

EVANDRO MACCARINI MANOEL

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DAS METÁSTASES
LINFONODAIS PARA COMPARTIMENTO CENTRAL EM
PACIENTES COM CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DA
TIREÓIDE**

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

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

EVANDRO MACCARINI MANOEL

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DAS METÁSTASES
LINFONODAIS PARA COMPARTIMENTO CENTRAL EM
PACIENTES COM CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DA
TIREÓIDE**

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

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientador: Prof. Dr. Newton M. Capella

Co-orientador: Dr. Daniel K. Ortellado

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

*Aos meus pais, Ana Maccarini Manoel
e Zadi Francisco Manoel, pelo apoio
e confiança depositados em mim, e,
acima de tudo, pelo exemplo de vida.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pois, sem eles, esse trabalho jamais existiria.

Aos meus irmãos, Alessandra Silva Manoel e Fabrício Silva Manoel, pela inestimável contribuição não só nesse trabalho, mas em toda a minha vida.

Aos meus cunhados, Rodrigo José Schmitt e Tatiana Von Dokonal, por serem pessoas maravilhosas e sempre disponíveis.

À minha sobrinha Mariana que, apesar de ainda não ter nascido, já é especial.

Ao Professor Doutor Newton M. Capella, orientador, pelos seus ensinamentos e por ter aceitado essa missão.

Ao Doutor Daniel Knabben Ortellado, co-orientador, pelo grande aprendizado que obtive ao seu lado ao longo da graduação, e por ter sido o idealizador desse trabalho.

Ao Doutor Ademar José de Oliveira Paes Júnior, médico radiologista, pela participação ativa nesse trabalho além da grande ajuda e os muitos ensinamentos.

Ao Doutor Jalmir R. Aust, médico cirurgião, por todo o apoio e ensinamentos.

Ao Doutor Horácio Chikota, médico patologista, que prestou importante papel nesse trabalho.

Ao meu colega, e agora médico, Felipe de Borba C. da Silva, por toda a ajuda e pela autoria da pesquisa que foi a fonte inspiradora do presente trabalho.

À Professora Silvia M. Nassar, professora de estatística, por ter me orientado quanto à análise estatística desse trabalho.

Aos funcionários do IMP, especialmente a secretária Alessandra, pela disponibilidade e material de apoio.

Aos funcionários da Clínica Imagem, especialmente a secretária Denyse Flores, pela gentileza e orientações nas muitas horas de consulta aos laudos de ultrassonografia.

À Doutora Daniella S. C. Vieira, médica patologista do HU, sempre disponível diante das minhas dúvidas referentes à medicina patológica.

Aos funcionários da TOCE, especialmente Luís Henrique Prazeres e Maico Oliveira Buss, pela grande ajuda prestada, principalmente em relação à parte burocrática desse trabalho.

A todos os meus amigos, colegas e familiares que contribuíram de alguma forma para que esse trabalho se tornasse realidade.

RESUMO

Introdução: No Carcinoma Bem Diferenciado da Tireóide (CBDT), a metástase linfonodal para o compartimento central parece não somente ser um fator prognóstico para a recorrência da doença, mas também para a sobrevida dos pacientes. No entanto, há poucos estudos que avaliaram a capacidade da ultrassonografia em detectar metástases linfonodais para essa região.

Objetivos: Avaliar a confiabilidade da ultrassonografia na detecção de metástases para compartimento central além de relacioná-las com as características clínico-patológicas da amostra em estudo.

Métodos: Estudo transversal com análise retrospectiva dos laudos histopatológicos e de ultrassonografia pré-operatória de pacientes com CBDT submetidos à tireoidectomia total e dissecação linfonodal de compartimento central no período de março de 2006 até fevereiro de 2008.

Resultados: Amostra final de 37 pacientes em que foram observados predomínio do sexo feminino (83,78%), média de idade de 49,54 anos e maioria com carcinoma papilífero (91,89%). Oito pacientes (21,62%) apresentaram metástase para compartimento central. O número de linfonodos dissecados se correlacionou de maneira estatisticamente significativa com a presença dessas metástases ($p=0,026$), o que não se observou quanto ao do sexo, faixa etária e subtipo histológico desses pacientes. A ultrassonografia apresentou 62,50% de sensibilidade, 51,72% de especificidade, valor preditivo positivo de 26,31%, valor preditivo negativo de 83,33% e acurácia de 54,05%.

Conclusões: A ultrassonografia é um exame confiável nesse contexto principalmente quando diante de um resultado negativo, devido ao alto valor preditivo negativo encontrado. A única característica clínico-patológica da amostra correlacionada de maneira estatisticamente significativa com a presença de metástases naquela região foi o número de linfonodos dissecados por paciente.

ABSTRACT

Background: In the Well Differentiated Thyroid Carcinoma (WDTC), the lymph node metastasis to central compartment does not seem to be only a prognostic factor of recurrence, but also of the patients' survival. However, there are only a few studies that evaluated the ultrasonography capacity to detect lymph node metastasis in that location.

Objectives: To assess the ultrasonography's confiability to detect lymph node metastasis in central compartment and to try to find a correlation between the patients' clinicopathologic features and that metastasis.

Methods: A transversal study with the retrospective analysis of the histopathologic and preoperative ultrasonography reports of patients with WDTC who underwent a total thyroidectomy and central compartment dissection in the period between March 2006 and February 2008.

Results: Final sample of 37 patients in which were observed a predominance of female sex (83,78%), with median age of 49,54 years and most of them with papillary carcinoma (91,89%). Eight patients (21,62%) had metastasis in central compartment. The number of dissected lymph nodes had a statistically significant correlation with metastasis ($p=0,026$), what was not observed with the sex, age group and histologic subtype. The ultrasonography showed 62,50% of sensibility, 51,72% of specificity, positive predictive value of 26,31%, negative predictive value of 83,33% and 54,05% of accuracy.

