

**Universidade de São Paulo
Instituto de Matemática e Estatística**

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-24P08

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Carcinomas bem diferenciados de tireoide com PAAF pré-operatória Bethesda III e IV têm evolução diferente daqueles com PAAF pré-operatória Bethesda V e VI?”

André Kenji Florentino Yamamoto

Gabriela Nunes Couto

Silvia Nagib Elia

São Paulo, maio de 2024

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Carcinomas bem diferenciados de tireoide com PAAF pré-operatória Bethesda III e IV têm evolução diferente daqueles com PAAF pré-operatória Bethesda V e VI?”.

PESQUISADOR: Bruno Simaan Franca

ORIENTADOR: Prof. Dr. Felipe Augusto Brasileiro Vanderlei

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

FINALIDADE DO PROJETO: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: André Kenji Florentino Yamamoto

Gabriela Nunes Couto

Silvia Nagib Elian

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: YAMAMOTO, A. K. F.; COUTO, G. N.; ELIAN, S. N.

Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Carcinomas bem diferenciados de tireoide com PAAF pré-operatória Bethesda III e IV tem evolução diferentes daqueles com PAAF pré-operatória Bethesda V e VI?”. São Paulo, IME-USP, 2024.
(RAE–CEA-24P08)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AGRESTI, A. (2002). **Categorical Data Analysis**. 2. ed. University of Florida

BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. (2024). **Estatística Básica**. 10. ed. Saraiva

CONOVER, W.J. (1999) – **Practical Nonparametric Statistics**. 3. ed. Texas Tech University

GOV BR. **O que é a tireoide e a importância de ficar atento com seu funcionamento adequado.** Disponível em: < <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/entenda-o-que-e-a-tireoide-e-a-importancia-de-ficar-atento-com-seu-funcionamento-adequado#:~:text=Os%20horm%C3%B4nios%20produzidos%20por%20ela,tamanho%20e%20poderosa%20em%20fun%C3%A7%C3%A3o.>> Acesso em: 06 de maio de 2024

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide.** Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf>> Acesso em 06 de maio de 2024.

TIREOIDE ORG. **O que é a Tireoide?**. Disponível em: <<https://www.tireoide.org.br/para-o-publico/o-que-e-a-tireoide/#:~:text=A%20tireoide%20%C3%A9%20uma%20gl%C3%A2ndula,garante%20o%20equil%C3%ADbrio%20do%20organismo.>>> Acesso em: 06 de maio de 2024

ZOCRATTO, O. (2010). **Até metade dos exames de tireoide pode ser falso-negativo, conclui pesquisa.** Disponível em: <<https://www.ufmg.br/online/arquivos/016689.shtml#:~:text=Entre%204%25%20e%207%25%20das,de%20n%C3%B3dulo%20na%20gl%C3%A2ndula%20tire%C3%B3ide.>>> Acesso em: 06 de maio de 2024.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Word for Windows (versão 2016)

Microsoft Excel for Windows (versão 2016)

Python

R

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Testes de Hipóteses Não Paramétricas (05:070)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina (14:990)

Resumo

Os nódulos tireoidianos são encontrados na maioria da população brasileira (Zocratto, 2010). Após a identificação, é feito um procedimento que resulta numa classificação do Sistema Bethesda. Os níveis V e VI são considerados os mais agressivos, eleitos como grupo 2, seguidos pelos III e IV, denominamos como grupo 1. O estudo base deste relatório estatístico compara o período pós cirúrgico de ambos os grupos para identificar se há uma diferença em suas evoluções. Para tal, foram realizadas análises descritivas e inferenciais, com enfoque em medidas de associação, teste de médias para duas amostras não paramétricas, para as variáveis quantitativas, e teste exato de Fisher, para as variáveis qualitativas. Conclui-se que as variáveis quantitativas não apresentam divergências significativas na evolução dos dois grupos, todavia as variáveis qualitativas nos indicam que o grupo 2 de fato tem uma evolução mais agressiva do que o grupo 1.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivo	9
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	9
5. Análise descritiva	11
6. Análise inferencial	16
7. Conclusão	19
APÊNDICE A	20
APÊNDICE B	29

1. Introdução

A tireoide é uma glândula que regula a função de órgãos importantes como o coração, o cérebro, o fígado e os rins (Tireoide Org). Os hormônios produzidos por ela, T3, triiodotironina, e T4, tiroxina, agem no metabolismo corporal desde a formação do feto até a senilidade (Gov br). Assim, devido à sua suma importância, deve-se ter uma atenção maior para esta área.

Segundo Zocratto (2010), os nódulos tireoidianos são identificados em mais de 60% da população brasileira. E, de acordo com o Ministério da Saúde, o carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a neoplasia endócrina maligna mais prevalente, ainda mais comum entre as mulheres.

Após a identificação de um nódulo no pescoço da pessoa, é feito um procedimento denominado punção aspirativa com agulha fina (PAAF), que sinaliza se vai ser necessária a realização de uma cirurgia. Esta decisão depende da classificação obtida pelo Sistema Bethesda, que possui seis níveis:

- I. Não diagnóstico ou Insatisfatório
- II. Benigno
- III. Atipia de significado indeterminado ou Lesão folicular de significado indeterminado
- IV. Neoplasia folicular ou Suspeita para neoplasia folicular
- V. Suspeito para malignidade
- VI. Maligno

Estes níveis avaliam o grau da malignidade ou agressividade de um possível câncer. Dessa forma, essa classificação permite um melhor acompanhamento para cada paciente conforme sua evolução ao longo do tempo.

2. Objetivo

Deseja-se avaliar se os carcinomas bem diferenciados de tireoide com PAAF pré-operatória Bethesda III e IV (Grupo 1) têm evolução diferente daqueles com PAAF pré-operatória Bethesda V e VI (Grupo 2).

Essa comparação será feita com base na análise das características dos nódulos, cirurgias realizadas e demais variáveis observadas.

3. Descrição do estudo

O estudo foi realizado de maneira retrospectiva observacional, a partir da análise dos prontuários, da evolução clínica, dos exames laboratoriais e exames de imagem.

Foram selecionados os pacientes com diagnóstico de CDT acompanhados no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com PAAF prévia classificada pelo sistema de Bethesda, anatomopatológico disponível e com pelo menos 24 meses de seguimento.

Os dados foram coletados de pacientes que realizaram cirurgia de 2010 a 2021. Foram excluídos aqueles para os quais havia falta de dados disponíveis ou perda de seguimento. A partir dos critérios citados, foram selecionados 1000 pacientes no total, sendo apenas 366 indivíduos entre as classificações III, IV, V e VI. Essa amostra foi dividida em dois grupos, o grupo 1, com 94 pacientes classificados em Bethesda III ou IV e o grupo 2, com 272 pacientes classificados em Bethesda V ou VI.

4. Descrição das variáveis

- Variáveis quantitativas:

- Tamanho do nódulo em centímetros (cm): tamanho do diâmetro do nódulo
- Dose RIT em milicurie (mCi): dosagem de iodo em milicuries, unidade de medida de radioatividade que equivale a um milésimo de curie, aplicada na radioterapia após a cirurgia
- Tireoglobulina um ano: medição da quantidade da proteína tireoglobulina no sangue um ano após a cirurgia em nanogramas por mililitro (ng/ml)
- Anti tireoglobulina um ano: medição da quantidade do anticorpo anti tireoglobulina no sangue um ano após a cirurgia em nanogramas por mililitro (ng/ml)
- Variáveis qualitativas:
 - Tipo histológico (papilífero ou folicular): indica o tipo de câncer
 - Multifocalidade (sim ou não): indica se o câncer está presente em mais de um nódulo ou não
 - Margens comprometidas (sim ou não): indica se após a cirurgia ainda restou câncer no pescoço do paciente
 - Extensão extratireoidiana (sim ou não): indica se o câncer invadiu outros tecidos ao redor da tireoide
 - Invasão angiolinfática (IAL) (sim ou não): indica se o câncer atingiu vasos sanguíneos ou linfáticos ao redor da tireoide
 - Invasão perineural (IPN) (sim ou não): indica se o câncer atingiu nervos ao redor da tireoide
 - Classificação de risco da ATA (baixo, intermediário ou alto): classifica o paciente conforme o risco de recidiva
 - Recidiva (sim ou não): indica se o câncer retornou
 - RIT (sim ou não): indica se fez um tratamento adjuvante com radioterapia

5. Análise descritiva

Para a análise descritiva dos dados quantitativos, construímos, para cada variável, *box plots* e tabelas de medidas-resumo, Bussab e Morettin (2024), antes e depois da remoção de “outliers” e histogramas para cada grupo.

Os *box plots* do tamanho do nódulo de ambos os grupos foram semelhantes, com exceção de que os “outliers” do segundo grupo são maiores, como é possível observar na Figura B.1. Para melhorar a visualização dos dados e buscar entender se os “outliers” estariam impactando a análise, foram retirados os valores maiores do que 7,5 cm, discrepantes em ambos os grupos, o que resultou na Figura B.2. Os novos *box plots*, entretanto, apresentam as mesmas características dos originais, portanto persiste a semelhança entre ambos. As medidas resumo apresentam a mesma tendência, inclusive com medianas iguais, (Tabelas A.1 e A.2). Ambos os histogramas, Figura B.3 e B.4, são assimétricos a direita, o que indica que os dados estão concentrados nos valores menores e os “outliers” são os maiores. Apesar de que em ambos os grupos cerca de 50% dos tamanhos do nódulo se concentram no intervalo $]0, 1,33]$, o grupo 1 apresenta maior incidência de baixos valores, intervalo $]0, 0,66]$, do que o grupo 2.

