

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA**

RICARDO MAI ROCHA

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES
SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA BEM
DIFERENCIADO DA TIREOIDE EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Vitória
2016

RICARDO MAI ROCHA

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES
SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA BEM
DIFERENCIADO DA TIREOIDE EM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos.

Coorientador: Prof. Carlos Musso

Vitória

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Rocha, Ricardo Mai, 1976 -

Análise do perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a
tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado da tireoide
em hospital terciário / Ricardo Mai Rocha-2016.

49 f. : il.

Orientador: Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos.

Coorientador: Carlos Musso.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Carcinoma bem diferenciado. 2. Tireoide. 3. Epidemiologia.
I. Santos, Maria Carmen Lopes Ferreira Silva. II. Musso, Carlos. III.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. IV. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Jairo (*in memoriam*) e Claudete, pelo apoio incontestável e permanente em todos os momentos de minha formação pessoal e profissional, sempre de maneira impecável e amável.

Agradeço de forma especial a minha esposa Suzana pelo permanente suporte emocional e afetuoso, incondicionalmente.

Ao meu filho Samuel, muitas vezes privado de meu tempo, para o qual eu busco ser fonte inspiradora de boas práticas.

Agradeço a minha orientadora, Dra. Maria Carmen, pela paciência e suporte durante todo o período da confecção de minha dissertação. Sem dúvidas sem seu apoio e tutoria, este trabalho não teria sido concluído.

Ao Dr. Carlos Musso, co-orientador, pela retidão e objetividade, o que ajudou na manutenção do foco do trabalho.

Agradeço aos meus mestres do HUCAM/UFES Dr. Olívio Louro Costa, Dr. José Manoel Binda, Dr. Fernando Bermudes e Dr. Gustavo Peixoto, fontes inspiradoras de conhecimento e retidão de caráter em meus primeiros passos na clínica cirúrgica, e aos meus mestres do INCA, em especial a Dr. Emilson, Dra. Izabella e Dr. Terence.

Agradeço aos meus colegas de profissão pelo suporte e companheirismo.

Agradeço aos demais profissionais, funcionários e pacientes do HUCAM/UFES, que conviveram comigo neste período e que me ensinaram, não apenas profissionalmente, mas também agregando imenso valor ao meu crescimento pessoal como ser humano.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização e conclusão desta dissertação.

RESUMO

Introdução: O carcinoma bem diferenciado da tireoide (CBDT) é a doença maligna mais frequente do sistema endócrino e corresponde a 90% de todas as neoplasias malignas da tireoide. O tratamento cirúrgico é a principal opção de tratamento e é considerado um dos principais fatores prognósticos na evolução da doença. **Objetivo:** Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do CBDT no HUCAM; conhecer os resultados oncológicos no seguimento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico; conhecer as principais complicações pós-operatórias e comparar com dados da literatura. **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 2008 a dezembro de 2015. **Resultado:** Foram analisados 95 prontuários de pacientes portadores de CBDT submetidos a tratamento cirúrgico. O carcinoma papilífero da tireoide (CPT) foi o mais frequente (91,57%) e o carcinoma folicular da tireoide (CFT) correspondeu a 8,43% dos casos. A tireoidectomia total foi realizada em 65,26% dos pacientes, a tireoidectomia parcial em 12,63% e a tireoidectomia total associada a algum tipo de esvaziamento cervical em 22,11%. As complicações pós-operatórias ocorreram em 6,31% dos pacientes, sendo cirúrgica (hematoma) em 1,05% dos pacientes. O tempo médio de seguimento pós-operatório foi de 36,9 meses. A recidiva ocorreu em 4 pacientes (4,21%), sendo loco-regional em todos os casos. Todos foram re-operados e estão sem doença em atividade. Analisamos os fatores prognósticos: sexo, idade acima de 45 anos, tamanho do tumor, acometimento linfonodal, estadiamento da doença, tipo de tratamento cirúrgico, microcarcinoma, tipo histológico e iodoterapia pós-operatória. Nenhum dos fatores prognósticos analisados teve significância estatística pelo teste do qui-quadrado. **Conclusão:** O CPT é a neoplasia maligna mais frequente. O sexo feminino foi o mais acometido e a mediana de idade foi de 49 anos. A recidiva locorregional ocorreu em 4 pacientes que foram tratados e estão sem doença. A complicação pós-operatória imediata mais frequente foi o hematoma. **Palavras Chave:** Carcinoma bem diferenciado da Tireoide; Carcinoma Papilífero da Tireoide; Carcinoma Folicular da Tireoide.

ABSTRACT

Introduction: The well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC) corresponds to 90% of all the existing thyroid malignant neoplasm. The primary therapy for differentiated thyroid cancer is surgery. The efficiency of the surgical therapy is one the main prognostic factors in the evolution of the disease. **Objective:** Study the epidemiological profile of patients who have undergone surgical therapy of WDTC at HUCAM; obtain oncological outcomes in the follow-up of patients who have undergone surgical therapy, analyze the post-operative complications and compare them with the literature review. **Method:** A retrospective study with clinical data obtained in histopathological reports filed in electronic registration of the Pathological Anatomy Department of HUCAM/UFES and the analysis of their medical records filed in the Statistical and Medical Archive Service of HUCAM/UFES between January 2008 and December 2015. **Results:** 95 records of WDTC patients who underwent surgical therapy have been analyzed. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) was the most common (91,57%) and the Follicular Thyroid Carcinoma counted for 8,43% of the cases. The total thyroidectomy was performed in 65,26% of patients, the partial thyroidectomy in 12,63% and the total thyroidectomy combined with neck dissection in 22,11 %. Post-operative complications were observed in 6,31% of the patients. Hemorrhagic complications were observed in 1,05% of the patients. The average follow-up time was 36,9 months. The loco regional recurrence was observed in 4 patients (4,21%) and all of them have undergone surgical therapy once again and have been free of disease. We have analyzed the prognostic factors: gender, age group above 45 years, size of tumor, lymph nodes metastasis, stage of the disease, surgical treatment performed, microcarcinoma, histologic type and post-operative radioactive iodine. There was no statistical significance in relationship with any of the prognostic factors analyzed. **Conclusion:** WDTC is the most common malignant neoplasm of the thyroid. Women are the group most affected by the disease and the median age was 49 years old. Loco regional recurrence was observed in 4 patients who have been treated and they are free of the disease. The most common post-operative complication was hematoma. **Keywords:** Well-differentiated Thyroid Carcinoma, Papillary Thyroid Carcinoma, Follicular Thyroid Carcinoma.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição por sexo dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos	29
GRÁFICO 2 – Distribuição por idade dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em anos completos	30
GRÁFICO 3 – Distribuição por resultado citopatológico da PAAF dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos	31
GRÁFICO 4 – Distribuição por estadiamento histopatológico do tumor (pT) dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos	32
GRÁFICO 5 – Distribuição por estadiamento histopatológico do acometimento linfonodal (pN) dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos	33
GRÁFICO 6 – Distribuição por estadiamento pelo sistema TNM dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos	33
GRÁFICO 7 – Distribuição por tempo de seguimento em meses completos dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015	34