Conclusions: The ultrasonography showed confiability in this context mainly when facing a negative result due the high negative predictive value found. The only patients' clinicopathologic feature with a statistically significant correlation with the central compartment metastasis was the number of dissected lymph nodes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Pacientes quanto ao sexo.....	7
Figura 2 – Pacientes quanto à faixa etária, se acima ou abaixo dos 45 anos.....	8
Figura 3 – Relação entre o sexo e a faixa etária dos pacientes, se acima ou abaixo dos 45 anos.....	9
Figura 4 – Pacientes quanto ao subtipo histológico de CBDT.....	9
Figura 5 – Pacientes quanto à presença de metástase confirmada ao estudo histopatológico.....	10
Figura 6 – Relação entre subtipo histológico e presença de metástase em compartimento central.....	12
Figura 7 – Pacientes quanto à presença de linfonodos suspeitos ao exame de USG pré-operatória.....	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pacientes quanto à idade em anos.....	7
Tabela 2 – Relação entre o sexo e a idade dos pacientes em anos.....	8
Tabela 3 – Pacientes quanto ao número de linfonodos dissecados no esvaziamento cervical de compartimento central.....	10
Tabela 4 – Associação entre sexo do paciente e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.....	11
Tabela 5 – Relação entre a idade e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.....	11
Tabela 6 – Associação entre faixa etária e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.....	11
Tabela 7 – Associação entre subtipo histológico e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.....	12
Tabela 8 – Relação entre o número de linfonodos dissecados e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.....	13
Tabela 9 – Teste U de Mann-Whitney para a associação entre o número de Linfonodos Dissecados e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.....	13
Tabela 10 – Relação entre a presença de linfonodos suspeitos à USG e a presença de metástase linfonodal confirmada ao exame histopatológico.....	14
Tabela 11 – Testes de validação diagnóstica para o exame de USG pré-operatória em pacientes com CBDT.....	14
Tabela 12 – Comparação dos resultados dos estudos semelhantes ao atual.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CBDT	Carcinoma Bem Diferenciado da Tireóide
CC	Compartimento Central
CEPSH	Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
EPCC	Esvaziamento Profilático de Compartimento Central
L/S	Relação Eixo Longo / Eixo Curto
MHz	Mega-Hertz
NLR	Nervo Laríngeo-Recorrente
TNM	Tumor, linfonodo, metástase
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
SUMÁRIO	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
3 MÉTODOS	4
3.1 Delineamento e População do Estudo.....	4
3.2 Coleta de Dados.....	4
3.2.1 Exame Ultrassonográfico.....	4
3.2.2 Exame Histopatológico.....	5
3.3 Análise de Dados	5
4 RESULTADOS	7
4.1 Caracterização da Amostra.....	7
4.2 Análise das Metástases para Compartimento Central.....	10
4.3 Análise da USG pré-operatória.....	13
5 DISCUSSÃO	15
6 CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
NORMAS ADOTADAS	38

1 INTRODUÇÃO

A ultrassonografia (USG) da tireóide, por ser um método simples, não-invasivo e apresentar boa correlação com os aspectos macroscópicos dos nódulos tireoideanos, é um procedimento extensamente utilizado na avaliação inicial dessas lesões.¹

O nódulo de tireóide, por sua vez, é cada vez mais comum na prática clínica. É encontrado em 4% a 8% dos adultos pela palpação, e em 13% a 67% à ultrassonografia. Apesar de a grande maioria representar lesões benignas, é importante excluir o câncer de tireóide, que ocorre em cerca de 5% dos casos.²

Embora seja pouco freqüente quando comparado a outras neoplasias em geral, o câncer de tireóide é a neoplasia maligna endócrina mais comum, sendo responsável por mais óbitos que todos os outros cânceres do sistema endócrino juntos. A literatura relata uma tendência de queda na mortalidade por esse câncer tanto na população brasileira como mundial,³ apesar de nas últimas décadas ter se observado um aumento na sua incidência em vários países.⁴

O câncer da tireóide é basicamente classificado em quatro tipos histológicos: Papilífero; Folicular; Medular e Anaplásico ou Indiferenciado.⁵ Os carcinomas papilífero e folicular são chamados de carcinomas bem diferenciados da tireóide (CBDT), uma vez que mantêm, na maior parte das vezes, uma semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal. Eles são responsáveis por pelo menos 94% dos carcinomas de tireóide. O prognóstico dos CBDT é favorável na maior parte das vezes. No entanto, a doença pode ter um curso agressivo, chegando a desenvolver recorrência loco-regional ou metástases à distância em até 20% dos casos. A identificação destes pacientes é imprescindível para que o manejo clínico possa trazer melhoras ao prognóstico, além da redução dos custos do tratamento. Desta forma, a busca de fatores prognósticos para melhor classificar o paciente com CBDT tem sido uma constante.⁶ Entre os mais bem estabelecidos na literatura estão a metástase à distância, a extensão extra-tireoidiana do tumor, o tamanho do tumor primário, além da idade, já que os pacientes acima de 45 anos são considerados de pior prognóstico.⁷

No que se refere à metástase linfonodal, ainda há controvérsias quanto a sua influência no prognóstico do paciente. Os CBDT – especialmente o papilífero – disseminam-se para os linfonodos cervicais em 20 a 50% dos pacientes, podendo estar presentes mesmo quando o tumor primário é pequeno e intra-tireoidiano.⁸ A freqüência de micrometástases, que são as

metástases clinicamente indetectáveis, pode chegar a 90% ao exame histopatológico das cadeias linfonodais provenientes da dissecação linfonodal realizada concomitantemente com a tireoidectomia.⁶ A relação entre as metástases ou micrometástases linfonodais e a sobrevida do paciente ainda não foi bem estabelecida. Por outro lado, é bem aceito que estas metástases ou micrometástases levem a um aumento na recorrência loco-regional do tumor. Dados recentes têm tornado forte a idéia daqueles que acreditam que a metástase linfonodal confere, de fato, um pior prognóstico.⁹

As cadeias linfonodais do pescoço são atualmente subdivididas em seis 'níveis cervicais', de acordo com a região do pescoço. O nível VI é também conhecido como cadeia recorrential ou, simplesmente, compartimento central. Compreende os linfonodos paratraqueais, pré-traqueais, pré-cricoidianos e peri-tireoidianos. Tem como limites o osso hióide superiormente, as artérias carótidas comuns nas laterais e o manúbrio esternal, inferiormente.¹⁰ Esse nível cervical é o destino mais comum de metástases nos CDBT.¹¹⁻¹³ Além disso, há estudos que indicam que a existência de metástase linfonodal nessa região seria um fator prognóstico independente para a sobrevida livre da doença em pacientes com carcinomas papilíferos maiores que um centímetro.¹⁴ Dessa maneira, a investigação de possíveis metástases no compartimento central é importante para o estadiamento correto e um seguimento adequado do paciente com CDBT.

O exame de ultrassonografia tem sido, nos últimos anos, também empregado na avaliação dos linfonodos cervicais. Quando utilizado no período pré-operatório tem a possibilidade de identificar aqueles suspeitos de metástases, sendo o exame de imagem mais usado para esse fim, alterando potencialmente a estratégia terapêutica. Assim, para os pacientes que serão submetidos a uma tireoidectomia total devido a câncer de tireóide, é recomendado que se realize uma USG pré-operatória de toda a região cervical, especialmente da tireóide e dos linfonodos da região.¹⁵ Visto que esse exame tem um importante papel no manejo do paciente com câncer de tireóide, é cada vez mais imperativo saber se é, de fato, fidedigno na predição de metástases para compartimento central. Apesar disso, há escassez de estudos na literatura que tragam informações relacionadas à validade dos exames de imagem em detectar metástases naquela região,¹⁶ especialmente os que tenham comparado seus resultados com o exame histopatológico da peça cirúrgica.

