

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em medicina: Ciências Cirúrgicas

Impacto do exame transoperatório de congelação nas tireoidectomias

Francisco Costa Paixão

Porto Alegre, 2020

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em medicina: Ciências Cirúrgicas

Impacto do exame transoperatório de congelação nas tireoidectomias

Francisco Costa Paixão

Orientadora: Prof^a Dra. Ana Luiza Maia
Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2020

*“O segredo da sabedoria, do poder e do
conhecimento é a humildade.”*

(Ernest Hemingway)

DEDICATÓRIA

À minha família, que de forma carinhosa sempre me apoiou para a conclusão dos meus estudos. Aos meus pais, que não mediram esforços para me proporcionar uma educação digna e uma formação profissional ética, passa pelas mãos deles o meu sentimento de realização pessoal.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus pela conspiração de fatores no seu exato momento que me possibilitou à conclusão deste trabalho.

Eternamente, aos meus pais e avós, agradeço como conduziram a minha formação desde criança e como moldaram o meu caráter profissional.

Aos queridos Professores Dr Alceu Migliavacca, Dr José Ricardo Guimarães e Dr Diego Mossman pelos ensinamentos e, principalmente, pela amizade.

Ao Professor Dr Alessandro Osvaldt, pela competência e pelo auxílio.

Ao amigo Antônio Gorgen pela auxílio na conclusão do trabalho e pelos desabafos.

E principalmente a minha orientadora, Professora Dra. Ana Luiza Maia, por ter acreditado e ter impulsionado a minha carreira médica e docente.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO	15
2.1 Câncer de tireoide e os nódulos tireoideanos	15
2.2 Eficácia da PAAF no câncer de tireoide.....	17
2.3 Cirurgia da tireoide.....	21
2.4 A função da CIP na cirurgia da tireoide.....	22
2.5 Manejo cirúrgico do câncer de tireoide	26
3 JUSTIFICATIVA	31
4 OBJETIVOS	32
4.1 Principal.....	32
4.2. Secundários	32
5 MÉTODOS	33
5.1 Caracterização da Pesquisa e da população.....	33
5.1.1 Delineamento e caracterização da amostra.....	33
5.2 Técnicas de Coleta.....	34
5.3 Análise estatística	36
6. RESULTADOS	38
6.1 Impacto do CIP na Definição do Planejamento Cirúrgico	42
6.2 Desempenho de teste	43

CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS - TABELAS.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

AP: Anatomopatológico.

ATA: *American Thyroid Association*

AUS: Atipia de significado indeterminado

CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireoide

CFT: Carcinoma Folicular da Tireoide

CIP: Congelamento Intraoperatória

CMT: Carcinoma Medular da Tireoide

E: Especificidade do teste

FLUS: Lesão folicular de significado indeterminado

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IC: Intervalo de confiança

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NIFTP: Neoplasia folicular não Invasiva da tireoide com lesões nucleares do tipo papilar.

NI-FVPTC: Variante folicular não invasiva do carcinoma papilar de tireoide

PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina

S: Sensibilidade do teste

TBSRTC: Sistema de Notificação de Citopatologia da Tireoide

TSH: Hormônio estimulador da tireoide

VPN: Valor preditivo negativo

VPP: Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1. Sistema Bethesda 2017 através do diagnóstico citopatológico: categorias de diagnóstico recomendadas.	18
Quadro 2. Conduta recomendada frente aos achados na classificação de Bethesda.	20
Quadro 3. Valores de referência do índice Kappa (XY = Landis JR e Koch GG)	36
Tabela 1. Caracterização da amostra (n=346).....	56
Tabela 2. Análise descritiva das variáveis estudadas.....	57
Tabela 3. Cenário das classificações do Bethesda, Congelação e AP.....	59
Tabela 4. Cenário das classificações do Bethesda e Congelação	60
Tabela 5. Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CIP usando como padrão-ouro o diagnóstico do anatomopatológico.....	61
Tabela 6 - Análise de concordância e testes diagnósticos de Bethesda e Congelação	62
Tabela 7 - Análise de concordância e testes diagnósticos de Bethesda e Anatomopatológico.....	63
Tabela 8 - Análise das complicações - múltiplas respostas.....	64
Tabela 9 - Relação da concordância entre o plano cirúrgico e a cirurgia realizada...	65

RESUMO

Introdução: a indicação da congelação intra-operatória (CIP) em tireoidectomias é questão de debate no meio academico-médico. A utilização da CIP, sob justificativa de que poderia auxiliar no diagnóstico nos casos lesões malignas, e assim evitar reintervenções cirúrgicas, se mostra duvidoso. **Objetivo:** analisar a precisão e concordância entre a PAAF e a CIP e a influência da CIP na cirurgia de tireoide. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente os dados de pacientes submetidos a tireoidectomias pelo serviço de Cirurgia Geral e Oncológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Foram analisados os dados da consulta pré-operatória, descrição cirúrgica, evoluções durante a internação, exames complementares e consultas pós operatórias. Foi utilizado o programa SPSS para a análise estatística sendo estabelecido o intervalo de confiança de 95% para a observação das diferenças entre as variáveis em estudo. Nas variáveis qualitativas foi calculado o percentual, e nas variáveis quantitativas médias e desvios-padrão respectivos. **Resultados:** a acurácia da CIP no diagnóstico das lesões tireoidianas mostrou sensibilidade de 74%, especificidade de 98,75, valor preditivo positivo de 96,1 e valor preditivo negativo de 89,6%. Os resultados com melhor acurácia foram encontrados nas categorias II, III e IV de Bethesda, quando estes são considerados com lesões benignas, na concordância com a CIP (acurácia= 95,5%) e AP (acurácia= 88,1%). **Conclusão:** a CIP tem baixa sensibilidade no diagnóstico de lesões malignas e sua indicação como ferramenta auxiliar no planejamento cirúrgico deve ser reconsiderada.

Palavras-chave: biópsia por agulha; neoplasias da glândula tireóide; secções congeladas; sensibilidade e especificidade; tireoidectomia.

ABSTRACT

Background: the indication of intraoperative freezing (CIP) in thyroidectomies is a matter of debate in the medical field. Used in many services, under the justification that the technique could assist in the diagnosis of malignant lesions and, thus, avoid surgical reinterventions, especially in cases where the diagnosis regarding the malignancy of the lesion is doubtful. In addition, it is known that a CIP presents good results in terms of specificity for malignancy, reaching 100% in most articles. It is also known that it has a high cost, increases the surgical time and denotes low diagnostic sensitivity. **Aim:** to determine accuracy and intertest agreement of PAAF and CIP findings in thyroid surgery, and to assess the influence of CIP findings on decision making and the utility of CIP in thyroid surgery. **Methods:** all patients submitted to thyroidectomies were retrospectively evaluated by the General and Oncological Surgery service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The following was checked: the preoperative consultation, the surgical description, the evolution during the hospitalization, the complementary exams (including the definitive anatomopathological exam) and the postoperative consultations. The database was stored in the Excel program and the statistical analysis was converted for analysis by the SPSS program. A statistical analysis was performed using the same program, with 95% confidence intervals for observing the differences between the variables under study. Frequency tables were made available for all variables under study. In qualitative variables, it is possible to define the percentage, and in quantitative variables, means and standard deviations. **Results:** the assessment of the accuracy of the CIP in the diagnosis of thyroid lesions revealed a sensitivity of 74%, specificity of 98.75, a positive predictive value

of 96.1 and a negative predictive value of 89.6%. The results with the best accuracy were found in Bethesda categories II, III and IV, when they are considered to have benign lesions, in agreement with the CIP (accuracy = 95.5%) and AP (accuracy = 88.1%). **Conclusion:** The results of the study demonstrate that IPC has low sensitivity in the diagnosis of malignant lesions and its indication as an auxiliary tool in surgical planning should be reconsidered.

Keywords: fna; thyroid neoplasms; frozen sections; sensitivity and specificity; thyroidectomy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia mais comum de cabeça e pescoço no Brasil, sendo mais prevalente em mulheres, nas quais ocupa o 5º lugar como tumor maligno mais frequente. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados para o ano de 2020, 13.780 novos casos, sendo cerca de 1.380 em homens e 11.950 em mulheres (1). A incidência dessa neoplasia registrou aumento importante ao redor do mundo nas últimas décadas, incluindo Brasil, Estados Unidos, Europa e Ásia Oriental (2-5). Como possível causa dessa elevação, identificou-se a disponibilidade e o uso crescente de tecnologias de imagem diagnósticas mais acuradas, aumentando a detecção de tumores antes não detectáveis (4,5).

Os três tipos histológicos mais comuns do câncer de tireoide são o carcinoma papilar de tireoide (CPT), carcinoma folicular de tireoide (CFT) e carcinoma medular de tireoide (CMT). Os dois primeiros são denominados de carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) e correspondem por cerca de 95% dos casos (6,7). Os CDT são provenientes das células foliculares e apresentam características semelhantes às células foliculares normais, como resposta ao estímulo da tireotrofina (TSH), secreção de tireoglobulina e captação de iodo. Por se tratarem de neoplasias mais diferenciadas, os CDT apresentam melhor prognóstico do que as neoplasias não diferenciadas, sendo o CPT e o CFT semelhantes nesse sentido, com sobrevida em 10 anos acima de 90% (5,8,9). A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é considerada um método preciso, rápido, simples e custo-efetivo no diagnóstico de nódulos da tireoide. No entanto, pode levar a incertezas nos casos de lesões suspeitas e quando há insuficiência de material (4,5,6). A impossibilidade no

diagnostico diferencial de adenoma / carcinoma folicular (lesões indeterminadas) constitui a principal limitação da PAAF (7,8). A CIP é indicada como forma de complementação diagnóstica, evitando a retirada total da glândula tireoide no caso de lesões benignas (5). No entanto, a CIP acresce tempo a cirurgia, é um exame caro, com resultados conflitantes em relação a sensibilidade para malignidade e, frequentemente, não modifica a conduta cirúrgica (9,10,11). Adicionalmente, alguns autores sugerem que o diagnóstico dos nódulos citologicamente indeterminados não podem ser afirmado com precisão através da CIP (12).

