

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA GERAL**

ROGÉRIO CARRARA SANGLARD AMARAL

**CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
ACOMETIMENTO LINFONODAL. ANÁLISE DE RESULTADOS
ONCOLÓGICOS.**

**Vitória - ES
2020**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA GERAL**

ROGÉRIO CARRARA SANGLARD AMARAL

**CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
ACOMETIMENTO LINFONODAL. ANÁLISE DE RESULTADOS
ONCOLÓGICOS.**

Trabalho apresentado ao Programa de Residência Médica em Cirurgia geral do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Cirurgião Geral.

Orientador: Prof. Me. Ricardo Mai Rocha.

ROGÉRIO CARRARA SANGLARD AMARAL

**CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DE TIREOIDE COM
ACOMETIMENTO LINFONODAL. ANÁLISE DE RESULTADOS
ONCOLÓGICOS.**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção de título de Cirurgião Geral.

COMISSÃO EXAMINADORA

Marco Homero Sá Santos

Cirurgião da Cabeça e Pescoço

Médico do Hospital Cassiano Antônio Moraes – HUCAM/UFES/EBSERH

Douglas Gobbi Marchesi

Cirurgião do Aparelho Digestivo

Professor de Cirurgia do Curso de Medicina da UFES

Médico do Hospital Cassiano Antônio Moraes – HUCAM/UFES/EBSERH

José Alberto da Motta Correia

Cirurgião do Aparelho Digestivo

Coordenador da Residência Médica em Cirurgia Geral do Hospital Cassiano Antônio Moraes – HUCAM/UFES/EBSERH

RESUMO

Introdução: O carcinoma bem diferenciado da tireoide (CBDT) é o tumor maligno de maior incidência nessa glândula e apresenta alto índice de disseminação para linfonodos cervicais. O diagnóstico do envolvimento linfonodal é sugerido pela presença de sinais clínicos, exames de imagens ou histológicos, destacando-se a importância da ultrassonografia e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF). O tratamento cirúrgico é a principal opção de tratamento e é considerado um dos principais fatores prognósticos na evolução da doença. O esvaziamento cervical terapêutico dirigido aos compartimentos afetados parece melhorar o prognóstico, sem aumentar significativamente o risco de complicações quando realizadas por cirurgiões experientes. Nos pacientes sem acometimento linfonodal a indicação do esvaziamento cervical eletivo é assunto controverso. **Objetivo:** Conhecer os resultados oncológicos e principalmente a recidiva tumoral no seguimento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do CBDT no HUCAM correlacionando com diversas variáveis de perfil epidemiológico, estadiamento clínico, tempo de espera cirúrgica e tratamento complementar com iodoterapia. **Método:** Estudo transversal e retrospectivo com a utilização de dados clínicos obtidos de laudos histopatológicos arquivados no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM- UFES e análise dos respectivos prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HUCAM-UFES no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2018. **Resultado:** Identificamos a existência de 26 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico associado ao esvaziamento cervical com CBDT no HUCAM no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2018. Dos 26 pacientes, 7 (27%) pacientes eram do sexo masculino e 19 (73%) do sexo feminino, apenas 4 (15,4%) apresentaram recidiva linfonodal. 5 (19,2%) pacientes apresentavam idade igual ou superior a 55 anos e 21 (80,8%) pacientes idade inferior a 55 anos. Todos foram submetidos a tireoidectomia total, sendo 8 (30,8%) pacientes submetidos ao esvaziamento cervical de cadeia linfonodal recorrential e 18 (69,2%) foram submetidos ao esvaziamento cervical lateral além do esvaziamento recorrential. Todos preenchem critérios para a indicação de iodoterapia. O tempo médio em meses para a realização da iodoterapia pós procedimento cirúrgico foi de 12,75 meses. Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes nos cruzamentos de dados de recidiva e algumas variáveis. **Conclusão:** O CBDT é a neoplasia maligna de tireóide mais frequente. O sexo feminino e os de idade < 55 anos foram os mais acometidos. A recidiva locorregional ocorreu em 4 pacientes que foram tratados e estão sem doença. A presença de recorrência esteve associada ao sexo feminino, idade, tamanho do tumor e acometimento linfonodal prévio.

Palavras Chave: Carcinoma Bem Diferenciado da Tireoide; Carcinoma Papilífero da Tireoide; Tireoide; Metástase linfonodal, Esvaziamento Cervical.

ABSTRACT

Introduction: The carcinoma differs from thyroid (CBDT), which is a high incidence malicious tumor in these glands that presents a high rate of dissemination to the cervical lymph nodes. The lymph node diagnostics is hinted by the presence of clinical signs, be it by computed tomography or histological, showing the importance of an ultrasonography and the fine-needle aspiration biopsy. Surgical treatment is the main option and it is also considered one of the main prognostic factors in the evolution of the disease. The therapeutical neck dissection focused on the affected places seems to better the prognostics, that is, without significantly raising the risk of complications by seasoned surgeons. It is a controversial and hot topic the use of neck dissection on patients without any lymph node infection. **Objective:** Have a better knowledge of the oncological results and mainly, reoccurrence of tumors on the patients who underwent surgical medical treatment of the CBDT in the HUCAM correlating various variables of the epidemiological profile such as waiting time for the surgical procedure and complementary treatment with iodine therapy. **Methods:** Retrospective and cross-sectional study using the clinical data obtained from the histopathological report archived in the electronic registration of the Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM- UFES and the analysis of the medical records also archived in the Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HUCAM-UFES between the dates January 2009 to December 2018. **Results:** We identified 26 patients who underwent surgical procedure associated with neck dissection with CBDT at HUCAM during the period of January 2009 thru December 2018. Of the 26 patients, 7 (27%) were male and 19 (73%) were female; only 4 (15,4%) showed lymph node relapse. 5 patients (19,2%) were of the age of 55 or older and 21 patients (80,8%) were of 55 or younger. Every single one of them went through a thyroidectomy procedure, of those 8 patients (30,77%) underwent a repeated radical neck dissection of the lymph node and 18 patients (69,3%) underwent lateral neck dissection as well as recurring drainage. All of them met the criteria for the iodine therapy. The average starting time for the post surgical iodine therapy was of 12,75 months. No significant statistical results were found cross-referencing the revidiva data and its variables. **Conclusion:** The CBTD is one of the most common malignant neoplasia thyroid. Females 55 or younger were the most affected. The local or regional recurrences took place in 4 patients, that of which were treated and are free from the disease. The presence of recurrences were associated with the female sex, age, size of the tumor and previous lymph nodes affection.

Key words: Thyroid Neoplasms; Carcinoma; Papillary; Thyroid Nodule; Carcinoma; Papillary; lymphatic metastasis, neck dissection

ABSTRACT

Gráfico 1 – Caracterização da amostra segundo Recidiva: Números absolutos e percentuais.....

46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra: Números absolutos e percentuais.....	41
Tabela 2 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas da Idade segundo.....	41
Tabela 3 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas do “Tempo Cirurgia-Iodoterapia (em meses)” segundo grupos.....	42
Tabela 4 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas do “Tempo Diagnóstico-Cirurgia (em meses)” segundo grupos.....	43
Tabela 5 – Caracterização da amostra segundo Recidiva: Números absolutos e percentuais.....	43
Tabela 6 – Resultados dos cruzamentos entre Recidiva e algumas variáveis...	45
Tabela 7 – Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas segundo grupos	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CBDT	Carcinoma Bem Diferenciado da Tireoide
CPT	Carcinoma Papilífero da Tireoide
CFT	Carcinoma Folicular da Tireoide
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
TSH	Hormônio Tireo-estimulante
PET-SCAN	Tomografia por emissão de Pósitrons
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
NLR	Nervo Laringeo Recorrente
NLS	Nervo Laringeo Superior
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
TC	Tomografia Computadorizada
RNM	Ressonância Magnética Nuclear
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

RESUMO	3
ABSTRACT	4
LISTA DE GRÁFICOS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	8
1. INTRODUÇÃO	10
1.1. ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOPATOLOGIA.....	10
1.2. O NÓDULO TIREOIDIANO	12
1.2.1. Avaliação do Nódulo Tireoidiano	13
1.2.2. Estadiamento Clínico	20
1.3. O CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DA TIREOIDE	21
1.3.1. Estratificação de Risco	23
1.3.2. Tratamento Cirúrgico do Carcinoma Bem Diferenciado da Tireoide (CBDT)	27
1.3.3. Linfadenectomia no Tratamento Cirúrgico do Carcinoma Bem Diferenciado de Tideroide (CBDT)	29
1.3.4. Iodoterapia Complementar	32
2. OBJETIVOS	34
3. METODOLOGIA	35
3.1. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	35
3.2. SELEÇÃO DE CASOS DE CBDT.....	35
3.3. DADOS ANALISADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS	36
3.4. PADRONIZAÇÃO DOS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS	36
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4. RESULTADOS	38
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	38
4.2. FATORES PROGNÓSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM RECIDIVA.....	40
4.3. ANÁLISE ENTRE DUAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS.....	46
4.4. COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS COM A RECIDIVA.....	47
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO	52
7. REFERÊNCIAS	54
ANEXO 1	62
ANEXO 2	63

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOPATOLOGIA

A glândula tireóide é uma glândula altamente vascularizada, localizada anteriormente na parte inferior do pescoço, que se estende do nível da quinta vértebra cervical até a primeira torácica. A glândula varia da forma H até U e é formada por dois lobos laterais alongados, com pólos superiores e inferiores conectados por um istmo mediano, com altura média de 12 a 15 mm, sobrepondo o segundo ao quarto anel traqueal. Este nome deriva do termo grego “thyreos” que significa escudo. (1).

O istmo é encontrado durante a traqueotomia de rotina e deve ser retraído (superior ou inferiormente) ou separado. Ocasionalmente, o istmo está ausente e a glândula se apresenta como dois lobos distintos. Esta bilateralidade é um importante fator clínico porque a presença de células malignas em um ou dois lados pode alterar significativamente a conduta no tratamento do paciente, isto é, pode requerer uma cirurgia mais extensa, como por exemplo o esvaziamento cervical bilateral se houver extensão local do tumor. (1,2)

Sob a camada média da fáscia cervical profunda, a tireóide possui uma cápsula interna verdadeira, fina e aderente à glândula. Extensões desta cápsula dentro da substância da glândula formam numerosos septos, que a dividem em lóbulos. Os lóbulos são compostos de folículos, as unidades estruturais da glândula, que consistem em uma camada de epitélio simples que envolve uma cavidade cheia de colóide. Esse colóide contém uma glicoproteína iodada, tireoglobulina, um precursor dos hormônios da tireóide. Os folículos variam em tamanho, dependendo do grau de distensão, e são cercados por plexos densos de capilares fenestrados, vasos linfáticos e nervos simpáticos. (2,3).

As células epiteliais são de 2 tipos: células principais (isto é, foliculares) e células parafoliculares (isto é, Células C ou Células Claras). As células principais são responsáveis pela formação do colóide (tireoglobulina), enquanto as células parafoliculares produzem o hormônio calcitonina, uma proteína central na

homeostase do cálcio. As células parafoliculares ficam adjacentes aos folículos na lâmina basal. (2,3).

Existem aproximadamente 500 linfonodos no corpo humano e destes, 200 estão na região da cabeça e pescoço. (17). Os gânglios linfáticos cervicais são agrupados em grupos de cadeias ganglionares, de acordo com a sua posição anatômica. Existem pelo menos quatro sistemas de classificação em utilização a nível mundial, entre os quais a “Head and Neck Surgery Dissection Classification” da Academia Americana de Otorrinolaringologia. Este sistema divide o pescoço em seis níveis, sendo geralmente considerados dois compartimentos: central (nível VI) e lateral (I-V). (81).

O compartimento central inclui os gânglios paratraqueais, pré-cricóides (de Delphian), peritireoideus e os gânglios que acompanham os nervos laríngeos recorrentes; encontra-se limitado superiormente pelo corpo do osso hióide, inferiormente pela incisura suprasternal e lateralmente pelas bainhas carotídeas. O compartimento lateral inclui os gânglios submentonianos e submandibulares (nível I), jugulares (níveis II, III, IV) e cervicais posteriores (nível V); delimita-se posterolateralmente pelo músculo trapézio, medialmente pela bainha carotídea, superiormente pelo nervo hipoglosso e inferiormente pela veia subclávia. Esta classificação não inclui o compartimento mediastínico superior. (82).