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Análise univariada dos fatores prognósticos para recidiva da doença. Teste Qui-quadrado	36
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

p	Erro aleatório alfa
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

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	7
LISTA DE GRÁFICOS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	10
1. INTRODUÇÃO	12
1.1. ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOPATOLOGIA	12
1.2. O NÓDULO TIREOIDIANO	12
1.2.1. Avaliação do Nódulo Tireoidiano	14
1.2.2. Estadiamento Clínico	18
1.3. O CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DA TIREOIDE	19
1.3.1. Estratificação de Risco	19
1.3.2. Fatores Moleculares No CBDT	21
1.3.3. Tratamento Cirúrgico do Carcinoma Bem Diferenciado da Tireoide (CBDT) 21	
1.3.4. Iodoterapia Complementar	22
2. OBJETIVOS	24
3. METODOLOGIA	25
3.1. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	25
3.2. SELEÇÃO DE CASOS DE CBDT	25
3.3. DADOS ANALISADOS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICOS	26
3.4. PADRONIZAÇÃO DOS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS	26
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4. RESULTADOS	29
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	29
4.2. FATORES PROGNÓSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM RECIDIVA	35
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	43
ANEXO 1	49

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS ANATÔMICOS E FISIOPATOLOGIA

A glândula tireoide é um órgão em formato de borboleta localizado anteriormente a traqueia no nível do segundo e terceiro anéis traqueais. Este nome deriva do termo grego “thyreos” que significa escudo. A tireoide é formada por dois lobos conectados pelo istmo na linha média. 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)

A principal estrutura histológica é o folículo tireoidiano, que consiste em uma simples camada de células epiteliais circundadas por uma membrana basal. O lúmen do folículo contém o coloide, um material viscoso que é formado por proteínas secretadas pelas células foliculares, incluindo a tireoglobulina. Os folículos são separados por um tecido conjuntivo frouxo, tendo um diâmetro médio de 200 µm. O material glicoproteico presente no interior do folículo é corado pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e alcian blue e é imuno-reativo para tireoglobulina. Os folículos da glândula tireoide também contêm uma população de células parafoliculares, ou células C, as quais sintetizam e secretam o hormônio calcitonina. (2,3,4,7,8,9)

1.2. O NÓDULO TIREOIDIANO

O nódulo tireoidiano 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 entre 30 e 60 anos, pacientes com historia de irradiação prévia e pacientes com historia familiar de carcinoma da tireoide. (10,11,12,13,14)

A incidência da doença nodular tireoidiana 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. (8,10,11,12,13,14,15)

A relação entre o aparecimento do carcinoma papilífero com a exposição prévia à radiação ionizante é conhecida de longa data. Na década de 1950, o amplo uso das radiografias no tratamento da hipertrofia do timo, tonsilas, acne e, mais recentemente, os acidentes nucleares e a radioterapia externa de outros tumores na infância, em que a região cervical é incluída no campo de irradiação. A partir do aumento de sobrevivência destes pacientes, o carcinoma da tireoide ocupa um lugar de destaque no surgimento de uma nova neoplasia. O acidente nuclear de Chernobyl, em abril de 1996, exemplifica este conceito. Um estudo realizado em 2005 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre os acidentes nucleares revelou que o câncer da tireoide aumentou de forma significativa, como consequência da radiação ionizante. Mais recentemente, o reator nuclear de Fukushima alcançou o nível 7 em termos de acidentes nucleares, similar ao de Hiroshima e, embora desta vez o Japão tenha tomado as medidas necessárias para proteger a população, especialistas não descartam o risco de contaminação, levando em consideração os efeitos na água do mar, nas verduras e, por consequente, em toda a cadeia alimentar, o que expõe indiretamente a população à radiação ionizante. (8,10,11,12,13,14,15,16,17,18)

1.2.1. Avaliação do Nódulo Tireoidiano

Nódulos não palpáveis (incidentalomas) têm o mesmo risco de malignidade, que nódulos palpáveis do mesmo tamanho. (19) Assim, a avaliação inicial em todos os pacientes com nódulo tireoidiano (encontrados ou pela palpação ou incidentalmente anotados em um procedimento radiológico, tais como ultrassonografia, tomografia computadorizada do pescoço, ressonância magnética ou PET-SCAN) inclui:

- a) História e exame físico
- b) Dosagem do TSH
- c) A ultrassonografia para confirmar a presença de nódulos, avaliar aspectos ultrassonográficos, e avaliar a presença de nódulos e linfonodomegalia adicionais. (14,20)

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 (MEN 2), polipose adenomatosa familiar, ou síndrome Cowden). Nódulos tireoideanos em homens são mais frequentemente malignos do que em mulheres, principalmente acima dos 60 anos. (14,20)

Os achados do exame físico de uma massa fixa endurecida, sintomas obstrutivos, linfonodomegalia cervical, ou paralisia das cordas vocais, sugerem a possibilidade de câncer. (14,20)

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. (2,14,15,20)

1.2.1.2. Exames Complementares

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 hipoeecóico 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. (14,20,21,22,23)

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. (10,14,20,21,22,23,24)

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. (25,26,27)

Em 2007, visando e 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*(68). Publicado em 2009, este sistema de classificação foi adotado de maneira uniforme em nosso serviço a partir de 2011.(9,10,14,15,28,68)

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 coloide 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 morfológicamente.

- 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

O estudo radiológico do tórax (radiografia de tórax PA e perfil esquerdo) tem papel primordial na avaliação de doença pulmonar, pois este é o sítio primário de metástases à distância, o que costuma ocorrer com mais frequência na presença do carcinoma folicular, no qual pode chegar a 13% de incidência no diagnóstico inicial. Se houver suspeita de invasão de estruturas cervicais a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) estão indicadas para avaliar a extensão de

doença e/ou a invasão de estruturas vizinhas, com o objetivo de melhor programação cirúrgica e preparo do paciente para as possibilidades de ressecção de estruturas que fogem da indicação mais comum. (2,14,15,20)

A cintilografia de corpo inteiro com Iodo 131 (I^{131}) contribui para a identificação de focos metastáticos à distancia, assim como também tem importância na detecção da persistência de tecido tireoidiano após a cirurgia. (2,14,15,20)

As dosagens hormonais tireoidianas fazem parte da rotina para detecção de alteração sérica, apesar de, na maioria dos casos, não ocorrer evidencia de disfunção tireoidiana. (2,14,15,20)

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 A, 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.

1.3. O CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DA TIREOIDE

O carcinoma bem diferenciado da tireoide (CBDT) é a doença maligna mais frequente do sistema endócrino e corresponde a 90 % de todas as neoplasias malignas da tireoide. Podem ser classificados em dois tipos histológicos distintos: carcinoma papilífero e carcinoma folicular que, em regiões com ingestão regular de iodo, representam respectivamente, 80% e 10 % de todos os carcinomas da tireoide.(7,8,20)

O Instituto de Patologia das Forças Armadas de Washington (AFIP) normatiza a classificação dos carcinomas bem diferenciados de tireoide em subtipos histológicos. O carcinoma papilífero é caracterizado pela formação de estruturas histológicas papilares permeadas por eixo conjuntivo vascular revestido por células foliculares neoplásicas com características nucleares específicas: cromatina clara, pseudo-inclusões e fendas nucleares. Os carcinomas foliculares são designados, conforme sua capacidade de invasão, como extensa ou minimamente invasiva. (7,8,20,22)

1.3.1. Estratificação de Risco

Estudos mostram que 85% dos pacientes portadores de CBDT 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 CBDT 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. (29)

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 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 3 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 3 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 3 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 3 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.