Embora os resultados desses estudos sejam controversos, tendo em vista que muitos deles terem sido realizados previamente à implementação do sistema Bethesda, o ultimo consenso da American Thyroid Association (ATA), realizado em 2015, não indica ou contraindica a CIP (13).

2 REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PUBMED com as seguintes palavras-chave: 1) thyroid cancer 2) fine needle aspiration biopsy thyroid (FNAB) 3) frozen section thyroid 4) thyroidectomy.

Em relação ao termo cancer thyroid foram encontrados 81.057 artigos. Em relação ao termo FNAB thyroid foram encontrados 1082 artigos. Em relação ao termo frozen section thyroid foram encontrados 869 artigos. Em relação ao termo thyroidectomy cancer foram encontrados 15.519 artigos.

Cruzando-se as palavras-chave thyroidectomy e cancer frozen sections foram encontrados 181 artigos. Ao se cruzar FNAB com frozen sections thyroid foram encontrados 41 artigos. Ao se cruzar os termos FNAB, frozen sections, thyroid cancer e thyroidectomy foram encontrados 17 artigos.

2.1 Câncer de tireoide e os nódulos tireoideanos

O câncer de tireoide tem apresentado uma crescente incidência nas últimas décadas (14-17).

O exame físico, a dosagem do TSH sérico e a realização de uma ecografia embasam a avaliação inicial dos pacientes com nódulos suspeitos de tireoide (18-24), esses têm uma prevalência entre 26 e 67% em adultos, sendo que o câncer está presente em 4 a 6,5% destes nódulos (25).

Embora importante, o exame físico, garante uma baixa especificidade para um diagnóstico mais preciso dos nódulos da glândula sendo necessário, normalmente, a complementação através da ecografia (13). Em um estudo retrospectivo, 173 pacientes com resultados anormais no exame físico da tireoide

foram encaminhados para realização de uma ecografia. Em 63% dos casos a ecografia alterou o manejo clínico destes nódulos (24). Tendo em vista que o risco de malignidade entre os nódulos não palpáveis é considerado muito semelhante quando comparado aos nódulos palpáveis de mesmo tamanho (26), a ecografia estaria sempre indicada para os pacientes com suspeita doença nodular da tireoide, bócio nodular ao exame físico e em pacientes com nódulos incidentais em outros exames de imagem. Naqueles pacientes em que não há suspeição de nódulos tireoideanos a ecografia não seria indicada (13,16).

Além de uma informação acurada do tamanho e da anatomia da glândula tireoide, a ecografia é importante também na identificação de pequenos nódulos e na análise de estruturas adjacentes ao pescoço (27,28,29). Sendo considerada superior a cintilografia na determinação de detalhes anatômicos, como na diferenciação de lesões multinodulares (30).

A investigação clínica através da ecografia é importante também para a diferenciação dos nódulos benignos dos malignos, favorecendo a abordagem daqueles com características suspeitas (17). A avaliação criteriosa da presença de um conjunto de características, tais como, microcalcificações, nódulos mais altos que largos, margens irregulares, vascularização central, ou ausência de elasticidade, provavelmente evidenciaria um risco aumentado de malignidade (31,32), sendo estas características mais preditivas de malignidade que o tamanho do nódulo (15,16). Entretanto, estes dados, quando usados de forma isolada podem não fornecer informações confiáveis para a seleção dos nódulos que devem ser puncionados (33).

2.2 Eficácia da PAAF no câncer de tireoide

Para um diagnóstico mais apurado utiliza-se a PAAF da tireoide. A PAAF é uma excelente ferramenta diagnóstica uma vez que, na maioria dos casos, pode oferecer um diagnóstico preciso e orientar a cirurgia (22). Entretanto, em algumas situações não é possível estabelecer o diagnóstico através da PAAF. Aproximadamente 15 a 30% das PAAF são indeterminadas (Bethesda III e IV) (34,35) e, estima-se resultados 13% de falso negativos em nódulos com mais de 4 cm de diâmetro (36,37). Muitos cirurgiões, então, utilizam a Congelamento Intraoperatória (CIP) como forma de auxiliar na extensão da cirurgia (38), afirmando, inclusive, que esta tem maior especificidade na confirmação da malignidade (23).

De acordo com o Sistema de Notificação de Citopatologia da Tireoide (TBSRTC), as amostras teciduais são padronizadas em seis categorias, configurando a classificação de BETHESDA (39). Contudo, o manejo deve sempre ser individualizado conforme a categoria (39). Como forma de padronizar os diagnósticos citopatológicos, esta classificação foi implementada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no ano de 2012.

Quadro 1. Sistema Bethesda 2017 através do diagnóstico citopatológico: categorias de diagnóstico recomendadas.

<p>I. NÃO DIAGNÓSTICA OU INSATISFATÓRIA</p> <p>Cisto preenchido com fluido, amostra acelular virtual, outro (sangue obscurecido, artefato de coagulação, etc.)</p>
<p>II. BENIGNO</p> <p>Consistente com um nódulo folicular benigno (inclui nódulo adenomatóide, nódulo colóide, etc.)</p> <p>Consistente com tireoidite linfocítica (de Hashimoto) no contexto clínico próprio.</p> <p>Consistente com tireoidite granulomatosa (subaguda).</p>
<p>III. CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO OU LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO</p>
<p>IV. NEOPLASIA FOLICULAR OU SUSPEITA DE NEOPLASIA FOLICULAR</p>
<p>V. SUSPEITA DE NEOPLASIA MALIGNA</p> <p>Suspeita de carcinoma papilar de tireoide, suspeita de carcinoma medular, suspeita de carcinoma metastático, suspeita de linfoma, outros.</p>
<p>VI. NEOPLASIA MALIGNA</p> <p>Carcinoma papilar da tireoide, carcinoma pouco diferenciado, carcinoma medular da tireoide, carcinoma (anaplásico) não diferenciado, carcinoma de células escamosas, carcinoma com características mistas (especificar), carcinoma metastático, linfoma não Hodgkin, outros.</p>

Fonte: traduzido de CIBAS, Edmund S.; ALI, Syed Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Thyroid**, v. 27, n. 11, p. 1341-1346, 2017.

Sabe-se que, embora a classificação de Bethesda seja um excelente método auxiliar no diagnóstico, a interpretação morfológica ainda persiste subjetiva. Em 2013, um estudo revisou 3885 amostras citológicas da tireoide, concluindo que uma segunda revisão das amostras mudou a classificação de Bethesda em 32% das PAAF (40). Tendo em vista orientar um manejo mais fidedigno das lesões

tireoideanas, a classificação de Bethesda foi atualizada em 2017 (39), todavia ainda persistem dúvidas em relação ao manejo mais adequado dos nódulos tireoideanos.

Quando um nódulo é classificado como Bethesda I, mesmo em centros experientes, existe uma taxa de não diagnóstico de 3 a 10% (38,39), não se podendo desprezar a taxa de malignidade em nódulos com resultados sem diagnóstico (40). Já a classificação Bethesda II, que é aplicada para nódulos benignos, ainda existe uma taxa de falso positivos, relatada na literatura como inferior a 3% (39).

O manejo dos nódulos tireoideanos com citologia considerada indeterminada (Bethesda III e IV) ainda é controverso. Alguns autores consideram que testes moleculares na PAAF podem permitir uma melhor estratificação de risco (41). A nomenclatura Bethesda III, é usada para as lesões que não são convincentemente benignas e que apresentam algum grau de atipia arquitetural ou celular (42). Esta classificação abrange as lesões foliculares de significado indeterminado (FLUS) ou atipias de significado indeterminado (AUS), sendo que esses termos podem ser usados de forma intercambiável (39). Importante enfatizar que, para alguns autores, o diagnóstico de AUS apresenta maior risco de malignidade quando comparado a FLUS (43,44), sendo que o risco de malignidade para as lesões com essa classificação citológica varia de 5 a 32% (42,43). A nomenclatura Bethesda IV abrange as aglomerações celulares e / ou formações microfolículares sem características nucleares do câncer papilar de tireoide (39), sendo que o risco de malignidade situa-se entre 25 a 40% (45-47).

As lesões classificadas como Bethesda V são aquelas que sugerem carcinoma papilar de tireoide. Os nódulos nessa estratificação apresentam risco de 50 a 75% de malignidade (39). Neoplasia folicular não Invasiva da tireoide com

lesões nucleares do tipo papilar (NIFTP) foi reclassificado como uma lesão benigna, devendo ser excluído do cálculo de malignidade desta categoria (39). Já nas lesões classificadas como Bethesda VI há conclusão da malignidade. No entanto, é provável que um pequeno número de interpretações citológicas malignas seja seguido por um diagnóstico histológico de NIFTP (39).

Quadro 2. Conduta recomendada frente aos achados na classificação de Bethesda.

Diagnóstico/Categoria	Risco de malignidade NIFTP ≠ CA (%)	Risco de malignidade NIFTP = CA (%)	Recomendações ^a
Sem diagnóstico ou material insuficiente	5-10	5-10	Repetir PAAF guiada pelo US
Benigno	0-3	0-3	Seguimento
Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	6-18	~10-30	Repetir PAAF, teste molecular ou lobectomia
Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular	10-14	25-40	Teste molecular ou lobectomia
Suspeito para lesão maligna	45-60	50-75	Tireoidectomia total ou lobectomia ^{b,c}
Maligno	94-96	90-97	Tireoidectomia ou lobectomia ^c

^a O atual manejo pode depender de outros fatores como exame clínico e sonográfico, além da interpretação da PAAF.

^b Alguns estudos recomendam a análise molecular para avaliar o tipo de cirurgia (lobectomia ou tireoidectomia total).

^c Nos casos de uma interpretação indicando tumor metastático em vez de tumor maligno primário da tireoide, a cirurgia pode não ser indicada.

Fonte: traduzido de CIBAS, Edmund S.; ALI, Syed Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Thyroid**, v. 27, n. 11, p. 1341-1346, 2017.