Além disso, devido à importância dessa questão, já existe uma polêmica acerca da vantagem de se proceder à dissecação, ou esvaziamento, dos linfonodos do compartimento central de maneira profilática em pacientes com CDBT. É nesse contexto que esse trabalho se faz importante.

2 OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é avaliar o desempenho da ultrassonografia na detecção de metástases linfonodais para o compartimento central no período pré-operatório em pacientes com CBDT através da validação diagnóstica do exame histopatológico.

Além disso, procurar-se-á saber se alguma das características clínico-patológicas do grupo em estudo estaria relacionada com uma maior probabilidade de metástase para compartimento central.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento e População do Estudo:

Esse é um estudo transversal descritivo com a análise retrospectiva dos dados de laudos de USG e de histopatologia de pacientes com CDBT submetidos ao tratamento cirúrgico no Hospital de Caridade (Irmandade Senhor Jesus dos Passos) de Florianópolis (SC) por três cirurgias de cabeça e pescoço, previamente determinados, no período compreendido de março de 2006 até fevereiro de 2008.

Só foram aceitos os pacientes com USG cervical pré-operatória realizada por um único médico radiologista, assim como o exame histopatológico da peça cirúrgica realizado por um único médico patologista, ambos previamente determinados.

Foram excluídos os pacientes com algum tipo de tratamento prévio relativo a essa doença, sendo incluídos apenas os submetidos à tireoidectomia total com dissecação linfonodal do compartimento central, mesmo que também houvesse a dissecação de outros níveis cervicais.

Foram também excluídos da pesquisa os pacientes com menos de 18 anos e aqueles que decidiram por não assinar o seu termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Coleta de Dados:

Os dados foram colhidos pelo pesquisador principal em uma clínica privada de radiologia e em um laboratório privado de medicina patológica, sendo esses os locais de realização dos exames ultrassonográficos e histopatológicos, respectivamente. Essa etapa da pesquisa contou com o conhecimento e a autorização dessas duas instituições.

Todos os dados coletados foram arquivados de maneira codificada, de modo que seja preservada a identidade do paciente, além de que só estarão disponíveis para os pesquisadores.

Os dados pesquisados só foram utilizados em caso de preenchimento de todos os pré-requisitos já citados.

3.2.1 Exame Ultrassonográfico:

O aparelho utilizado foi da marca General Electric, modelo Logiq 7 (Milwaukee, USA). Todos os exames foram realizados com transdutor linear multifrequencial de alta resolução, com banda de frequência variando entre 10 e 14 MHz.

Avaliou-se toda a região cervical dos pacientes, com atenção especial à glândula tireóide e os linfonodos daquela região.

Foi pesquisada a presença de linfonodos suspeitos em compartimento central. Um linfonodo foi considerado como suspeito de metástase quando presente um dos critérios ultrassonográficos a seguir:¹⁷

- Tamanho: Diâmetro transversal mínimo superior a 8 mm;
- Forma: arredondada, com uma relação eixo longo / eixo curto (L/S) < 2;
- Hilo: Ausência de hilo ou a excentricidade do mesmo;
- Ecotextura: Heterogênea;
- Contornos: Irregulares ou mal-definidos.

Não foram considerados os critérios referentes ao uso do Doppler, pois apenas uma minoria dos pacientes foi submetida ao exame com essa tecnologia.

A glândula tireóide foi examinada em toda a sua extensão, em cortes longitudinais e transversais, incluindo a região ístmica. Foi utilizado um transdutor convexo para auxílio na medida do comprimento longitudinal dos lobos da tireóide. Os linfonodos do compartimento central foram localizados e avaliados utilizando-se os marcos anatômicos que delimitam essa região.

3.2.2 Exame Histopatológico:

A glândula tireóide foi totalmente incluída para estudo, tendo sido clivada em cortes de cerca de 1,5 milímetros de espessura média à macroscopia. Na análise macroscópica da peça cirúrgica referente à dissecação do compartimento central, os linfonodos foram inicialmente isolados do tecido fibroadiposo circunjacente com a polpa digital do examinador. Em seguida, foi realizada a inclusão total do tecido remanescente – em geral, fibroadiposo – em conjunto com aqueles linfonodos. Depois da desidratação e diafanização das peças, houve parafinização das mesmas em blocos, realizando-se cortes histológicos com uma espessura média de 3 a 5 micrômetros. A coloração utilizada foi a Hematoxilina e Eosina.

Foram verificados o tipo de CBDT presente, o número de linfonodos de compartimento central dissecados, e a presença ou ausência de metástases nos mesmos.

3.3 Análise de Dados:

Foram calculados os testes de validação diagnóstica do exame de USG pré-operatória na detecção de metástases para compartimento central, de acordo com a presença de linfonodos suspeitos por esse exame em comparação com o exame histopatológico. São eles:

- Sensibilidade;
- Especificidade;
- Valor Preditivo Positivo;
- Valor Preditivo Negativo;
- Acurácia.

Esse estudo também analisou a presença de metástase para compartimento central confirmada pelo exame histopatológico em comparação com fatores clínico-patológicos dos pacientes, como sexo, idade – se abaixo ou acima de 45 anos –, subtipo histológico e número de linfonodos dissecados por paciente.

O banco de dados foi armazenado e analisado com o auxílio do programa SEstatNet[®].¹⁸ O nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$. Os testes de significância estatística utilizados foram o Teste Exato de Fisher e o Teste U de Mann-Whitney, conforme considerações na seção de Resultados.

As normas éticas estabelecidas pela Comissão Nacional de ética e Pesquisa (CONEP) para pesquisa com seres humanos foram respeitadas. Como projeto de número 378/08, obteve-se parecer favorável do Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina na data de 12/01/09 com o certificado de número 371.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra:

Foram analisados 618 laudos histopatológicos e 235 laudos de USG referentes ao período avaliado. Desses, apenas 37 pacientes preencheram todos os pré-requisitos.

Os 37 pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico por dois dos três cirurgiões previamente determinados.

Desse grupo, são 31 mulheres e seis homens (Figura 1).