1.3.2. Fatores Moleculares no CBDT

Têm-se buscado parâmetros que possam, com maior segurança do que os achados clínico-patológicos, indicar já ao diagnóstico, a necessidade de uma abordagem terapêutica mais ou menos agressiva e que permitam estabelecer risco maior ou menor de recidiva para cada indivíduo, o que implicaria em maior atenção e rigor no acompanhamento de alguns pacientes em relação à grande maioria dos casos. Os métodos relacionados com as biológicas molecular e celular trouxeram subsídios para a melhor compreensão do comportamento das neoplasias malignas e somam-se aos recursos disponíveis para a propedêutica e tratamento mais eficazes. (30,31,32,33,34,35)

Numerosas modificações genéticas que têm um papel fundamental na gênese tumoral dos vários tumores da tireoide têm sido identificadas*. Um exemplo proeminente é o ponto de mutação transversal T1799A de BRAF, o que resulta na expressão da proteína mutante V600E no gene BRAF e provoca a ativação constitutiva desta serina / treonina quinase. A mutação BRAF V600E ocorre em aproximadamente 45% dos carcinomas papilíferos da tireoide (CPT). (30,31,32,33,34,35,36,37)

A iniciação e a progressão do câncer de tireoide envolvem múltiplas alterações genéticas e epigenéticas, levando à mutações por meio da ativação das vias de sinalização MAPK e PI3K-AKT. Como já mencionado, alterações genéticas comuns encontradas no CPT incluem mutações pontuais nos genes BRAF (40- 45%), RAS (10-20%), assim como rearranjos cromossômicos RET/PTC (10-20%), sendo os mais comuns RET/PTC1 e RET/PTC3 (Figura 1). Análises de mutações em BRAF e dos rearranjos RET/PTC têm se mostrado importantes ferramentas no diagnóstico das neoplasias tireoidianas. (38)

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

A cirurgia do câncer de tireoide é um elemento importante de uma abordagem de tratamento multidisciplinar. A operação deve estar embasada em recomendações da literatura e deve ser traçado um plano de acompanhamento do paciente pela equipe que está conduzindo o caso. Deve-se encaminhar pacientes com características de alto risco (pescoço clinicamente positivo para linfonodo metastático, com evidências de envolvimento do nervo laríngeo recorrente [NLR], ou doença grosseiramente invasiva) para tratamento em serviços de referência, pois a adequada indicação cirúrgica e experiência do cirurgião pode ter um impacto significativo sobre os resultados clínicos e taxas de complicações. (39,40)

O carcinoma bem diferenciado da tireoide habitualmente segue o fluxo de drenagem linfática da glândula, acometendo inicialmente os linfonodos do compartimento central. O comprometimento do nível VI (central ou recorrential) por metástase do carcinoma bem diferenciado da tireoide em um paciente acima de 45 anos determina a progressão do estadiamento do sistema TNM do estágio I para o estágio II. (41) A indicação de esvaziamento cervical dos níveis II a V é determinada pela presença de metástase linfonodal detectada clinicamente pela palpação ou ainda por método de imagem, preferencialmente a ultrassonografia ou ainda por citologia (PAAF) do linfonodo. (22,42)

1.3.4. Iodoterapia Complementar

A iodoterapia é um tratamento complementar utilizado de maneira adjuvante no carcinoma bem diferenciado da tireoide, possibilitando a eliminação de focos neoplásicos microscópicos. (20)

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.
(22)

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 as principais complicações pós-operatórias imediatas em nosso estudo e comparar com a literatura.
- Conhecer os resultados oncológicos (recidiva e óbito) no seguimento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado da tireoide.

3. METODOLOGIA

3.1. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), conforme parecer número 886.572 de 25/11/2014.

Tratou-se de estudo transversal retrospectivo com utilização de dados clínicos obtidos de prontuários 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 ou parcial) associada ou não a esvaziamento cervical no mesmo tempo cirúrgico, 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 2008 a dezembro de 2015.

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).

- Laudos de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico e diagnóstico histopatológico no HUCAM no período de 2008 a 2015.
- Constar nos prontuários médicos os dados clínicos e epidemiológicos referidos abaixo.

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, tamanho do tumor, estadiamento, tipo de tratamento, tempo médio de internação, complicações pós-operatórias, iodoterapia complementar, 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

Tendo em vista que o Serviço de Anatomia Patológica o HUCAM começou a utilizar a classificação de Bethesda publicada em 2009 somente em 2011, os laudos citopatológicos de 2011 a 2015 foram reclassificados utilizando-se o mesmo sistema de laudos até 2010, a saber: insatisfatório, benigno, indeterminado ou maligno.

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 hiperclular foram reclassificados como resultado citopatológico benigno. Os pacientes que apresentavam laudo citopatológico de padrão folicular com ou sem a

especificação de presença de atipias foram reclassificados como resultado citopatológico indeterminado.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

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, 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, presença de recidiva da doença e óbito pela doença.

A análise trouxe um panorama da tendência central e dispersão dos dados através dos gráficos box-plot e da estimação da média, variância, desvio padrão e mediana, e de sua distribuição através da elaboração de tabelas e outros gráficos.

Para análise de regressão logística univariada, algumas variáveis foram categorizadas:

- O valor de idade em anos foi dividido em duas categorias:
 - Idade menor que 45 anos
 - Idade maior que 45 anos
- O tipo de cirurgia foi categorizado em três categorias:
 - Tireoidectomia parcial
 - Tireoidectomia total
 - Tireoidectomia total e esvaziamento cervical
- O tipo histológico de tumor bem diferenciado em duas categorias:

- Carcinoma papilífero
- Carcinoma folicular
- A iodoterapia pós-operatória em três categorias:
 - Iodoterapia realizada
 - Iodoterapia não indicada
 - Iodoterapia indicada, mas não realizada.

Todos os cálculos e testes estatísticos foram realizados nos software Statsoft STATISTICA 10 e IBM SPSS 22 e foram considerados significativos estatisticamente os valores de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

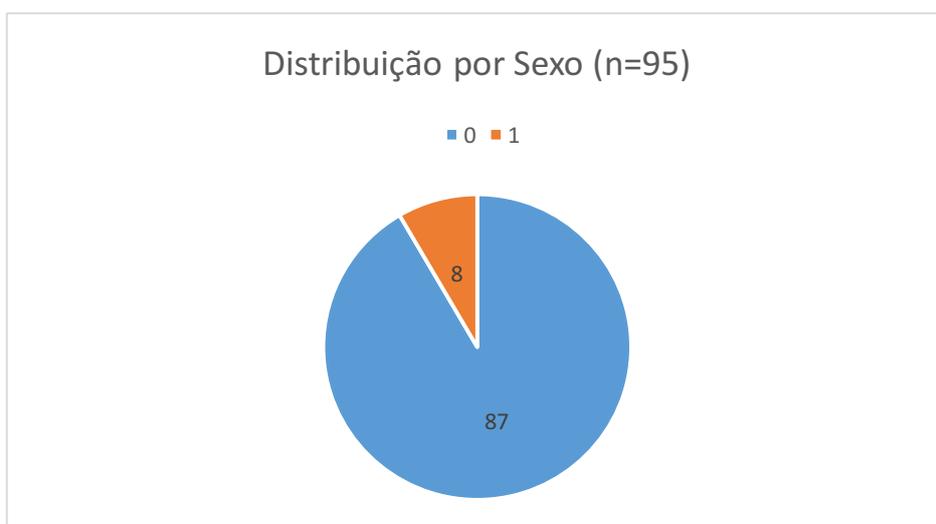
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Verificou-se a presença de 353 laudos de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da glândula tireoide no HUCAM/UFES no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015.

Após a aplicação dos critérios de inclusão supracitados, foram selecionados 99 casos de carcinoma bem diferenciado da tireoide. Destes, 4 foram excluídos por ausência de registro de seguimento pós-operatório.