2.3 Cirurgia da tireoide

Nos séculos XIX e XX a segurança e a confiabilidade da cirurgia da glândula tireoide foi refinada e padronizada por William Kocher, e popularizada nos Estados Unidos por William S. Halsted (48). Nas últimas décadas observou-se um recrudescimento exponencial das tireoidectomias. O que antigamente foi considerada uma cirurgia perigosa, presentemente, quando nas mãos de cirurgiões experientes, é considerado um procedimento seguro (49).

A cirurgia da tireoide, como modalidade de tratamento primário, tem resistido ao teste do tempo. Embora saiba-se que a vigilância ativa possa ser empregada para casos selecionados de carcinoma papilífero da tireoide, a tireoidectomia é, muitas vezes, indicada para o tratamento dos nódulos de tireoide, do hipertireoidismo refratário, do bócio sintomático, dos carcinomas diferenciados da tireoide, entre outros (32,50). Normalmente a cirurgia da tireoide é inevitável naqueles pacientes com citologia indeterminada ou suspeita, entretanto, a extensão dessa cirurgia (lobectomia versus tireoidectomia total) ainda é motivo de discussão. A CIP entraria como auxiliar nesta decisão (51). No Brasil, a tireoidectomia total é indicada como nos casos de a doença estar associada à radiação, quando a doença é nodular bilateral, quando a citologia é suspeita para malignidade, quando a citologia é indeterminada e o nódulo > 4 cm ou ≤ 4 cm com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de câncer, conforme o Consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (52).

2.4 A função da CIP na cirurgia da tireoide

Há mais de duas décadas se discute o benefício da CIP em tireoidectomias (18-21). Apresentado como um exame rápido e que em alguns casos poderia modificar a conduta cirúrgica evitando novas cirurgias (22), é um exame ainda amplamente empregado nos principais centros de cirurgia endocrinológica do mundo (23).

A CIP é usada para a avaliação de tumores da tireoide, paratireoide e de metástases linfonodais de cabeça e pescoço (53). Ocorre que, embora nas últimas décadas tenhamos observado um aumento do câncer de tireoide em níveis globais (19), o número de secções congeladas na cirurgia da tireoide tem diminuído em todo o mundo (54). Enquanto o recrudescimento dos diagnósticos de câncer da tireoide estaria relacionado a melhorias nas taxas de detecção, quanto ao aumento no número de carcinógenos da tireoide (55), o decréscimo da CIP seria explicado pela alta sensibilidade da PAAF no carcinoma papilar da tireoide e a baixa sensibilidade diagnóstica em lesões foliculares tanto na PAAF quanto da CIP (53). Nas lesões foliculares da tireoide, afirma-se que a CIP é de valor diagnóstico mínimo, tendo em vista não identificar invasão capsular ou vascular necessários ao diagnóstico (56). Alguns autores afirmam que ela não fornece informações adicionais em relação a PAAF em 87% das vezes, prolongando o tempo cirúrgico, encarecendo a cirurgia e, ainda, podendo levar a conclusões equivocadas (53,57).

Na literatura, o uso indiscriminado da CIP como forma de auxiliar na decisão cirúrgica ainda é controverso. Sabe-se que para um diagnóstico confiável, a CIP necessitaria da análise de várias secções da cápsula do tumor o que impediria a execução do exame de forma rotineira (53). Alguns autores consideram a CIP

auxiliar no diagnóstico da PAAF, frente ao diagnóstico de nódulos tireoideanos, recomendando seu uso (58).

O carcinoma papilar costuma ser multifocal e pode apresentar metástases intraglandulares independentes ou provenientes do tumor primário (59,60). A associação com mutações no gene BRAF é também motivo de estudo no carcinoma papilar multifocal (61). A CIP poderia ser dispensável nos pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma papilar (53). Entretanto, para aqueles tumores com citologia suspeita, mas que não preenchem os critérios de CPT na PAAF, a CIP pode ter um papel auxiliar na conduta médica.

As formas variantes de câncer papilar incluem a folicular, de células claras, células altas, cribiforme, esclerosante difusa entre outras (62), sendo as variantes foliculares as mais comuns (63). Tendo em vista que aproximadamente 20% de todas as lesões foliculares são malignas e que, normalmente, estes pacientes são submetidos a cirurgia, a CIP torna-se dispensável e o manejo cirúrgico definitivo deveria ser baseado na histologia definitiva (53,57).

As variantes foliculares foram divididas em subtipo não invasivo, encapsulado e bem circunscrito (NI-FVPTC) e subtipo invasivo com invasão (invasão capsular ou vascular) ou sem cápsula bem definida (64). Tendo em vista o excelente prognóstico das NI-FVPTC (65-67) recomenda-se serem denominados como tumores NIFTP. Dessa forma, a terapia além da lobectomia da tireóide geralmente não é necessária (64). Essa reclassificação modificou ainda mais os algoritmos de tratamento estabelecidos em 2016. Existe escassez de estudos que indiquem o papel da CIP neste novo cenário (68).

Em relação a presença de metástases, de 2 a 10% dos pacientes têm metástases a distância no momento do diagnóstico de CDT (69). Aproximadamente

80% dos pacientes submetidos a um esvaziamento cervical, juntamente com o exame patológico meticuloso, tem metástases linfonodais locoregionais. De 37 a 64% dos pacientes com CPT menor que 1cm (microcarcinoma), submetidos a disseções cervicais profiláticas, tem metástases microscópicas linfonodais no compartimento central e, até 45% dos pacientes com microcarcinomas, quando submetidos a esvaziamento cervical profilático, podem apresentar metástases no compartimento lateral (70). No entanto, no contexto das diretrizes atuais da ATA, o esvaziamento cervical central profilático não é recomendado para carcinomas <4 cm de tamanho (13), visto que a linfadenopatia central clinicamente oculta é geralmente indolente (71). Dessa forma, a CIP não se justifica considerando o tempo e as despesas adicionais, corroborando que a disseção linfonodal do compartimento central deve ser guiada por exames pré-operatórios (71).

As metástases a distância no CPT, embora raras, são mais comuns nos pulmões e nos ossos, sendo as metástases para o sistema musculoesquelético extremamente raras (72).

A cirurgia ideal da tireoide no câncer diferenciado ainda é muito baseada em análises retrospectivas e opiniões consensuais de especialistas (73). Independente da terapêutica adotada, o prognóstico dos CDT é normalmente bom. Sendo que os manejos do câncer diferenciado de tireoide devem ser sempre individualizados (35).

Ainda persistem dúvidas em relação a cirurgia ideal no que diz respeito ao CPT tendo em vista que, em termos de sobrevivência, a mortalidade específica por doença é inferior a 5% (74). A abordagem cirúrgica, atualmente, é modelada sobre o estágio da doença, dependendo da sua extensão, da idade do paciente e da presença de comorbidades (75), sendo que melhores resultados são obtidos quando

a cirurgia é realizada por cirurgiões que realizam ao menos 25 tireoidectomias ao ano (76).

2.5 Manejo cirúrgico do câncer de tireoide

Embora a tireoidectomia total afaste a multifocalidade da neoplasia e facilite o seguimento do paciente através da análise sérica da tireoglobulina (79), os riscos de hipoparatiroidismo definitivo e de lesões do nervo laríngeo são maiores (80). Tendo em vista que há menos complicações com cirurgia unilateral, mesmo entre cirurgiões de alto volume (81), a lobectomia tem se tornado, cada vez mais, uma alternativa a tireoidectomia total, em pacientes adequadamente selecionados com doença de baixo risco (13,82).

Dessa forma, a extensão da tireoidectomia inicial para certas doenças da tireoide permanece controversa. A tireoidectomia total é o procedimento de escolha para pacientes com doença de Graves, câncer medular de tireoide e para aqueles com câncer de tireoide diferenciado de alto risco (83). O câncer de tireoide diferenciado de alto risco é definido por tumor ≥ 4 cm ou com extensão extratireoidiana grosseira, linfonodos metastáticos clinicamente aparentes ou metástases distantes, ou câncer de tireoide em um paciente com história de radiação anterior na cabeça e pescoço ou história familiar de câncer de tireoide diferenciado em um parente de primeiro grau (84).

Tanto a tireoidectomia total quanto a lobectomia da tireoide podem ser realizadas em pacientes com câncer de tireoide diferenciado de baixo risco, incluindo aqueles com câncer de tireoide diferenciado entre 1 e 4 cm sem evidência de extensão extratireoidiana ou evidência clínica de linfonodomegalia no compartimento central ou lateral (84).

Os cânceres diferenciados de tireoide unifocais com < 1 cm (microcarcinoma papilar de tireoide) podem ser submetidos a vigilância ativa ou lobectomia da

tireoide. Pacientes ideais para vigilância ativa incluem aqueles com tumores solitários ≤ 1 cm com margens bem definidas e nenhuma evidência de metástases em linfonodos, que têm mais de 60 anos, que entendem que a cirurgia pode ser recomendada no futuro, e que estão sendo tratados por uma equipe experiente (50).

No manejo cirúrgico, a extensão mínima aceitável de tireoidectomia para doenças unilaterais é uma lobectomia ipsilateral completa. Ressecções incompletas da tireoide, como "nodulectomia" da tireoide ou lobectomia parcial, não são mais realizadas (85).

Naqueles pacientes, adequadamente selecionados, com tumores primários intratireoidianos de até 4 cm, as diretrizes da ATA de 2015 preconizam a lobectomia da tireoide como tratamento inicial desde que o paciente e a equipe médica concordem que uma cirurgia mais extensa não é necessária para terapia adjuvante ou para facilitar o seguimento (13). Isso se deve as taxas de sobrevida geral em 10 anos serem muito semelhantes entre pacientes tratados com lobectomia e tireoidectomia total (86).