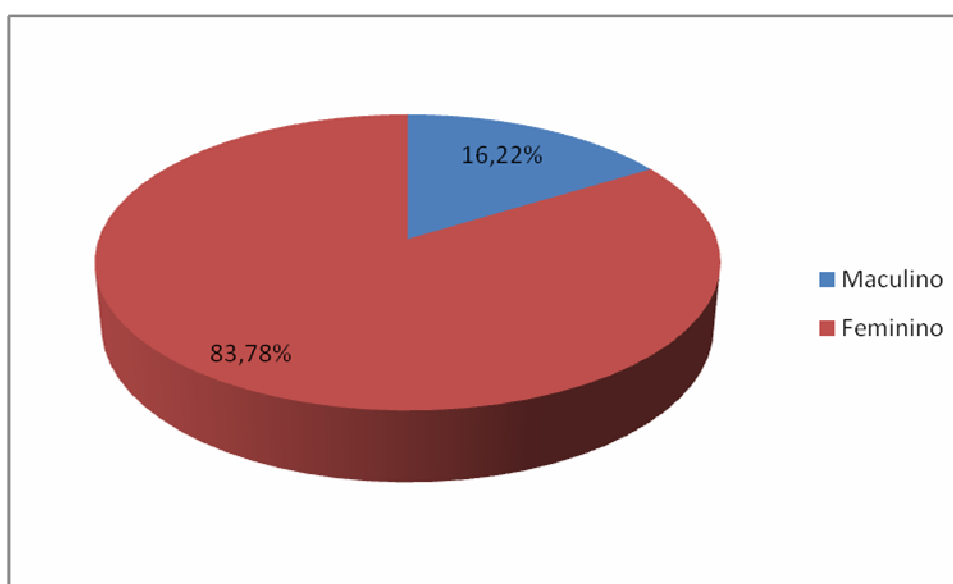


Figura 1 – Pacientes quanto ao sexo.

A média de idade global e suas demais características estão demonstradas na Tabela 1. Da mesma forma, a média de idade entre os homens e mulheres, além de suas outras características, estão demonstradas na Tabela 2.

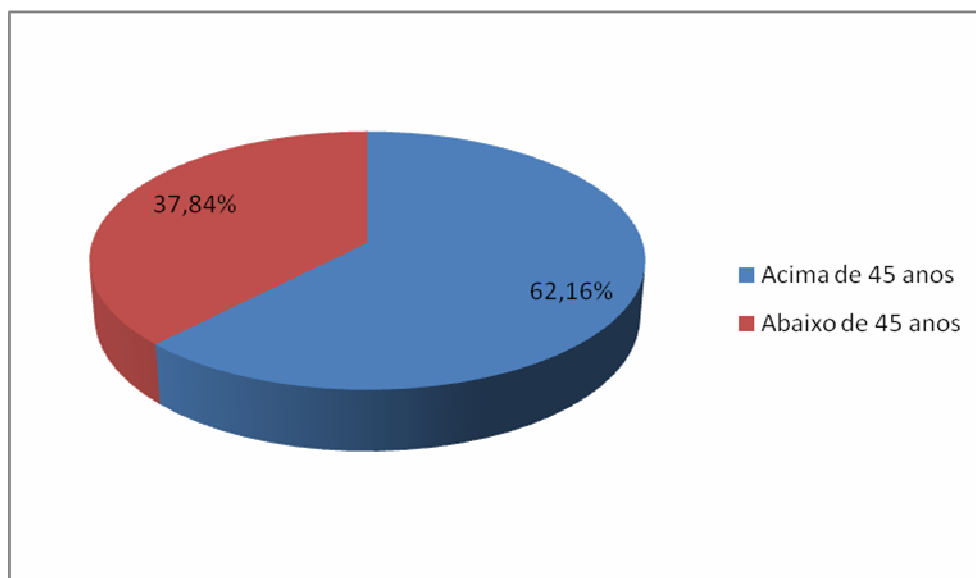
Tabela 1 – Pacientes quanto à idade.

Estatísticas	Idade (anos)
Observações	37
Média	49,54
Desvio-padrão	12,32
Mediana	51
Mínimo	21
Máximo	72

Tabela 2 – Relação entre o sexo e a idade.

Estatísticas de Idade (anos)	Feminino	Masculino
Observações	31	6
Média	49,06	52
Desvio-padrão	11,46	17,22
Mediana	51	55
Mínimo	21	21
Máximo	67	72

Quanto à faixa etária, 23 pacientes tinham mais de 45 anos, enquanto que 14 pacientes, menos de 45 anos (Figura 2). A distribuição quanto à faixa etária entre homens e mulheres está mais bem representada na Figura 3.

**Figura 2** – Pacientes quanto à faixa etária, se acima ou abaixo dos 45 anos.

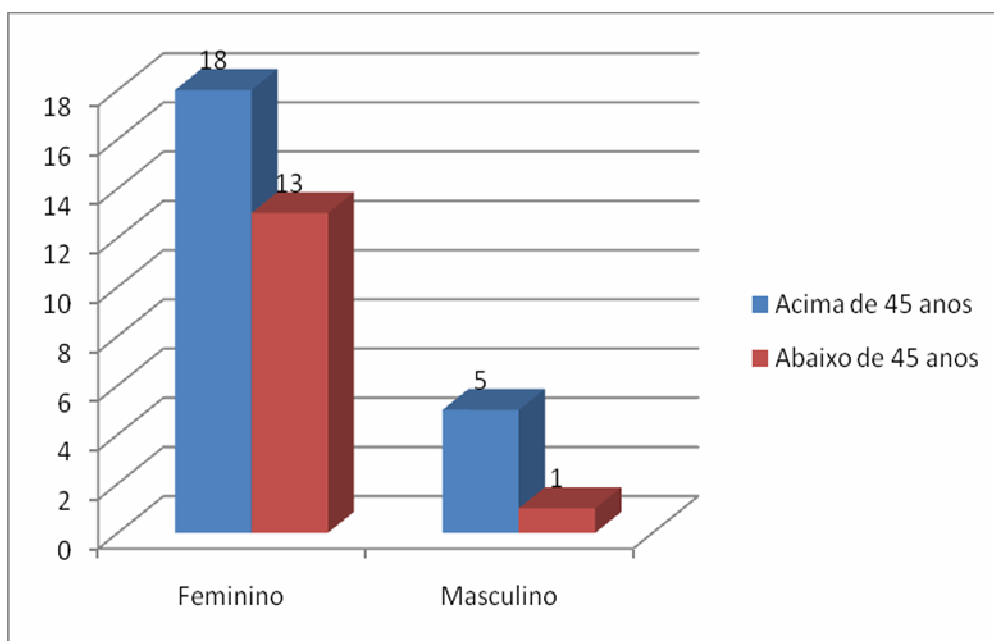


Figura 3 – Relação entre o sexo e a faixa etária dos pacientes, se acima ou abaixo dos 45 anos.

Conforme o exame histopatológico das peças cirúrgicas, 34 pacientes possuíam carcinoma papilífero e os três restantes apresentavam carcinoma folicular (Figura 4).