Ficou destacado na Figura B.5 e na Tabela A.5 que inicialmente havia uma quantidade expressiva de zeros na variável dose RIT, especialmente no grupo 1, em que a moda e a mediana foram iguais a zero. É preciso entender que caso o médico responsável pelo paciente não tenha recomendado a realização da radioterapia, então essa variável assumiu o valor zero. Assim, para focarmos nos casos em que a radioterapia ocorreu, foram retirados os valores zero. Foi também eliminado o maior valor do Grupo 2, que se mostrou bastante discrepante. Feito isso, foi possível notar média e desvio padrão maiores no segundo grupo (Tabela A.6). A Figura B.6 mostra como no primeiro grupo essa variável apresenta valores em um intervalo menor, o que justifica o desvio padrão também menor. A análise, entretanto, pode estar comprometida, tendo em vista a Figura B.8, que apresenta um padrão incomum de histograma.

A variável tireoglobulina um ano possui muitos valores considerados pelos pesquisadores como inválidos, devido a estarem abaixo do limite de detecção do laboratório, e transformados para 0. Assim, para a análise, foram retirados tais casos. O mesmo acontece para a anti tireoglobulina um ano (Tabelas A.13 a A.16), porém a amostra restante para esta variável é tão pequena que impossibilita qualquer conclusão descritiva, como podemos ver nas Figuras B.15 e B.16, em que os histogramas apresentam distribuições pouco convencionais. Para a tireoglobulina um ano, após a retirada dos zeros e de dois valores discrepantes, Figura B.9, nota-se que o segundo grupo possui uma quantidade expressiva a mais de “outliers” do que o primeiro. Para poder compreender melhor os valores entre os limites, foram retirados os valores superiores a 10, assim maiores do que o limite superior de ambos os *box plots*. O resultado foi a Figura B.10, na qual se observa que o segundo grupo apresenta terceiro quartil e limite superior menores que os do primeiro grupo, porém novamente, a presença de valores discrepantes é mais frequente no grupo 2.

A diferença entre as médias da Tabela A.9 para a Tabela A.10 demonstra como os “outliers” de fato impactam mais no grupo 2 do que no grupo 1. Podemos observar que as Figuras B.11 e B.12 apresentam perfis parecidos, porém os “outliers” do segundo grupo são maiores. Por essa medida apenas indicar sinais de agressividade do câncer quando apresenta níveis fora do normal, nota-se que isso ocorre mais vezes no segundo grupo, Figura B.9, então estaria condizente com a ideia inicial de que neste grupo o tumor é mais agressivo.

Na análise descritiva das variáveis qualitativas vamos apresentar, para cada uma, a tabela de contingência com as frequências absolutas por grupo, um gráfico com as frequências relativas e medidas de associação como a razão de chances, o risco relativo (Agresti, 2002), a medida de associação qui quadrado, juntamente com seu valor-p. Vale ressaltar que, para essa última medida, utilizamos o valor-p no sentido de que quanto mais baixo, mais associadas estão as variáveis.

A Tabela A.17 e o Gráfico B.17 apresentam a distribuição de frequências da variável tipo histológico para ambos os grupos. Observa-se que estas distribuições são diferentes para os dois grupos, com maior incidência do tipo papilífero para o grupo 2. O

valor da medida qui quadrado associada à Tabela A.17 é 13,52, com correspondente nível descritivo, valor-p muito baixo ($<0,001$). Este fato é indicativo de existência de associação entre a variável e a classificação Bethesda, ou seja, é uma variável que fornece informação sobre os grupos.

Foram calculadas ainda as medidas risco relativo, estimativa do quociente das probabilidades da categoria folicular do grupo 2 com relação ao grupo 1 e razão de chances, estimativa do quociente das “chances” de folicular do grupo 2 com relação ao grupo 1, sendo que “chance” nesse caso é o quociente entre as probabilidades de pertencer e não pertencer à categoria folicular para cada grupo.

Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram respectivamente em 0,13 e 0,12. Era esperado que essas medidas fossem maiores que 1, pois o tipo folicular é mais agressivo. Tal fato não ocorre e isso pode ser explicado pela baixa representatividade do tipo folicular, tendo este menos que 11 pessoas.

A distribuição de frequências para a variável multifocalidade é apresentada na Tabela A.18 e Figura B.18. Observa-se que a frequência de pessoas na categoria “Sim” (a qual indica maior agressividade) é maior para o grupo 2 (54,4%) do que para o grupo 1 (38,3%). O valor da medida qui quadrado associado à Tabela A.18 é 7,26, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,007. Isto indica a existência de associação entre as variáveis. Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram em 1,42 e 1,92, respectivamente. Ambos são maiores que 1, ou seja, de acordo com o esperado pelo fato do “Sim” ser a categoria mais agressiva. Assim, pela definição, a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que no grupo 1.

Já a Tabela A.19 e a Figura B.19 referem-se à variável margens comprometidas. Percebe-se um comportamento similar para ambos os grupos, onde temos frequências relativas próximas, de 6,4% para o grupo 1 e 9,6% para o grupo 2 para a categoria “Sim”. O valor da medida qui quadrado associado à Tabela A.19 é 0,88, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,347, indicando uma possível independência entre as variáveis. Como a amostra é relativamente pequena para utilizar testes qui quadrado, na análise inferencial serão realizados testes exatos para verificar a independência entre

as variáveis. Por esse motivo, optou-se por prosseguir no cálculo das demais medidas. Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram em 1,50 e 1,55, respectivamente. Isto indica que a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que o grupo 1.

A Tabela A.20 e a Figura B.20 apresentam a distribuição de frequências para a variável extensão extratireoidiana. Percebe-se uma discrepância na distribuição, pois para a categoria “Sim”, tem-se 34,6% de 272 para o grupo 2 e 14,9% de 94 para a mesma categoria para o grupo 1. A medida qui quadrado resultou em 12,99, com correspondente nível descritivo, valor-p muito baixo ($<0,001$). Este fato contribui para a análise do gráfico, mostrando uma associação entre as variáveis. Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram em 2,32 e 3,02, respectivamente. Isto indica que a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que o grupo 1.

A distribuição de frequências da variável invasão angiolinfática (IAL) está representada na Tabela A.21 e Figura B.21. Observa-se frequências semelhantes para ambos os grupos, com uma diferença de menos que 5% para a categoria “Sim”, ainda assim o grupo 2 possui uma frequência maior. O valor da medida qui quadrado é 0,86, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,354, ou seja, a IAL pode não contribuir efetivamente para a análise dos grupos. Apesar da possibilidade de independência entre as variáveis, novamente aqui, optou-se pelo cálculo das demais medidas de associação. Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram em 1,22 e 1,30, respectivamente. Isto indica que a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que o grupo 1.

A distribuição de frequências da variável invasão perineural (IPN) tem um comportamento similar, pois sua distribuição é homogênea, isso é representado na Tabela A.22 e Figura B.22, nas quais temos 3,2% de pessoas para a categoria “Sim” no grupo 1 contra 5,9% para o grupo 2. O valor da medida qui quadrado é 1,03, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,311, indicando uma não associação entre as variáveis. Mesmo assim, devido à restrição do teste qui quadrado, foram calculadas as demais medidas de associação. Os valores do risco relativo e razão de

chances resultaram em 1,84 e 1,90, respectivamente. Isto indica que a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que o grupo 1.

Na Tabela A.23 e Figura B.23 encontra-se a distribuição de frequências da variável recidiva. A distribuição é heterogênea, com uma maior incidência de recidiva para o grupo 2. O valor da medida qui quadrado é 4,03, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,045. Este fato é indicativo da existência de associação entre as variáveis. Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram em 3,77 e 4,03, respectivamente. Isto indica que a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que o grupo 1.

Para a variável RIT, a qual sinaliza se o paciente teve um tratamento de radioterapia, está representada na Tabela A.24 e Figura B.24. Observa-se que a frequência relativa é maior para o grupo 2 na categoria mais agressiva, “Sim”, sendo essa igual a 58,4% e o grupo 1 igual a 43,6%. O valor da medida qui quadrado é 6,11, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,013. Este fato é indicativo da existência de associação entre as variáveis. Os valores do risco relativo e razão de chances resultaram em 1,34 e 1,81, respectivamente. Isto indica que a “chance” da categoria mais agressiva no grupo 2 é maior que o grupo 1.

Por fim, a classificação de risco ATA é uma variável com três categorias ordinais, pela Tabela A.25 e Figura B.25 verifica-se que o nível baixo é mais representativo no grupo 1 com 64,9% dos pacientes contra 46,0% para o grupo 2, e os níveis intermediário e alto são maiores no grupo 2 com 39,7% e 14,3%, respectivamente, contra 24,5% e 10,6%. O valor da medida qui quadrado é 10,18, com correspondente nível descritivo, valor-p igual a 0,006. Este fato é indicativo da existência de associação entre as variáveis.

E pelo fato de termos uma variável categórica ordinal, foi utilizada uma outra medida de associação chamada D de Sommer, que mensura a concordância ou discordância entre duas variáveis. Os valores dessa medida variam de -1, discordante, até 1, concordante. Calculamos que para nossa variável risco ATA o rank foi de 0,1822, e portanto inconclusivo.

Dessa forma, temos que as variáveis tipo histológico, multifocalidade, extensão extratireoidiana, recidiva, RIT, classificação de risco ATA possuem uma associação com a classificação Bethesda e contribuem para a hipótese inicial. E, com exceção do tipo histológico, todas indicam que o grupo 2 é mais agressivo.

6. Análise inferencial

Com a finalidade de verificar se existem diferenças nas médias das variáveis quantitativas para os dois grupos, foram realizados testes de igualdade das médias dos grupos para cada uma das variáveis quantitativas. Como os histogramas construídos na análise descritiva sugeriram que essas variáveis não tinham distribuição normal, a comparação de médias foi realizada por meio de testes não paramétricos (Conover, 1999).