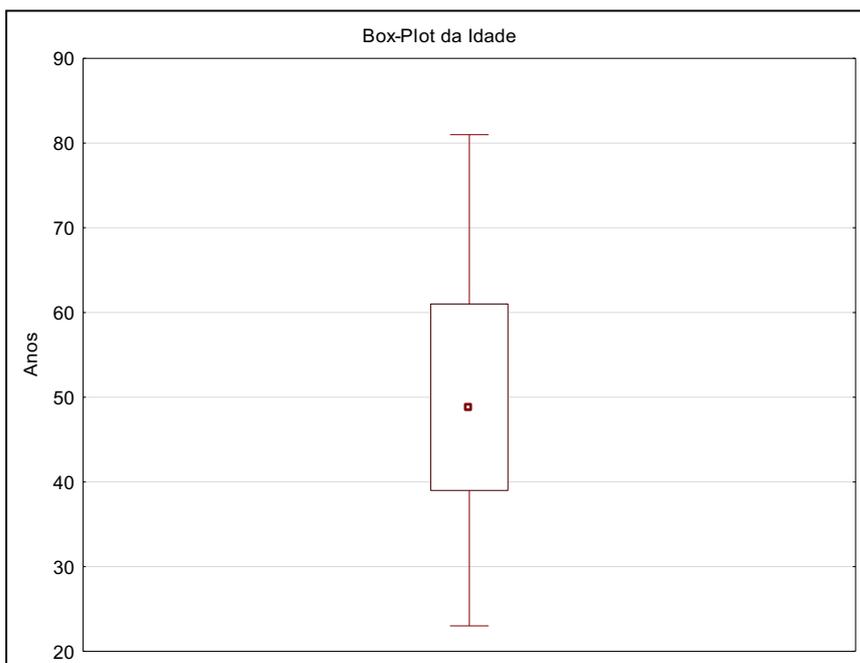
Dos 95 pacientes, 8(8,42%) pacientes eram do sexo masculino e 87 (91,58%) pacientes do sexo feminino como pode ser observado no gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição por sexo dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos.



A média de idade foi de 50,2 anos com mediana de 49 anos, variando de 23 a 81 anos. A faixa etária abaixo de 45 anos ocorreu em 37,89% dos pacientes e a igual ou superior a 45 anos em 62,11% dos pacientes como pode ser observado no gráfico 2.

Gráfico 2 – Distribuição por idade dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em anos completos.



Com relação ao tipo histológico, 87 pacientes (91,57%) eram portadores de carcinoma papilífero de tireoide (sendo 23 pacientes considerados microcarcinomas, ou seja, menores que 1 cm) e 8 pacientes (8,43%) portadores de carcinoma folicular (sendo 1 paciente portador de carcinoma de células de Hurtle, uma variante mais agressiva do carcinoma folicular).

O laudo citopatológico da PAAF realizada no pré-operatório pôde ser obtida no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica em 92 pacientes.

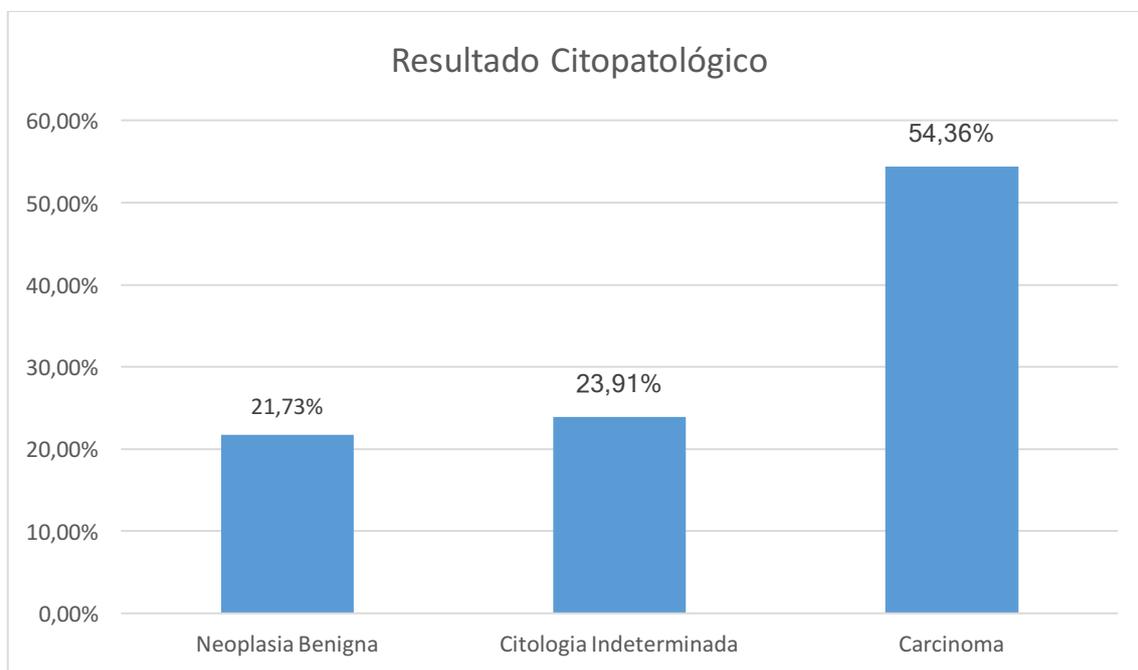
Com exceção dos pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna na PAAF que totalizaram 50 casos (54,36%), todos os demais resultados citopatológicos foram reclassificados (45,64%).

Em 20 (21,73%) pacientes o resultado foi de neoplasia benigna, em 22 (23,91%) pacientes o resultado foi indeterminado e positivo para carcinoma bem diferenciado em 50 (54,36%) pacientes, como pode ser observado no gráfico 3.

Dos 20 pacientes que tiveram a PAAF de neoplasia benigna, 9 (45%) apresentavam microcarcinoma papilífero.

Dos 22 pacientes que tinham PAAF com resultado citopatológico indeterminado, 7 (31,8%) apresentavam microcarcinoma papilífero.

Gráfico 3 – Distribuição por resultado citopatológico da PAAF dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos.



Doze pacientes (12,63%) foram submetidos a tireoidectomia parcial como tratamento inicial com diagnóstico de: 5 microcarcinomas, 2 pacientes portadores de carcinoma papilífero variante folicular encapsulada e 5 pacientes portadores de carcinoma papilífero variante clássica. Apenas os pacientes portadores de microcarcinoma não foram submetidos a novo procedimento cirúrgico com totalização de tireoidectomia. Sessenta e dois pacientes (65,26%) foram submetidos a tireoidectomia total e 21 pacientes (22,11%) foram submetidos a tireoidectomia total associada com esvaziamento cervical (8 pacientes foram submetidos a apenas esvaziamento do compartimento central, 10 pacientes submetidos a esvaziamento de compartimento central associado a níveis II a V unilateral e 3 pacientes a esvaziamento de compartimento central associado a níveis II a V bilateralmente).