Embora seja programada uma cirurgia ideal para o paciente, existem achados intraoperatórios que podem alterar a conduta cirúrgica - como a identificação de linfonodos metastáticos e a invasão de estruturas vizinhas - que podem induzir a um procedimento mais radical (87). Além disso, os achados no exame histológico final obtido alguns dias após a lobectomia podem indicar uma totalização em 5 a 20% dos pacientes, dependendo das preferências do paciente e da equipe de tratamento, com base em informações adicionais do estadiamento (34,88).

A ecografia cervical detecta até 20% dos linfonodos metastáticos clinicamente não palpáveis em pacientes com câncer de tireoide (89,90). Em relação a dissecação linfonodal terapêutica, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network

(NCCN) e da ATA, apoiam o esvaziamento cervical central e / ou lateral quando há evidências de metástases grosseiramente positivas (13,82). A CIP pode ser útil na medida em que auxilia na confirmação de malignidade de linfonodos identificados, orientando na decisão de se realizar um esvaziamento terapêutico no compartimento central (9). Dessa forma, o esvaziamento deve ser programado nos casos em que há evidência clínica de metástases nos compartimentos central ou lateral tendo em vista o aumento do risco de recidiva local e mortalidade cervical (38).

Nos pacientes com diagnóstico de carcinoma folicular, as metástases cervicais são raras, exceto naqueles com a variante de células de Hürthle, portanto o esvaziamento terapêutico também seria recomendado quando há evidências de linfonodos positivos (92).

Em relação a dissecação linfonodal cervical profilática, não existem dados que demonstrem que ela deva ser utilizada de forma rotineira uma vez que, a longo prazo, não há benefício em relação a sobrevida dos pacientes (70,93).

O CMT, é derivado de células C neuroendócrinas. A taxa de sobrevivência de cinco anos é aproximadamente 86% (94), sendo responsável por aproximadamente 1 a 2% dos cânceres de tireoide nos Estados Unidos (95).

No que diz respeito ao tratamento cirúrgico do CMT, nos casos em que a doença é confinada a tireoide, a tireoidectomia total é a abordagem cirúrgica indicada (96).

Mesmo em pacientes nos quais não existe acometimento linfonodal identificados no pré operatório - através do exame físico ou da ultrassonografia – ou no intraoperatório, rotineiramente não se indica-se a dissecação profilática bilateral do compartimento linfonodal central no câncer diferenciado da tireoide (83). Em pacientes com um câncer primário mais avançado (T3 ou T4) ou com características

de alto risco (mutações no gene BRAF e extensão extratireoideana) o esvaziamento do compartimento central pode ser uma opção devido ao maior risco de metástases linfonodais (83).

Para pacientes com evidência intraoperatória de acometimento linfonodal cervical central, também é realizada a dissecação do compartimento lateral ipsilateral. Em um estudo de 101 pacientes com CMT (e nenhuma cirurgia anterior), foram observadas metástases linfonodais no compartimento central em aproximadamente 50% dos casos esporádicos (n = 54) e hereditários (n = 47) (97). A disseminação metastática para os linfonodos do pescoço central é extremamente rara, no entanto, se a calcitonina basal pré-operatória for <20 ng / mL. Em uma série retrospectiva, os pacientes tratados com tireoidectomia total com dissecação de linfonodo central do pescoço apresentaram menores taxas de novas cirurgias do que aqueles que receberam procedimentos menores (98).

As dissecações linfonodais dos compartimentos laterais do pescoço na ausência de metástases linfonodais identificáveis permanece controversa. Os linfonodos jugulares e mediastinais laterais devem ser cuidadosamente avaliados no intraoperatório, seguidos de dissecações modificadas do pescoço e / ou mediastinais somente se forem identificados linfonodos positivos. O comitê de diretrizes da ATA não conseguiu um consenso sobre esse tópico, mas recomendou que as dissecações profiláticas do pescoço lateral possam ser consideradas com base nos níveis séricos de calcitonina (99).

O carcinoma anaplásico da tireoide é um tumor indiferenciado do epitélio folicular, sendo extremamente agressivo, com uma mortalidade específica da doença próxima de 100% (100). O seu diagnóstico é geralmente estabelecido pelo exame citológico de células obtidas através da PAAF ou análise anatomopatológica

da peça cirúrgica. A core biópsia pode também ser realizada quando a PAAF mostra tecido necrótico ou inflamado sem um diagnóstico específico (101). A avaliação do material da biópsia deve incluir a microscopia e a imuno-histoquímica. A cirurgia geralmente não é indicada, porque a doença é avançada no momento do diagnóstico na maioria dos pacientes (102). No entanto, se o tumor parecer localizado na tireóide ou se a doença locorregional for ressecável, deve-se tentar a ressecção completa, desde que a ressecção do tumor possa ser alcançada com morbidade mínima. Após a ressecção completa, alguns pacientes têm sobrevida prolongada (> 2 anos), frequentemente em conjunto com a terapia adjuvante pós-operatória (103,104).

Em relação aos carcinomas mais raros da tireoide, o anaplásico e o medular, a CIP normalmente não é indicada, porém, quando isso ocorre, ratifica o diagnóstico da PAAF e não modificaria a conduta cirúrgica na maioria dos casos (105).

O manejo pós-operatório do câncer diferenciado da tireoide, depende, portanto, do risco de recorrência e da possibilidade de persistência da doença. Tanto a terapêutica de re supressão com o hormônio tireoideano e a radioiodoterapia podem ser utilizados como tratamentos adjuntivos (13).

Por fim, conclui-se que embora ainda amplamente utilizada, a análise de seção congelada deveria ser reservada apenas para algumas situações nas quais poderia ter um impacto na tomada de decisão cirúrgica. A definição de um diagnóstico de lesão maligna da tireoide no intra-operatório, quando a citologia pré-operatória é atípica ou suspeita, acarretando uma tireoidectomia total e na identificação de metástases linfonodais, seria a indicação mais aceita para a CIP a (53).

3 JUSTIFICATIVA

O impacto da CIP como ferramenta na abordagem cirúrgica das lesões tireoidianas ainda é controverso na literatura. A CIP é rotineiramente utilizada no Serviço de Cirurgia do HCPA, sem uma análise do real benefício deste procedimento.

Este estudo propõe avaliar a eficácia da CIP no diagnóstico de lesões tireoidianas em uma coorte de pacientes submetidos a tireoidectomia no HCPA, comparando os resultados da CIP e respectivo o exame anatomopatológico definitivo e, determinar se houve alteração na conduta cirúrgica planejada.

4 OBJETIVOS

4.1 Principal

Avaliar a concordância entre os exames pré operatórios (PAAF), transoperatório (CIP) e pós operatório (anatomopatológico), em pacientes submetidos a tireoidectomias por neoplasias, bem como definir se o exame transoperatório de congelação modifica a conduta cirúrgica.

4.2. Secundários

- Avaliar se o tratamento proposto no pré-operatório foi consistente com a cirurgia realizada.
- Descrever a casuística de um hospital universitário com alto volume de tireoidectomias.

5 MÉTODOS

5.1 Caracterização da Pesquisa e da população

Revisão retrospectiva de todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia da tireoide, em qualquer extensão, de janeiro de 2015 a dezembro de 2018 em um centro acadêmico de atenção terciária. Utilizamos o prontuário eletrônico para revisar variáveis clínicas e demográficas em cada paciente, resultados de biópsia pré-operatória através da PAAF (classificação de Bethesda), resultados da secção congelada intraoperatória e a patologia final. Analisamos a documentação pré-operatória para determinar a extensão planejada da cirurgia, bem como o relatório cirúrgico para determinar o procedimento final e quaisquer fatores intraoperatórios que podem ter modificado o curso da cirurgia.

Após a análise e seleção do material ressecado durante a cirurgia da tireoide, realiza-se a inspeção da peça e seleção da área ser examinada, procede-se então com a congelação e corte em criostato. Em alguns casos é realizado também a análise citopatológica por esfregaço com coloração por hematoxilina-eosina sendo que o número de blocos depende do tamanho do nódulo da tireoide.

5.1.1 Delineamento e caracterização da amostra

Foi realizado a revisão de todos os diagnósticos da CIP de 346 pacientes submetidos à tireoidectomia. Todos os pacientes foram atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Destes, 311 pacientes (89,8%) foram submetidos à PAAF pré-operatória guiada por ultrassonografia. Esta informação foi categorizada usando o padrão Sistema Bethesda para relatar o diagnóstico citológico do nódulo tireoidiano.

Os resultados da CIP foram classificados em negativos (benignos / indeterminados) ou positivos para malignidade (suspeito/ definitivo).

Foram considerados como critérios de inclusão: pacientes submetidos a procedimento cirúrgico definido como “tireoidectomia”, “tireoidectomia total”, “tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar”, “tireoidectomia parcial” ou “tireoidectomia subtotal”.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- a) Procedimentos cancelados.
- b) Pacientes com prontuários bloqueados.
- c) Prontuário com informações incompletas que impossibilitaram extração dos dados para análise.

O acesso específico aos prontuários médicos foi solicitado ao HCPA após a aprovação do projeto pela comissão de Ética Institucional (protocolo 12651). Apenas os membros participantes da pesquisa tiveram acesso aos prontuários médicos. Através da análise dos prontuários, os pesquisadores responderam um formulário padrão para uniformizar as respostas.

5.2 Técnicas de Coleta

A porcentagem dos pacientes que receberam o diagnóstico através da PAAF e CIP foi calculada para cada categoria de diagnóstico Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valores preditivos negativos para PAAF e CIP foram

calculados usando o exame anatopatológico como o padrão ouro de diagnóstico. Os diagnósticos falso-positivos incluíram PAAF / CIP que foram interpretados como malignos, mas receberam um diagnóstico final benigno. Os diagnósticos falso-negativos incluíram PAAF / CIP que foram interpretados como benignos, mas foram avaliados como malignos no diagnóstico final. Suspeito para ou neoplasia folicular não foram incluídas nos cálculos de desempenho diagnóstico.