Foram utilizados dois diferentes testes baseados em postos, teste de Mann Whitney e teste de Wilcoxon. No primeiro, constrói-se uma região crítica, enquanto no segundo, o pacote fornece o nível descritivo (valor-p) associado. Em ambos, a hipótese nula é de que as médias do segundo grupo (Bethesda V e VI), considerado mais agressivo pelos pesquisadores, são menores ou iguais do que as do primeiro grupo (Bethesda III e IV). Desta forma, a hipótese alternativa contempla a suposição dos pesquisadores.

Para a variável tamanho do nódulo, podemos observar na Tabela A.26 que o valor-p é superior a 0,05, assim não rejeitamos a hipótese nula, portanto não descartamos que a média do tamanho do nódulo do grupo 1 é igual ou maior do que do grupo 2. Isso também vale para a variável dose RIT, em que na mesma tabela está registrado que o valor-p do teste é de 0,1551 e, apesar de ser o menor nível descritivo ainda é superior ao nível de significância fixado em 0,05. Para as duas variáveis restantes, TG 1 ano e anti TG 1 ano, o valor-p também é superior ao estabelecido, 0,9955 e 0,5835, respectivamente, então também não podemos rejeitar a hipótese nula. Portanto, conclui-se que nenhuma das variáveis quantitativas diferencia o grupo 2 do grupo 1.

As Tabelas A.17 a A.25 apresentam a distribuição das variáveis qualitativas em função dos grupos. Neste caso, deseja-se verificar se existe relação entre essas variáveis e os grupos, o que seria equivalente a verificar se a distribuição de probabilidade de cada uma delas é a mesma para os grupos Bethesda III e IV e Bethesda V e VI.

Na análise descritiva foi calculada, para cada tabela, o valor da estatística qui-quadrado e o correspondente valor-p, nível descritivo. Do ponto de vista inferencial, valores dos níveis descritivos inferiores a 0,05 nos levam a concluir pela existência de relação entre variável e o grupo, ou seja, que a distribuição da variável não é a mesma para os dois grupos.

Como os tamanhos amostrais são relativamente pequenos, optou-se também pela utilização do teste exato de Fisher (Conover, 1999). Este é um teste não paramétrico, que avalia se existe equidistribuição da variável de interesse nos diferentes grupos. Assim, a hipótese nula considera que não existe diferença entre as probabilidades de cada uma das categorias da variável de interesse, enquanto a hipótese alternativa considera que existe essa diferença. Vamos utilizar um nível de significância α igual a 0,05, assim se o valor-p for menor que α , rejeitamos a hipótese nula. Para este teste será utilizada a função `fisher.test` do R, a qual apresenta o valor-p calculado.

Além disso, será apresentado um intervalo de confiança com 95% de confiança para as medidas de associação risco relativo e razão de chances somente para os casos em que se conclui pela existência de relação entre a variável e o grupo.

Na análise descritiva, as variáveis margens comprometidas, invasão angiolinfática e invasão perineural apresentaram um nível descritivo alto associado à medida de qui-quadrado. Na análise inferencial, foi realizado o teste exato de Fisher para cada uma, resultando em valor-p iguais a 0,4041, 0,4135 e 0,4230, respectivamente. Assim, conclui-se que cada uma delas independe do grupo, ou seja, a distribuição da variável é a mesma para os dois grupos.

Para a variável tipo histológico obtivemos um nível descritivo, valor-p igual a 0,001 no teste exato de Fisher, rejeitando a hipótese nula. Dessa forma, os dados sugerem que existe diferença entre as proporções de cada categoria da variável tipo histológico para

os dois grupos. Com isso, conclui-se que a probabilidade do tipo folicular não é a mesma para os dois grupos, o mesmo ocorrendo para o tipo papilífero. Ao calcular os intervalos de confiança para as medidas de associação, obteve-se um intervalo igual a $[0,0611;0,2632]$ para o risco relativo e $[0,0537;0,2553]$ para a razão de chances. Observa-se que os intervalos fornecem estimativas dessas medidas inferiores ao valor 1, indicando que o tipo histológico folicular tem uma chance ou probabilidade maior de ocorrência no grupo 1 comparado ao grupo 2.

Uma análise similar para a variável multifocalidade apresentou um nível descritivo, valor-p igual a 0,008, dessa forma rejeitamos a hipótese nula, sugerindo que ambos os grupos possuem distribuições diferentes. E, também, os intervalos $[1,3743;1,4688]$ e $[1,7427;2,1218]$ referentes ao risco relativo e a razão de chances, respectivamente, fornecem estimativas dessas medidas superiores ao valor 1, reforçando o que foi indicado na análise descritiva. Ou seja, de acordo com a variável multifocalidade, o grupo 2 é mais agressivo que o grupo 1.

O mesmo acontece com a variável extensão extratireoidiana, pois o valor-p resultou em 0,0002, ou seja, rejeitamos a hipótese nula de não existência de diferença de proporções das categorias dessa variável entre os grupos. Ainda, temos os intervalos dados por $[2,0757;2,5939]$ para o risco relativo e $[2,5592;3,5583]$ para a razão de chances. Como ambos apresentam valores superiores a 1, temos o mesmo desfecho da variável anterior, concluindo que o grupo 2 é mais agressivo considerando a extensão extratireoidiana.

A variável recidiva também indica o mesmo, pois o valor-p do teste exato de Fisher é igual a 0,041, rejeitando a hipótese nula. Assim, os dados sugerem que existe diferença entre as proporções das categorias dessa variável para os dois grupos. E pelos intervalos $[1,5747;9,0093]$ para o risco relativo e $[1,5989;10,1348]$ para a razão de chances observa-se valores superiores a 1, sugerindo que o grupo 2 é mais agressivo que o grupo 1.

Para a variável RIT, o valor-p do teste exato de Fisher resultou em 0,016, sendo menor que $\alpha = 0,05$, dessa forma rejeita-se a hipótese nula de igualdade de proporções

das categorias dessa variável entre os grupos. Obteve-se o intervalo [1,3025;1,3747] para o risco relativo e [1,6457;1,9953] para a razão de chances. Dessa forma, ambos os intervalos apresentam valores superiores a 1, indicando que o grupo 2 é mais agressivo que o grupo 1.

Por fim, temos a variável de classificação do risco ATA, que é uma variável ordinal com três categorias. O teste exato para esta situação forneceu valor-p menor que 0,001. Dessa forma, também rejeitamos a hipótese nula de que as proporções das categorias baixo, intermediário e alto são as mesmas para os dois grupos. E, pela análise descritiva, na Figura B.25, observa-se que os níveis intermediários e alto possuem uma frequência relativa maior para o grupo 2 do que para o grupo 1, sugerindo que o grupo 2 é mais agressivo.

7. Conclusão

Após as análises realizadas, podemos concluir que as variáveis quantitativas não indicam evolução diferente entre os grupos pré-estabelecidos. Entretanto, dentre as variáveis qualitativas cinco demonstraram que o grupo 2 possui de fato uma evolução mais agressiva do que o grupo 1. Destaca-se a variável recidiva, indicativa do retorno do câncer, que se mostra o fator mais importante em se tratando de agressividade. Assim, podemos concluir que, apesar de nem todas as variáveis apontarem, os carcinomas avaliados como Bethesda V e VI têm evolução mais agressiva do que os avaliados como Bethesda III e IV.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1 Medidas descritivas para o Tamanho do nódulo (cm) com todos os valores, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coeficiente de variação	n
Grupo 1	2,27	0,50	1,50	2,04	89,8%	94
Grupo 2	2,08	0,90	1,50	1,68	81,8%	272

Tabela A.2 Medidas descritivas para o Tamanho do nódulo (cm) retirando os valores superiores a 7,5, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coeficiente de variação	n
Grupo 1	2,21	0,50	1,50	1,96	88,8%	93
Grupo 2	2,01	0,90	1,50	1,55	77,2%	269

Tabela A.3 Tabela com as frequências relativas do Tamanho do nódulo (cm), para o Grupo 1

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;0,7[	24	0,258
[0,7;1,4[	21	0,226
[1,4;2,1[	10	0,108
[2,1;2,8[	9	0,097
[2,8;3,5[	6	0,065
[3,5;4,2[	6	0,065
[4,2;4,9[	4	0,043
[4,9;5,6[	3	0,032
[5,6;6,3[	6	0,065
[6,3;7]	4	0,043

Tabela A.4 Tabela com as frequências relativas do Tamanho do nódulo (cm), para o Grupo 2

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;0,72[	39	0,145
[0,72;1,44[	92	0,342
[1,44;2,16[	54	0,342
[2,16;2,88[	26	0,097
[2,88;3,6[	16	0,059
[3,6;4,32[	15	0,056
[4,32;5,04[	9	0,033
[5,04;5,76[	6	0,022
[5,76;6,48[	7	0,026
[6,48;7,2]	5	0,019

Tabela A.5 Medidas descritivas para a Dose RIT (mCi) retirando um valor na ordem de 5000, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coefficiente de variação	n
Grupo 1	63,35	0	0	79,26	125,1%	94
Grupo 2	85,42	0	100	84,74	99,2%	271

Tabela A.6 Medidas descritivas para a Dose RIT (mCi) retirando os valores nulos e o maior valor, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coefficiente de variação	n
Grupo 1	148,87	150	151,50	43,84	29,4%	40
Grupo 2	194,09	100	156	462,21	238,1%	149

Tabela A.7 Tabela com as frequências relativas da Dose RIT (mCi), para o Grupo 1

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;31,1[	0	0
[31,1;62,2[	0	0
[62,2;93,3[	0	0
[93,3;124[	13	0,325
[124;156[	12	0,300
[156;187[	7	0,175
[187;218[	7	0,175
[218;249[	0	0
[249;280[	0	0
[280;311]	1	0,025