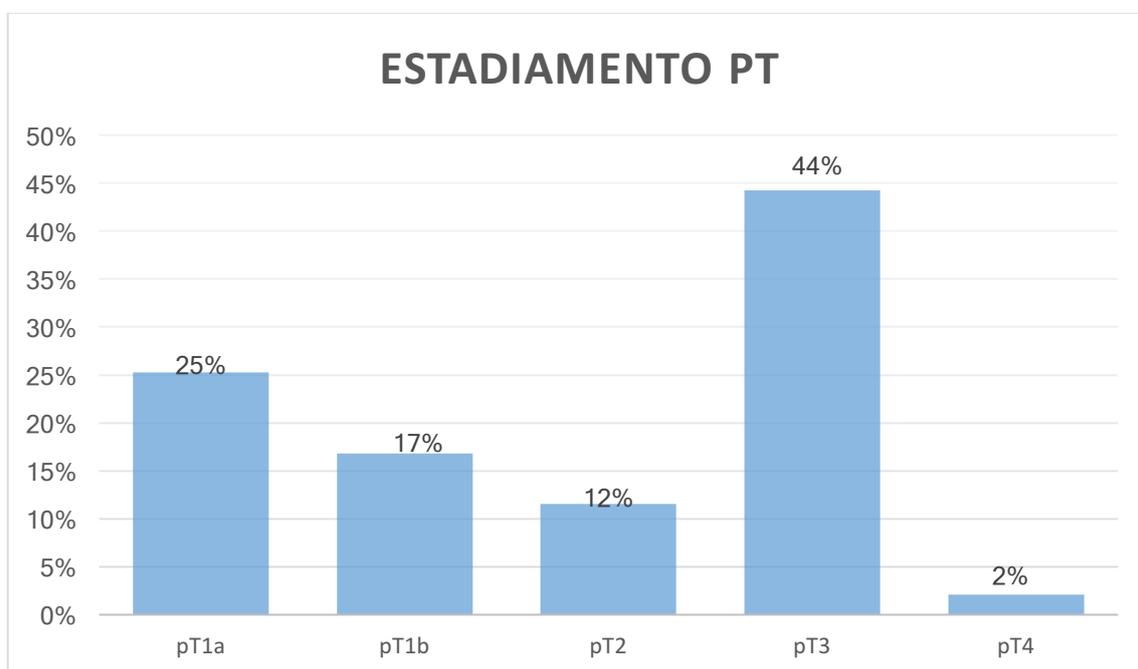
O tempo médio de internação foi de 2,24 dias variando de 1 a 16 dias. As complicações pós-operatórias ocorreram em 6 pacientes, sendo 1 complicação cirúrgica (hematoma- que foi submetido a reoperação com drenagem de hematoma e revisão de hemostasia) e 5 complicações clínicas (1 hipertermia maligna e 4 arritmias cardíacas do tipo fibrilação atrial). Nenhum destes pacientes evoluiu com óbito ou

sequelas das complicações. A média do tempo de internação dos pacientes sem complicações foi de 1,93 dias e dos pacientes com complicações de 6,83 dias.

A remoção inadvertida de uma glândula paratireoide ocorreu em 5 pacientes, sendo o tratamento cirúrgico a tireoidectomia parcial em 1 paciente, a tireoidectomia total em dois pacientes e a tireoidectomia total associada a algum esvaziamento cervical em 2 pacientes. Nenhum paciente teve mais de uma glândula paratireoide removida inadvertidamente. Nenhum destes pacientes evoluiu com hipoparatiroidismo pós-operatório por mais de 30 dias.

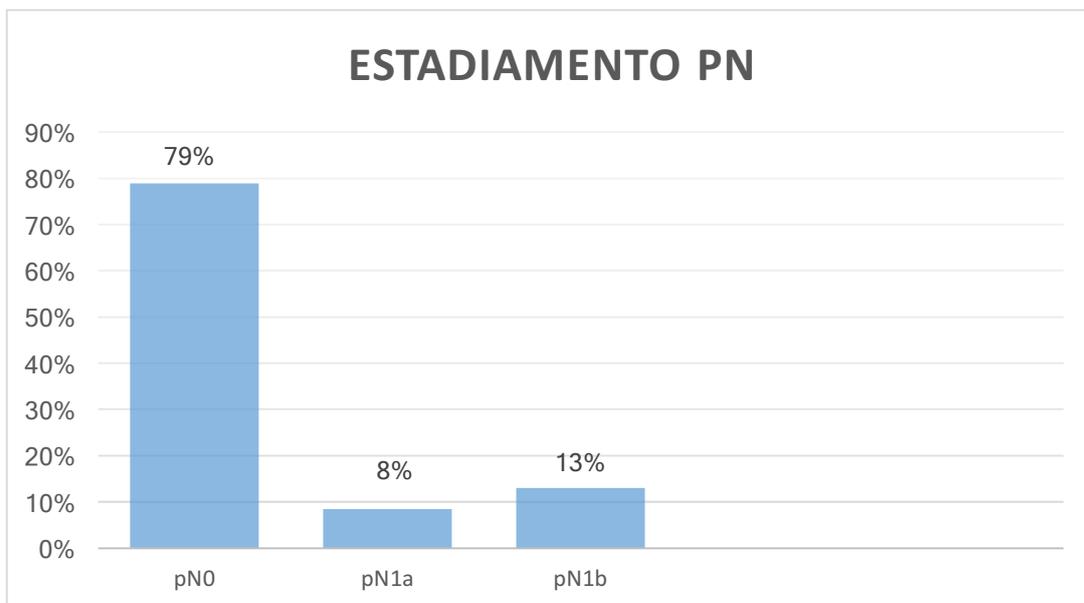
O estadiamento pT dos tumores mostrou tratar-se de: 24 pT1a (23 carcinomas papilíferos e 1 carcinoma folicular), 16 pT1b, 11 pT2, 42 pT3 e 2 pT4, como pode ser observado no gráfico 4.

Gráfico 4 – Distribuição por estadiamento histopatológico do tumor (pT) dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos.



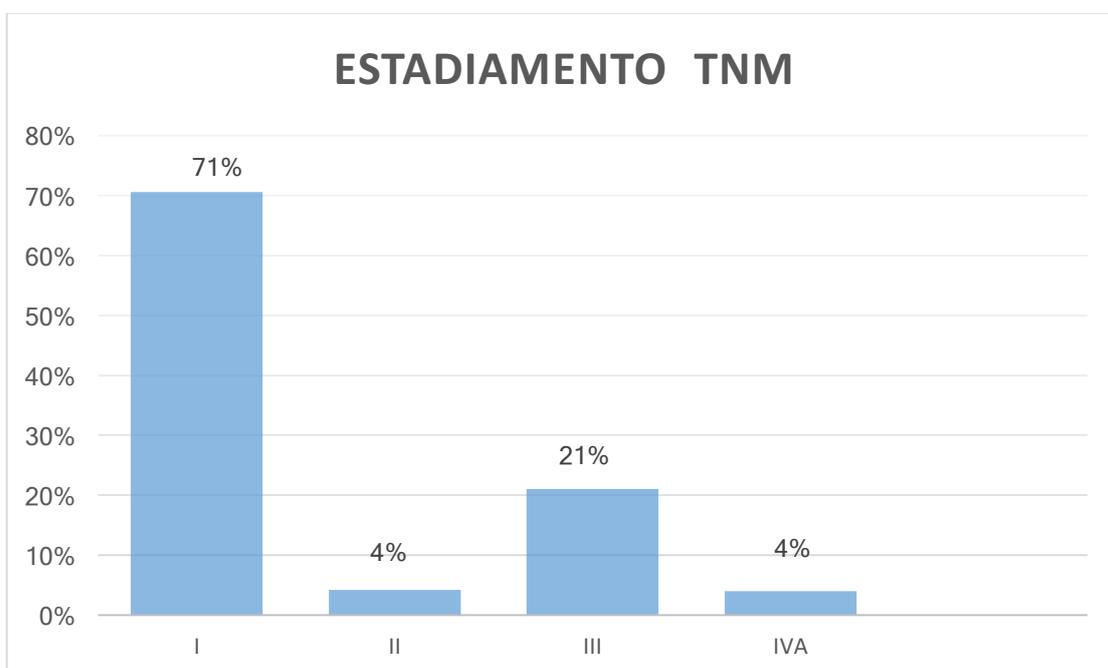
O estadiamento pN mostrou tratar-se de 75 pN0, 8 pN1a e 12 pN1b, como pode ser observado no gráfico 5.

Gráfico 5 – Distribuição por estadiamento histopatológico do acometimento linfonodal (pN) dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos.