Habitualmente a disseminação de células malignas pelo sistema de drenagem linfático decorre segundo um processo sequencial e sistemático, no sentido dos linfáticos proximais para os mais distais do tumor primário. No carcinoma bem diferenciado de tireoide (CBDT), o compartimento central ipsilateral é frequentemente o primeiro local atingido (63-83% dos casos têm gânglios centrais positivos.) Estes dados são previsíveis de acordo com a proximidade do lobo inferior da tireóide aos grupos paratraqueais e pré-cricóides. Os compartimentos mais distais, como o mediastínico ou os contralaterais ao tumor primário são geralmente afetados com a progressão da doença. No entanto, Machens et al. (67) encontraram uma frequência de 19.7% de metástases ganglionares laterais ou mediastínicas na ausência de envolvimento do compartimento central (“skip metastasis”). Este fenómeno parece estar inversamente relacionado com o número de gânglios envolvidos. Numa série maior, Ito et al. (66) relataram o achado de gânglios laterais positivos com gânglios centrais negativos em 24.3% de microcarcinomas e em 32.9% de CDBT. Estes dados sugerem a existência concomitante de uma via direta de metastização ganglionar para o compartimento lateral. (66).

1.2. O NÓDULO TIREOIDIANO

O nódulo tireoideano chama a atenção clínica quando identificado pelo paciente, por um médico durante o exame físico de rotina ou durante um procedimento radiológico como, por exemplo, ultrassonografia ou tomografia. Sua importância clínica está relacionada essencialmente com a necessidade de excluir a possibilidade de um câncer da tireoide, que responde por 4 a 6,5 % de todos os nódulos da tireoide em séries não-cirúrgicas. Diversos distúrbios diferentes podem causar nódulos de tireoide e a prevalência de câncer é maior nos grupos: crianças, adultos menores que 30 e maiores que 60 anos, pacientes com história de irradiação prévia e pacientes com história familiar de carcinoma da tireoide. (4,5,6).

A menos que os nódulos tireoideanos, únicos ou múltiplos, causem obstrução ou sejam esteticamente perturbadores, sua massa por si só não causa problemas. As principais preocupações são: (1) se são ou não cânceres ou, se são, se são letais e (2) se causam ou não disfunção da tireoide.

A maioria dos nódulos da tireoide é de origem benigna. As séries cirúrgicas que sugerem que 20 a 40% dos nódulos da tireoide são cânceres tiveram um viés de seleção significativo. Dois relatos provavelmente fornecem uma estimativa mais precisa da verdadeira frequência do câncer de tireoide entre pacientes com nódulos tireoideanos:

- Em um hospital comunitário na Carolina do Norte, onde a maioria dos pacientes com nódulos foi encaminhada para cirurgia sem a prévia da biópsia, 6,5% dos nódulos extirpados eram cânceres. (7).
- Em Catânia, Itália, 2327 pacientes com nódulos foram avaliados por biópsia por aspiração por agulha fina (PAAF) e 391 foram selecionados para cirurgia. Cânceres foram encontrados em 28% das amostras cirúrgicas, o que representou apenas 5% de todos os nódulos. (8).

A incidência da doença nodular tireoideana é variável, de acordo com o país estudado, fato que pode ser explicado pelas variações de dieta básica, principalmente no que diz respeito à ingestão de iodo. A utilização do sal iodado pela maioria dos países parece estar relacionada com uma diminuição na incidência da manifestação da doença. Fatores genéticos também podem predispor ao desenvolvimento do câncer da tireoide. Existem formas familiares que permitem a identificação precoce de

portadores de alterações genéticas sinalizando o desenvolvimento deste tipo de câncer. (4,5,6).

Foram identificados vários outros fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de tireóide, incluindo idade, sexo e histórico de irradiação da tireóide.

- A nodularidade da tireóide aumenta com a idade. A presença de um nódulo da tireóide em uma criança tem duas vezes mais chances de ser um câncer do que se fosse em um adulto. (8,9).

- Entre os pacientes com nódulos tireoidianos, a taxa de câncer é duas vezes maior nos homens do que nas mulheres (8 versus 4%) e é maior em adultos acima dos 60 anos e abaixo dos 30 anos do que naqueles entre os 30 e os 60 anos. (10).

- Um histórico de tratamento com radiação na região da cabeça e pescoço para tratar acne, inflamação das amígdalas ou adenóides ou aumento do timo está associado a um aumento da incidência de nodularidade da tireóide e câncer. (11).

Em duas grandes séries, 20 a 27% dos pacientes apresentaram nodularidade da tireóide e 30 a 33% dos nódulos eram cânceres; no entanto, alguns eram microcarcinomas. (12,13).

Não há evidências de que o câncer de tireóide associado à radiação seja mais agressivo do que outros cânceres de tireóide. (11,14).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas aumenta o risco relativo (RR) para câncer de tireóide para 3,26; se o transplante ocorreu antes dos 10 anos, o RR é de 24,6. (15).

1.2.1. Avaliação do Nódulo Tireoidiano

Nódulos não palpáveis (incidentalomas) têm o mesmo risco de malignidade, que nódulos palpáveis do mesmo tamanho. (16). A metastização ganglionar do CBDT pode apresentar-se como linfadenopatia clinicamente evidente no momento do diagnóstico, como em cerca de, 23-56% dos pacientes. Em 15% dos casos de CBDT oculto a presença de linfadenopatia poderá ser a única manifestação clínica. (65).

Assim, a avaliação inicial em todos os pacientes com nódulo tireoidiano inclui uma

completa história e exame físico, avaliação com dosagem do TSH e a ultrassonografia para confirmar a presença de nódulos, avaliar aspectos ultrassonográficos, e avaliar a presença de nódulos e linfonomegalia adicionais. (18).

1.2.1.1. Anamnese e Exame Físico

A história e exame físico tem baixa acurácia para prever câncer, no entanto, existem várias características da história que sugerem uma maior probabilidade de malignidade, como uma história de crescimento rápido de uma massa no pescoço, irradiação da cabeça e pescoço na infância, a irradiação total do corpo para transplante de medula óssea, história familiar de câncer da tireoide, ou síndromes de que envolvem o câncer de tireoide (por exemplo, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2), polipose adenomatosa familiar, ou síndrome Cowden). Nódulos tireoideanos em homens são mais frequentemente malignos do que em mulheres, principalmente acima dos 60 anos. (18).

Os achados do exame físico de uma massa fixa endurecida, sintomas obstrutivos, linfonomegalia cervical, ou paralisia das cordas vocais, sugerem a possibilidade de câncer. (18,97).

Um exame físico completo da região da cabeça e pescoço possibilita a identificação de linfonodos cervicais, os quais podem ou não ser metastáticos e o exame clínico se completa com a laringoscopia direta ou videolaringoscopia para avaliação da mobilidade das pregas vocais, o que poderá levantar a suspeita de comprometimento dos nervos laríngeos recorrentes. (2,18,97).

1.2.1.2. Exames Complementares

A função tireoidiana deve ser avaliada em todos os pacientes com nódulos tireoidianos através dos níveis de Hormônio Tireoestimulante (TSH).

Se a concentração sérica de TSH for subnormal, indicando hipertireoidismo manifesto ou subclínico, a possibilidade de o nódulo apresentar hiperfunção é

aumentada e a cintilografia da tireóide deve ser realizada em seguida. A produção de hormônio tireoidiano a partir de alguns nódulos autônomos pode suprimir o TSH apenas na parte inferior da faixa normal (por exemplo, <1 mU / L). A cintilografia pode ser informativa nesses pacientes, especialmente se os níveis anteriores de TSH eram subnormais.

Se a concentração sérica de TSH estiver normal ou elevada e o nódulo atender aos critérios ultrassonográficos para a amostragem, é indicada a biópsia por aspiração por agulha fina (PAAF).

O TSH sérico é um fator de risco independente para prever malignidade em um nódulo tireoidiano. Em um estudo com 1500 pacientes que se submeteram à prática da tireóide, a prevalência de malignidade foi de 2,8, 3,7, 8,3, 12,3 e 29,7% para pacientes com concentrações séricas de TSH $<0,4$ mU/L, 0,4 a 0,9 mU/L, 1 a 1,7 mU/L, 1,8 a 5,5 mU/L e $>5,5$ mU/L, respectivamente. Outros estudos mostraram que, quando o câncer foi diagnosticado, um TSH mais alto foi associado a um estágio mais avançado do câncer. (29,30,31).

O exame de ultrassonografia (USG), embora seja considerado examinador-dependente, deve ser o primeiro exame de imagem solicitado na avaliação dos nódulos tireoidianos, sendo algumas vezes o nódulo descoberto a partir de um USG de rotina. O maior emprego da USG nos últimos anos tem tido papel importante no aumento do diagnóstico das neoplasias tireoidianas. A presença de nódulo tireoidiano hipoecóico com característica sólida, halo periférico pouco nítido, contornos irregulares, presença de microcalcificações e vascularização predominantemente central ao estudo com Doppler são características de maior suspeição para câncer. (18).

A USG da tireoide é usada para responder a perguntas sobre o tamanho e a anatomia da glândula e estruturas adjacentes no pescoço. Ele fornece detalhes consideravelmente mais anatômicos do que a cintilografia da tireoide, a TC e o exame físico. Em um estudo retrospectivo de 173 pacientes encaminhados a uma clínica de nódulos da tireoide mediante uma alteração no exame físico da glândula, os achados ultrassonográficos foram divergentes do exame físico realizado pelo clínico de referência em 63% dos casos. Dos 114 pacientes encaminhados pela indicação de um nódulo solitário, 24% apresentavam nódulos adicionais e 20% não apresentavam nódulo de pelo menos 1 cm que exigisse aspiração. (26,27,28).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), muitas vezes guiada por USG, é empregada como opção complementar de diagnóstico. Embora também seja um método examinador-dependente, sua sensibilidade pode estar acima de 80% e a especificidade em torno de 70 a 90%, com acurácia aproximando-se de 90%. Alguns exames podem não ser conclusivos, dependendo de amostras colhidas com material inadequado, colocação incorreta da agulha, citopatologistas inexperientes e diferentes critérios entre laboratórios. O diagnóstico de carcinoma folicular não pode ser obtido no exame citológico de material colhido por PAAF, pois para isto é necessária comprovação de invasão vascular e/ou capsular da lesão tumoral, o que só é detectado em exame histopatológico. Nestes casos o máximo que a citologia do material colhido consegue é a identificação de neoplasia folicular. (4,18,22,23).

A American Thyroid Association (ATA) adotou a abordagem em que a PAAF deve ser realizada em qualquer nódulo (independentemente do tamanho) com os seguintes recursos ultrassonográficos suspeitos: (24,25).

- Locais subcapsulares adjacentes ao nervo laríngeo recorrente ou traquéia;
- extensão extratireoidiana;
- Exusão através de calcificações da borda;
- Associado a linfonodos cervicais ultrassonograficamente anormais;

Nódulos tireoidianos abaixo de 5 mm são tecnicamente difíceis de biópsia; Antes de considerar essa biópsia, o risco de um resultado não diagnóstico e a confiabilidade de um resultado negativo devem ser discutidos com o paciente.

A PAAF deve ser realizada em nódulos ≥ 1 cm (conforme determinado pela maior dimensão) se forem sólidos e hipoecóicos ou se tiverem uma ou mais dessas características ultrassonográficas suspeitas: (24,25).

- Margens Irregulares;
- Microcalcificações;
- Dimensão mais alto que o largo;
- Calcificações da borda.

O risco estimado de malignidade para nódulos sólidos hipoecóicos com uma ou mais características ultrassonográficas suspeitas é maior (70 a 90%) do que para nódulos sólidos hipoecogênicos sem características suspeitas adicionais (10 a 20%). (25).

A PAAF pode ser considerada em pacientes selecionados com nódulos <1 cm, se houver uma história familiar forte de câncer de tireóide, síndromes conhecidas associadas ao câncer de tireoide, idade jovem, história de radiação terapêutica na cabeça e no pescoço na infância ou radiação no corpo inteiro. No entanto, a maioria dos pacientes com nódulos suspeitos com dimensões infracentimétricas pode ser observada. (32).

Os candidatos ideais para observação de nódulos infracentimétricos suspeitos incluem pacientes mais velhos (idade > 60 anos), especialmente aqueles com comorbidades, nódulos solitários com margens bem definidas e borda > 2mm de parênquima tireoidiano normal; no entanto, a observação também é considerada aceitável em todos os pacientes adultos e naqueles com múltiplos nódulos. (32).

Estudos mais recentes têm demonstrado a viabilidade de identificação de mutação em genes relacionados com o carcinoma da tireoide em material colhido por PAAF dos nódulos tireoidianos, o que também aumenta a acurácia deste método. (33,34,35).

Em 2007, visando categorizar os achados citopatológicos da PAAF do nódulo tireoideano, o National Cancer Institute (NCI), realizou na cidade de Bethesda, uma conferência cujas conclusões levaram ao projeto: *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Publicado em 2009, este sistema de classificação foi adotado de maneira uniforme em nosso serviço a partir de 2011.(4,36,37).