Tabela A.8 Tabela com as frequências relativas da Dose RIT (mCi), para o Grupo 2

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;27[	0	0
[27;54[	0	0
[54;81[	0	0
[81;108[	45	0,304
[108;135[	4	0,027
[135;162[	43	0,291
[162;189[	5	0,034
[189;216[	47	0,318
[216;243[	0	0
[243;270]	4	0,027

Tabela A.9 Medidas descritivas para a Tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando valores nulos e dois valores superiores a 1000, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coefficiente de variação	n
Grupo 1	3,79	0,20	1	10,39	274%	32
Grupo 2	4,39	0,30	0,60	9,76	222,3%	92

Tabela A.10 Medidas descritivas para a Tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando valores nulos e os outliers superiores a 10, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coefficiente de variação	n
Grupo 1	1,70	0,20	0,80	1,73	102,1%	30
Grupo 2	1,30	0,30	0,50	1,84	141,3%	80

Tabela A.11 Tabela com as frequências relativas da Tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 1

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;0,59[	12	0,400
[0,59;1,18[	5	0,167
[1,18;1,77[	3	0,100
[1,77;2,36[	0	0
[2,36;2,95[	2	0,067
[2,95;3,54[	2	0,067
[3,54;4,13[	2	0,067
[4,13;4,72[	2	0,067
[4,72;5,31[	1	0,033
[5,31;5,9]	1	0,033

Tabela A.12 Tabela com as frequências relativas da Tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 2

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;0,93[	56	0,700
[0,93;1,86[	7	0,088
[1,86;2,79[	6	0,075
[2,79;3,72[	2	0,025
[3,72;4,65[	3	0,038
[4,65;5,58[	2	0,025
[5,58;6,51[	1	0,013
[6,51;7,44[	2	0,025
[7,44;8,37[	0	0
[8,37;9,3]	1	0,013

Tabela A.13 Medidas descritivas para a Anti tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando os valores nulos, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coefficiente de variação	n
Grupo 1	90,17	7	50,50	127,10	141%	6
Grupo 2	125,41	4	15	248,66	198,3%	29

Tabela A.14 Medidas descritivas para a Anti tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando valores nulos e superiores a 300, por Grupo

	Média	Moda	Mediana	Desvio padrão	Coefficiente de variação	n
Grupo 1	40,40	7	20	40,21	99,5%	5
Grupo 2	37,64	4	9	43,69	99,5%	26

Tabela A.15 Tabela com as frequências relativas da Anti tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 1

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;8,7[	2	0,400
[8,7;17,4[	0	0
[17,4;26,1[	1	0,200
[26,1;34,8[	0	0
[34,8;43,5[	0	0
[43,5;52,2[	0	0
[52,2;60,9[	0	0
[60,9;69,6[	0	0
[69,6;78,3[	2	0,400
[78,3;87]	1	0,025

Tabela A.16 Tabela com as frequências relativas da Anti tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 2

Intervalo	Frequência	Frequência relativa
[0;12[	13	0,520
[12;24[	3	0,120
[24;36[	0	0
[36;48[	1	0,040
[48;60[	0	0
[60;72[	1	0,040
[72;84[	1	0,040
[84;96[	1	0,040
[96;108[	2	0,080
[108;120]	3	0,120

Tabela A.17 Distribuição da variável Tipo histológico, por Grupo

	Folicular	Papilífero	Total
Grupo 1	8 (8,7%)	84 (91,3%)	92 (100,0%)
Grupo 2	3 (1,1%)	269 (98,9%)	272 (100,0%)
Total	11	353	364

Tabela A.18 Distribuição da variável Multifocalidade, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	36 (38,3%)	58 (61,7%)	94 (100,0%)
Grupo 2	148 (54,4%)	124 (45,6%)	272 (100,0%)
Total	184	182	366

Tabela A.19 Distribuição da variável Margens comprometidas, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	6 (6,4%)	88 (93,6%)	94 (100,0%)
Grupo 2	26 (9,6%)	246 (90,4%)	272 (100,0%)
Total	32	334	366

Tabela A.20 Distribuição da variável Extensão extratireoidiana, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	14 (14,9%)	80 (85,1%)	94 (100,0%)
Grupo 2	94 (34,6%)	178 (65,4%)	272 (100,0%)
Total	108	258	366

Tabela A.21 Distribuição da variável Invasão angiolinfática, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	21 (22,3%)	73 (77,7%)	94 (100,0%)
Grupo 2	74 (27,2%)	198 (72,8%)	272 (100,0%)
Total	95	271	366

Tabela A.22 Distribuição da variável Invasão perineural, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	3 (3,2%)	91 (96,8%)	94 (100,0%)
Grupo 2	16 (5,9%)	256 (94,1%)	272 (100,0%)
Total	19	347	366

Tabela A.23 Distribuição da variável Recidiva, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	2 (2,3%)	86 (97,7%)	88 (100,0%)
Grupo 2	22 (8,6%)	235 (91,4%)	257 (100,0%)
Total	24	321	345

Tabela A.24 Distribuição da variável RIT, por Grupo

	Sim	Não	Total
Grupo 1	41 (43,6%)	53 (56,4%)	94 (100,0%)
Grupo 2	157 (58,4%)	112 (41,6%)	269 (100,0%)
Total	198	165	363

Tabela A.25 Distribuição da variável Risco ATA, por Grupo

	Baixo	Intermediário	Alto	Total
Grupo 1	61 (64,9%)	23 (24,5%)	10 (10,6%)	94 (100,0%)
Grupo 2	125 (46,0%)	108 (39,7%)	39 (14,3%)	272 (100,0%)
Total	186	131	49	366

Tabela A.26 Resultados do teste de Mann Whitney, por variável

	Tamanho do Nódulo	Dose RIT	TG 1 ano	Anti TG 1 ano
% de empates	93,17%	71,43%	71,43%	45,71%
Quantil superior	19231,0321	4488,5400	2431,9172	159,2100
Teste sem empates	16785,0000	3363,5000	2030,5000	121,0000
Teste com empates	-0,5251	-1,4234	-0,0084	0,5702
RC sem empates	Não rejeita H0	Não rejeita H0	Não rejeita H0	Não rejeita H0
RC com empates	Não rejeita H0	Não rejeita H0	Não rejeita H0	Não rejeita H0
valor-p	0,5999	0,1551	0,9955	0,5835

APÊNDICE B

Figuras

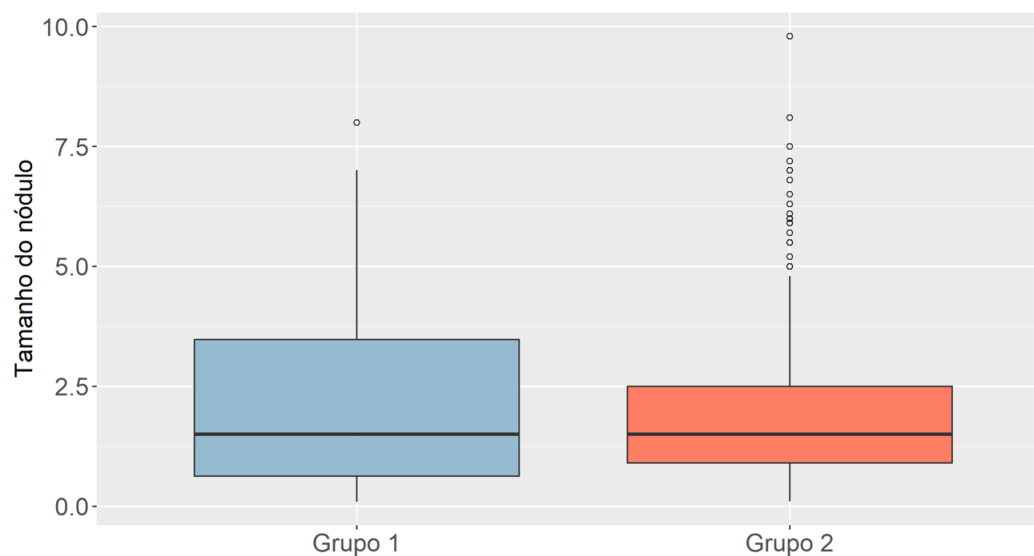


Figura B.1 *Box plot* do Tamanho do nódulo (cm) com todos os valores, por Grupo

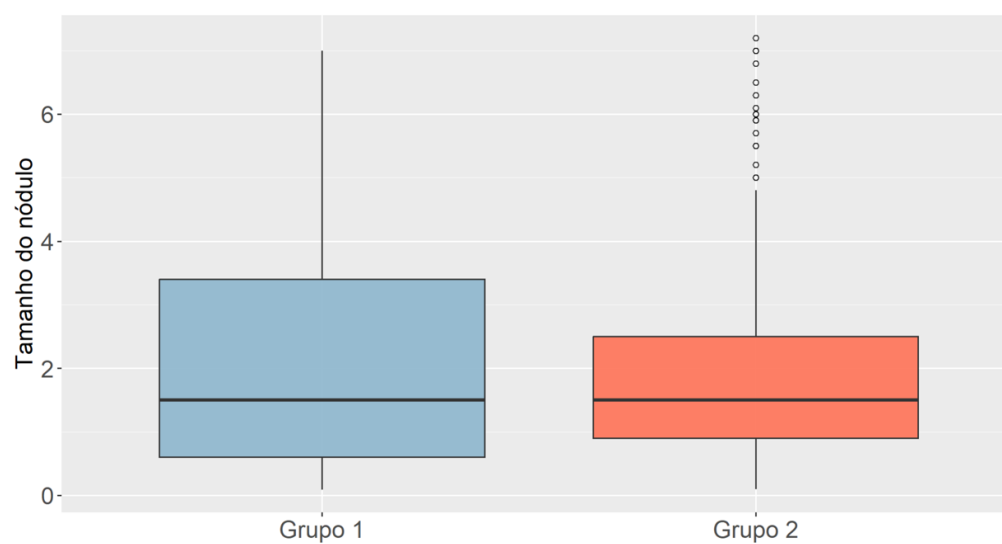


Figura B.2 *Box plot* do Tamanho do nódulo (cm) retirando os valores superiores à 7,5, por Grupo