Ao aplicarmos os critérios de estadiamento do sistema TNM que utiliza os grupos etários na classificação, encontramos: 67 pacientes estágio I, 4 pacientes estágio II, 20 pacientes estágio III e 4 pacientes estágio IVA.

Gráfico 6 – Distribuição por estadiamento pelo sistema TNM dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores relativos.

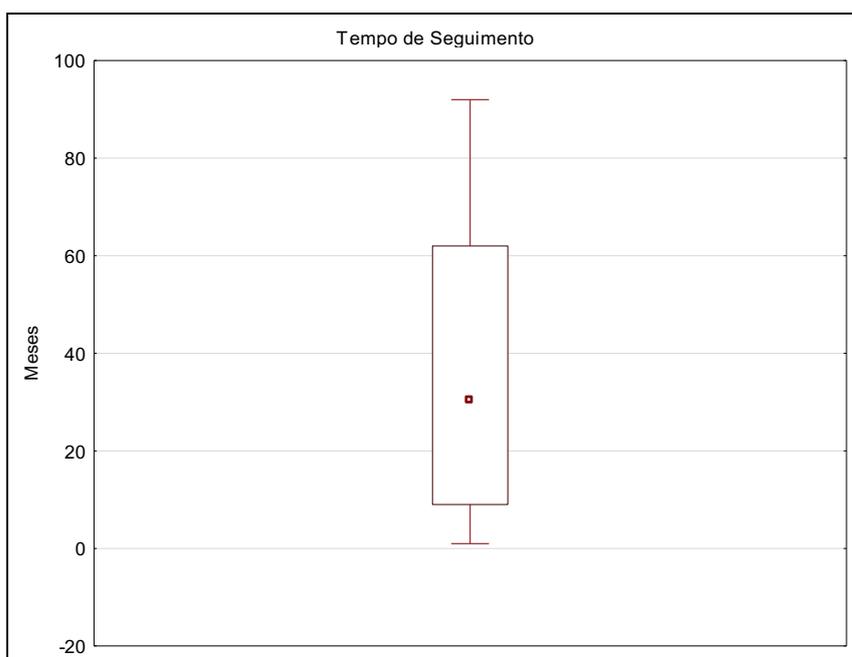


Com relação à iodoterapia pós-operatória complementar ao tratamento cirúrgico a distribuição dos dados foi a seguinte: 42 pacientes realizaram, 21 pacientes tiveram

indicação, mas ainda não realizaram, 25 pacientes não preenchiam critérios para indicação e em 7 pacientes a informação não pode ser obtida pelo prontuário.

O tempo médio de seguimento pós tratamento em meses foi de 36,9 meses variando de 02 a 91 meses. Nove pacientes não compareceram ao ambulatório para realizar o seguimento adequado. A recidiva aconteceu em 4 pacientes. Um paciente apresentou recidiva linfonodal 14 meses após a cirurgia inicial e foi submetido a esvaziamento cervical, 1 paciente apresentou recidiva no leito tireoideano 1 ano após a cirurgia inicial e foi submetido a cervicotomia exploradora e esvaziamento recorrential, 1 paciente apresentou recidiva linfonodal em mediastino 4 meses após e foi submetido a esvaziamento de mediastino anterossuperior e 1 paciente apresentou recidiva em nível V 4 meses após e foi submetido a esvaziamento cervical seletivo em nível V. Todos os pacientes encontram-se em acompanhamento ambulatorial regular sem evidência de doença.

Gráfico 7 – Distribuição por tempo de seguimento em meses completos dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CBDT no HUCAM entre 2008 e 2015.



4.2. FATORES PROGNÓSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM RECIDIVA

Com relação aos fatores prognósticos estudados, como: sexo, idade acima de 45 anos, tamanho do tumor (estágio pT), acometimento linfonodal (estágio pN), estadiamento da doença, tipo de tratamento cirúrgico, tumor do tipo microcarcinoma, tipo histológico e realização de iodoterapia pós-operatória, obtivemos os seguintes resultados:

- a) Sexo: Dos 95 pacientes, 87 (91,58%) pacientes eram do sexo feminino e 8 (8,42%) pacientes do sexo masculino. Dos 87 pacientes do sexo feminino, 4 pacientes apresentaram recidiva e todos estão sem evidencia de doença após o tratamento da recidiva. Dos 8 pacientes do sexo masculino nenhum paciente apresentou recidiva da doença.
- b) Idade \geq 45 anos: Dos 95 pacientes, 59(62,10%) pacientes apresentavam idade igual ou superior a 45 anos e 36 (37,90%) pacientes idade inferior a 45 anos. A recidiva ocorreu em 2 pacientes do grupo etário igual ou superior a 45 anos e em 2 pacientes com idade inferior a 45 anos.
- c) Tamanho do tumor (estágio pT): Dos 95 pacientes, 24 (25,26%) pacientes eram pT1a, 16 (16,84%) pT1b, 11 (11,58%) pT2, 42 (44,22%) pT3 e 2(2,10%) pT4. A recidiva ocorreu em 4 pacientes pT3.
- d) Acometimento linfonodal (estágio pN): Dos 95 pacientes, 75(78,95%) pacientes eram pN0, 8 (8,42%) eram pN1a e 12 pacientes eram pN1b. A recidiva ocorreu em 3 pacientes pN0 e em 1 paciente pN1b.
- e) Estadiamento TNM: Dos 95 pacientes, 67 (70,55%) eram estágio I, 4 (4,20%) estágio II, 20 (21,05%) estágio III e 4 (4,20%) estágio IV a. A recidiva ocorreu em 2 pacientes estágio II e em 2 pacientes estágio 0.
- f) Tipo de tratamento cirúrgico: Dos 95 pacientes, 12 (12,63%) pacientes foram submetidos a tireoidectomia parcial, 62 (65,26%) a tireoidectomia total e 21 pacientes (22,11%) a tireoidectomia total associada a algum tipo de esvaziamento cervical. A recidiva ocorreu em 2 pacientes que fizeram tireoidectomia total e em 2 pacientes que realizaram esvaziamento cervical (1 esvaziamento recorrential e 1 esvaziamento póstero-lateral e recorrential) associado à tireoidectomia.

- g) Microcarcinoma: Dos 95 pacientes, 24 (25,26%) pacientes eram portadores de microcarcinoma (tumor menor que 1 cm) e 71 (74,74%) pacientes portadores de tumor maior que 1 cm. A recidiva ocorreu em 4 pacientes portadores de tumor maior que 1 cm.
- h) Tipo Histopatológico: Dos 95 pacientes, 87(91,58%) pacientes eram portadores de carcinoma papilífero de tireoide e 8 (8,42%) pacientes portadores de carcinoma folicular. A recidiva ocorreu em 4 pacientes portadores de carcinoma papilífero.
- i) Iodoterapia complementar: Dos 95 pacientes, 25(26,31%) pacientes não preenchem critérios para a indicação de iodoterapia, 42 (44,21%) realizaram iodoterapia complementar, 21(22,11%) pacientes tinham indicação de iodoterapia, mas não conseguiram realizar e em 7 (7,37%) pacientes a informação não pode ser obtida no prontuário. A recidiva ocorreu em 3 pacientes que fizeram iodoterapia previamente e em 1 paciente que não apresentava indicação de iodoterapia complementar.

A análise univariada dos fatores prognósticos analisados pode ser avaliada na tabela abaixo.

Tabela 1 – Análise univariada dos fatores prognósticos para recidiva da doença Teste Qui-quadrado.