Categorias Diagnósticas Recomendadas

- I – Insatisfatório ou inconclusivo:
 - Preparados com baixa celularidade ou ausência de células foliculares
 - Fluido de cisto
 - Espécie acelular
 - Outros (excesso de sangue, material coagulado, artefatos)

- II – Benigno:
 - Preparados com achados consistentes com benignidade
 - Consistente com nódulo folicular benigno (incluindo nódulo colóide e adenomatoso)

- Consistente com tireoidite linfocitária (Hashimoto) em seu contexto clínico
 - Consistente com tireoidite granulomatosa (subaguda)
 - Outros
- III – Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado:
- Preparados celulares com escasso coloide e padrão folicular dificultando diferenciação entre quadro reacional e neoplásico morfologicamente.
- IV – Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular:
- Preparados com alta celularidade com padrão de células isoladas, grupos ou microfóliculos que sugerem arranjo neoplásico, escasso coloide e fundo hemático- especificar se for do tipo de células de Hürthle (oncocítico).
- V – Suspeito para malignidade:
- Preparados com elementos citológicos suspeitos para malignidade, mas com insuficiência de células para diagnóstico definitivo. Deve-se especificar para que tipo de neoplasia está direcionada a suspeição. Nesta categoria também são alocadas as variantes de carcinoma papilífero.
 - Suspeito para carcinoma papilífero
 - Suspeito para carcinoma medular
 - Suspeito para carcinoma metastático
 - Suspeito para linfoma
- VI – Maligno
- Esfregaços com elementos citológicos definitivos que caracterizam malignidade, devendo-se especificar o tipo de neoplasia.
 - Carcinoma papilífero de tireoide
 - Carcinoma pouco diferenciado
 - Carcinoma medular de tireoide
 - Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
 - Carcinoma de células escamosas
 - Carcinoma misto (especificando os tipos presentes)
 - Carcinoma metastático
 - Linfoma não Hodgkin

- Outros

Além dos critérios ultrassonográficos da American Thyroid Association (ATA) e dos pontos de corte de tamanho da PAAF, o American College of Radiology descreve nódulos tireoidianos com base nos recursos de USG, usando o Sistema de Dados e Relatórios de Imagem da Tireóide (TIRADS) (Anexo 1). Os nódulos são classificados como 1 a 5, com maior probabilidade de malignidade. Os nódulos das categorias 3, 4 ou 5 são considerados candidatos à biópsia. O TIRADS inclui pontos de corte de tamanho para a PAAF de nódulos tireoidianos ligeiramente diferentes dos recomendados pela ATA. (38).

Várias outras sociedades médicas também emitiram diretrizes que são usadas para categorizar nódulos tireoidianos com probabilidade de malignidade e selecionar nódulos para biópsia, incluindo a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, a European Thyroid Association e a Korean Society of Thyroid Radiology. Os dois últimos grupos também chamam seus sistemas de TIRADS. As várias diretrizes da sociedade diferem no desempenho diagnóstico e no rendimento da PAAF. Em um estudo, a sensibilidade para detecção de câncer foi maior nos critérios ATA (90%) do que nos critérios TIRADS (75%). Por outro lado, as taxas de PAAF negativas foram mais altas com o ATA (52%) do que com os critérios TIRADS (25%). Em outro estudo comparando o desempenho diagnóstico dos vários sistemas de classificação, os critérios do TIRADS apresentaram a menor taxa de falso-negativos (2,2%) (39,40,41).

Nódulos que não atendem aos critérios ultrassonográficos da PAAF devem ser monitorados. A frequência da avaliação depende de suas características ultrassonográficas. Realizamos USG periódica inicialmente em: (32).

- 6 a 12 meses para nódulos de subcentímetros com características suspeitas;
- 12 a 24 meses para nódulos com suspeita baixa a intermediária na ultrassonografia;
- 2 a 3 anos para nódulos de risco muito baixo.

Outras técnicas imagiológicas como a cintigrafia, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética nuclear (RMN) também podem ser utilizadas para o diagnóstico de metástases ganglionares, sobretudo para a detecção de envolvimento do compartimento mediastínico. (18). No entanto, a cintigrafia apresenta uma sensibilidade baixa e é complicado realizar uma avaliação qualitativa

dos gânglios com a TC ou a RMN. Perante o achado de um gânglio suspeito com a USG é indicada a realização de PAAF, podendo ser associada o doseamento de tireoglobulina (Tg) no lavado da PAAF. Esta técnica apresenta uma sensibilidade superior à BAAF isolada. (2,18).

1.2.2. Estadiamento Clínico

A classificação é aplicável apenas para os carcinomas. Deve haver confirmação microscópica da doença e divisão dos casos por tipo histológico.

Conforme pode ser observado no Anexo 2, os procedimentos para avaliação das categorias T, N e M são as seguintes:

- a) Categoria T: exame físico, endoscopia e diagnóstico por imagem.
- b) Categoria N: exame físico e diagnóstico por imagem.
- c) Categoria M: exame físico e diagnóstico por imagem.

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T,N e M classificadas no exame histopatológico.

Os quatro principais tipos histológicos são:

- a) Carcinoma papilífero (incluindo aqueles com arranjo folicular).
- b) Carcinoma folicular (incluindo os carcinomas de células de Hürthle).
- c) Carcinoma medular.
- d) Carcinoma indiferenciado/anaplásico .

A Union for International Cancer Control (UICC) e o American Joint Committee on Cancer (AJCC) adotaram o oitavo (2017) sistema de classificação de tumor, linfonodo, metástase (TNM), que entrou em vigor globalmente em 1 de janeiro de 2018. O sistema TNM é otimizado para prever a sobrevida em pacientes com câncer de tireóide, com base principalmente em achados patológicos acumulados no pré-operatório, intra-operatório e durante os primeiros quatro meses após a cirurgia da tireoide. (93).

O sistema de estadiamento TNM atualizado de 2017 é notável pelas seguintes alterações. (93,94).

- A idade de corte do diagnóstico para estadiamento prognóstico foi aumentada de 45 para 55 anos de idade;
- Metástases linfonodais regionais e extensão extratireoidiana microscópica foram removidas da definição de doença T3;
- T3a é uma nova categoria para tumores > 4cm confinados à glândula tireóide;
- T3b é uma nova categoria para tumores de qualquer tamanho, demonstrando grande extensão extratireoidiana nos músculos cervicais;
- A presença de metástases distantes em pacientes idosos é classificada como IVB, e não como doença IVC.

Comparadas com a sétima edição, as mudanças implementadas na oitava edição colocam muitos pacientes em estágios inferiores, refletindo com mais precisão o menor risco de mortalidade por câncer de tireóide. O sistema atualizado classifica menos pacientes como tendo doença em estágio III ou IV, mas transmite um pior prognóstico para aqueles que o fazem. A sobrevida esperada em 10 anos, específica da doença, para pacientes <55 anos com doença em estágio I ou II é de 98 a 100% e 85 a 95%, respectivamente. Para pacientes com idade ≥ 55anos, a sobrevida esperada em 10 anos, específica da doença, para os estádios I, II, III e IV é de 98 a 100%, 85 a 95%, 60 a 70% e <50%, respectivamente. (93).

1.3. O CARCINOMA PAPILAR DE TIREOIDE

Os cânceres epiteliais foliculares da tireoide incluem câncer papilar, folicular e anaplásico. Os cânceres papilar e folicular são considerados cânceres diferenciados, e os pacientes com esses tumores são frequentemente tratados de maneira semelhante, apesar das inúmeras diferenças biológicas. (42,43).

Em um relatório baseado no banco de dados de Vigilância e Epidemiologia, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), de 1975 a 2012, a incidência de

câncer papilar aumentou de 4,8 para 14,9 por 100.000. A incidência ajustada por idade e sexo do câncer de tireóide aumentou mais rapidamente do que qualquer outra neoplasia nos últimos anos, com o aumento da incidência observado em ambos os sexos e em todas as etnias. (44,45,46).

Alguns autores sugerem que o aumento do câncer de tireoide nos Estados Unidos e em outros lugares pode ser principalmente devido ao aumento da detecção de pequenos cânceres papilares secundários ao uso mais difundido da ultrassonografia do pescoço e da aspiração por agulha fina (PAAF) de nódulos tireoidianos muito pequenos. (47,48)

Embora o aumento da incidência provavelmente reflita parcialmente a detecção mais precoce de doença subclínica (isto é, pequenos cânceres papilares), uma análise do banco de dados SEER do National Cancer Institute encontrou um aumento nas taxas de câncer de tireóide diferenciado de todos os tamanhos, incluindo tumores maiores que 4cm. Além disso, a mortalidade por incidência aumentou entre 1974 e 2013, de 0,40 para 0,46 por 100.000 pessoas / ano. Esses dois achados sugerem um aumento real na incidência de câncer de tireóide papilar. (49).

A proporção usual de mulher para homem de câncer de tireoide papilar é de aproximadamente 2,5 : 1, com a maior parte da preponderância feminina ocorrendo durante a quarta e quinta décadas de vida. Embora a incidência de câncer de tireóide esteja aumentando, as taxas de mortalidade (0,5 por 100.000 homens e mulheres por ano) não mudaram significativamente entre 2003 e 2012. (44)

Os cânceres papilares são tipicamente não encapsulados e podem ser parcialmente císticos. Microscopicamente, a maioria é caracterizada pela presença de papilas consistindo em uma ou duas camadas de células tumorais em torno de um núcleo fibrovascular bem definido; folículos e colóides geralmente estão ausentes.

O diagnóstico morfológico é baseado em um agregado de características citológicas típicas, nenhuma por si só patognomônica de câncer papilar. Os núcleos são grandes, ovais e parecem lotados e sobrepostos em seções microscópicas. Eles podem conter cromatina em pó hipodensa, pseudoinclusões citoplasmáticas devido a uma membrana nuclear redundante ou sulcos nucleares.

O câncer de tireóide papilar é frequentemente multifocal. Em alguns casos, isso

representa metástases intraglandulares do tumor primário. (50).

A incidência de metástases nodais em adultos depende da extensão da cirurgia. Entre os pacientes submetidos a uma dissecação radical modificada do pescoço, até 80% têm metástases linfonodais (metade das quais são microscópicas) e mesmo entre pacientes com microcarcinomas papilares com dissecação profilática do gânglio central, foram relatadas metástases microscópicas em 37 a 64%. (51).

Foi relatada invasão da cápsula tireoidiana ou de uma cápsula linfonodal nos tecidos moles circundantes em 5 a 35% das amostras cirúrgicas, enquanto a invasão vascular é observada em apenas 5 a 10%. (51).

De 2 a 10% dos pacientes apresentam metástases além do pescoço no momento do diagnóstico. Entre esses pacientes, dois terços apresentam metástases pulmonares e um quarto apresenta metástases esqueléticas. Os locais mais raros de metástase são o cérebro, rins, fígado e supra-renais. (44).

O padrão de crescimento e o comportamento biológico do câncer papilar são variáveis:

- Em uma extremidade do espectro está o microcarcinoma comum (anteriormente chamado de câncer papilar oculto), definido como um tumor com menos de 1 cm de diâmetro. Esses microcarcinomas são encontrados em 15 a 30% das glândulas tireóides na autópsia. Essa alta frequência, associada à raridade do câncer papilar clinicamente detectado, sugere que a presença de um único foco de microcarcinoma em uma amostra de tireoidectomia provavelmente seja um achado incidental sem importância clínica. (44).

- No outro extremo do espectro, há um câncer invasivo localmente avançado, com metástases distantes observadas no momento do diagnóstico. Esses tumores também são muito mais propensos do que o microcarcinoma a metastizar através dos canais linfáticos intratireoidianos e formar tumores multifocais ou envolver linfonodos regionais. (44).

1.3.1. Estratificação de Risco

Estudos mostram que 85% dos pacientes portadores de CDBT apresentam um bom prognóstico independente da abordagem terapêutica adotada; por outro lado, cerca de 5% dos pacientes irão evoluir para óbito, não importando a agressividade do tratamento instituído. Enquanto isso, cerca de 10% dos casos de CDBT terão sua evolução e seu prognóstico diretamente relacionados com a intensidade das medidas terapêuticas recebidas. Justamente neste último grupo é que os fatores preditivos têm maior importância na definição da conduta terapêutica e no aumento de sobrevida. (52).

Certas características clínicas e patológicas foram identificadas que pressagiam um risco um pouco maior de recorrência do tumor e mortalidade relacionada ao câncer. Os mais importantes são a idade no diagnóstico, tamanho do tumor primário e a presença de invasão de tecidos moles ou metástases à distância. (53,54).