Os resultados do exame anatopatológico foram revisados para determinar o verdadeiro número de pacientes com processos malignos, incluindo carcinoma papilar, folicular, células de hurthle, medular e carcinoma anaplásico. A taxa de carcinoma incidental de tireoide micropapilar e focos de neoplasia folicular não invasiva com características nucleares semelhantes a papilas (NIFTP) foram tabuladas separadamente. Os dados foram usados para determinar as taxas de falsos positivos, falsos negativos da seção congelada, bem como seu valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade. Os dados pré operatórios foram revisados para estabelecer a extensão planejada da cirurgia, sendo realizada uma análise posterior para determinar se a indicação cirúrgica estava correta.

O boletim cirúrgico também foi revisado no intuito de determinar qual foi a causa determinante da mudança na conduta cirúrgica. Nestes casos, a invasão tumoral em estruturas adjacentes, a presença de linfonodomegalia suspeita, entre outros foram analisadas.

5.3 Análise estatística

As respostas foram armazenadas no programa Microsoft Excel. O banco de dados foi convertido para análise pelo programa SPSS para a análise estatística. As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. A variável idade foi representada por média e desvio-padrão e as demais variáveis quantitativas foram representadas pela mediana e intervalo interquartilico (mediana [p25; p75]) de acordo com a distribuição verificada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Para verificar a concordância entre as variáveis: 1) anatomopatológico (AP) e Bethesda 2) AP e Congelação 3) Congelação e Bethesda foram realizadas pelo índice Kappa. Esse índice pode variar no intervalo [0; 1] sendo valores mais próximos de 1 indica que há concordância entre as variáveis. Quando significativo podemos classificar a concordância conforme as faixas: poor agreement (0–0.19), fair agreement (0.20–0.39), moderate agreement (0.40–0.59), substantial agreement (0.60–0.79) and almost perfect agreement (0.80–1.00).

Quadro 3. Valores de referência do índice Kappa (XY = Landis JR e Koch GG)

Valor do Kappa	Interpretação da concordância
0	Sem concordância (No agreement)
0-0.19	Discreta (Poor agreement)
0.20-0.39	Regular (Fair agreement)
0.40-0.59	Moderada (Moderate agreement)
0.60-0.79	Substancial (Substantial agreement)
0.80-1.00	Quase perfeita (Almost perfect)

Foi avaliado a sensibilidade e a especificidade entre os métodos e o padrão-ouro (AP) além dos valores preditivos positivos e negativos e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

O nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram realizadas no SPSS v.25.

6. RESULTADOS

Um total de 346 pacientes submetidos a cirurgia de tireoide foram incluídos no estudo. Destes, 299 (86,4%) eram do sexo feminino, 309 (89,6%) se auto declararam da raça branca, enquanto 36 pacientes (10,4%) não-brancos. Em relação ao nível de escolaridade 219 (65%) dos pacientes tinham o primeiro grau incompleto, 98 (29,1%) o segundo grau incompleto e 20 (5,9%) o terceiro grau incompleto. A mediana da idade dos pacientes foi de 51 anos (variação, 8,1 – 77,9 anos). Apenas 2 (0,6%) pacientes relataram história familiar de câncer de tireoide. Nenhum paciente relatou história de radiação prévia. Estes dados demográficos e as características clínicas são mostrados na tabela 1.

A ultrassonografia foi a principal ferramenta de diagnóstico do nódulo tireoidiano, sendo realizada em 98,5% dos pacientes. A PAAF pre-operatória foi realizada em 311 pacientes (89,88%): 33 (9,5%) sendo classificados como Bethesda I, 122 (39,2%) como Bethesda II, 52 (16,7%) como Bethesda III, 36 (11,6%) como Bethesda IV, 39 (12,5%) eram Bethesda V, e 29 (9,3%) Bethesda VI. O resultado da PAAF não estava disponível no prontuário de 35 (10,1%), conforme demonstra a tabela 2.

Para aqueles que realizaram biópsia de mais de um nódulo, o esquema de classificação foi utilizado para o nódulo de considerado de maior risco para malignidade.

Conforme demonstrado na tabela 3, 294 pacientes apresentava dados para a análise conjunta da classificação Bethesda, CIP e AP definitivo.

A análise da amostra em relação aos resultados da PAAF foram os seguintes:

A) Bethesda I: 30 (10,2%) pacientes. Em 26 pacientes houve concordância entre a CIP e o AP em relação ao diagnóstico – 22 pacientes para o diagnóstico de benignidade e 4 pacientes para o diagnóstico de malignidade. Em 4 pacientes houve discordância entre a CIP e o AP definitivo - todos os 4 tiveram lesões diagnosticadas como benignas na CIP e que o AP diagnosticou como lesões malignas.

B) Bethesda II: 115 (39,1%) pacientes. Em 108 pacientes houve concordância entre a CIP e o AP em relação ao diagnóstico – 104 pacientes para o diagnóstico de benignidade e 4 pacientes para o diagnóstico de malignidade. Em 7 pacientes houve discordância entre a CIP e o AP definitivo – 1 paciente diagnosticado com lesão maligna na CIP e que o AP diagnosticou com lesão benigna e 6 pacientes diagnosticados com lesão benigna na CIP e que o AP diagnosticou com lesão maligna.

C) Bethesda III: 50 (17%) pacientes. Em 44 pacientes houve concordância entre a CIP e o AP em relação ao diagnóstico – 40 pacientes para o diagnóstico de benignidade e 4 pacientes para o diagnóstico de malignidade. Em 6 pacientes houve discordância entre a CIP e o AP definitivo - todos os 6 tiveram lesões diagnosticadas como benignas na CIP e que o AP diagnosticou como lesões malignas.

D) Bethesda IV: 35 (11,9%) pacientes. Em 27 pacientes houve concordância entre a CIP e o AP em relação ao diagnóstico – 26 pacientes para o diagnóstico de benignidade e 1 paciente para o diagnóstico de malignidade. Em 8 pacientes houve discordância entre a CIP e o AP definitivo - todos os 8 tiveram lesões diagnosticadas como benignas na CIP e que o AP diagnosticou como lesões malignas.

E) Bethesda V: 39 (13,3%). Em 38 pacientes houve concordância entre a CIP e o AP em relação ao diagnóstico – 1 paciente para o diagnóstico de benignidade e 37 pacientes para o diagnóstico de malignidade. Em 1 paciente houve discordância entre a CIP e o AP definitivo – a CIP diagnosticou como benigno e o AP como maligno.

F) Bethesda VI: 25 (8,5%). Em todos os casos houve concordância entre a CIP e o AP definitivo para o diagnóstico de malignidade.

As tabelas 3 e 4 são análises descritivas dos cruzamentos da classificação de Bethesda, congelação e AP definitivo.

Foi realizado a análise de concordância dos testes diagnósticos de congelação com o AP definitivo representado na tabela 5. Um total de 327 pacientes apresentava dados para a análise nestes cenários.

A tabela 6 descreve o cenário das classificações de Bethesda e CIP. Um total de 294 pacientes apresentava dados para a análise do cenário entre o diagnóstico através da classificação de Bethesda e a CIP. Nesta análise, 30 (10,2%) pacientes foram classificados como Bethesda I (diagnóstico inconclusivo), destes 26 (8,8%) tiveram a CIP denominada benigna e 4 (1,4%) maligna. Estes pacientes foram retirados do cálculo final. 115 (39,1%) pacientes foram classificados com Bethesda II, destes 110 (37,4%) tiveram a CIP denominada benigna e 5 (1,7%) maligna. 50 (17%) pacientes foram classificados com Bethesda III, destes 46 (15,6%) tiveram a CIP denominada benigna e 4 (1,4%) maligna. 35 (11,9%) pacientes foram classificados com Bethesda IV, destes 34 (11,6%) tiveram a CIP denominada benigna e 1 (0,3%) maligna. 39 (13,3%) pacientes foram classificados com Bethesda V, destes 2 (0,7%) tiveram a CIP denominada benigna e 37 (12,6%) maligna. 25

(8,5%) pacientes foram classificados com Bethesda VI, destes nenhum paciente teve a CIP denominada benigna e 25 (8,5%) maligna.

Na CIP, 77 (23,5%) pacientes foram classificados com um diagnóstico de “positivo para malignidade”. Isto incluiu 53 (68,3%) pacientes com lesão sugestiva ou confirmada para câncer papilar e 3 (3,89%) pacientes tinham o diagnóstico de câncer medular de tireoide. Destes resultados, 74 (22,6%) pacientes foram finalmente correlacionados com achados malignos positivos na patologia definitiva (VPP= 96,1% IC95%: [89,6;98,6] e 3 (0,9%) foram falsos positivos.

Por outro lado, dos 250 pacientes que não apresentaram evidências de malignidade na CIP, 26 pacientes (8,0%) apresentaram evidências de carcinoma na análise histológica final. Na revisão histológica final, 100 (30,6%), pacientes foram diagnosticados como neoplasias malignas destes 74 (22,6%) foram identificados também pela CIP. Incluindo 53 (71,6%) pacientes com carcinomas papilares. Não houve casos de carcinoma pouco diferenciado / anaplásico nesta série. Dezoito (24,3%) pacientes apresentaram carcinoma papilar variante folicular (Tabela 5).

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da CIP no diagnóstico das lesões tireoidianas foram 74,0, 98,7, 96,1 e 89,6%, respectivamente (Tabela 5). O cálculo da acurácia do teste foi de 91,1%.

Analisando a tabela 6, através da análise de concordância e testes diagnósticos de Bethesda e Congelação foi encontrado uma maior concordância ($k=0,881$) quando classificamos o Bethesda II, III e IV como diagnóstico de congelação benigna. Nesse cenário temos uma acurácia de 95,5%, sendo maior que os outros cenários. A acurácia da PAAF no cenário 1 (Bethesda II x III, IV, V e VI) FOI DE 67%, no cenário 2 (Bethesda II, III x IV,V e VI) de 83%, no cenário III (Bethesda II, III e IV x V e VI) de 95,5% e no cenário IV (Bethesda II, III, IV e V x VI)

de 82,2%. O diagnóstico da CIP foi mais preciso que o diagnóstico de PAAF para nódulos classificados nas categorias II, III e IV da Bethesda ($P < 0,001$). No entanto, a precisão do diagnóstico de PAAF nos nódulos atribuídos às categorias V e VI de Bethesda foi significativamente maior que a da CIP ($P < 0,001$). A CIP parece ser benéfica para nódulos tireoidianos classificados nas categorias II a IV do sistema de Bethesda podendo não ser necessária em nódulos diagnosticados como categorias V e VI da Bethesda.