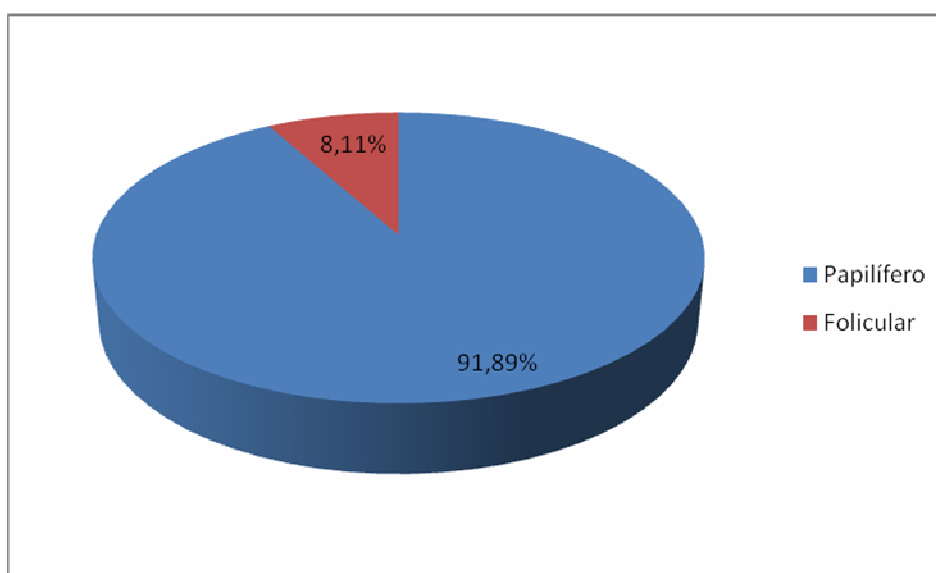


Figura 4 – Pacientes quanto ao subtipo histológico de CBDT.

Quanto aos linfonodos dissecados do compartimento central, a média por paciente e as suas demais características estão na Tabela 3.

Tabela 3 – Pacientes quanto ao número de linfonodos dissecados no esvaziamento cervical de compartimento central.

Estatísticas	Linfonodos Dissecados
Observações	37
Média	4,18
Desvio-padrão	3,49
Mediana	3
Mínimo	0
Máximo	12

Oito pacientes tiveram metástases confirmadas pelo exame histopatológico. Os demais 29 pacientes, não apresentaram metástase linfonodal para compartimento central (Figura 5).

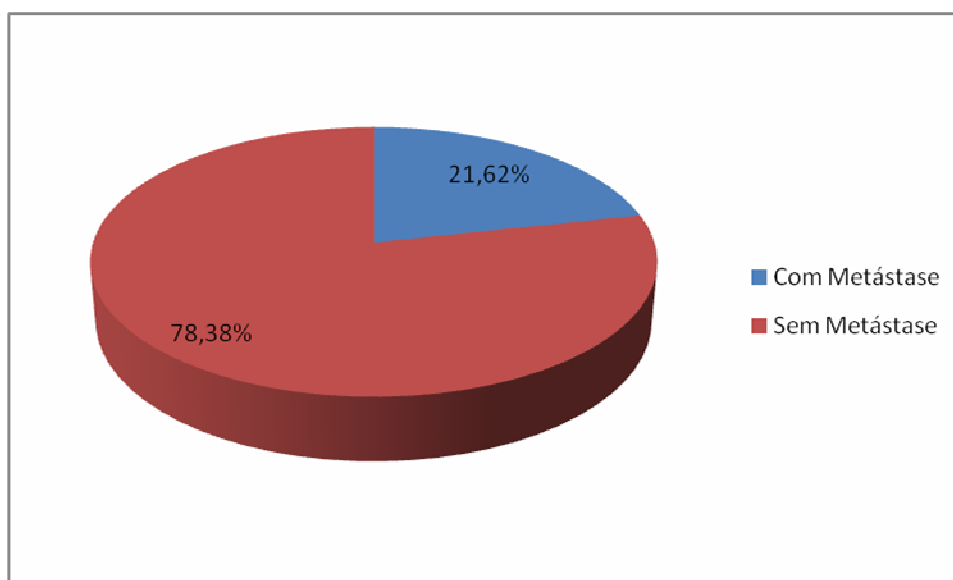


Figura 5 – Pacientes quanto à presença de metástase confirmada ao estudo histopatológico.

4.2 Análise das Metástases para Compartimento Central:

Todos os pacientes que apresentaram metástases são mulheres (100%). Devido à baixa amostragem, nem todas as frequências esperadas foram superiores a cinco. Por esse motivo, não foi possível utilizar o teste do Qui-Quadrado para se verificar a significância estatística dessa relação, sendo então usado em seu lugar o Teste Exato de Fisher (Tabela 4). Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa.

Tabela 4 – Associação entre sexo do paciente e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.

Sexo	Metástase		Total
	Sim	Não	
Feminino	8	23	31
Masculino	0	6	6
Total	8	29	37

*p = 0,825

A idade dos pacientes em relação à presença ou não de metástases está mais bem caracterizada na Tabela 5. Metade dos pacientes com metástase apresentou uma idade igual ou superior a 45 anos, enquanto a outra metade, menos de 45 anos. Para correlacionar essas variáveis mais uma vez foi feito uso do Teste Exato de Fisher pelos mesmos motivos já citados anteriormente (Tabela 6). Não foi achada relação estatisticamente significativa.

Tabela 5 – Relação entre a idade e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.

Estatísticas da Idade (anos)	Com Metástase	Sem Metástase
Observações	8	29
Média	48,12	49,93
Desvio-padrão	12,28	12,52
Mediana	49,5	51
Mínima	24	21
Máxima	62	72

Tabela 6 – Associação entre faixa etária e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.

Faixa Etária	Metástase		Total
	Sim	Não	
Acima dos 45 anos	4	19	23
Abaixo dos 45 anos	4	10	14
Total	8	29	37

*p = 0,127

Sete pacientes dos que tinham metástases linfonodais (87,5%) apresentavam carcinoma papilífero, enquanto apenas um (12,5%), carcinoma folicular. Houve um índice de metastatização de 20,58% nos carcinomas papilíferos, e 33,33% nos carcinomas foliculares (Figura 6). Novamente não foi possível utilizar o teste do Qui-Quadrado, sendo utilizado o

Teste Exato de Fisher para correlacionar o subtipo de CBDT com o número de pacientes com metástase (Tabela 7). Não foi achada significância estatística nessa relação.

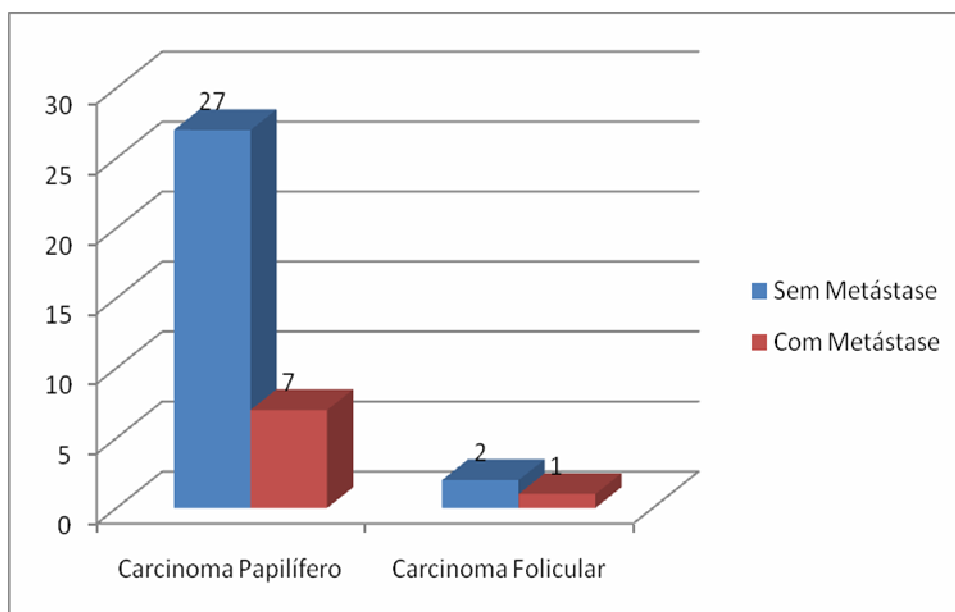


Figura 6 – Relação entre subtipo histológico e presença de metástase em compartimento central.