Análises retrospectivas de grandes séries identificaram fatores de risco que influenciam no prognóstico dos carcinomas bem diferenciados da tireoide. Estas análises permitiram estratificar os pacientes em grupos de risco para o Carcinoma Bem Diferenciado de Tireoide (CDBT), o que funciona como uma maneira especial de estadiamento clínico. Assim temos:

- 1) Pacientes de baixo risco:
 - a) Idade menor que 45 anos;
 - b) Carcinoma papilífero; carcinoma folicular (não células de Hürthle);
 - c) Tumor menor que 4 cm;
 - d) Intraglandular;
 - e) Ausência de metástases à distância.
- 2) Pacientes de risco intermediário:
 - a) Idade maior que 45 anos, porém:
 - i) Carcinoma papilífero; carcinoma folicular (não células de Hürthle);
 - ii) Tumor menor que 4 cm;
 - iii) Intraglandular;
 - iv) Ausência de metástases à distância.
 - b) Ou idade menor que 45 anos, porém:
 - i) Carcinoma de células de Hürthle;
 - ii) Tumor maior que 4 cm;
 - iii) Tumor extraglandular;

- iv) Presença de metástases à distância.
- 3) Pacientes de alto risco:
- a) Idade maior que 45 anos;
 - b) Carcinoma de células de Hürthle;
 - c) Tumor maior que 4 cm;
 - d) Tumor extraglandular;
 - e) Presença de metástase à distância.

Dados do programa de vigilância epidemiológica norte-americana (Surveillance Epidemiology and End Results Program- SEER) e da base norte americana de dados em câncer (National Cancer Data Base – NCDB) ilustram a importância da idade sobre os índices de sobrevivência, mostrando curvas de sobrevivência de 95 a 100% em cinco anos para pacientes abaixo dos 45 anos de idade. Para pacientes acima dos 45 anos, a sobrevivência em cinco anos varia de 80 a 95% com tendência a se aproximar de 95%, especialmente nos últimos anos.

A mortalidade por câncer de tireóide aumenta progressivamente com o avanço da idade, sem um limite de idade específico que estratifica o risco de mortalidade. Isso foi ilustrado em uma análise de 53.581 pacientes no banco de dados do SEER, no qual a taxa de sobrevivência em cinco anos diminuiu com o aumento da idade no diagnóstico (estratificada nas categorias de cinco anos de 20 a 84 anos). Houve um continuum de mortalidade específica da doença com o aumento da idade. A sobrevivência permaneceu acima de 90% nos pacientes com menos de 65 anos no diagnóstico. (55,56).

O prognóstico é pior em pacientes com tumores grandes. Em uma série, como exemplo, as taxas de mortalidade relacionadas ao câncer em 20 anos foram de 6, 16 e 50% para pacientes cujos diâmetros de tumor primário eram de 2 a 3,9cm, 4 a 6,9cm ou 7cm ou mais, respectivamente. (57,58).

Enquanto os tumores pequenos geralmente têm um excelente prognóstico, as recorrências clinicamente evidentes não são detectadas com pouca frequência. Uma pesquisa com 299 pacientes com câncer de tireóide com menos de 1,5cm não encontrou óbitos durante um período médio de 45 meses, mas 14,4% apresentaram evidências de doença persistente / recorrente. (59).

Este estudo comparou apenas tumores maiores ou menores que 1cm. Em outro

estudo com 3965 pacientes com câncer de tireoide (65% com tumores ≤ 2 cm), as taxas de recorrência em 10 anos para tireoide, linfonodos e órgãos distantes para tumores ≤ 2 cm foram de 0,3, 1,9 e 0,4%, respectivamente. As taxas de recorrência aumentaram com o tamanho do tumor (para tumores > 4 cm 1,9, 8,1 e 3,4%, respectivamente). A mortalidade foi baixa nos dois grupos (0,04 e 0,4%, respectivamente). (60).

Quando presente, a invasão de tecidos moles aumenta em cinco vezes o risco de morte. Também pode causar morbidade substancial se houver envolvimento da traquéia, esôfago, nervos laríngeos recorrentes (NLR) ou medula espinhal. É importante notar que é uma invasão grosseira de tecidos moles (geralmente descrita como extensão extratireoidiana) identificada no exame clínico, no intraoperatório ou na imagem, que transmite um risco aumentado de mortalidade. A extensão extratireoidiana que é identificada apenas no exame histopatológico não é um fator importante para a mortalidade, como refletido nas alterações no sistema de estadiamento TNM da oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), onde a extensão extratireoidiana menor não leva mais o paciente ao estágio III. (61).

A taxa de sobrevida em pacientes com metástases à distância é variável, dependendo do local das metástases. Entre os pacientes com pequenas metástases pulmonares, mas sem outras metástases fora do pescoço, a taxa de sobrevida em 10 anos é de 30 a 50%; taxas de sobrevida ainda mais altas foram relatadas em pacientes cujas metástases pulmonares foram detectadas apenas por imagem com radioiodo. Por outro lado, a sobrevida média de pacientes com metástases cerebrais é de apenas aproximadamente um ano. (61,62).

Outros fatores associados a um pequeno aumento no risco de recorrência ou morte são: (63,64)

- Multicentricidade de tumor intratireoidiano;
- Envolvimento linfonodal bilateral ou mediastinal;
- Maior que 10 metástases nodais;
- Metástases nodais com extensão extranodal;
- sexo masculino;
- Atraso na terapia cirúrgica primária por mais de um ano após a detecção de um nódulo tireoidiano.

1.3.2. Tratamento Cirúrgico do Carcinoma Bem Diferenciado da Tireoide (CBDT)

A terapia primária para o câncer de tireóide diferenciado (papilar e folicular) é a cirurgia. Existe uma controvérsia considerável sobre a quantidade de tecido tireoidiano que deve ser removido na operação inicial, e não há estudos clínicos prospectivos randomizados para fornecer orientação para a seleção da operação ideal.

Existem duas possíveis abordagens cirúrgicas para o câncer de tireóide diferenciado: tireoidectomia total e lobectomia unilateral e istmectomia. Uma terceira opção, a tireoidectomia subtotal, é considerada um procedimento inadequado e não é recomendada.

- A tireoidectomia total envolve a remoção de todo o tecido tireoidiano ao tentar identificar e preservar o nervo laríngeo recorrente (NLR), o nervo laríngeo superior (NLS) e o suprimento vascular das glândulas paratireoides.
- Uma lobectomia e istmusectomia unilaterais envolvem a remoção de um lobo inteiro e do istmo, sem entrar no colo contralateral.

A tireoidectomia subtotal, na qual uma porção de tecido tireoidiano é preservada bilateralmente ao longo da cápsula posterior, é um procedimento inadequado para pacientes com câncer de tireóide. Está associado a uma maior taxa de complicações se for necessária uma cirurgia subsequente, e não é recomendada. (72,73).

Os seguintes procedimentos são sugeridos para pacientes com câncer bem diferenciado de tireoide:

- **Tumor <1cm sem extensão extratireoidiana e sem linfonodos** - Quando é planejada uma cirurgia para câncer de tireoide diferenciado intratireoidiano unilateral <1cm, a lobectomia da tireoide é a abordagem preferida, a menos que haja indicações claras para remover o lobo contralateral (por exemplo, tireóide com evidente câncer no lobo contralateral, história anterior de radiação na cabeça e pescoço, história familiar forte de câncer de tireoide ou anormalidades na imagem que dificultam o acompanhamento).
- **Tumor de 1 a 4cm sem extensão extratireoidiana e sem linfonodos** - Para

tumores intratireoidianos entre 1 e 4cm, o procedimento cirúrgico inicial pode ser uma tireoidectomia total ou lobectomia tireoidiana. A tireoidectomia total seria escolhida com base na preferência do paciente, na presença de anormalidades ultrassonográficas no lobo contralateral (nódulos, tireoidite no lobo contralateral ou linfadenopatia inespecífica, o que dificultaria o acompanhamento) ou por decisão da equipe de tratamento essa terapia com radioiodo pode ser benéfica como terapia adjuvante ou para facilitar o acompanhamento.

- **Tumor ≥ 4 cm, extensão extratireoidiana ou metástases** - A tireoidectomia total é recomendada se o tumor primário tiver 4cm de diâmetro ou mais, se houver extensão extratireoidiana do tumor ou se houver metástases nos linfonodos ou locais distantes.

- **Qualquer tamanho de tumor e histórico de radiação na cabeça e pescoço na infância** - A tireoidectomia total também deve ser realizada em todos os pacientes com câncer de tireoide que tenham histórico de exposição à radiação ionizante da cabeça e pescoço, dada a alta taxa de recorrência do tumor com procedimentos menores. (74).

- **Microcarcinoma papilar multifocal (menos de cinco focos)** - A lobectomia e istmectomia unilateral é um procedimento apropriado para pacientes cujos relatórios de patologia subsequentemente mostram microcarcinomas papilares multifocais com menos de cinco focos.

- **Microcarcinoma papilar multifocal (mais de cinco focos)** - Quando o câncer papilar multifocal é apreciado no pré-operatório, principalmente quando há suspeita de um grande número de microcarcinoma (por exemplo, maior que cinco focos, especialmente se os focos estiverem na faixa de tamanho de 8 a 9mm), é mais provável que realizemos uma tireoidectomia total.

Para pacientes cujo procedimento inicial foi uma lobectomia e nos quais a patologia mostra microcarcinomas papilares multifocais com mais de cinco focos, especialmente se os focos estão na faixa de 8 a 9 mm, normalmente encaminhamos os pacientes para a totalização da tireoidectomia.

- **Nódulos tireoidianos indeterminados ou suspeitos** - Para pacientes com nódulo citologicamente indeterminado, geralmente é realizada uma lobectomia unilateral e istmectomia. Como até 60% desses pacientes podem provar ter doença benigna, a tireoidectomia total geralmente não é necessária como procedimento inicial. Se o diagnóstico patológico final for câncer será necessária a totalização cirúrgica. Diante disso, se abre mão de uma importante ferramenta diagnóstica por análise

histopatológica por congelação no intra-operatório. (75,76,77).

Dados adicionais do Grupo de Estudo Cooperativo Nacional para Tratamento do Câncer de Tireóide de 2009 demonstraram uma menor taxa de recorrência em pacientes com câncer papilar multifocal microscópico que tiveram uma tireoidectomia total ou quase total (6 versus 18% naqueles submetidos a tireoidectomia subtotal). (78).

Em pacientes adequadamente selecionados com doença de baixo risco, a lobectomia tireoidiana é uma alternativa aceitável à tireoidectomia total. Embora as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aceitem lobectomia para cânceres tireoidianos diferenciados de baixo risco intratireoidianos de até 4cm de tamanho, as diretrizes da American Thyroid Association (ATA) recomendaram anteriormente tireoidectomia total para todos os tumores maior que 1cm. No entanto, as diretrizes da ATA de 2015 endossaram a lobectomia da tireoide como tratamento inicial suficiente em pacientes adequadamente selecionados com tumores primários intratireoidianos de até 4cm, desde que o paciente e a equipe clínica concordem que uma cirurgia mais extensa não seja necessária a complementação com a terapia adjuvante ou para facilitar o seguimento pós-operatório. (79,80).

1.3.3. Linfadenectomia no Tratamento Cirúrgico do Cancer Bem Diferenciado de Tideoide (CBDT)

As indicações para dissecação de linfonodos dos compartimentos central e lateral são as de maior importância dentro do campo da linfadenectomia no Tratamento Cirúrgico do CBDT.

O pescoço é dividido em seis níveis (I a VI) e seis subníveis (A ou B) em relação ao conteúdo linfonodal (81):

- **Nível I** - linfonodos submentonianos (IA) e submandibulares (IB).
- **Nível II** - terço superior dos linfonodos jugulares do osso hióide até a base do crânio. Isso inclui os linfonodos localizados anterior (IIA) e posterior (IIB) ao nervo acessório, XI par craniano.
- **Nível III** - terço médio dos linfonodos jugulares, localizado entre a cartilagem cricoide e o osso hióide.

- **Nível IV** - terço inferior dos linfonodos jugulares, localizados da clavícula à cartilagem cricoide.
- **Nível V** - linfonodos do triângulo posterior, localizados posteriormente ao músculo esternocleidomastóideo, incluindo linfonodos da coluna vertebral; acima da cartilagem cricoide (VA), gânglios cervicais supraclavicular e transverso; e abaixo da cartilagem cricoide (VB).
- **Nível VI** - linfonodos centrais do pescoço localizados entre as artérias carótidas, da artéria inominada ao osso hióide. Isso inclui os linfonodos pré-traqueais, pré-laríngeos e paratraqueais.

A dissecação terapêutica do pescoço refere-se à dissecação linfonodal quando a doença nodal é identificada ou suspeita com base no exame clínico ou na avaliação ultrassonográfica, enquanto a dissecação profilática refere-se à dissecação linfonodal quando a doença nodal não é identificada no pré-operatório.