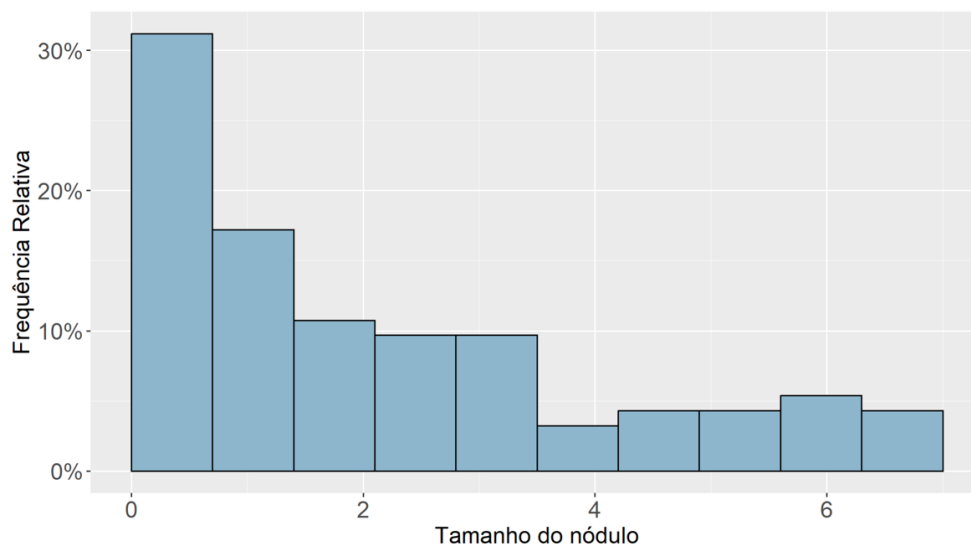


Figura B.3 Histograma com as frequências relativas do Tamanho do nódulo (cm), para o Grupo 1

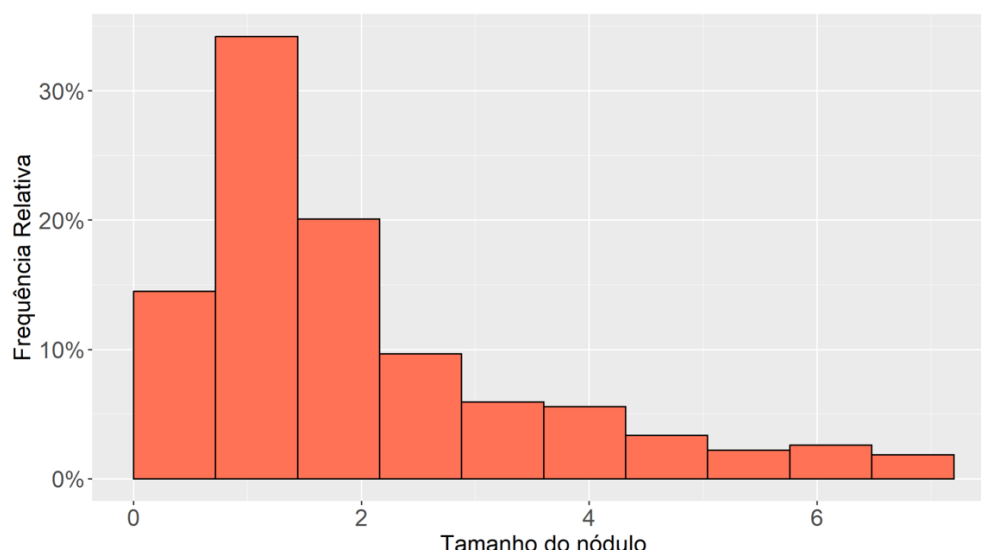


Figura B.4 Histograma com as frequências relativas do Tamanho do nódulo (cm), para o Grupo 2

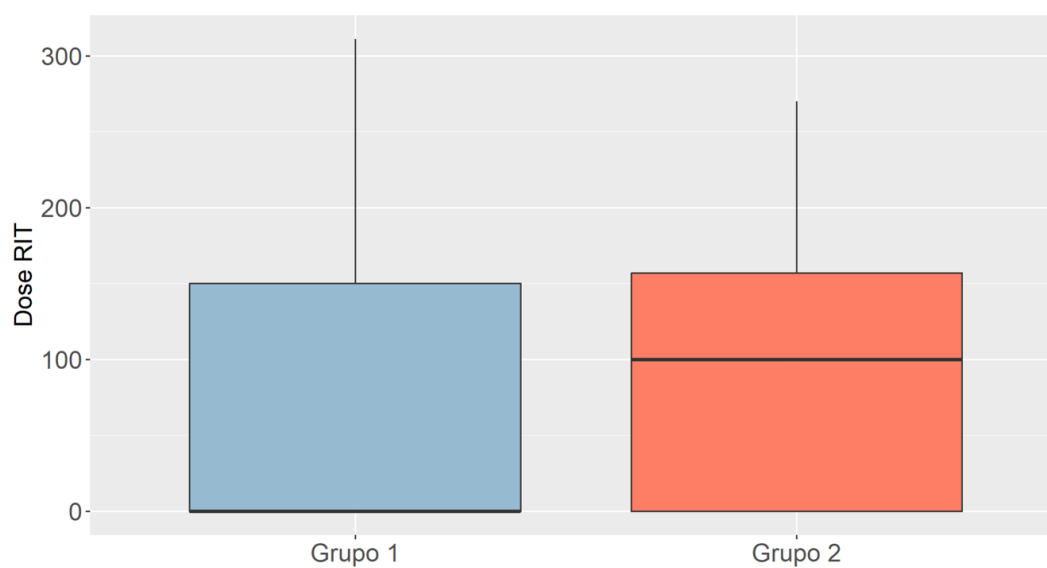


Figura B.5 Box plot da Dose RIT (mCi) retirando um valor na ordem de 5000, por Grupo

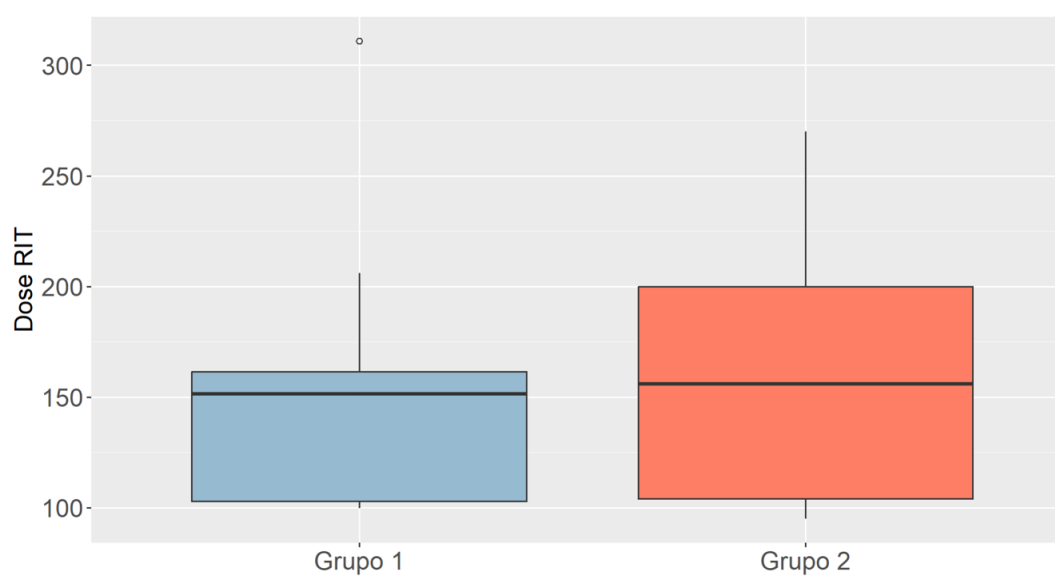


Figura B.6 Box plot da Dose RIT (mCi) retirando os valores nulos e o maior valor, por Grupo

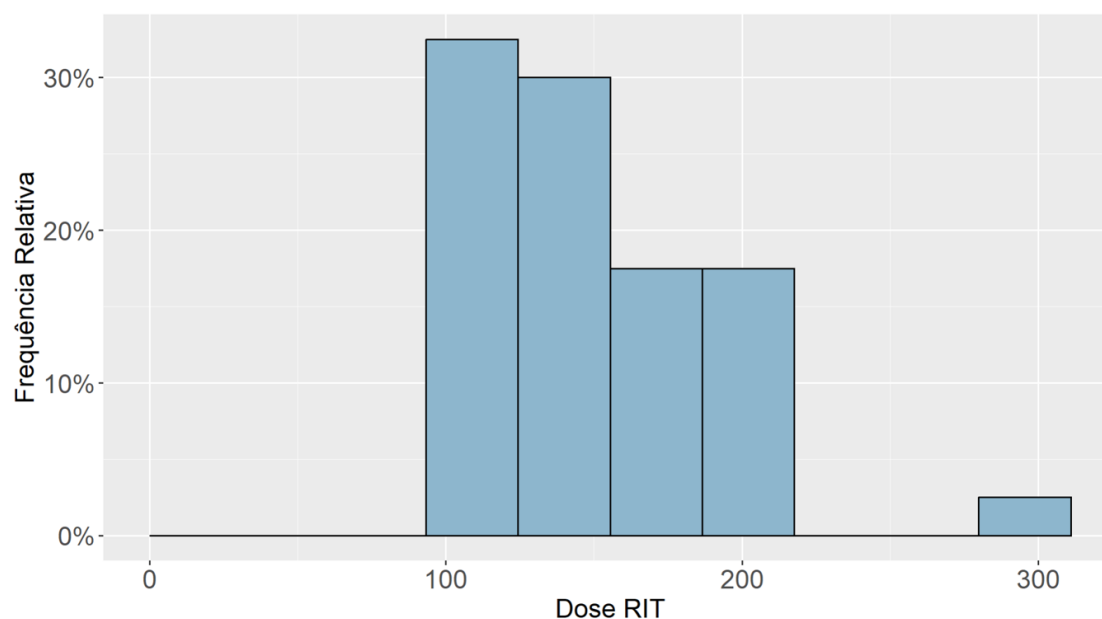


Figura B.7 Histograma com as frequências relativas da Dose RIT (mCi), para o Grupo 1