Fator Prognóstico	p valor
Idade acima de 45 anos	0,962
Estadiamento pT	0,151
Estadiamento pN	0,684
Estadio (TNM)	0,415
Tipo de cirurgia	0,433
Tumor < 1 cm	0,424
Tipo Histológico	0,575
Iodoterapia Complementar	0,619

O tempo médio de espera do paciente entre a primeira consulta com o cirurgião de cabeça e pescoço e a realização do tratamento cirúrgico foi de 265 dias variando de 30 até 2914 dias. Para os pacientes com diagnóstico de carcinoma papilífero na paaf (50 pacientes) o tempo médio de espera para o tratamento cirúrgico foi de 112 dias, variando de 30 a 429 dias. Destes 50 pacientes 8 pacientes tiveram tempo superior a 6 meses e 1 paciente teve tempo de espera superior a 1 ano (em todos os 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).

5. DISCUSSÃO

O carcinoma bem diferenciado da tireoide é a neoplasia endócrina mais frequente e sua incidência e prevalência estão em ascensão. Dados do SEER mostram um crescimento dos casos novos de câncer de tireoide ao longo das últimas décadas, com uma estimativa de 13,9 novos casos por cada 100.000 homens e mulheres em 2016 o que corresponde a 3,8% de todos os novos casos de câncer nos EUA(43,44). No Brasil, dados do INCA, estimam uma incidência de 5,78 novos casos por cada 100.000 homens e mulheres (45).

Dados epidemiológicos americanos revelam que incidência do carcinoma bem diferenciado da tireoide é cerca de 4 vezes maior em mulheres do que em homens (43), em nosso estudo a relação foi de 10:1. As mulheres tendem a realizar consultas médicas com maior frequência ao longo de sua vida quando comparadas aos homens. Ultrassonografias muitas vezes solicitadas de maneira rotineira por clínicos ou ginecologistas têm aumentado o diagnóstico de nódulos tireoideanos em mulheres, o que pode explicar o aumento também de detecção de câncer de tireoide nestes nódulos, especialmente os tumores iniciais.

A mediana de 49 anos se aproxima dos dados do SEER(43) que foi de 51 anos. Agrupando os pacientes por faixa etária em idade obtivemos uma distribuição bastante semelhante aos dados epidemiológicos estabelecidos (43,44,45).

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 (65). 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% (66,67). Em nosso estudo, a positividade para carcinoma na paaf ocorreu em 54,36% dos pacientes.

Tivemos uma incidência de tumores menores que 1cm elevada (25,26%) e um elevado número de punção com resultado indeterminado (23,91%).

O tipo histopatológico mais comum foi o carcinoma papilífero (91,58%). Dados da literatura mostram que cerca de 88% dos tumores bem diferenciados da tireoide são carcinoma papilífero e 12% de carcinoma folicular. (2,20,46)

Em nosso serviço a incidência de microcarcinoma foi de 25,26%, 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. (47,48,49)

O tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado permanece controverso. Alguns estudos endossavam a tireoidectomia total como abordagem cirúrgica inicial para o carcinoma bem diferenciado da tireoide maior que 1 cm de diâmetro (53), isto estava baseado em dados retrospectivos que sugeriam que o procedimento cirúrgico bilateral permitia uma melhor sobrevida do paciente (54), diminuía as taxas de recidiva (55,56), permitia como rotina o uso da iodoterapia complementar e facilitava a detecção de doença recorrente/residual durante o seguimento. Entretanto, dados recentes têm demonstrado que em pacientes selecionados a resposta clínica é muito similar em pacientes submetidos a tireoidectomia parcial ou total. (57,58,59,60,61).

No Brasil a recomendação padrão para tratamento dos tumores bem diferenciados de tireoide é a tireoidectomia total. A tireoidectomia parcial pode ser indicada para doença unifocal menor de 1 cm (microcarcinoma), sem acometimento linfonodal ou extravasamento capsular. Em nosso estudo 12 pacientes foram submetidos a tireoidectomia parcial como tratamento inicial. Destes, 5 pacientes apresentavam microcarcinoma e não foram submetidos a totalização de tireoidectomia. Todos os demais pacientes foram tratados com tireoidectomia total e em 21 pacientes o esvaziamento cervical foi associado.

O acometimento linfonodal ocorreu em 21,05% dos pacientes, o que é corroborado por estudos que mostram uma incidência de metástase linfonodal em 15 a 30% dos

pacientes (50,51), embora em alguns estudos possa chegar a 47,5% (52). Vários estudos mostram que a presença de metástase linfática de carcinoma bem diferenciado de tireoide não altera a sobrevida global dos pacientes, no entanto, os índices de recidiva e de persistência de doença podem ser maiores em pacientes com acometimento linfático. (29,64,65) Na presença de metástases no compartimento central deve ser realizado o esvaziamento cervical seletivo recorrential bilateral e de mediastino ântero-superior (22,42). Nos pacientes em que é detectado clinicamente ou através do exame de imagem a presença de linfonodo cervical nível fora do compartimento central é indicada a realização do esvaziamento cervical dos níveis II a V (22,42).

A iodoterapia complementar não é rotineiramente recomendada após tireoidectomia para pacientes de baixo risco. 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. A iodoterapia não é rotineiramente recomendada para pacientes portadores de microcarcinoma submetidos a tireoidectomia parcial ou total. A iodoterapia complementar é indicada para pacientes de risco intermediário e alto risco(22). Em nosso estudo, a iodoterapia não foi indicada em 26,31% dos pacientes, foi realizada em 44,21% dos pacientes e foi indicada, mas ainda não havia sido realizada pelos pacientes em 21,11 % dos pacientes. A indicação de iodoterapia complementar não foi realizada nos pacientes portadores de microcarcinomas que não apresentavam invasão capsular ou acometimento linfonodal, considerados portanto pacientes de muito baixo risco para recidiva da doença . Em um paciente não indicamos a iodoterapia complementar pelo fato de o paciente ter alergia a iodo.

Os principais fatores prognósticos relacionados a recidiva e óbito pela doença são: idade \geq 45 anos, presença de metástase à distância, extensão extra-tireoideana, tamanho do tumor maior que 4 cm, sexo masculino e tipo histológico folicular (22,29,38,53). A recidiva do carcinoma da tireoide ocorreu em 4,65 % dos pacientes. No entanto, não houve relação com nenhum dos fatores prognósticos analisados. Estes resultados certamente refletem o numero pequeno de recidivas.

A complicação cirúrgica pós-operatória mais frequente foi a hematoma ocorrendo em 1,05% dos pacientes. Os estudos mostram que a complicação hemorrágica é a mais

frequente ocorrendo em 0,4 a 4% dos casos. A glândula tireoide é muito vascularizada e isto aumenta a ocorrência de complicações hemorrágicas no pós-operatório. (66,67,68)

A remoção inadvertida da glândula paratireoide é uma das possíveis complicações pós-operatórias e isto pode causar o hipoparatireoidismo, que está presente em 1 a 5% dos pacientes submetidos a tireoidectomia (62). Dados na literatura revelam uma incidência de remoção inadvertida da glândula paratireoide em 6,4% (63) a 16,4% (62). A incidência da remoção inadvertida da glândula paratireoide em nosso estudo ocorreu em 5 (5,26%) pacientes. A extensão do tratamento cirúrgico não influenciou na retirada da glândula paratireoide.

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 (112 dias) do que nos pacientes que tinham paaf de doença benigna ou indeterminada (265 dias). Devido a demanda elevada de pacientes necessitando de tratamento cirúrgico de doenças nodulares da tireoide, procuramos priorizar o atendimento e agilizar o tratamento cirúrgico dos pacientes portadores de neoplasia maligna.

6. CONCLUSÃO

O carcinoma papilífero da tireoide foi a neoplasia bem diferenciada mais frequente em nosso estudo (91,57%).

A ocorrência foi maior nos pacientes do sexo feminino (91,58%) e a mediana de idade foi de 49 anos.