A dissecação terapêutica de linfonodos deve ser realizada se houver evidência clínica (no exame ou no ultrassom) de metástases nos linfonodos centrais ou laterais devido ao aumento do risco de recorrência e mortalidade. Essa abordagem é consistente com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da American Thyroid Association (ATA), que recomendam a dissecação central e / ou lateral do pescoço somente na presença de metástases. (79,80, 82).

Durante a operação, os linfonodos devem ser inspecionados e qualquer suspeita de conter câncer deve ser biopsiada.

A exploração cervical profilática de linfonodos é orientada pelas diretrizes da ATA, que sugerem exploração cervical do compartimento central (ipsilateral ou bilateral) para tumores primários avançados (> 4cm e / ou com invasão extratireoidiana), linfonodos laterais clinicamente envolvidos ou, se a informação contribuirá para o planejamento de mais terapia, mas não é necessário para pequenos cânceres papilares não invasivos e mais foliculares. (79).

Uma exploração cervical profilática (nível VI) para pacientes com câncer de tireóide é controversa. Não é necessário para pequenos cânceres papilares não invasivos e a maioria dos folículos. No entanto, para pacientes com tumores primários avançados (> 4cm e / ou invasão extratireoidiana), linfonodos laterais clinicamente envolvidos

ou, se as informações contribuírem para o planejamento de outras terapias, realizamos a dissecação profilática dos linfonodos centrais. (79,80).

Não existem dados que demonstrem que a dissecação profilática lateral rotineira do pescoço beneficia a sobrevida a longo prazo dos pacientes e, portanto, não realizamos esse procedimento.(83,84).

Existe um consenso quanto à necessidade de avaliação pré-operatória clínica e imagiológica com USG, e ao esvaziamento ganglionar terapêutico do compartimento central. (83).

Quando realizado, este esvaziamento deve contemplar a totalidade do compartimento central (nível VI), por oposição à remoção seletiva de gânglios macroscopicamente aumentados ("*berry-picking*"), cuja eficácia não está comprovada. Os defensores da técnica "*berry-picking*" justificavam a sua utilização com base nas seguintes premissas: a metastização ganglionar não altera a sobrevida; a extensão da linfadectomia não altera a sobrevida; menor morbidade associada a esta técnica, por oposição a outras mais extensas; incerteza quanto à influência da extensão da linfadectomia nas taxas de recorrência local. Os opositores apontam a maior taxa de recorrência local e a ausência de diferença na morbidade associada a técnicas mais extensas, quando realizadas por cirurgias experientes. (65).

O esvaziamento ganglionar do compartimento mediastínico é uma técnica mais agressiva, que envolve uma esternotomia mediana, com conseqüente risco de complicações como atelectasia, pneumotórax e mediastinite. Face à maior morbidade associada a esta técnica, a sua realização profilática está claramente contra-indicada, sendo reservada para os casos em que há suspeita de metastização ganglionar neste compartimento. (86).

As metástases microscópicas de linfonodos regionais do câncer papilar ocorrem em até 80% dos pacientes. No entanto, apenas aproximadamente 35% têm metástases nos gânglios cervicais ou mediastinais que são detectadas no momento da cirurgia inicial. Como a doença linfonodal microscópica raramente tem importância clínica ou a administração subsequente de radioiodo diminui esses focos ocultos, e estudos observacionais não demonstraram um benefício claro na redução das taxas de recorrência locorregional, muitos autores argumentam que a dissecação profilática do

pescoço de metástases microscópicas linfonodais não identificáveis clinicamente no momento da cirurgia, pode não melhorar os resultados a longo prazo e pode sujeitar os pacientes a mais riscos do que benefícios. (85,86).

Alguns estudos observacionais sugeriram um benefício de sobrevivência em pacientes selecionados com o câncer de tireoide que hospeda a mutação BRAF, já que possuem potencial para ser mais agressivo clinicamente e menos responsivo à terapia adjuvante com iodoterapia, alguns autores sugeriram que a exploração cervical profilática de região central seja considerada para esses pacientes. No entanto, até que dados adicionais estejam disponíveis demonstrando um benefício clínico para essa abordagem, não é defendida a dissecação profilática do pescoço com base no perfil molecular do tumor no momento atual. (87,88,89).

1.3.4. Iodoterapia Complementar

A iodoterapia é administrada após tireoidectomia em pacientes com câncer diferenciado de tireóide para eliminar o tecido residual normal da tireoide (ablação remanescente), para fornecer terapia adjuvante da doença micrometastática subclínica e / ou para fornecer tratamento para o câncer clinicamente aparente da tireóide residual ou metastático. (18).

A iodoterapia complementar não é indicada para pacientes portadores de microcarcinoma papilífero após tireoidectomia parcial ou total. A iodoterapia complementar não é rotineiramente indicada para pacientes de baixo risco, nem para pacientes portadores de microcarcinoma multifocal, sem a presença de outros fatores adversos. Considerações à respeito do risco individual do paciente deve ser moduladas de acordo com o risco de recorrência implicações da doença no seguimento e preferências do paciente para a indicação de iodoterapia complementar. (23).

Os benefícios e limites de dose da terapia com iodo-131 (¹³¹I) para doença metastática foram avaliados em uma análise retrospectiva de 444 pacientes tratados entre 1953 e 1994 (análise de exames de iodo por todo o corpo e radiografias convencionais). 43% dos 295 pacientes com captação de rádio-iodo alcançaram a resolução de metástases ávidas por rádio-iodo no teste de varredura e radiografias

convencionais negativas. Recursos adicionais dos pacientes deste grupo incluíram o seguinte: (91).

- Eles eram mais propensos a serem mais jovens, com tumores diferenciados;
- 96% desses pacientes receberam doses cumulativas de 100 a 600 mCi (3700 a 22.000 MBq);
- 7% tiveram recorrência;
- A sobrevivência em 10 anos foi de 92% neste grupo, em comparação com apenas 19% nos pacientes que não alcançaram a resolução das lesões metastáticas ávidas por radioiodo

A gravidez e aleitamento materno são contra-indicações absolutas à terapia com radioiodo. O tecido fetal da tireóide é funcional por 10 a 12 semanas e pode ser destruído pelo radioiodo, resultando em cretinismo. O radioiodo só deve ser administrado se uma mulher tiver um teste de gravidez negativo 72 horas antes do tratamento, ou se a possibilidade de gravidez for excluída por uma história de esterilização cirúrgica no paciente. (92)

Há um aumento da atividade do simulador de iodeto de sódio no tecido mamário estrogenizado, resultando na captação de radioiodo pela mama. A amamentação deve ser interrompida pelo menos seis a oito semanas antes da terapia com radioiodo. (92).

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

- Conhecer o tipo histopatológico mais frequente e o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado da tireoide no HUCAM.
- Conhecer o resultado da punção aspirativa por agulha fina realizadas no pré-operatório e correlacionar com o resultado histopatológico dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico no HUCAM com diagnóstico de carcinoma bem diferenciado da tireoide.
- Conhecer os principais resultados cirúrgicos, correspondentes aos esvaziamentos cervicais no CBDT, estratificando qual tipo de esvaziamento mais exigido, sua associação com o achado de linfonodos positivos, presença de paratireoides na peça e outros achados.
- Conhecer os resultados oncológicos e principalmente a recidiva tumoral no seguimento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado da tireoide correlacionando com diversas variáveis de perfil epidemiológico, estadiamento clínico, tempo de espera cirúrgica e tratamento complementar com iodoterapia.
- Analisar como é realizado o seguimento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado da tireoide no HUCAM.

3. METODOLOGIA

3.1. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo não foi submetido a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM).

Tratou-se de estudo transversal retrospectivo com utilização de dados clínicos obtidos de prontuários físicos e eletrônicos e laudos histopatológicos.

3.2. SELEÇÃO DE CASOS DE CBDT

Foram analisados laudos citopatológicos e histopatológicos de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com o procedimento de tireoidectomia total associada ao esvaziamento cervical no mesmo tempo cirúrgico ou em segundo tempo, selecionados no arquivo de registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e análise de prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HUCAM/UFES, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2018.

Os critérios de inclusão foram:

- Laudos de pacientes acima de 18 anos.
- Laudos de pacientes portadores de neoplasia maligna do tipo carcinoma bem diferenciado da tireoide (papilífero e folicular) que foram submetidos a tireoidectomia total com esvaziamento cervical.

- Constar nos prontuários médicos os dados clínicos e epidemiológicos para análise dos objetivos do estudo.

3.3. DADOS ANALISADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS

Todos os prontuários médicos dos pacientes foram analisados em relação aos seguintes fatores que dizem respeito à distribuição epidemiológica, resultados do tratamento cirúrgico e possíveis complicações e fatores prognósticos: sexo, idade, tipo histológico, correlação entre citopatologia e histopatologia, estadiamento, tipo de esvaziamento cervical, tempo médio de internação, complicações pós-operatórias, iodoterapia complementar, tempo entre cirurgia e iodoterapia, recidiva/falha de tratamento e seguimento oncológico, remoção inadvertida da glândula paratireoide e tempo médio de espera entre a primeira consulta com o cirurgião de cabeça e pescoço e realização do tratamento cirúrgico.

3.4. PADRONIZAÇÃO DOS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS

Os pacientes que apresentavam laudo citopatológico de carcinoma papilífero ou folicular da tireoide ou classificação de Bethesda VI foram reclassificados como resultado citopatológico maligno. Os pacientes classificados como bócio coloide, cisto coloide, classificação de Bethesda II, bócio nodular hiperplásico e proliferação folicular hipercelular foram reclassificados como resultado citopatológico benigno.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi composta de uma análise descritiva, onde as variáveis categóricas foram expressas pelas suas frequências absolutas e relativas. A distribuição das variáveis quantitativas (Idade) foi avaliada mediante a determinação de suas medidas de posição central e variabilidade (mediana, média e desvio padrão).

A comparação entre variáveis categóricas será feita por meio do teste Qui-quadrado, exceto se resultados menores do que cinco forem esperados para a hipótese nula, em cuja situação será utilizado o teste Exato de Fisher ou a razão da verossimilhança caso a variável de exposição admita mais de duas categorias.

Uma análise descritiva dos dados foi realizada considerando as seguintes variáveis: idade em anos, sexo, presença de linfonodo comprometido pela neoplasia, presença de paratireoide na peça cirúrgica, estadiamento pT, estadiamento pN, estágio TNM, tipo de cirurgia (esvaziamento cervical), resultado da citopatologia na PAAF, tipo histológico do tumor bem diferenciado, neoplasia maligna do tipo microcarcinoma, tempo de internação, presença de complicação pós-operatória e tipo de complicação quando presente, tempo desde o diagnóstico até o tratamento cirúrgico em meses, realização de iodoterapia pós-operatória, tempo desde a cirurgia e a realização da iodoterapia, tempo de seguimento desde diagnóstico clínico até última consulta ambulatorial, presença de recidiva da doença e associação com realização e espera no tratamento com iodoterapia, com a espera cirúrgica e com a presença de microcarcinoma e se houve algum óbito pela doença.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Identificamos a existência de 26 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico associado ao esvaziamento cervical no carcinoma bem diferenciado da tireoide no HUCAM. HUCAM/UFES no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2018.

Após a aplicação dos critérios de inclusão supracitados, todos os casos de carcinoma bem diferenciado da tireoide com tratamento cirúrgico exigindo esvaziamento cervical identificados no HUCAM/UFES foram selecionados. Assim, não foram excluídos do trabalho nenhum caso por ausência de registro de seguimento pós-operatório.

Dos 26 pacientes, 7 (27%) pacientes eram do sexo masculino e 19 (73%) pacientes do sexo feminino.

Dos pacientes do sexo masculino, somente um paciente apresentava mais que 55 anos, enquanto 4 pacientes do sexo feminino eram maiores que 55 anos.

A média de idade foi de 45,4 anos com mediana de 45 anos, variando de 26-72 anos. A faixa etária abaixo de 55 anos ocorreu em 80,8% dos pacientes e a igual ou superior a 55 anos em 19,2% dos casos.

Com relação ao tipo histológico, os 26 pacientes (100%) eram portadores de carcinoma papilífero de tireoide (sendo 2 pacientes considerados microcarcinomas, ou seja, menores que 1cm) Não evidenciando nenhum paciente portadores de carcinoma folicular.

Grande maioria dos laudos citopatológicos da PAAF realizada no pré-operatório pôde ser obtido no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM. Alguns pacientes apresentaram o laudo de PAAF realizada em outro serviço. Evidenciamos correlação entre a citopatologia da PAAF e o laudo histopatológico com diagnóstico positivo para carcinoma papilífero de tiróide em 21 (80,77%) dos 26 pacientes enquanto 5 (19,23%) apresentaram resultado citopatológico de negativo para malignidade enquanto a histopatologia confirmou carcinoma papilífero de tireoide.