Tabela 7 – Associação entre subtipo histológico e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.

Subtipo Histológico	Metástase		Total
	Sim	Não	
Papilífero	7	27	34
Folicular	1	2	3
Total	8	29	37

*p = 0,529

Dos pacientes com metástase nesse nível, houve uma média maior de linfonodos dissecados por paciente (Tabela 8). Para avaliar a associação entre a presença de metástases para compartimento central e o número de linfonodos dissecados foi necessário utilizar o Teste U de Mann-Whitney, já que não houve distribuição Normal dos dados da variável Linfonodos Dissecados em nenhuma das categorias da variável Metástase. Devido a isso, não foi possível utilizar o teste T de Student. Conforme a Tabela 9 verifica-se uma relação estatisticamente significativa entre essas duas variáveis (p=0,026).

Tabela 8 – Relação entre o número de linfonodos dissecados e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.

Estatísticas	Com Metástase	Sem Metástase
Observações	8	29
Média	6	3,68
Desvio-padrão	3,66	3,33
Mediana	4,5	3
Mínimo	3	0
Máximo	12	12

Tabela 9 – Teste U de Mann-Whitney para a associação entre o número de Linfonodos Dissecados e a presença de metástase linfonodal para compartimento central.

Estatísticas	Grupo Com Metástase	Grupo Sem Metástase
Casos Válidos	8	29
Soma dos Postos	204	499
Medida Estatística: U		64
Escore Z		-1,933
p-valor		0,026

4.3 Análise da USG pré-operatória:

Pelo exame de USG pré-operatória foram detectados linfonodos suspeitos de metástase para compartimento central em 19 dos 37 pacientes (Figura 7).

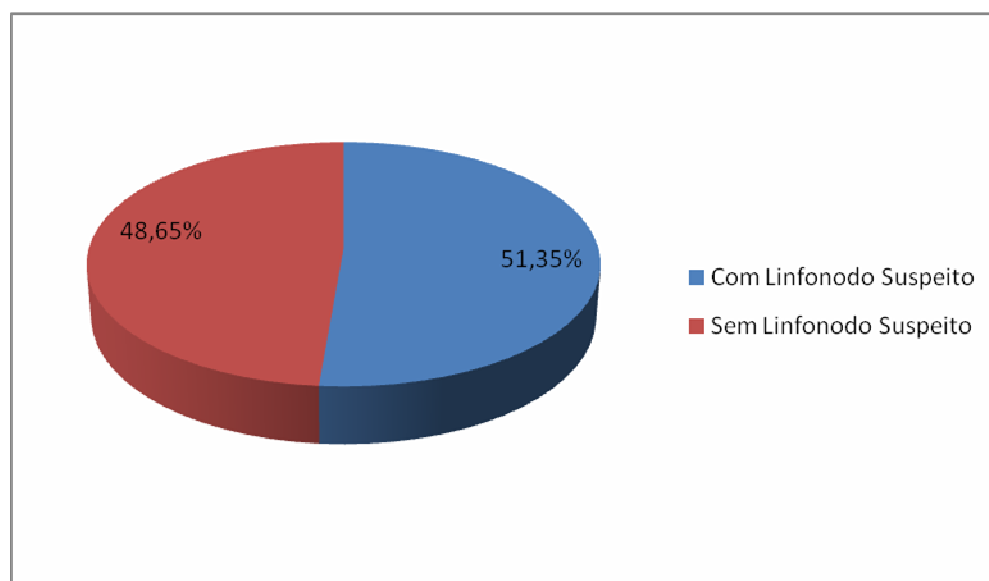


Figura 7 – Pacientes quanto à presença de linfonodos suspeitos ao exame de USG pré-operatória.

Analisando essa informação em conjunto com o exame histopatológico, verificou-se que dos pacientes com suspeita de metástase linfonodal à USG, em cinco oportunidades (26,31%) houve confirmação de metástase. Por 14 vezes (73,69%), no entanto, isso não ocorreu. Por outro lado, das 18 oportunidades em que não foram detectados linfonodos suspeitos, havia metástase em três pacientes (16,66%), sendo que nos demais (83,33%), não houve, de fato, presença de metástase (Tabela 10). Esses números permitem o cálculo dos testes de validação diagnóstica, apresentados na Tabela 11.

Tabela 10 – Relação entre a presença de linfonodos suspeitos à USG e a presença de metástase linfonodal para compartimento central confirmada ao exame histopatológico.

Linfonodo Suspeito pela USG	Metástases		Total
	Sim	Não	
Sim	5	14	19
Não	3	15	18
Total	8	29	37

Tabela 11 – Testes de validação diagnóstica para o exame de USG pré-operatória em pacientes com CBDT.

Testes de Validação Diagnóstica (%)	
Sensibilidade	62,50
Especificidade	51,72
Valor Preditivo Positivo	26,31
Valor Preditivo Negativo	83,33
Acurácia	54,05

5 DISCUSSÃO

O presente estudo está em sintonia com a tendência recente na literatura de avaliar a importância das metástases linfonodais para compartimento central no contexto dos CBDT. Mais do que isso, objetiva averiguar a confiabilidade do exame de USG pré-operatória em detectá-las, algo ainda pouco explorado na literatura.

A amostra, muito provavelmente devido aos extensos pré-requisitos que permitiam a entrada de um determinado paciente na pesquisa, ficou aquém do esperado. Apesar disso, a idade média dos pacientes envolvidos, gênero e subtipo histológico, foram razoavelmente representativos em relação à população que possui CBDT.

Nesse estudo, houve grande predominância do sexo feminino nos pacientes estudados. A literatura costuma referir um índice de acometimento de quatro vezes mais nas mulheres que nos homens nesse tipo de câncer.¹⁹ Outros falam em três vezes,⁹ ou de duas a quatro vezes mais.⁶ Esse dado faz com que o valor da atual pesquisa esteja próximo do limite esperado.