A punção aspirativa realizada no pré-operatório teve resultado positivo para malignidade em 54,36% dos casos e indeterminado em 23,91% dos casos.

A tireoidectomia total não associada ao esvaziamento cervical foi o tratamento cirúrgico mais realizado (65,26%).

A recidiva ocorreu em 4 pacientes (4,21%) e todos estão sem evidência de doença após nova abordagem cirúrgica.

As complicações pós-operatórias ocorreram em um total de 6 pacientes (6,31%) e foram cirúrgicas (hematoma) em 1 pacientes (1,05%).

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. Carvalho MB. Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia. Atheneu; 2001. 543-730 p.
5. Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: Etiology, pathology and management. Hormones. 2011. p. 261–9.
6. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology. Larsen's human embryology. 2014. p. 307–12.
7. KUMAR V, ABBAS AK, NELSO F, ASTER JC. Patologia - Bases Patológicas das Doenças. Saunders Elsevier. 2010. 1-1479 p.
8. 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>
9. Mills SE. Histology for pathologists. Third. 2006. 1280 p.
10. 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>
11. Hegedüs L. The Thyroid Nodule. Europe. 2004;1764–71.
12. 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):474–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6703815>
13. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al.

High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* [Internet]. 1989;121(2):197–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2773619>

14. ROSS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. uptodate. 2015;

15. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2007;36(3):707–35, vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673125>

16. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: An epidemiological review. *Lancet Oncology*. 2002. p. 269–79.

17. LiVolsi VA, Abrosimov AA, Bogdanova T, Fadda G, Hunt JL, Ito M, et al. The Chernobyl Thyroid Cancer Experience: Pathology. *Clin Oncol*. 2011;23(4):261–7.

18. Shibuya K, Gilmour S, Osbima A. Time to reconsider thyroid cancer screening in Fukushima. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9932):1883–4. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=96281897&site=ehost-live>

19. 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>

20. Figueiredo EM de A. *Tratado de Oncologia*. 1st ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2013. 417-428 p.

21. 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;

22. 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).

23. Lee S, Shin JH, Oh YL, Hahn SY. Subcategorization of Bethesda System Category III by Ultrasonography.

24. Raguin T, Schneegans O, Rodier J-F, Volkmar P-P, Sauleau E, Debry C, et al. Value of fine-needle aspiration in evaluating large thyroid nodules.

25. 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>

26. 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>

27. Prescott JD, Zeiger MA. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25731779>

28. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11).

29. 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

30. Ca M, Becerra-Massare P, Moreno Casares A, Angel Calleja-Hernandez M, Manuel Llamas-Elvira J. Relevance of BRAF and NRAS mutations in the primary tumor and metastases of papillary thyroid carcinomas.

31. Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein A, Prasad A, Gibson J, Hui P, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype–phenotype correlation. *Mod Pathol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jul 27];26(1):62–70. Available from: <http://www.nature.com/modpathol/journal/v26/n1/pdf/modpathol2012152a.pdf>

32. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;13(3):184–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3431>

33. Cat CIAU, Goi LDE, De R, Programa P, Em DEM, Disserta T, et al. ANÁLISE DA MUTAÇÃO V600E DO GENE BRAF E DETECÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DA PROTEÍNA BRAF EM CARCINOMAS ANÁLISE DA MUTAÇÃO V600E DO GENE BRAF E DETECÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DA PROTEÍNA BRAF EM CARCINOMAS. 2012;0–79.

34. Czarniecka A, Kowal M, Rusinek D, Krajewska J, Jarzab M, Stobiecka E, et al. The Risk of Relapse in Papillary Thyroid Cancer (PTC) in the Context of BRAFV600E Mutation Status and Other Prognostic Factors. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jul 27];10(7):e0132821. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4503446&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

35. Read ML, Seed RI, Fong JCW, Modasia B, Ryan GA, Watkins RJ, et al. The PTTG1-Binding Factor (PBF/PTTG1IP) Regulates p53 Activity in Thyroid Cells.

36. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569–80.

37. Brandi ML, Giusti F, Falchetti A, Franceschelli F, Marini F, Tanini A. Thyroid cancer: Current molecular perspectives. *J Oncol*. 2010;2010.

38. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* [Internet]. ; 2009;19:1351–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0240>
39. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* [Internet]. 1998;228(3):320–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1191485&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope*. 2013;123(8):2056–63.
41. Cord S. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2010.
42. Callender GG, Carling T, Christison-Lagay E, Udelsman R. Surgery for thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014. p. 443–58.
43. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK(. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. 2016. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
44. Davies L WH. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295(18):2164–7.
45. INCA. Instituto Nacional do Cancer - Estimativa 2016. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2016;51.
46. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. *UpToDate®* [Internet]. 2015;(table 1):1–29. Available from: <http://www-uptodate-com>
47. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer*. 1975;36(3):1095–9.
48. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* [Internet]. ; 2006;295:2164–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.18.2164>
49. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;3(3):240–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315032>
50. GIMM O, Rath FW. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 1998; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2168.1998.00510.x/abstract\papers2://publication/uuid/533EF0B1-D51C-4297-8AB1-046B7630718E>
51. El Foll HA. Pattern and Distribution of Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015;5(1):1–6. Available from:

<http://www.omicsonline.org/open-access/pattern-and-distribution-of-lymph-node-metastases-in-papillary-thyroid-cancer-2161-0681.1000204.php?aid=37339>

52. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*. 1996;172(6):692–4.

53. al C et. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID*. 2009;

54. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2007;246(3):375-81-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717441> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1959355>

55. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstrahl EJ, Goellner JR MW. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery*. 1988;104:954–62.

56. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR, et al. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* [Internet]. 1998;124(6):958–66. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0031762998&partnerID=tZOtx3y1>

57. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long-term Follow-up Study of 1,088 Cases. *World J Surg* [Internet]. 2014;38(1):68–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-013-2224-1>

58. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011;33(5):645–9.

59. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012;151(4):571–9.

60. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2010;136(11):1055–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079156>

61. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(1):81–9.

62. Khairy GA, Al-Saif A. Incidental parathyroidectomy during thyroid resection: Incidence, risk factors, and outcome. *Ann Saudi Med*. 2011;31(3):274–8.

63. Sippel RS, Özgül Ö, Hartig GK, Mack EA, Chen H. Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg.* 2007;77(1–2):33–6.
64. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19(7):683–9.
65. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005;138(6):1095–101.
66. Lacoste L, Gineste D, Karayan J, Montaz N, Lehuede MS, Girault M, et al. Airway complications in thyroid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1993;102(6):441–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512271>
67. Lee HS, Lee BJ, Kim SW, Cha YW, Choi YS, Park YH, et al. Patterns of post-thyroidectomy hemorrhage. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2(2):72–7.
68. 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

ANEXO 1

Estadiamento TNM

Primary Tumor (T)

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

- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor 2 cm or less in greatest dimension limited to the thyroid
- T1a Tumor 1 cm or less, limited to the thyroid
- T1b Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
- T2 Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
- T3 Tumor more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroid extension (e.g., extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)
- T4a Moderately advanced disease
Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
- T4b Very advanced disease
Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels

All anaplastic carcinomas are considered T4 tumors

- T4a Intrathyroidal anaplastic carcinoma
- T4b Anaplastic carcinoma with gross extrathyroid extension

Regional Lymph Nodes (N)

Regional lymph nodes are the central compartment, lateral cervical, and upper mediastinal lymph nodes.

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis
- N1a Metastasis to Level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
- N1b Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (Levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (Level VII)

Distant Metastasis (M)

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

Fonte : AJCC 7 ed 2010.(41)