O tempo médio de internação foi de 3,3 dias variando de 1 a 12 dias. Coincidindo o maior tempo de internação com a única complicação cirúrgica dos casos analisados, uma paciente apresentando hipertermia maligna e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva. Nenhum paciente evoluiu com óbito. A média do tempo de internação não considerando a paciente com complicação foi de 2,96 dias.

Todos os 26 pacientes foram submetidos a tireoidectomia total associada ao esvaziamento cervical. Sendo 8 pacientes esvaziamento de cadeia linfonodal recorrential e 18 foram submetidos ao esvaziamento de cadeia lateral associado ao esvaziamento recorrential. Importante frizar, que em alguns desses pacientes, o esvaziamento cervical só foi efetuado posteriormente a tireoidectomia total, já que possuía resultado citopatológico (PAAF) tireoidiano ou linfonodal negativo para malignidade. O que não justificava o esvaziamento cervical profilático mediante a ausência de benefício na sobrevida a longo prazo dos pacientes.

Foram encontrados linfonodos comprometidos nas peças cirúrgicas em 21 dos 26 pacientes, seja pelo esvaziamento cervical recorrential ou seletivo.

A remoção inadvertida da uma glândula paratireoide ocorreu em 3 (11,5%) dos 26 pacientes, destes, 1 paciente havia sido submetido a tireoidectomia total com esvaziamento cervical recorrential e 2 a tireoidectomia total com esvaziamento cervical lateral e recorrential. Nenhum destes pacientes evoluiu com hipoparatiroidismo pós-operatório por mais de 30 dias.

O estadiamento pT dos tumores mostrou tratar-se de: 1 pT1a (carcinomas papilífero), 3 pT1b, 2 pT2, 18 pT3 e 2 pT4.

O estadiamento pN mostrou tratar-se de 5 pN0, 5 pN1a e 16 pN1b.

Ao aplicarmos os critérios de estadiamento do sistema TNM 8ª Edição, que utiliza os grupos etários na classificação, encontramos: 20 (76,9%) pacientes estágio I, 5 (19,2%) pacientes estágio II, 1 (3,8%) pacientes estágio III.

Com relação à iodoterapia pós-operatória complementar ao tratamento cirúrgico a distribuição dos dados foi a seguinte: dos 26 pacientes, todos preenchem critérios

de indicação do tratamento complementar, destes, 24 (92,3%) pacientes realizaram. Uma paciente não realizou por abandono do tratamento e perda de seguimento e outra paciente a informação não pode ser obtida pelo prontuário.

O tempo médio em meses para a realização da iodoterapia pós procedimento cirúrgico foi de 12,75 meses, com mediana de 10,5 meses.

O tempo médio de seguimento, em meses, considerando a primeira consulta com o especialista cirurgião de cabeça e pescoço e a última consulta ambulatorial foi de 58 meses variando de 08 a 117 meses. Já o tempo médio de seguimento, em meses, avaliando da data do procedimento cirúrgico até a última consulta ambulatorial é de 53 meses, variando de 2 a 109 meses. Sendo que 14 dos 26 pacientes apresentam uma média de tempo de seguimento maior que 4 anos. A considerar que 8 pacientes foram submetidos ao procedimento cirurgico após 2014, não contemplando o tempo mínimo analisado.

A análise também nos mostrou que o tempo médio de espera entre o diagnóstico clínico e o tratamento cirúrgico foi de 5 meses, variando de 1 a 15 meses, motivado por 4 casos que apresentaram tempo de espera maiores que 10 meses. O que nos parece explicar o longo tempo de espera foi a condição de 3 desses pacientes apresentarem resultados de citopatologia da PAAF benignos, retardando a programação cirúrgica. Um outro caso apresentou tempo de espera estendido para o segundo tempo do esvaziamento cervical, mediante apresentação de recidiva local, envolvendo linfonodos das cadeias II, III, IV e VI. Nos demais casos a dificuldade de realização dos exames pré-operatórios, seja por dificuldade no agendamento ou por presença de comorbidades, foram os principais fatores para a demora do tratamento.

Analisando a média geral, desconsiderando os casos referidos, encontramos um tempo médio de espera em meses entre o diagnóstico clínico e a cirurgia proposta de 4 meses.

4.2. FATORES PROGNÓSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM RECIDIVA

Com relação aos fatores prognósticos estudados, como: sexo, idade acima de 55

anos, tamanho do tumor (estágio pT), acometimento linfonodal (estágio pN), estadiamento da doença, tipo de esvaziamento cervical, tumor do tipo microcarcinoma, realização de iodoterapia pós-operatória e o tempo de espera do procedimento cirúrgico até a realização da iodoterapia, obtivemos os seguintes resultados:

- a) Sexo: Dos 26 pacientes, 7 (27%) pacientes eram do sexo masculino e 19 (73%) pacientes do sexo feminino, apenas 4 (15,4%) apresentaram recidiva linfonodal, todos do sexo feminino, sendo que uma paciente está com evidencia de doença após o tratamento da recidiva. As outras tres pacientes, nenhuma apresentou recidiva da doença.

Tabela 1 – Caracterização da amostra: Números absolutos e percentuais.

Recidiva?	n	%
Não	22	84,6
Sim	4	15,4
Total	26	100,0

- b) Idade \geq 55 anos: Dos 26 pacientes, 5 (19,2%) pacientes apresentavam idade igual ou superior a 55 anos e 21 (80,8%) pacientes idade inferior a 55 anos. A recidiva ocorreu em 1 paciente do grupo etário igual ou superior a 55 anos e em 3 pacientes com idade inferior a 515 anos.

Tabela 2 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas da Idade segundo grupos.

Recidiva?	n	Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio-Padrão
Não	22	26	62	46,00	46,09	9,80
Sim	4	32	58	38,50	41,75	12,12
Total	26	26	62	45,00	45,42	10,04

- c) Tamanho do tumor (estágio pT): Dos 26 pacientes, 1 pT1a (carcinomas papilífero), 3 pT1b, 2 pT2, 18 pT3 e 2 pT4. A recidiva ocorreu em 3 pacientes pT3 e 1 paciente pT1b.
- d) Acometimento linfonodal (estágio pN): Dos 26 pacientes, 5 pN0, 5 pN1a e 16 pN1b. A recidiva ocorreu em 3 pacientes pN1b e em 1 paciente pN1a.

- e) Estadiamento TNM: Dos 26 pacientes, 20 (76,9%) pacientes estágio I, 5 (19,2%) pacientes estágio II, 1 (3,8%) pacientes estágio III.
- f) Tipo de tratamento cirúrgico e esvaziamento cervical: Dos 26 pacientes, todos foram submetidos a tireoidectomia total, sendo que 8 (30,77%) pacientes foram submetidos ao esvaziamento cervical de cadeia linfonodal recorrential e 18 (69,3%) foram submetidos ao esvaziamento cervical lateral além do esvaziamento recorrential. A recidiva ocorreu em apenas uma paciente que realizou esvaziamento recorrential e 3 pacientes que realizaram o esvaziamento cervical lateral associado ao esvaziamento recorrential.
- g) Microcarcinoma: Dos 26 pacientes, 2 (7,7%) pacientes eram portadores de microcarcinoma (tumor menor que 1cm) e 24 (92,3%) pacientes portadores de tumor maior que 1cm. A recidiva ocorreu em 4 pacientes portadores de tumor maior que 1cm, ou seja, nenhum portador de microcarcinoma manifestou recidiva.
- h) Iodoterapia complementar: Dos 26 pacientes, todos preenchem critérios para a indicação de iodoterapia, 24 (92,3%) pacientes realizaram o tratamento complementar, uma paciente não realizou por abandono do tratamento e perda de seguimento e uma outra paciente a informação não pode ser obtida pelo prontuário. A recidiva ocorreu em 4 (16,7%) pacientes que fizeram iodoterapia complementar.

Tabela 3 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas do “Tempo Cirurgia-Iodoterapia (em meses)” segundo grupos.

Recidiva?	n	Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio-Padrão
Não	20	2,00	32,00	10,50	12,55	8,06
Sim	4	2,00	26,00	13,50	13,75	12,01
Total	24	2,00	32,00	10,50	12,75	8,53

- i) Tempo de espera entre o procedimento cirúrgico até a realização da iodoterapia: O tempo médio em meses para a realização da iodoterapia pós procedimento cirúrgico foi de 12,75 meses, com mediana de 10,5 meses. Das 4 recidivas de todo grupo 2 (50%) pacientes recebem a iodoterapia acima da média de meses do grupo geral, sendo com 22,26 meses. Uma paciente apresentou recidiva

linfonodal com necessidade de esvaziamento cervical posterolateral em segundo tempo recebido a dose de iodo após 5 meses do seu primeiro procedimento cirúrgico.

Tabela 4 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas do “Tempo Diagnóstico-Cirurgia (em meses)” segundo grupos.

Recidiva?	n	Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio-Padrão
Não	22	1,00	12,00	4,00	4,95	3,82
Sim	4	1,00	6,00	4,50	4,00	2,16
Total	26	1,00	12,00	4,00	4,81	3,60

Tabela 5 – Caracterização da amostra segundo Recidiva: Números absolutos e percentuais.

Variáveis	Recidiva				Total	
	Não		Sim		n	%
	n	%	n	%		
Sexo						
Feminino	15	78,9	4	21,1	19	100,0
Masculino	7	100,0	-	-	7	100,0
Faixa etária						
Menor que 55 anos	18	85,7	3	14,3	21	100,0
55 anos ou mais	4	80,0	1	20,0	5	100,0
pT						
2	2	100,0	-	-	2	100,0
3	15	83,3	3	16,7	18	100,0
4	1	100,0	-	-	1	100,0
1A	1	100,0	-	-	1	100,0
1B	2	66,7	1	33,3	3	100,0
4A	1	100,0	-	-	1	100,0
Estadio						
I	17	85,0	3	15,0	20	100,0
II	4	80,0	1	20,0	5	100,0
III	1	100,0	-	-	1	100,0
Tipo de esvaziamento						
Recorrential	7	87,5	1	12,5	8	100,0
Recorrential + Lateral	15	83,3	3	16,7	18	100,0
Microcarcinoma						
Ausente	20	83,3	4	16,7	24	100,0
Presente	2	100,0	-	-	2	100,0
Iodoterapia						
Não realizou	2	100,0	-	-	2	100,0
Realizou	20	83,3	4	16,7	24	100,0
Total	22	84,6	4	15,4	26	100,0

4.3. ANÁLISE ENTRE DUAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

Para cruzamento entre duas variáveis categóricas, a técnica estatística usada para análise são as tabelas cruzadas com teste qui-quadrado. Uma tabela cruzada mostra o número de casos em cada categoria, definida por dois ou mais grupos de variáveis categóricas. O teste qui-quadrado testa a hipótese de que as variáveis em uma tabela cruzada são independentes, ou seja, não há relação entre elas. Quando se tem um p-valor significativo ($< 0,050$) rejeita-se esta hipótese, ou seja, há alguma relação entre estas variáveis.

O teste qui-quadrado não é executado quando se tem células com resultados esperados menores do que cinco para a hipótese nula, em cuja situação será utilizado o teste Exato de Fisher (para tabelas 2x2) ou a razão da verossimilhança caso a variável de exposição admita mais de duas categorias.

Tabela 6 – Resultados dos cruzamentos entre Recidiva e algumas variáveis.