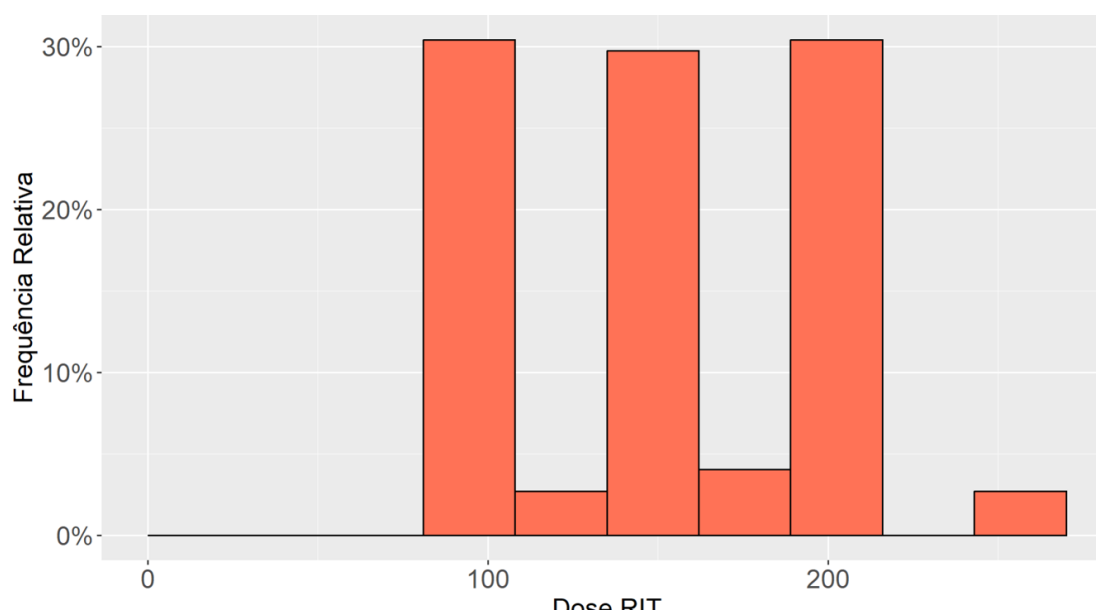


Figura B.8 Histograma com as frequências relativas da Dose RIT (mCi), para o Grupo 2

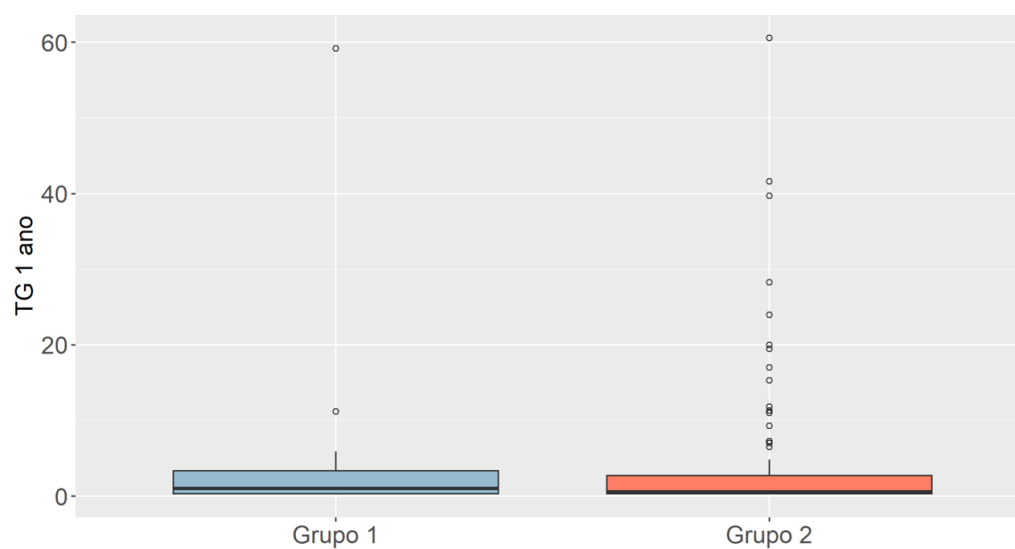


Figura B.9 *Box plot* da Tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando valores nulos e dois valores superiores a 1000, por Grupo

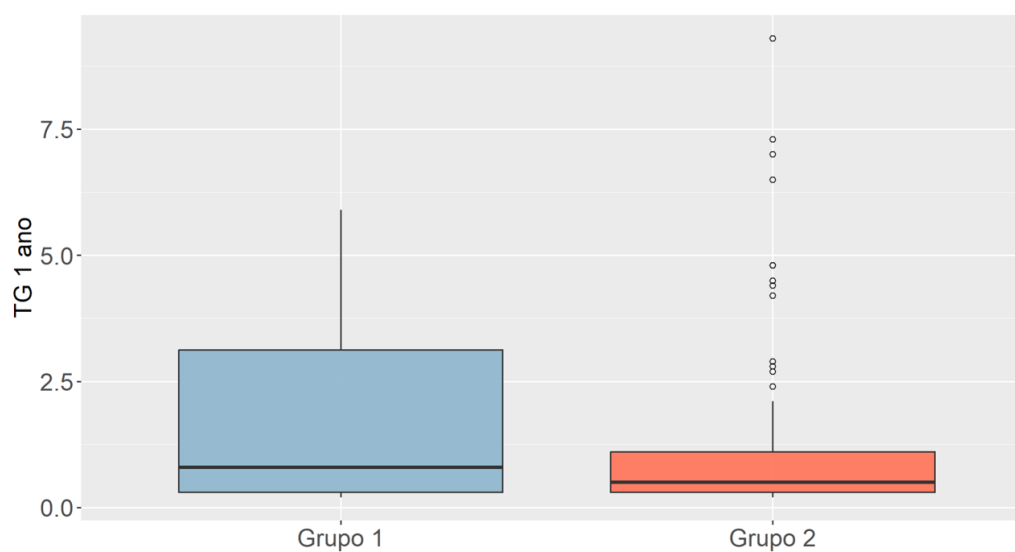


Figura B.10 *Box plot* da Tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando valores nulos e os outliers superiores a 10, por Grupo

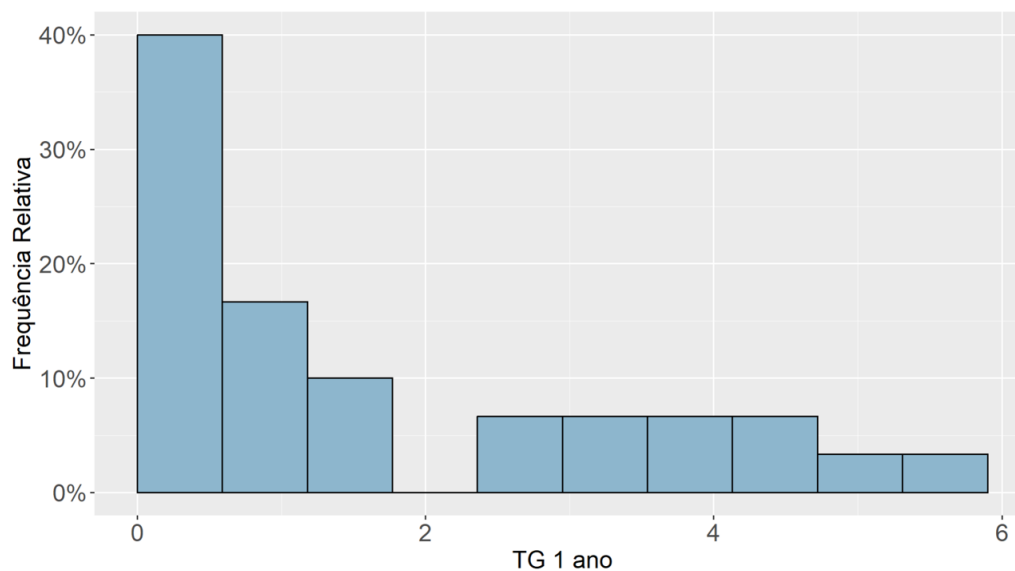


Figura B.11 Histograma com as frequências relativas da Tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 1