Quanto à idade dos pacientes com CBDT, há estudos que indicam que a de maior incidência nesse tipo de câncer esteja entre 45 e 50 anos.^{6,19} Outros estudos falam que o pico de incidência do carcinoma papilífero estaria entre a terceira e quarta décadas, enquanto que o folicular estaria na quinta década de vida.⁹ Além disso, os homens geralmente têm uma idade mais avançada ao diagnóstico.⁶ Mais uma vez, o valor encontrado nessa pesquisa encontra-se muito próximo do valor pregado pelos demais estudos.

O subtipo mais comum encontrado, como já esperado, foi o carcinoma papilífero. Segundo o *National Cancer Data Base* referente o período de 1985-1995, que estudou o câncer de tireóide nos Estados Unidos, esse tipo de tumor equivaleria a 79% do total dos tumores da tireóide, e o carcinoma folicular em torno de 13%.²⁰ Outros estudos falam de uma prevalência de carcinoma papilífero de 60 a 80% e da variante folicular de 15 a 25%, sempre com a ressalva que a prevalência desse último estaria relacionada à deficiência de iodo daquela determinada população.⁶ Isso também coloca os valores encontrados nessa pesquisa próximos dos dados oriundos dos grandes estudos.

A busca por fatores prognósticos nos CBDT tem sido uma constante nos estudos acerca desse tema. Identificar pacientes que tem uma maior chance de progredir mal dessa doença é fundamental para que se possa proporcionar o melhor tratamento possível. Acredita-se que 80% dos pacientes com CBDT submetidos a cirurgias mais conservadoras do que a

tireoidectomia total tenham um ótimo prognóstico. Pelo contrário, 5% deles morrerão dessa doença independente da agressividade do tratamento. Apenas 15 % se beneficiarão com uma cirurgia mais agressiva.²¹ È justamente nesse grupo que a identificação de fatores de pior prognóstico e a mudança na conduta terapêutica poderia significar uma maior sobrevida para o paciente.

Nos últimos 20 anos, vários sistemas de estadiamento foram criados, com muitas similaridades entre si. Todos estes sistemas estão validados na predição de mortalidade relacionada à doença em longo prazo. Assim, aceita-se a utilização de qualquer um destes, não havendo uma clara superioridade de algum e ocorrendo, diferenças populacionais, inclusive.²²

Mesmo apresentando limitações, o sistema de classificação da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) / TNM é conhecido universalmente para todos os tumores e considera muitos dos fatores prognósticos no CBDT. Defende-se que esta classificação seja a padronizada nas publicações sobre CBDT.²²

O sistema TNM, o mais famoso e utilizado sistema de estadiamento do câncer no mundo, teve sua primeira versão publicada em 1968, para 23 diferentes regiões do corpo.²³ Esse sistema sofreu inúmeras revisões ao longo do tempo. Baseia-se em três componentes principais: extensão do tumor primário; presença ou não de metástases linfonodais regionais; presença ou ausência de metástases a distância. A grande particularidade dos CBDT é a presença do fator 'idade' como fator prognóstico. É o único câncer do corpo humano em que o fator idade está incluído no seu estadiamento. Os pacientes estariam divididos entre aqueles com menos – melhor prognóstico – e com mais de 45 anos – pior prognóstico.

Em geral, esses sistemas incluem como principais fatores prognósticos, além da idade, a presença de metástases à distância e a extensão extra-tireoidiana do tumor e o tamanho do tumor primário.⁷ Nesse estudo, os últimos três fatores não foram avaliados.

Apesar desses fatores já quase consagrados, há muitos outros possíveis fatores prognósticos, sendo que, a metástase linfonodal regional talvez seja o de maior polêmica.

O sistema TNM, tendo como última edição para o câncer de tireóide publicada em 2002,²⁴ classifica os pacientes com mais de 45 anos, com metástase linfonodal, como pacientes de pior prognóstico. No entanto, há muitos estudos que corroboram com a idéia que as metástases linfonodais nos CBDT não influenciam a sobrevida livre da doença de maneira significativa, como o de Mazzaferri *et al.*²⁵⁻²⁷ que notaram um aumento no risco de recorrência, mas não na mortalidade, em pacientes com metástase linfonodal. Simpson *et al.*²⁸, numa análise retrospectiva de 1578 pacientes com CBDT em um período de 24 anos,

demonstraram importância prognóstica da metástase linfonodal apenas nos pacientes com carcinoma folicular. Esse dado foi enfatizado por Witte *et al.*²⁹ que revelaram um aumento tanto na recorrência como uma maior mortalidade em pacientes com metástase linfonodal com carcinoma folicular da tireóide. Além disso, um estudo de Leboulleux *et al.*³⁰ chama a atenção para o risco de persistência da doença – quando a recorrência ocorre em menos de seis meses do procedimento cirúrgico –, que seria muito maior que o risco de sua recorrência, propriamente dita. Segundo esse estudo, o número de linfonodos metastáticos seria um dos principais fatores para o aumento do risco de persistência da doença. No entanto, mais uma vez, não houve correlação com a taxa de mortalidade desses pacientes.

Por outro lado, há alguns estudos que colocam em dúvida a questão de que as metástases linfonodais nos CDBT só aumentariam o risco de recorrência, e não da mortalidade. Mazzaferri *et al.*,³¹ em um segundo estudo, mostraram um significativo aumento de recorrência do CDBT em 30 anos e na taxa de mortalidade em se tratando de metástases cervicais bilaterais ou mediastinais, independente da histologia do tumor. Loh *et al.*,³² dez anos após a implantação do sistema TNM de estadiamento dos CDBT, procuraram avaliar a capacidade de predição de sobrevida livre da doença dessa classificação. Isso foi feito a partir de uma revisão de um período de 25 anos de 736 pacientes com CDBT do *University of California Medical Center*. Com respeito à questão dos linfonodos cervicais, foi encontrado um risco de quatro vezes mais chances de recorrência e de 2,5 vezes mais chances de morte pelo CDBT nas metástases linfonodais regionais. Scheumann *et al.*,³³ numa análise retrospectiva de 342 pacientes com carcinoma papilífero, no período de 1972 a 1992, constataram que a metástase linfonodal era um fator independente e altamente significativo para o prognóstico tanto de pacientes abaixo e acima de 45 anos. Por fim, mais recentemente, um estudo sueco de Lundgren *et al.*³⁴ com uma amostra de 5123 pacientes, a fim de avaliar a acurácia preditiva do sistema de estadiamento TNM, demonstrou um aumento da taxa de mortalidade nos CDBT com metástase linfonodal.