Variáveis	Recidiva				p-valor
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Sexo					
Feminino	15	78,9	4	21,1	0,546**
Masculino	7	100,0	-	-	
Faixa etária					
Menor que 55 anos	18	85,7	3	14,3	1,000**
55 anos ou mais	4	80,0	1	20,0	
pT					
2	2	100,0	-	-	-
3	15	83,3	3	16,7	
4	1	100,0	-	-	
1A	1	100,0	-	-	
1B	2	66,7	1	33,3	
4A	1	100,0	-	-	
Estadio					
I	17	85,0	3	15,0	0,814***
II	4	80,0	1	20,0	
III	1	100,0	-	-	
Tipo de esvaziamento					
Recorrential	7	87,5	1	12,5	1,000**
Recorrential + Lateral	15	83,3	3	16,7	
Microcarcinoma					
Ausente	20	83,3	4	16,7	1,000**
Presente	2	100,0	-	-	
Iodoterapia					
Não realizou	2	100,0	-	-	1,000**
Realizou	20	83,3	4	16,7	
Total	22	84,6	4	15,4	-

* Teste do qui-quadrado

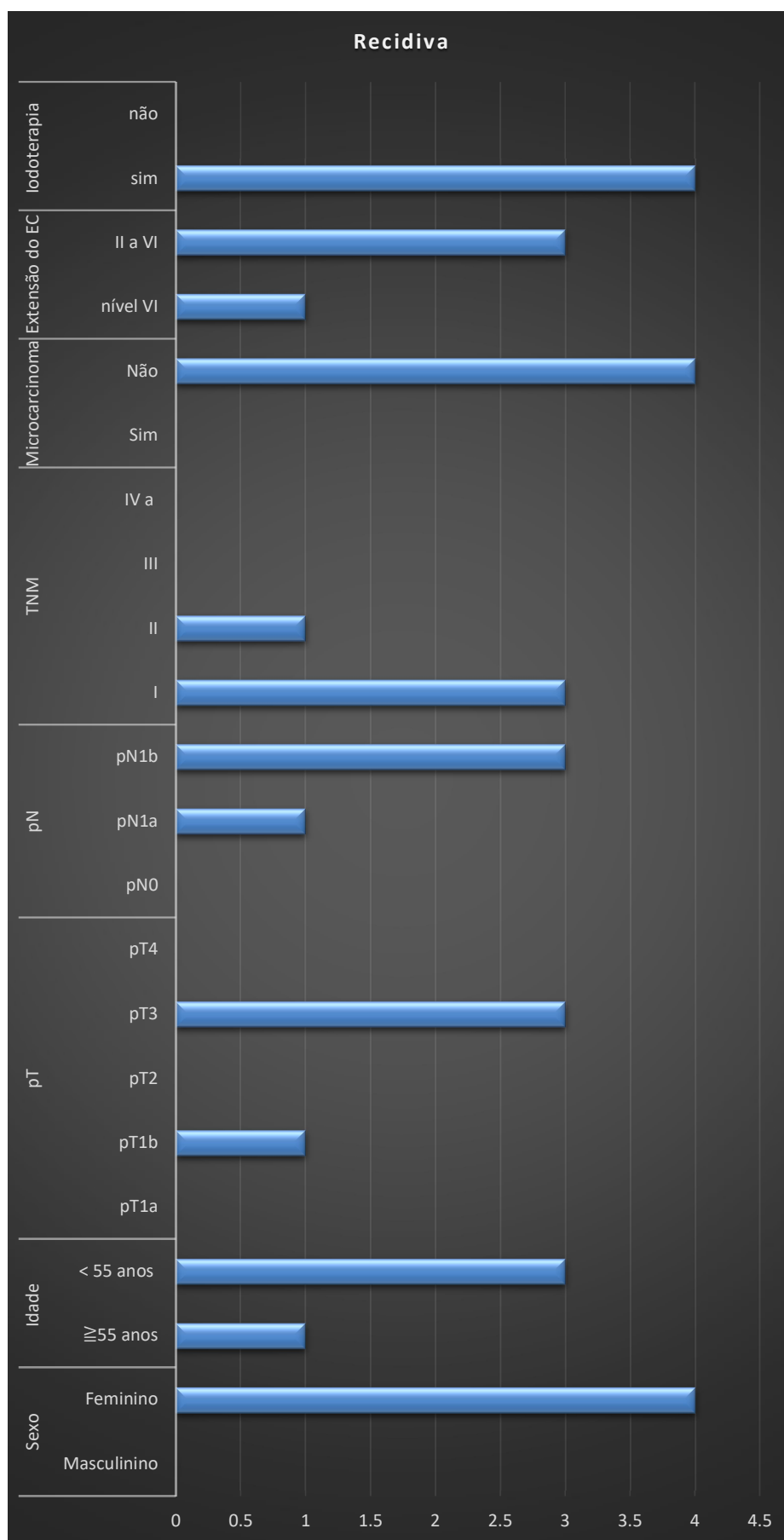
** Teste exato de Fisher

*** Razão de Máxima Verossimilhança

Não foram encontrados resultados estatisticamente significantes nos cruzamentos acima.

O cruzamento da variável pT com a Recidiva ficou prejudicado devido ao grande número de células zeradas.

Gráfico 1 – Caracterização da amostra segundo Recidiva: Números absolutos.



4.4. COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS COM A RECIDIVA

Testes estatísticos da Idade, Tempo diagnóstico-cura e Tempo Cirurgia-Iodoterapia envolvendo a Recidiva não serão possíveis de serem feitos devido ao “n” pequeno do grupo que teve recidiva (n=4).

Tabela 7 – Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas segundo grupos.

Variáveis	Recidiva?	n	Mediana	Média	Desvio-Padrão
Idade	Não	22	46,00	46,09	9,80
	Sim	4	38,50	41,75	12,12
Tempo Diagnóstico-Cirurgia	Não	22	4,00	4,95	3,82
	Sim	4	4,50	4,00	2,16
Tempo Cirurgia-Iodoterapia	Não	20	10,50	12,55	8,06
	Sim	4	13,50	13,75	12,01

5. DISCUSSÃO

Em um relatório baseado no banco de dados de Vigilância e Epidemiologia, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), de 1975 a 2012, a incidência de câncer papilar aumentou de 4,8 para 14,9 por 100.000. A incidência ajustada por idade e sexo do câncer de tireóide aumentou mais rapidamente do que qualquer outra neoplasia nos últimos anos, com o aumento da incidência observado em ambos os sexos e em todas as etnias. (44,45,46).

Os principais fatores prognósticos relacionados à recidiva e óbito pela doença são: idade maior do que 45 anos, presença de metástase à distância, extensão extratireoideana, tamanho do tumor maior do que 4cm, sexo masculino e tipo histológico folicular (97). A recidiva do carcinoma da tireoide ocorreu em 15,4% dos pacientes. 100% acometendo o sexo feminino. Em maiores de 55 anos somente um caso (25%) e 3 (75%) casos nos menores que 55 anos. No entanto, não houve relação expressiva com nenhum dos fatores prognósticos analisados. Estes resultados certamente refletem o número pequeno de recidivas.

O teste diagnóstico mais comumente utilizado para o diagnóstico dos nódulos tireoidianos é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). A citologia da PAAF tem elevada acurácia em diagnóstico de nódulos benignos ou malignos na maioria dos casos, entretanto até 10 a 40% das amostras de PAAF são diagnosticadas como indeterminadas para malignidade, frequentemente tendo o diagnóstico de malignidade apenas no histopatológico. A acurácia diagnóstica da PAAF para nódulos tireoidianos pode ser afetada pelo tamanho do tumor, com taxas de falso negativo para nódulos maiores que 3 a 4 cm chegando até 30% (97). Em nosso estudo, a positividade para carcinoma na PAAF, em concordância com o histopatológico ocorreu em 80,77% dos pacientes.

Estudos demonstram que a incidência de linfonodos cervicais envolvidos no CBDT está entre 20 e 50%, e até 90% têm doença oculta e pode estar presente mesmo quando o tumor primário é pequeno e intratireoidiano. (17). Encontramos a presença de linfonodos positivos em 21 (80,77%) dos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical.

Segundo relatos na literatura, aproximadamente 5 a 20% dos pacientes desenvolvem recorrência local ou regional que requer tratamentos adicionais e 10 a 15% desenvolvem metástases distantes. (17). Tais informações nos traduzem que o perfil de paciente estudado em nosso serviço é comum a de outras localidades, diante da concordância de achados de recidiva em 15,4%.

Em nosso serviço a incidência de microcarcinoma nos carcinomas bem diferenciados de tireoide com acometimento linfonodal foi de 7,7%. Estudos tem mostrado uma distribuição de 6 a 28% de microcarcinomas nos tumores bem diferenciados ao redor do mundo. A incidência de microcarcinoma no Japão chega a 28,4% dos casos, e em países como a Colômbia é de cerca de 5,6%. A disponibilidade maior de exames diagnósticos com resolução de imagem maior e a possibilidade de punções aspirativas guiadas por USG podem justificar esta maior taxa de detecção de tumores menores de 1cm. (70).

Nenhum dos dois casos diagnosticados microcarcinoma em nosso estudo manifestaram recidiva linfonodal. Um paciente foi submetido ao esvaziamento cervical recorrential e o outro esvaziamento póstero-lateral associado ao recorrential. Uma metanálise em 2019 confirmou que o esvaziamento cervical recorrential de forma profilática combinado com a tireoidectomia consegue além de remover metástases linfonodais ocultas como reduzir a taxa de recorrência local do microcarcinoma, porem concorda que o esvaziamento cervical recorrential não melhora a sobrevida do portador de microcarcinoma papilar de tireoide. (70).

A remoção inadvertida da uma glândula paratireóide ocorreu em 3 (11,5%) dos 26 pacientes. Estudos de Pereria, J.A et al; em Barcelona (2005) encontraram glândulas paratireoides em peças cirúrgicas em 19% dos casos nos esvaziamentos centrais de pescoço no câncer bem diferenciado de tireóide. (98). Outros estudos encontraram glândulas paratireóides nas amostras tireoidianas ou linfonodais centrais em 10,3% dos pacientes submetidos a tireoidectomias totais associada ou não ao esvaziamento cervical recorrential. (99). Outro estudo encontrou paratireoidectomia incidental em 15% de tireoidectomias totais e lobectomias tireoideanas totais, sem necessidade de esvaziamento cervical. (100).

A iodoterapia complementar sempre é recomendada quando existe envolvimento

linfonodal. As características individuais específicas do paciente que podem influenciar no risco de recorrência, implicações no seguimento e preferências do paciente podem influenciar na decisão de realizar a iodoterapia neste grupo de pacientes. 24 (92,3%) pacientes realizaram o tratamento complementar. Das 04 pacientes onde ocorreram recidiva, todas haviam recebido a iodoterapia complementar. Destes, 2 (50%) pacientes receberam a iodoterapia acima da média de tempo em meses do grupo geral, sendo com 22,26 meses.

F. Selcuk Simsek. et, al. (2019) publicou para uma revista de medicina nuclear espanhola constatando que não foi observada relação significativa em pacientes com baixo risco ou intermediário entre o intervalo de aplicação e a resposta estrutural completa glandular. Para pacientes de alto risco, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre o intervalo de aplicação e a resposta do tratamento. De acordo com a referência, o valor limite para iodoterapia complementar após a cirurgia seria ≤ 58 dias. (67).

O tempo médio em meses para a realização da iodoterapia pós procedimento cirúrgico foi de 12,75 meses, com mediana de 10,5 meses. Estudos no Pernambuco (2012) por Mendes Matos, F.C et.al, demonstram prazos de 1,5 a 4 meses de espera para a iodoterapia após a cirurgia. (69).

Das 4 recidivas de todo grupo 2 (50%) pacientes recebem a iodoterapia acima da média de meses do grupo geral (12,5 meses), recebendo em média após 22,26 meses.

A maioria dos especialistas concorda que a dissecação rotineira dos linfonodos é desnecessária para o carcinoma bem diferenciado de tireóide (CBDT) de baixo risco. Como as metástases linfonodais ocultas são frequentes em carcinoma de alto risco a microdissecação orientada a compartimento ajuda a prevenir reoperações por 'recorrências' decorrentes de linfonodos residuais, poupando aos pacientes a morbidade excessiva das reoperações no pescoço. (68).

O tempo médio de espera entre a primeira consulta com o cirurgião de cabeça e pescoço e a realização do tratamento cirúrgico foi menor nos pacientes que tinham PAAF de carcinoma no pré-operatório (5 meses, variando de 1 a 15 meses) do que nos pacientes que tinham PAAF de doença benigna ou indeterminada (>10 meses). Mesmo diante a demanda elevada de pacientes necessitando de tratamento

cirúrgico de doenças nodulares da tireoide, deve ser priorizado o atendimento e agilizado o tratamento cirúrgico dos pacientes portadores de neoplasia maligna.

O acometimento linfonodal no CBDT continua a gerar controvérsia na comunidade científica, sua disseminação linfática parece poder ocorrer mesmo em fases muito precoces da doença, sendo as suas implicações exatas no prognóstico, ainda desconhecidas. O próprio CBDT tem uma natureza indolente, com baixa taxa de mortalidade e uma significativa percentagem de casos que permanecem sub-clínicos. Da mesma forma, o acometimento linfonodal pode coexistir com o tumor primário sem que a clínica ou o prognóstico sejam aparentemente afetados. Sabe-se, no entanto, que a sua existência parece aumentar a probabilidade de recidiva da doença, e como tal afetar a possibilidade de cura.

O grande desafio permanece na criação de critérios mais exaustivos para a definição dos grupos de maior risco, com doença mais agressiva e pior resposta a modalidades terapêuticas mais conservadoras. Talvez no futuro a introdução de novas técnicas pré-operatórias, envolvendo a avaliação histológica e genética tumoral, venha contribuir para a estratificação dos pacientes segundo a potencial agressividade da neoplasia, e assim condicionar a escolha da terapêutica.