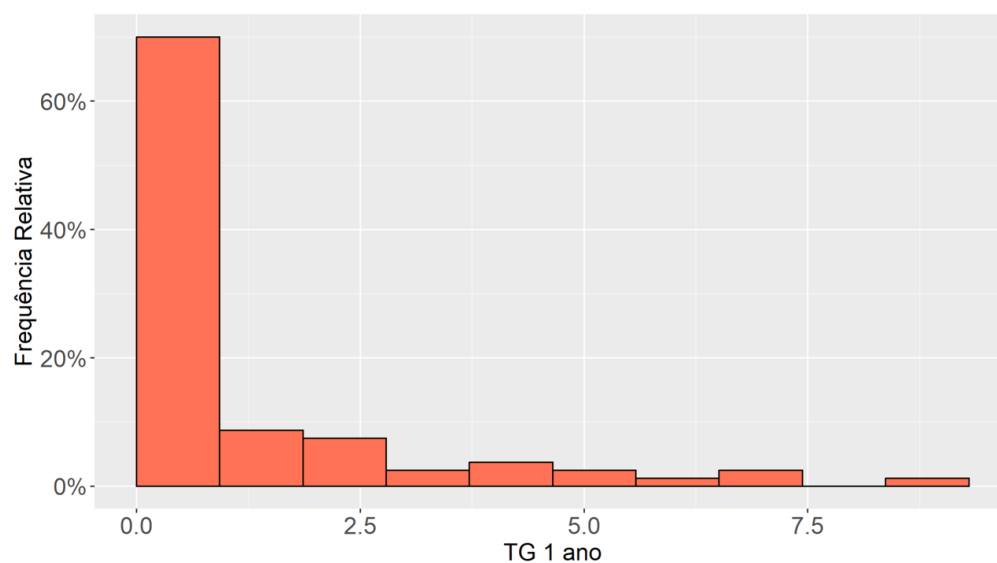


Figura B.12 Histograma com as frequências relativas da Tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 2

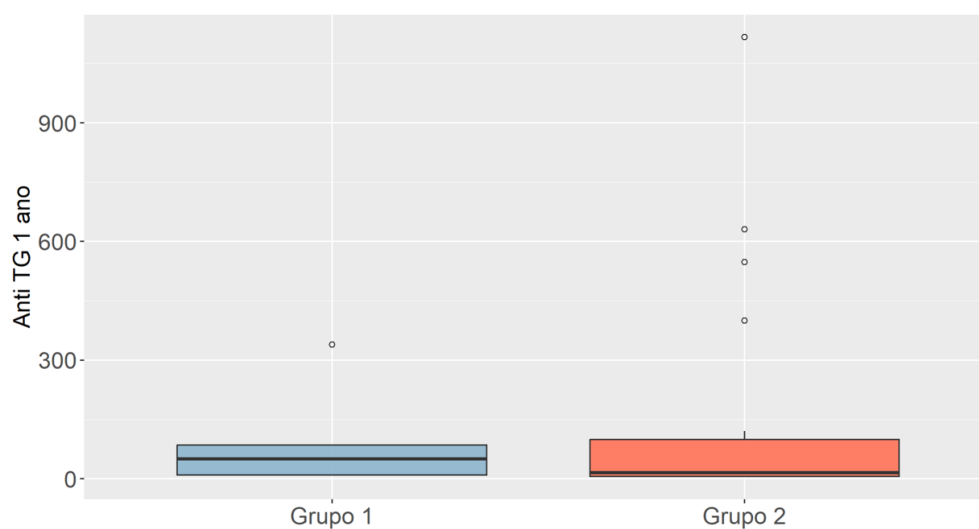


Figura B.13 *Box plot* da Anti tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando os valores nulos, por Grupo

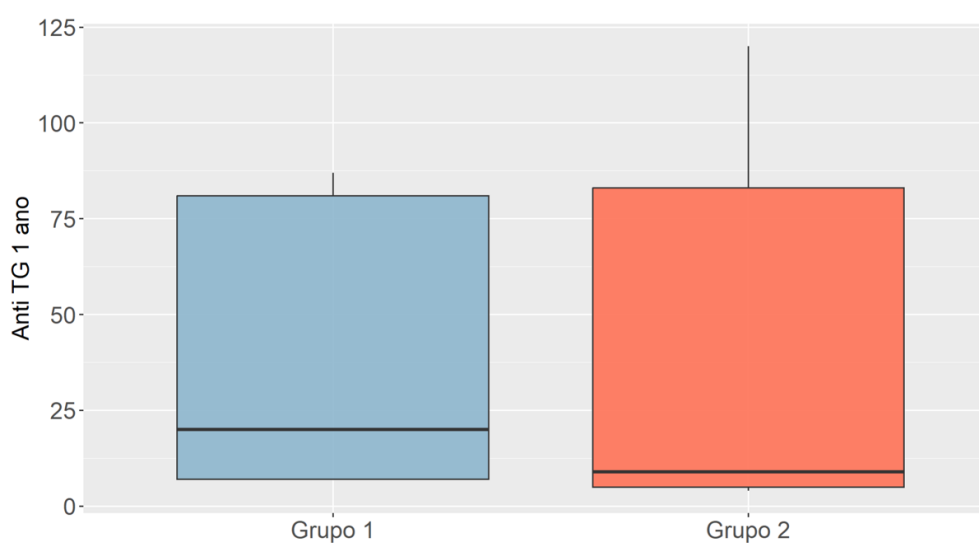


Figura B.14 *Box plot* da Anti tireoglobulina um ano (ng/ml) retirando valores nulos e superiores a 300, por Grupo

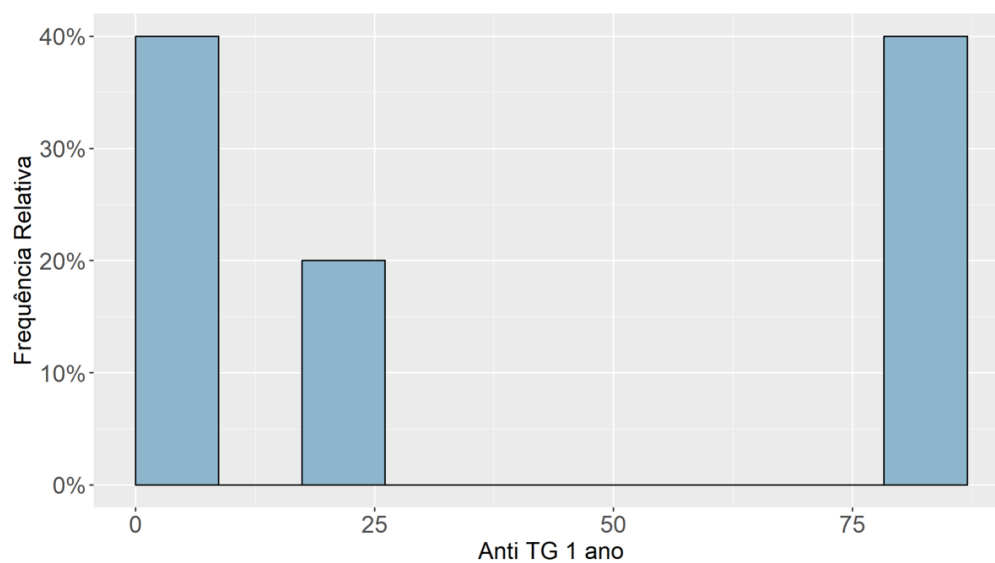


Figura B.15 Histograma com as frequências relativas da Anti tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 1

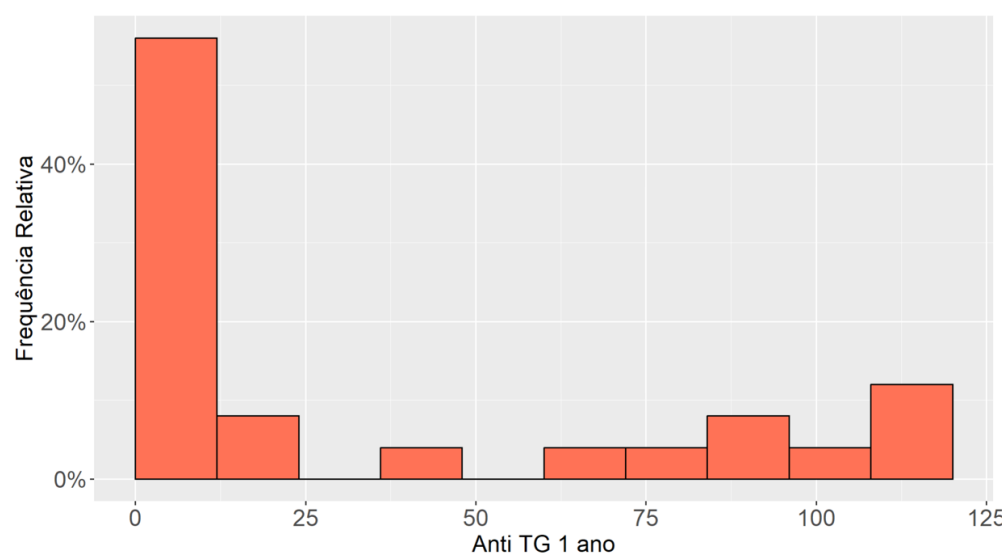


Figura B.16 Histograma com as frequências relativas da Anti tireoglobulina um ano (ng/ml), para o Grupo 2

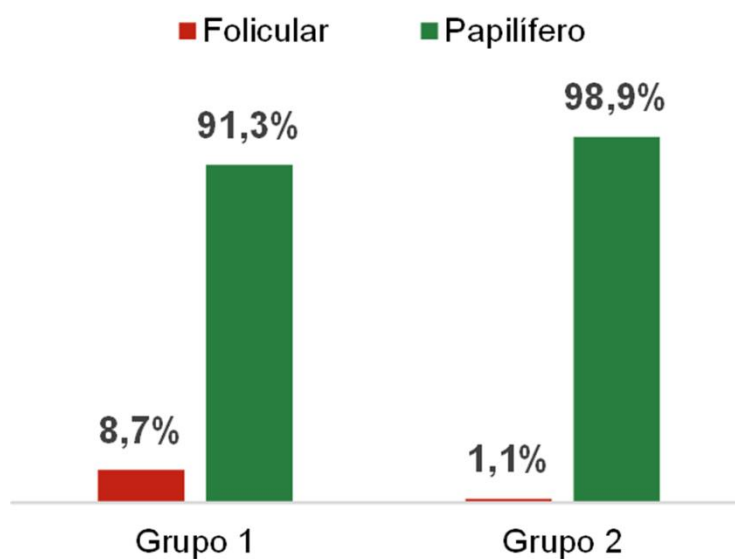


Figura B.17 Gráfico de barras com as frequências relativas para o Tipo histológico, por Grupo

