódulos de tiróide.

Pesquisador Responsável: Marisa Helena César Coral

Instituição: UFSC

Parecer dos Relatores:

- aprovado
- reprovado
- com pendência (detalhes pendência)*
- retirado
- aprovado e encaminhado ao CONEP

Justificativa: O projeto é bem descrito e fundamentado, contendo todas as etapas necessárias; o tema é relevante; o pesquisador revela conhecimentos sobre o assunto. Inclui toda a documentação necessária e está de acordo com os termos das Resoluções 196/96 e 251/97 e que todas as pendências foram adequadamente esclarecidas pelo pesquisador responsável. O parecer é pela aprovação do presente projeto e consentimento informado.

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado, por unanimidade, em reunião deste Comitê na data de 27/11/2000.

Florianópolis, 29/11/2000.


Profª Márcia Margaret Menezes Pizzichini
Coordenadora

**TCC
UFSC
CM
0467**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0467

Autor: Neves, Fabricio de

Título: Papel da ultra-sonografia no dia



972810711

Ac. 253616

Ex.1 UFSC BSCCSM