A Tabela 6, junto do Gráfico 1 destaca o resultado dos cruzamentos entre recidiva e algumas variáveis descritivas e quantitativas de importância do nosso estudo, que correlacionam fatores preditores de recidiva linfonodal. Destaca-se que apesar de não serem encontrados resultados estatisticamente significantes nos cruzamentos, prejudicado pelo baixo N estudado e baixo número de recidivas, existe concordância nos fatores preditores em diversos outros estudos mundiais. Algumas pequenas diferenças na caracterização da significância estatística reforçam a necessidade de um estudo multicêntrico, prospectivo, com critérios de inclusão melhores definidos e uma maior amostragem.

6. CONCLUSÃO

O CBDT foi encontrado em maior prevalência no sexo feminino, 73%, contra 27% de homens. Da amostra geral 19,2% apresentavam idade igual ou superior a 55 anos e 80,8% idade inferior a 55 anos. A média de idade foi de 45,4 anos com mediana de 45 anos evidenciando que o CBDT é mais frequente em mulheres de idade menor que 55 anos, no entanto, sustentamos a informação que maiores que 55 anos apresentam maior risco de recidiva da doença.

O tamanho do tumor (estágio pT) continua sendo um indicativo de risco de recidiva local. Nossos achados evidenciou que pacientes com o estadiopT3 apresentaram maior recidiva comparado aos demais.

Os pacientes que não apresentavam inicialmente acometimento linfonodal pN0 não manifestaram recidiva local.

O sistema atualizado de estadiamento TNM, aplicado a partir de 2018, classifica menos pacientes como tendo doença em estágio III ou IV, mas transmite um pior prognóstico para aqueles que o fazem. Indo de encontro a essa reorganização encontramos 20 (76,9%) pacientes estágio I, 5 (19,2%) pacientes estágio II, 1 (3,8%) pacientes estágio III.

O tipo de tratamento cirúrgico e esvaziamento cervical nos revelou que a recidiva ocorreu em apenas uma paciente que realizou esvaziamento recorrential e 3 pacientes que realizaram o esvaziamento cervical lateral associado ao esvaziamento recorrential. Não existem dados que demonstrem que a dissecação profilática lateral rotineira do pescoço beneficia a sobrevida a longo prazo dos pacientes.

Iodoterapia complementar: Dos 26 pacientes, todos preenchem critérios para a indicação de iodoterapia, 24 (92,3%) pacientes realizaram o tratamento complementar, uma paciente não realizou por abandono do tratamento e perda de seguimento e uma outra paciente a informação não pode ser obtida pelo prontuário. A recidiva ocorreu em 4 (16,7%) pacientes que fizeram iodoterapia complementar.

A iodoterapia complementar sempre é recomendada quando existe envolvimento

linfonodal. As características individuais específicas do paciente que podem influenciar no risco de recorrência, implicações no seguimento e preferências do paciente podem influenciar na decisão de realizar a iodoterapia neste grupo de pacientes. Para pacientes de alto risco, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre o intervalo de aplicação e a resposta do tratamento.

7. REFERÊNCIAS

1. L Testut. Tratado de Anatomía Humana. 8th ed. Barcelona- Buenos Aires: Salvat; 1944. 1046-1072 p.
2. Leonard Wartofsky. Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management [Internet]. Springer Science & Business Media; 2007. 708 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=7u5hvX1sFEEC&pgis=1>
3. Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Oertli D, Udelsman R, editors. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 13–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68043-7_2
4. Lin J-D, Chao T-C, Huang B-Y, Chen S-T, Chang H-Y, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc [Internet]. 2005;15(7):708–17. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=16053388&site=ehost-live>
5. Hegedüs L. The Thyroid Nodule. Europe. 2004;1764–71.
6. Werk EE, Vernon BM, Gonzalez JJ, Ungaro PC, McCoy RC. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. Arch Intern Med [Internet]. 1984;144(3):474–Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6703815>
7. Werk EE Jr, Vernon BM, Gonzalez JJ, et al. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. Arch Intern Med 1984; 144:474.
8. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 121:197.
9. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955; 15:1270.
10. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med 1992; 93:363.
11. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY, et al. Radiation-induced tumors of the head and neck following childhood irradiation. Prospective studies. Medicine (Baltimore) 1985; 64:1.
12. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. N Engl J Med 1976; 294:1019.

13. Cerletty JM, Guansing AR, Engbring NH, et al. Radiation-related thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1978; 113:1072.
14. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003; 97:2397.
15. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:2449.
16. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* [Internet]. 1998;8(11):989–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848711>
17. Ishii, Hiro & Kim, Dae & Watkinson, John. (2018). Management of Cervical Lymph Nodes in Differentiated Thyroid Cancer: A Multidisciplinary Approach. 10.1007/978-3-319-91725-2_8.
18. Figueiredo EM de A. *Tratado de Oncologia*. 1st ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2013. 417-428 p
19. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102:1088.
20. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974; 34:2072.
21. Ludwig, G, Nishiyama, RH. The prevalence of occult papillary thyroid cancer in 100 consecutive autopsies in an American population. *Lab Invest* 1976; 34:320.
22. Ianni F, Campanella P, Rota CA, Prete A, Castellino L, Pontecorvi A, et al. A meta-analysis-derived proposal for a clinical, ultrasonographic, and cytological scoring system to evaluate thyroid nodules: the ???CUT??? score. *Endocrine*. 2016;
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Am Thyroid Assoc. Mary Ann Liebert, Inc*; 2016;26(1).
24. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1.

25. Tang AL, Falciglia M, Yang H, et al. Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk Assessment of Thyroid Nodules Selected for Ultrasound Fine-Needle Aspiration. *Thyroid* 2017; 27:1077.
26. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, et al. Thyroid imaging: comparison of high-resolution real-time ultrasound and computed tomography. *Radiology* 1984; 153:145.
27. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226.
28. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696.
29. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295.
30. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:809.
31. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid* 2014; 24:35.
32. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid* 2016; 26:144.
33. Smith RB, Ferris RL. Utility of Diagnostic Molecular Markers for Evaluation of Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967656>
34. da Silva RC, de Paula HSC, Leal CBQS, Cunha BCR, de Paula EC, Alencar RCG, et al. BRAF overexpression is associated with BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinomas. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 27];14(2):5065–75. Available from: <http://www.geneticsmr.com//year2015/vol14-2/pdf/gmr5188.pdf>
35. Prescott JD, Zeiger MA. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25731779>
36. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11).
37. Frick T, Largiader F. [Perioperative complications in thyroid gland surgery]. *Langenbecks Arch Chir* [Internet]. 1991;376(5):291–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1791735

38. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260:892.
39. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018; 319:914.
40. Ha EJ, Na DG, Baek JH, et al. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology* 2018; 287:893.
41. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:95.
42. KUMAR V, ABBAS AK, NELSO F, ASTER JC. *Patologia - Bases Patológicas das Doenças*. Saunders Elsevier. 2010. 1-1479 p.
43. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2015 Dec 6];99(1):39–51. Available from: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/99/1/39.abstract>
44. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Acessado em 08 de abril de 2016).
45. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, Instituto Nacional do Câncer, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (Acessado em 29 de novembro de 2007).
46. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175.
47. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:317.
48. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375:614.
49. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 2017; 317:1338.
50. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, et al. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2414.
51. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144.
52. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* [Internet]. 2004;114(3):393–402.

Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15091208

53. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418.
54. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008; 14:764.
55. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? *Thyroid* 2015; 25:1106.
56. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, et al. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract* 2013; 19:995.
57. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050.
58. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269.
59. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, et al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3713.
60. Ito Y, Kudo T, Kihara M, et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J* 2012; 59:119.
61. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34:1626.
62. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3637.
63. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2609.
64. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5723.
65. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: Surgical management of lymph node metastases. *Current Treatment Options in Oncology*. 2005;6(4):311-22.
66. Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. *World Journal of*

Surgery. 2008 May;32(5):729-39

67. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Archives of Surgery*. 2004;139(1):43-5.
68. White, ML, Gauger, PG e Doherty, GM (2007). Dissecção de linfonodos centrais no câncer de tireóide diferenciado. *World Journal of Surgery*, 31 (5), 895-904. doi: 10.1007 / s00268-006-0907-6.
69. Mendes Matos, Fatima Cristina; Vasconcellos, Sylvio; Cavalcanti de Melo Jr, Bartolomeu; Amaral, Fernando. Agulhamento pré operatório guiado por ultrassonografia no tratamento de recidivas linfonodais de carcinoma diferenciado de tireoide / Preoperative hook-needle insertion guided by ultrasonography in treatment of recurrent lymph nodes of differentiated thyroid carcinoma. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*;41(2), jun. 2012.
70. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85:237-43.
71. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Associação entre mutação BRAF V600E e mortalidade em pacientes com câncer de tireóide papilar. *JAMA* 2013; 309: 1493.
72. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2011; 33:645.
73. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18:123.
74. Ark N, Zemo S, Nolen D, et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:145.
75. Fogelfeld L, Wiviott MB, Shore-Freedman E, et al. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *N Engl J Med* 1989; 320:835.
76. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, et al. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994; 116:1054.
77. DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1991; 110:936.
78. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73:424.
79. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, et al. Recurrence after treatment of micropapillary

- thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1043.
80. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1
 81. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (Accessed on February 20, 2019).
 82. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 751.
 83. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418.
 84. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144.
 85. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1373.
 86. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18:559.
 87. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, et al. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2012; 122:797.
 88. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31:895.
 89. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* 2013; 100:410.
 90. Mekel M, Nucera C, Hodin RA, Parangi S. Surgical implications of B-RafV600E mutation in fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Am J Surg* 2010; 200:136.
 91. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2892.
 92. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011; 21:335.
 93. Tuttle RM Md, Haugen BR Md, Perrier N. The Updated AJCC/TNM Staging

System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (8th edition): What changed and why? *Thyroid* 2017.

94. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:55
95. Kim TH, Kim YN, Kim HI, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2017; 71:81.
96. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:373
97. Rocha, R. M., Santos, M. C. L. F. S., Musso, C., Santos, M. H. D. S., de-Almeida, M. L., & Miguel, G. P. S. (2018). Carcinoma bem diferenciado de tireoide: perfil epidemiológico, resultados cirúrgicos e resposta oncológica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 45(5).
98. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138:1095–1100.
99. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245(4):604–610. doi:10.1097/01.sla.0000250451.59685.67
100. Sasson AR, Pingpank, Jr JF, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA. Incidental Parathyroidectomy During Thyroid Surgery Does Not Cause Transient Symptomatic Hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(3):304–308. doi:10.1001/archotol.127.3.304

ANEXO 1

TI-RADS classification scheme for thyroid nodules

Composition	Echogenicity	Shape	Margin	Echogenic foci
Cystic or almost completely cystic	0 Anechoic	0 Wider-than-tall	0 Smooth	0 None or large comet-tail artifacts
Spongiform	0 Hyperechoic or isoechoic	1 Taller-than-wide	3 Ill-defined	0 Macrocalcifications
Mixed cystic and solid	1 Hypoechoic	2	Lobulated or irregular	2 Peripheral (rim) calcifications
Solid or almost completely solid	2 Very hypoechoic	3	Extrathyroidal extension	3 Punctate echogenic foci

	Points	Malignancy risk (%)	Biopsy threshold (mm)
TR1	0	0.3	No biopsy
TR2	2	1.5	No biopsy
TR3	3	4.8	25
TR4	4 to 6	9.1	15
TR5	7+	35.0	10

References:

1. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al. Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *AJR AM J Roentgenol* 2017; 208:1331.

Original figure modified for this publication. From: Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:587. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

ANEXO 2

Estadiamento TNM

Primary tumor (pT) for papillary, follicular, poorly differentiated, Hürthle cell and anaplastic thyroid carcinomas:

- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1: Tumor \leq 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
 - T1a: Tumor \leq 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
 - T1b: Tumor $>$ 1 cm but \leq 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
- T2: Tumor $>$ 2 cm but \leq 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
- T3*: Tumor $>$ 4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
 - T3a*: Tumor $>$ 4 cm limited to the thyroid
 - T3b*: Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid or omohyoid muscles) from a tumor of any size
- T4: Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures
 - T4a: Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
 - T4b: Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size

Regional lymph node (pN):

- NX: Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0: No evidence of regional lymph node metastasis
 - N0a*: One or more cytologic or histologically confirmed benign lymph nodes
 - N0b*: No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
- N1*: Metastasis to regional nodes
 - N1a*: Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal / Delphian or upper mediastinal) lymph nodes; this can be unilateral or bilateral disease
 - N1b*: Metastasis to unilateral, bilateral or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV or V) or retropharyngeal lymph nodes

Distant metastasis (M):

- M0: No distant metastasis
- M1: Distant metastasis

* All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification)

Fonte :

AJCC 8th edition (Amin: AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017) is effective from January 1, 2018