6.1 Impacto do CIP na Definição do Planejamento Cirúrgico

Do total de 344 pacientes, as equipes cirúrgicas indicaram 187 (54,5%) tireoidectomias totais, sendo que em 186 foi indicado esvaziamento cervical central, 55 (16,1%) tireoidectomias parciais e em 98 (28,5%) não havia informação acerca do plano cirúrgico (tabela 2).

Das 187 tireoidectomias totais com esvaziamento cervical central indicadas no pré operatório, 22 (6,5%) foram tireoidectomias parciais, 115 (33,7%) foram tireoidectomias totais sem esvaziamento cervical, 47 (13,8%) foram tireoidectomias totais com esvaziamento cervical bilateral e 2 (0,6%) foram tireoidectomias totais com esvaziamento cervical unilateral (tabela 9).

Das 55 tireoidectomias parciais indicadas no pré operatório, 40 (11,7%) foram tireoidectomias parciais, 14 (4,1%) tireoidectomias totais, 1 (0,3%) tireoidectomia total com esvaziamento cervical bilateral e nenhuma com esvaziamento cervical bilateral (tabela 9).

A análise do plano terapêutico pela indicação cirúrgica pré-operatória mostrou-se extremamente prejudicada uma vez que na maioria dos casos a cirurgia

é indicada de uma forma mais agressiva no prontuário médico tendo em vista a possibilidade dela ser de maior porte após o resultado da CIP. A análise da concordância entre a conduta cirúrgica indicada no pré-operatório e a de fato realizada ficou prejudicada, não podendo ser inferido a influência da CIP na mudança da cirurgia nessa análise.

6.2 Desempenho de teste

As análises de concordância entre os testes diagnósticos de Bethesda com a CIP e o AP e os resultados do teste de desempenho (sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos) são apresentados nas tabelas 6 e 7.

As acurácias encontradas nos quatro cenários da tabela 6 foram 67%, 83%, 95,5% e 82,2% respectivamente.

As acurácias encontradas nos quatro cenários da tabela 7 foram 70,9%, 81,7%, 88,1% e 74,8% respectivamente.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo não recomenda o uso da CIP de forma rotineira para nódulos indeterminados e neoplasias foliculares (Bethesda III e IV) devido à sua baixa sensibilidade. Dessa forma, a CIP pode não ser precisa o suficiente para orientar o manejo intraoperatório de tireoidectomias nessas categorias, pois uma alta taxa de falsos positivos seria esperada. Além disso, a CIP para nódulos Bethesda II, V e VI não modificaria significativamente o tratamento cirúrgico.

Curiosamente, a CIP identificou quatro casos malignos em nódulos classificados como nódulos Bethesda I, com especificidade de 100%, podendo ser útil para estes casos. Esses resultados não oferecem suporte para o uso da CIP como rotina, porém, em casos selecionados, ela pode ser recomendada.

Esperançosamente, o amplo uso de marcadores moleculares guiará o planejamento cirúrgico de nódulos tireoidianos com maior precisão em um futuro próximo.

REFERÊNCIAS

- 1 – BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer**. [Rio de Janeiro, 2018]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>. Acesso em: 8 de mar. 2019.
- 2 – COELI, Cláudia M. et al. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 4, p. 503-509, 2005.
- 3 – ROMAN, Benjamin R.; MORRIS, Luc G.; DAVIES, Louise. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 24, n. 5, p. 332, 2017.
- 4 – TORRES, Orlando Jorge Martins et al. Punção aspirativa com agulha fina (PAAF) em nódulo da tireóide: análise de 61 casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 511-15, 2002.
- 5 – BASOLO, Fulvio et al. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 33, n. 6, p. 769-775, 2007.
- 6 – HUBER, Gerhard F. et al. Intraoperative frozen-section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion?. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 133, n. 9, p. 874-881, 2007.
- 7 – LA ROSA, Giacomo Lucio et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. **Cancer**, v. 67, n. 8, p. 2137-2141, 1991.
- 8 – SERAFINI, Eduardo Pretto; COELHO, Celso Piccoli; WEGNER, Sali. Citologia por punção aspirativa com agulha fina de nódulos da tireóide: análise de 271 casos estudados. **Rev. cient. AMECS**, v. 4, p. 17-20, 1995.
- 9 – BRATZLER, Dale W.; HOUCK, Peter M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 12, 2004.

10 – UDELSMAN, Robert et al. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. **Annals of surgery**, v. 233, n. 5, p. 716, 2001.

11 – MCCOY, Kelly L. et al. Intraoperative pathologic examination in the era of molecular testing for differentiated thyroid cancer. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 215, n. 4, p. 546-554, 2012.

12 – FERRIS, Robert L. et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. **Thyroid**, v. 25, n. 7, p. 760-768, 2015.

13 – HAUGEN, Bryan R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 26, n. 1, p. 1-133, 2016.

14 – WERK, Emile E. et al. Cancer in thyroid nodules: a community hospital survey. **Archives of internal medicine**, v. 144, n. 3, p. 474-476, 1984.

15 – LEENHARDT, Laurence et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 1, p. 24-28, 1999.

16 – BIBBINS-DOMINGO, Kirsten et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. **Jama**, v. 317, n. 18, p. 1882-1887, 2017.

17 – MCCARTNEY, Christopher R.; STUKENBORG, George J. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 8, p. 3037-3044, 2008.

18 – SHERMA, Steven I. Thyroid carcinoma. **The lancet**, v. 361, n. 9356, p. 501-511, 2003.

19 – PELLEGRITI, Gabriella et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **Journal of cancer epidemiology**, v. 2013, 2013.

20 – SHAHA, Ashok et al. Accuracy and pitfalls of frozen section during thyroid surgery. **Journal of surgical oncology**, v. 44, n. 2, p. 84-92, 1990.

21 – BOLLIG, Craig A. et al. The futility of intraoperative frozen section in the evaluation of follicular thyroid lesions. **The Laryngoscope**, v. 128, n. 6, p. 1501-1505, 2018.

22 – MATSUSHITA, MARCUS DE MEDEIROS. Precisão diagnóstica das doenças cirúrgicas nos exames por congelação. **Cirurgiões**, v. 38, n. 3, p. 149-154, 2011.

23 – MENON, Shalini S. et al. A Retrospective Study to Assess the Role of Using Fine Needle Aspiration Cytology and Frozen Section in the Diagnosis of Thyroid Swelling. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 70, n. 4, p. 471-476, 2018.

24 – ENG, Chee Yean; QURAIISHI, Muhammad S.; BRADLEY, Patrick J. Management of Thyroid nodules in adult patients. **Head & neck oncology**, v. 2, n. 1, p. 11, 2010.

25 – KWONG, Norra et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 12, p. 4434-4440, 2015.

26 – NAM-GOONG, Il Seong et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. **Clinical endocrinology**, v. 60, n. 1, p. 21-28, 2004.

27 – RADECKI, Paul D. et al. Thyroid imaging: comparison of high-resolution real-time ultrasound and computed tomography. **Radiology**, v. 153, n. 1, p. 145-147, 1984.

28 – TAN, Gerry H.; GHARIB, Hossein. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Annals of internal medicine**, v. 126, n. 3, p. 226-231, 1997.

29 – MARQUSEE, Ellen et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 9, p. 696-700, 2000.

30 – SOLBIATI, L. et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. **Radiology**, v. 155, n. 1, p. 187-191, 1985.

31 – FRATES, Mary C. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. **Radiology**, v. 237, n. 3, p. 794-800, 2005.

32 – COOPER, David S. et al. 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**, v. 19, n. 11, p. 1167-1214, 2009.

33 – REMONTI, Luciana Reck et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Thyroid**, v. 25, n. 5, p. 538-550, 2015.

34 – KLUIJFHOUT, Wouter P. et al. Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. **Surgery**, v. 161, n. 1, p. 127-133, 2017.

35 – SHAHA, Ashok R. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. **The Laryngoscope**, v. 114, n. 3, p. 393-402, 2004.

36 – MCCOY, Kelly L. et al. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. **Surgery**, v. 142, n. 6, p. 837-844. e3, 2007.

37 – PINCHOT, Scott N. et al. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. **Archives of surgery**, v. 144, n. 7, p. 649-655, 2009.

38 – COOROUGH, Nicholas et al. Nondiagnostic fine-needle aspirations of the thyroid: is the risk of malignancy higher?. **Journal of surgical research**, v. 184, n. 2, p. 746-750, 2013.

39 – ALEXANDER, Erik K. et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 11, p. 4924-4927, 2002.

40 – ESPINOSA DE YCAZA, Ana E. et al. Risk of malignancy in thyroid nodules with non-diagnostic fine-needle aspiration: a retrospective cohort study. **Thyroid**, v. 26, n. 11, p. 1598-1604, 2016.

41 – OHORI, N. Paul et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of “follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance”. **Cancer cytopathology**, v. 118, n. 1, p. 17-23, 2010.

42 – BALOCH, Zubair W. et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. **Diagnostic cytopathology**, v. 36, n. 6, p. 425-437, 2008.

43 – OLSON, Matthew T. et al. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of ‘atypia of undetermined significance’. **Acta cytologica**, v. 55, n. 6, p. 518-525, 2011.

44 – VALDERRABANO, Pablo et al. Cancer risk associated with nuclear atypia in cytologically indeterminate thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, v. 28, n. 2, p. 210-219, 2018.

45 – NAYAR, Ritu; IVANOVIC, Marina. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. **Cancer Cytopathology**, v. 117, n. 3, p. 195-202, 2009.

46 – BONGIOVANNI, Massimo et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. **Cancer cytopathology**, v. 120, n. 2, p. 117-125, 2012.