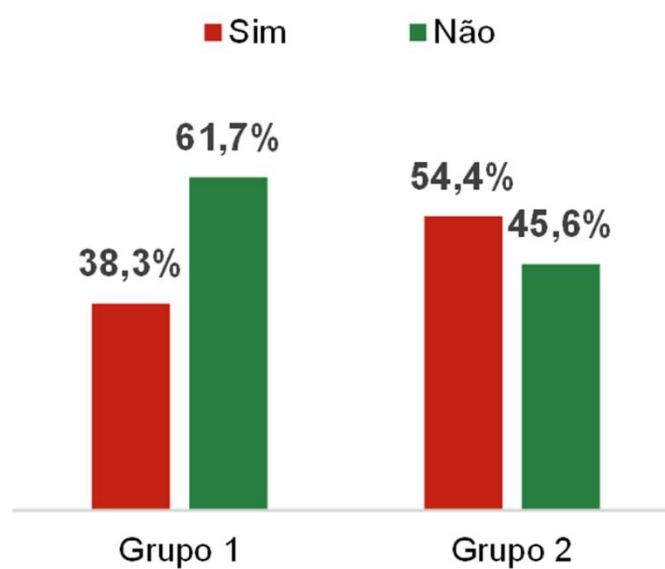


Figura B.18 Gráfico de barras com as frequências relativas para a Multifocalidade, por Grupo

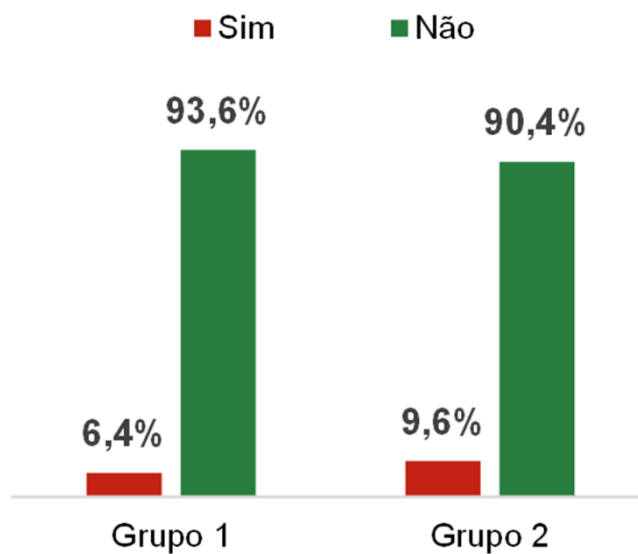


Figura B.19 Gráfico de barras com as frequências relativas para as Margens comprometidas, por Grupo

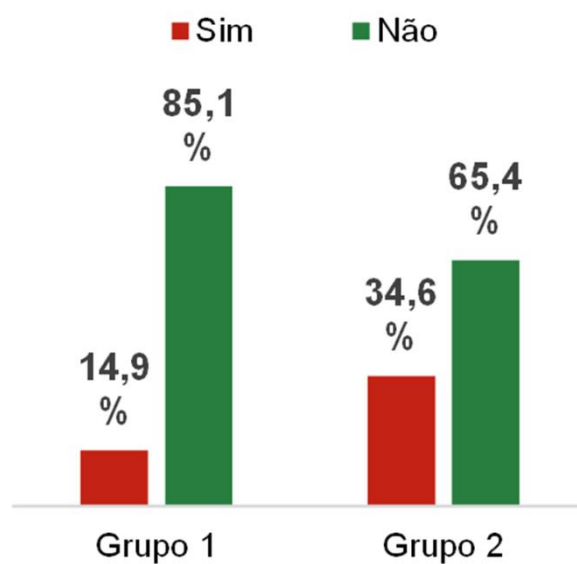


Figura B.20 Gráfico de barras com as frequências relativas para a Extensão extratireoidiana, por Grupo

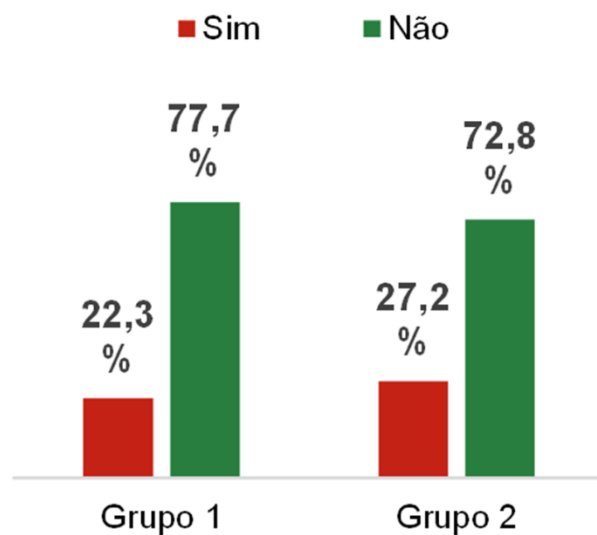


Figura B.21 Gráfico de barras com as frequências relativas para a Invasão angiolinfática, por Grupo

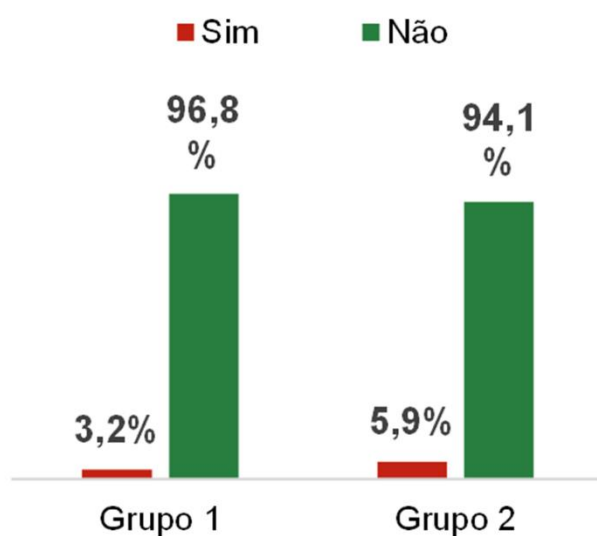


Figura B.22 Gráfico de barras com as frequências relativas para a Invasão perineural, por Grupo

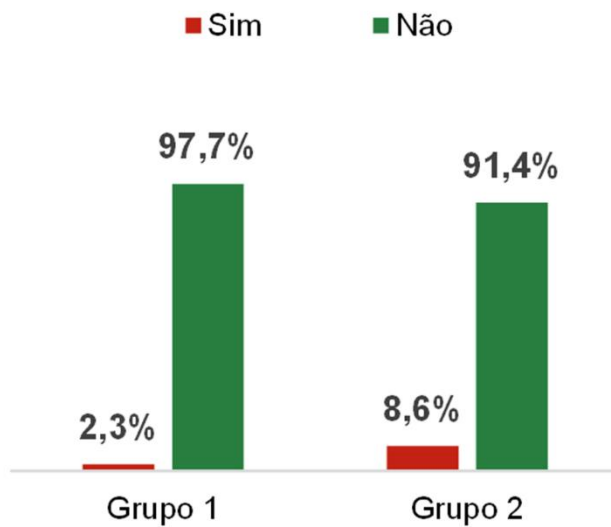


Figura B.23 Gráfico de barras com as frequências relativas para a Recidiva, por Grupo

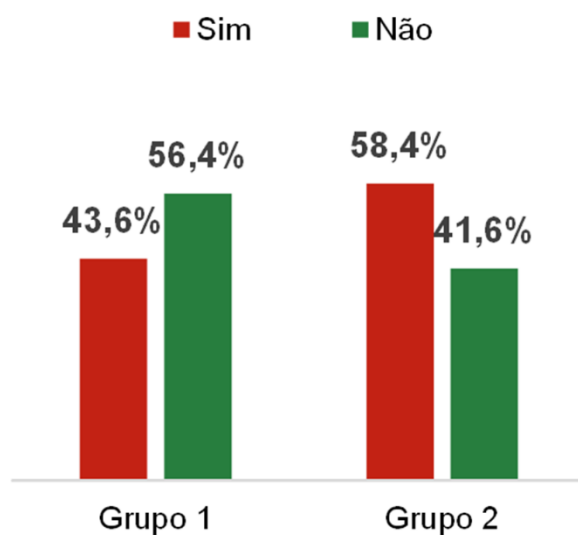


Figura B.24 Gráfico de barras com as frequências relativas para a RIT, por Grupo

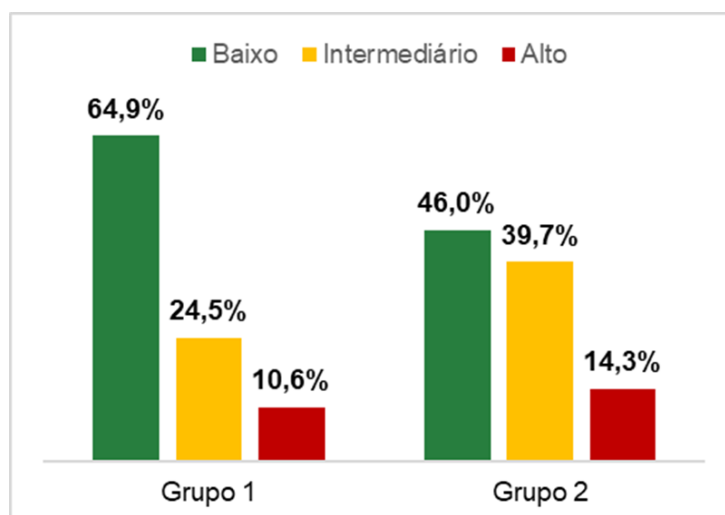


Figura B.25 Gráfico de barras com as frequências relativas para o Risco ATA, por Grupo