47 – STRICKLAND, Kyle C. et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. **Thyroid**, v. 25, n. 9, p. 987-992, 2015.

48 – CERNEA, Cláudio Roberto; BRANDÃO, Lenine G. Kocher e a história da tireoidectomia. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 37, n. 4, p. 240-243, 2008

49 – ROGERS-STEVAE, Jennifer; KAUFFMAN JR, Gordon L. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 41, n. 6, p. 1059-1067, 2008.

50 – TUTTLE, R. Michael et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 143, n. 10, p. 1015-1020, 2017.

- 51 – PENG, Yan; WANG, Helen H. A meta-analysis of comparing fine-needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules. **Diagnostic cytopathology**, v. 36, n. 12, p. 916-920, 2008.
- 52 – ROSARIO, Pedro W. et al. Nódulo tireoideano e o câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57, n. 4, p. 240-264, 2013.
- 53 – OSAMURA, Robert Y.; HUNT, Jennifer L. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. **Virchows Archiv**, v. 453, n. 5, p. 433-440, 2008.
- 54 – MILLER, Matthew C. et al. Intraoperative pathologic examination: cost effectiveness and clinical value in patients with cytologic diagnosis of cellular follicular thyroid lesion. **Thyroid**, v. 17, n. 6, p. 557-565, 2007.
- 55 – VIGNERI, Riccardo; MALANDRINO, Pasqualino; VIGNERI, Paolo. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing?. **Current opinion in oncology**, v. 27, n. 1, p. 1-7, 2015.
- 56 – LIVOLSI, Virginia A.; BALOCH, Zubair W. Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions. **Endocrine pathology**, v. 16, n. 4, p. 285-293, 2005.
- 57 – CHEN, Herbert; NICOL, Theresa L.; UDELSMAN, Robert. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management?. **Annals of surgery**, v. 222, n. 1, p. 101, 1995.
- 58 – AGRAFIOTIS, Apostolos C. et al. Treatment of solitary thyroid nodules according to size, preoperative fine-needle aspiration cytology and frozen section: a retrospective single centre study. **Acta Chirurgica Belgica**, p. 1-9, 2018
- 59 – MCCARTHY, Ryan P. et al. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 8, p. 2414-2418, 2006.
- 60 – SHATTUCK, Trisha M. et al. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 23, p. 2406-2412, 2005.
- 61 – GIANNINI, Riccardo et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary

thyroid carcinoma. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 9, p. 3511-3516, 2007.

62 – MURADÁS GIRARDI, Fábio; BIZARRO BARRA, Marinez; GALLEANO ZETTLER, Cláudio. Variantes do carcinoma papilífero da tireoide: associação com fatores prognósticos histopatológicos. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 6, 2013.

63 – JUNG, Chan Kwon et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 2, p. E276-E285, 2014.

64 – HAUGEN, Bryan R. et al. American thyroid association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. **Thyroid**, v. 27, n. 4, p. 481-483, 2017.

65 – FAQUIN, William C. et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. **Cancer cytopathology**, v. 124, n. 3, p. 181-187, 2016.

66 – TIELENS, Emile T. et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. **Cancer**, v. 73, n. 2, p. 424-431, 1994.

67 – DANIELS, Gilbert. What if many follicular variant papillary thyroid carcinomas are not malignant? A review of follicular variant papillary thyroid carcinoma and a proposal for a new classification. **Endocrine Practice**, v. 17, n. 5, p. 768-787, 2011.

68 – MALLICK, R. et al. Is Frozen-Section Analysis During Thyroid Operation Useful in the Era of Molecular Testing?. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 228, n. 4, p. 474-479, 2019.

69 – FEINGOLD, K. R. et al. Thyroid Nodules. South Dartmouth (MA): Endotext; 2000.

70 – RANDOLPH, Gregory W. 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**, v. 22, n. 11, p. 1144-1152, 2012.

71 – SHTOK, E. et al. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 8, p. 2706-2713, 2012.

72 – CALIFANO, Inés et al. Soft tissue metastases from differentiated thyroid cancer diagnosed by 18F FDG PET-CT. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 317-321, 2013.

73 – PACINI, Furio et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. **European journal of endocrinology**, v. 154, n. 6, p. 787-803, 2006.

74 – SOSA, Julie Ann. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. **VideoEndocrinology**, v. 1, n. 4, 2014.

75 – BOVE, Aldo et al. Impact of the new guidelines of the American Thyroid Association on the treatment of the differentiated thyroid tumor in an Italian center with medium-high volume thyroid surgery. **BMC surgery**, v. 18, n. 1, p. 127, 2019.

76 – ADAM, Mohamed Abdelgadir et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes?. **Annals of surgery**, v. 265, n. 2, p. 402-407, 2017.

77 – WANG, Helen H. A meta-analysis of comparing fine-needle aspiration and frozen section for evaluating thyroid nodules. **Diagnostic cytopathology**, v. 36, n. 12, p. 916-920, 2008.

78 – DRALLE, Pedro W. et al. Nódulo tireoideano e o câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57, n. 4, p. 240-264, 2013.

79 – HAY, Ian D. et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. **World journal of surgery**, v. 26, n. 8, p. 879-885, 2002.

80 – BOVE, A. et al. Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. **International Journal of Surgery**, v. 12, p. S202-S204, 2014.

- 81 – HAUCH, Adam et al. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low-and high-volume surgeons. **Annals of surgical oncology**, v. 21, n. 12, p. 3844-3852, 2014.
- 82 – NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (version 2.2013). **Fort Washington: NCCN, 2013 [2013-01-03]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf**.
- 83 – MACHENS, Andreas; DRALLE, Henning. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 6, p. 2655-2663, 2010.
- 84 – WILHELM, Scott M.; MCHENRY, Christopher R. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. **World journal of surgery**, v. 34, n. 6, p. 1261-1264, 2010.
- 85 – GRANT, Clive S. et al. Risks and adequacy of an optimized surgical approach to the primary surgical management of papillary thyroid carcinoma treated during 1999–2006. **World journal of surgery**, v. 34, n. 6, p. 1239-1246, 2010.
- 86 – BARNEY, Brandon M. et al. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. **Head & neck**, v. 33, n. 5, p. 645-649, 2011.
- 87 – NIXON, Iain J. et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. **Surgery**, v. 151, n. 4, p. 571-579, 2012.
- 88 – NIXON, Iain J. et al. Thyroid isthmusectomy for well-differentiated thyroid cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 18, n. 3, p. 767-770, 2011.
- 89 – KOUVARAKI, Maria A. et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. **Surgery**, v. 134, n. 6, p. 946-954, 2003.
- 90 – ITO, Yasuhiro et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. **World journal of surgery**, v. 29, n. 7, p. 917-920, 2005.

91 – LEE, Dong Hoon et al. Intraoperative Frozen Biopsy of Central Lymph Node in the Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v. 68, n. 1, p. 56-59, 2016.

92 – STOJADINOVIC, Alexander et al. Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 10, p. 2616-2625, 2001.

93 – SIPPEL, Rebecca S.; CHEN, Herbert. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. **Thyroid**, v. 19, n. 12, p. 1373-1380, 2009.

94 – KATOH, Hiroshi et al. Classification and general considerations of thyroid cancer. **Ann Clin Pathol**, v. 3, n. 1, p. 1045, 2015.

95 – TUTTLE, M.; ROSS, D. S.; MULDER, J. E. Medullary thyroid cancer: clinical manifestations, diagnosis and staging. **Up to Date. September**, v. 27, 2017.

96 – SCHMIDBAUER, Benedikt et al. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 6, p. 1292, 2017.

97 – SCOLLO, Claudia et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 5, p. 2070-2075, 2003.

98 – KEBEBEW, Electron et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 88, n. 5, p. 1139-1148, 2000.

99 – WELLS JR, Samuel A. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. **Thyroid**, v. 25, n. 6, p. 567-610, 2015.

100 – SMALLRIDGE, Robert C. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. **Thyroid**, v. 22, n. 11, p. 1104-1139, 2012.

101 – SMALLRIDGE, R. C.; COPLAND, J. A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. **Clinical Oncology**, v. 22, n. 6, p. 486-497, 2010.

102 – SHERMAN, Steven I.; PERRIER, Nancy; CLAYMAN, Gary L. Thyroid cancer. In: **60 Years of Survival Outcomes at The University of Texas MD Anderson Cancer Center**. Springer, New York, NY, 2013. p. 295-310.

103 – KEBEBEW, Electron et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. **Cancer**, v. 103, n. 7, p. 1330-1335, 2005.

104 – TAN, Raymond K. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. **Head & neck**, v. 17, n. 1, p. 41-48, 1995.

105 – BALOCH, Zubair; LIVOLSI, Virginia A.; TONDON, Rashmi. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. **Journal of clinical pathology**, v. 66, n. 9, p. 733-743, 2013.

ANEXOS - TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra (n=346)

Variáveis	Categorias	n (%)
Sexo	Feminino	299 (86,4)
Idade (anos)	<25	21 (6,1)
	25 - 45	76 (22,1)
	>45	247 (71,8)
Raça	Branco	309 (89,6)
	Não Branco	36 (10,4)
Grau Instrução	1º Grau	219 (65,0)
	2º Grau	98 (29,1)
	3º Grau	20 (5,9)
Histórico ca de tireoide	Não	344 (99,4)
Histórico Radiação	Não	346 (100)

Fonte: o autor
Análise descritiva

Tabela 2. Análise descritiva das variáveis estudadas

continua

Variáveis	Categorias	n (%)
Bethesda	I	33 (10,6)
	II	122 (39,2)
	III	52 (16,7)
	IV	36 (11,6)
	V	39 (12,5)
	VI	29 (9,3)
Plano cirúrgico	Sem informação	98 (28,7)
	Debulking	1 (0,29)
	Tireoidectomia total	1 (0,29)
	Tireoidectomia total com esvaziamento	186 (54,5)
	Tireoidectomia parcial	55 (16,1)
ASA	I	92 (26,6)
	II	226 (65,3)
	III	28 (8,1)
Congelação	Lesão folicular circunscrita com céls Hurtle / Lesão folicular com abundante colóide e alterações degenerativas	76 (23,2)
	BENIGNO = LD-nódulo de céls oxifílicas/ Lesão cística benigna/nodulos foliculares benignos/Bócio coloide	163 (49,8)
	Carcinoma medular de tireoide	3 (0,9)
	Carcinoma papilar / Não definitivo para carcinoma papilar	72 (22)
	Tireoidite	12 (3,7)
	Neoplasia maligna de alto grau	1 (0,3)
	Tireoidectomia parcial	88 (25,7)
	Tireoidectomia total	186 (54,2)
	Tireoidectomia total com esvaziamento bilateral	65 (19)
	Tireoidectomia total com esvaziamento unilateral	4 (1,2)
Drenagem	Não	124 (36,6)
	Sim	215 (63,4)
Esvaziamento	Jugular bilateral	14 (4)
	Jugular bilateral e mediastinal	50 (14,5)
	Jugular ipsilateral	4 (1,2)
	Jugular ipsilateral e mediastinal	3 (0,9)
	Nao foi realizado	275 (79,5)
Clavien-Dindo	I	50 (14,8)
	II	38 (11,3)
	III	1 (0,3)
	IV	2 (0,6)
	Não	246 (73)
Tratamento adjuvante	Cir. Adicional e/ou Iodo e/ou Radio e/ou Quimio	39 (11,4)
	Não	304 (88,6)
Dose da Reposição Tireoideana	100-124mcg	111 (32,4)
	125-149mcg	65 (19)
	150mcg ou mais	62 (18,1)
	50mcg ou menos	12 (3,5)
	51-99mcg	31 (9)
	Não	62 (18,1)
Suplementação de Cálcio	Calcitriol	4 (1,2)
	Carbonato de cálcio <2g/dia	14 (4,1)
	Carbonato de cálcio <2g/dia, Calcitriol	4 (1,2)
	Carbonato de cálcio >4g/dia	4 (1,2)
	Carbonato de cálcio >4g/dia, Calcitriol	4 (1,2)
	Carbonato de cálcio 2-4g/dia	12 (3,6)
	Carbonato de cálcio 2-4g/dia, Calcitriol	8 (2,4)
	Não	288 (85,2)

Tabela 2. Análise descritiva das variáveis estudadas

Variáveis	mediana [p25; p75]	conclusão	
		min - máx	n
Tempo para Cirurgia	114	2,0 - 2.067	21 9
Tempo de Internação	[65,0; 163,0] 2	0 - 22,0	23 4
TSH PRÉ-OPERATÓRIO (EXTRA)	[2,0; 3,0] 1,3	0,0 - 43,7	10 2
	[1,0; 2,6]		
Análise descritiva			

Tabela 3. Cenário das classificações do Bethesda, Congelação e AP

Bethesda	Anatomopatológico				Total n=294
	Benigno		Maligno		
	Congelação		Congelação		
	Benigno n=193	Maligno n=1	Benigno n=25	Maligno n=75	
I	22 (11,4)	0 (0)	4 (16)	4 (5,3)	30 (10,2)
II	104 (53,9)	1 (100)	6 (24)	4 (5,4)	115 (39,1)
III	40 (20,7)	0 (0)	6 (24)	4 (5,4)	50 (17)
IV	26 (13,5)	0 (0)	8 (32)	1 (1,4)	35 (11,9)
V	1 (0,5)	0 (0)	1 (4)	37 (50)	39 (13,3)
VI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25 (32,4)	25 (8,5)
Total II-VI	193 (64,8)	1 (0,4)	25 (8,0)	75 (26,9)	

Análise descritiva

Tabela 4. Cenário das classificações do Bethesda e Congelação

Bethesda	Congelação		Total n= 294 (100)
	Benigno n = 218 (74,1)	Maligno n= 76 (25,9)	
I	26 (8,8)	4 (1,4)	30 (10,2)
II	110 (37,4)	5 (1,7)	115 (39,1)
III	46 (15,6)	4 (1,4)	50 (17)
IV	34 (11,6)	1 (0,3)	35 (11,9)
V	2 (0,7)	37 (12,6)	39 (13,3)
VI	0 (0)	25 (8,5)	25 (8,5)

Análise descritiva. Percentual total (n=294 = 100%)

Tabela 5. Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CIP usando como padrão-ouro o diagnóstico do anatomopatológico.

Congelação	AP		Total	Kappa (P)	S	E	VPN	VPP
	Benigno n (%)	Maligno n (%)						
Benigno	224 (68,5)	26 (8,0)	250 (76,5)	0,777	74	98,68	89,6	96,1
Maligno	3 (0,9)	74 (22,6)	77 (23,5)	(<0,001)	[64,63; 81,60]	[96,19; 99,55]	[86,11; 83,29]	[89,63; 98,60]
Total	227 (69,4)	100 (30,6)	327 (100)					

S=sensibilidade; E=Especificidade; VPN=valor preditivo negativo; VPP=valor preditivo positivo.

Tabela 6 - Análise de concordância e testes diagnósticos de Bethesda e Congelação

Bethesda	Congelação		Total	Kappa (P)	S	E	VPN	VPP
	Benigno n (%)	Maligno n (%)						
II	110 (41,7)	5 (1,9)	115 (43,6)	0,377	93,06	57,29	95,7	45
III, IV, V, VI	82 (31,1)	67 (25,4)	149 (56,4)	(<0,001)	[84,75; 97,00]	[50,22; 64,08]	[90,66; 98,03]	[40,65; 49,36]
Total	192 (72,7)	72 (27,3)	264 (100)					
II, III	156 (59,1)	9 (3,4)	165 (62,5)	0,615	87,5	81,25	94,5	63,6
IV, V, VI	36 (13,6)	63 (23,9)	99 (37,5)	(<0,001)	[77,92; 93,28]	[75,14; 86,14]	[90,48; 96,93]	[56,30; 70,39]
Total	192 (72,7)	72 (27,3)	264 (100)					
II, III, IV	190 (72)	10 (3,8)	200 (75,8)	0,881	86,11	98,26	95	96,9
V, VI	2 (0,8)	62 (23,5)	64 (24,2)	(<0,001)	[76,29; 92,28]	[96,28; 99,71]	[91,53; 97,09]	[89,99; 99,07]
Total	192 (72,7)	72 (27,3)	264 (100)					
II, III, IV, V	192 (72,7)	47 (17,8)	239 (90,5)	0,436	-	-	-	-
VI	0 (0)	25 (9,5)	25 (9,5)	(<0,001)				
Total	192 (72,7)	72 (27,3)	264 (100)					

S=sensibilidade; E=Especificidade; VPN=valor preditivo negativo; VPP=valor preditivo positivo.

Tabela 7 - Análise de concordância e testes diagnósticos de Bethesda e Anatomopatológico

Bethesda	Anatomopatológico		Total	Kappa (P)	S	E	VPN	VPP
	Benigno n (%)	Maligno n (%)						
II	111 (39,9)	11 (4)	122 (43,9)	0,438	88,7	61,3	91,0	55,1
III, IV, V, VI	70 (25,2)	86 (30,9)	156 (56,1)	<0,001	[81,55; 93,26]	[56,91; 65,56]	[84,57; 94,89]	[47,29; 62,72]
Total	181 (65,1)	97 (34,9)	278 (100)					
II, III	152 (54,7)	22 (7,9)	174 (62,6)	0,603	77,3	84	87,36	72,12
IV, V, VI	29 (10,4)	75 (27)	104 (37,4)	<0,001	[69,45; 83,64]	[79,31; 87,75]	[81,60; 91,50]	[62,93; 79,83]
Total	181 (65,1)	97 (34,9)	278 (100)					
II, III, IV	179 (64,4)	31 (11,2)	210 (75,5)	0,719	68	98,9	85,24	97,06
V, VI	2 (0,7)	66 (23,7)	68 (24,5)	<0,001	[60,58; 74,68]	[96,33; 99,67]	[79,81; 89,40]	[89,90; 99,19]
Total	181 (65,1)	97 (34,9)	278 (100)					
II, III, IV, V	180 (64,7)	69 (24,8)	249 (89,6)	0,338	28,87	99,45	72,3	96,6
VI	1 (0,4)	28 (10,1)	29 (10,4)	<0,001	[20,79; 38,55]	[96,94; 99,90]	[69,65; 74,78]	[84,61; 99,30]
Total	181 (65,1)	97 (34,9)	278 (100)					

S=sensibilidade; E=Especificidade; VPN=valor preditivo negativo; VPP=valor preditivo positivo.

Tabela 8 - Análise das complicações - múltiplas respostas

Complicações	n (%)
Hipocalcemia moderada-grave assintomática (<8)	34 (9,5)
Rouquidão	32 (9,0)
Hipocalcemia sintomática	23 (6,4)
Hipocalcemia leve assintomática (>8)	17 (4,8)
Disfagia	7 (2)
Outros = Cefaleia / Comp. cardio e respiratórias (AVC, IAM, TEP) / Delirium / Disfonia / Fibrilação atrial	6 (1,7)
Sangramento sem reintervenção (hematoma)	5 (1,4)
Infecção de ferida operatória	4 (1,1)
Seroma	1 (0,3)
Sangramento com reintervenção	1 (0,3)
Sem complicações	227 (63,6)
Total	357 (100)

344 sujeitos com 357 complicações

Tabela 9 - Relação da concordância entre o plano cirúrgico e a cirurgia realizada

		Plano cirúrgico				
		Sem informação	Debulking	Tireoidectomia total	Tireoidectomia total com esvaziamento	Tireoidectomia parcial
Cirurgia Tireoidectomia	Parcial	25 (7,3)	0 (0)	0 (0)	22 (6,5)	40 (11,7)
	Total	56 (16,4)	0 (0)	1 (0,3)	115 (33,7)	14 (4,1)
	Total com esvaziamento bilateral	16 (4,7)	0 (0)	0 (0)	47 (13,8)	1 (0,3)
	Total com esvaziamento unilateral	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)