Quanto ao compartimento central, há o conhecimento através de vários estudos que indicam que esse seja o principal e mais precoce local de ocorrência das metástases linfonodais do CDBT.^{15,35-38} Apesar de que há estudos que mostram a possibilidade de metástases para compartimento lateral sem acometimento do compartimento central – ‘*skip metastasis*’ –, essas são de ocorrência incomum.¹³

Alguns estudos avaliaram, especificamente, o valor prognóstico das metástases para compartimento central. Y.Ito *et al.*,¹⁵ em uma amostra de 759 pacientes com carcinoma papilífero em um lobo da tireóide, demonstraram que essas metástases, através de uma análise

multivariada, mostraram-se um fator independente de pior sobrevida livre de doença em carcinomas papilíferos maiores que 1 cm . Shindo *et al.*³⁸ numa análise retrospectiva de 100 pacientes com carcinoma papilífero, constataram que esse é um fator que quando associado a pacientes acima de 45 anos apresenta uma maior recorrência da doença, que por sua vez, estaria relacionada a uma maior risco de paralisia de cordas vocais.

A despeito da polêmica envolvendo a sobrevida dos pacientes em relação às metástases linfonodais, é preciso considerar que existe uma importante queda na qualidade de vida e uma verdadeira angústia nos pacientes que necessitam ser repetidamente operados pela recorrência do CBDT. Além disso, há também a questão dos custos, que aumentam significativamente nessa situação.³⁹

Uma vez que reconheçamos a importância das metástases linfonodais para compartimento central, sabe-se que a identificação dessas estruturas faz com que a conduta terapêutica possa ser mais bem planejada, possibilitando uma cirurgia com a extensão adequada, evitando ao mesmo tempo a recorrência da doença – e quiçá uma maior mortalidade desses pacientes – e os danos teciduais oriundos de uma cirurgia desnecessariamente agressiva.⁴⁰

Dessa forma, tentou-se verificar, primeiramente, se algum dos fatores clínico-patológicos estudados estaria relacionado à presença de metástase linfonodal para compartimento central em pacientes com CBDT.

Quanto à idade, fator prognóstico já bem conhecido,⁴¹ essa pesquisa não demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre os pacientes abaixo ou acima de 45 anos e a presença de metástase para aquele nível cervical. Vários outros estudos também não demonstraram essa correlação.⁴²⁻⁴⁴ No estudo de Bonnet *et al.*⁴⁵ foram avaliados retrospectivamente 115 pacientes, sendo detectada uma relação estatisticamente significativa numa análise multivariada entre os pacientes abaixo de 50 anos e a presença de metástases linfonodais. A idade média foi de 48,5 anos, com o mínimo de 18 anos e o máximo de 73. Não houve, porém, diferenciação entre os compartimentos cervicais.

Outro fator questionado em muitos estudos, mas que até então tem se mostrado um fraco fator prognóstico é o sexo do paciente. Nesse trabalho, todos os pacientes com metástase em compartimento central eram mulheres, mas não houve uma relação estatisticamente significativa entre esses fatores. Na maioria dos estudos, também não foi achada essa correlação.^{42-43, 45} Do contrário, no estudo de Koo *et al.*⁴⁴ houve um índice significativamente maior de metástase em compartimento central em pacientes do sexo masculino, o que não se repetiu numa análise multivariada.

O índice de metastatização global para compartimento central do presente estudo pode ser comparado ao do carcinoma papilífero, devido à grande predominância desse subtipo histológico em nossa amostra. Sabe-se que esse fator influencia na probabilidade de metastatização para linfonodos cervicais, apesar de que, nesse estudo, não houve correlação estatística entre a metástase para compartimento central e o subtipo histológico. O fato foi que o índice de metastatização encontrado para os carcinomas papilíferos foi inferior ao dos carcinomas foliculares. Entretanto, os carcinomas papilíferos têm, reconhecidamente, uma maior probabilidade de metástases linfonodais que o carcinoma folicular.⁴⁶ No primeiro subtipo, dependendo do tipo de cirurgia e avaliação histopatológica, pode ter um índice de 15 a 83% de metastatização para os linfonodos regionais.⁴⁷ Usando as técnicas padrões de anatomia patológica o mais comum é encontrar um índice de metastatização entre 20 e 50% nesse subtipo.⁸ Já os carcinomas foliculares não se apresentam comumente com metástases linfonodais. No estudo de Witte *et al.*²⁹ sobre os carcinomas foliculares, verificou-se um índice de metastatização linfonodal de 16,12%. No presente estudo, a baixa amostragem no subtipo folicular – apenas três pacientes – provocou essa inesperada maior taxa de metastatização.

Quanto ao número de linfonodos dissecados por paciente, esse estudo constatou diferenças significativas entre os pacientes, ocorrendo, até mesmo, a não obtenção de linfonodos após a dissecação de compartimento central – esvaziamento apenas com tecido fibroadiposo. Os poucos estudos que avaliaram esse fator tiveram uma média de linfonodos dissecados superior à da nossa amostra. Como exemplos, no estudo de Koo *et al.*⁴⁴ a média foi de 6,23 linfonodos dissecados, enquanto que no estudo de Alvarado *et al.*⁴⁸ a média para o grupo com dissecação de compartimento central no mesmo tempo das tireoidectomia total, foi de 9,2 linfonodos por paciente. No entanto, não foi encontrado nenhum estudo que tenha comparado esse fator com a presença ou não de metástase confirmada ao exame histopatológico. De todos os fatores clinico-patológicos estudados, esse foi o único que se correlacionou de maneira estatisticamente significativa com a presença de metástases em compartimento central. O mais provável é que essa relação tenha acontecido devido a uma dissecação linfonodal mais extensa em pacientes com metástase suspeita pela USG ou pelo exame intra-operatório. Tal fato talvez não ocorresse se houvesse uma padronização da técnica de dissecação do compartimento central.

Uma vez avaliadas essas características, e levando-se em consideração a importância da detecção da metástase linfonodal para compartimento central, é fundamental comentar a aplicabilidade do exame de USG nesse contexto.

A USG foi aplicada pela primeira vez para avaliação do pescoço há mais de 30anos. No início era usada para diferenciar nódulos císticos e sólidos da tireóide. Com o avanço da tecnologia, tornou-se um importante meio para avaliar as diversas características dos nódulos de tireóide. Mais recentemente, sua função foi expandida para avaliar os linfonodos cervicais para procura de metástases regionais.⁴⁹

O exame de USG é, hoje, recomendado no período pré-operatório em todos os pacientes que serão submetidos a uma tireoidectomia total por achados de malignidade na citologia,⁸ principalmente por ser, quando bem realizado, o exame mais sensível na detecção precoce das metástases linfonodais cervicais.¹

Já foi demonstrada a utilidade do exame de USG pré-operatória em pacientes com microcarcinoma papilífero em avaliar metástases no compartimento lateral. Ito *et al.*⁵⁰ mostraram que em 40% dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical radical modificado tinham metástase de cadeia lateral confirmadas ao exame histopatológico. E que desse total, apenas 39% foram detectados á ultrassonografia. Os mesmos pesquisadores indicaram um maior índice de recorrência da doença nos pacientes com linfonodos suspeitos já à ultrassonografia. Diferentemente, as metástases não detectáveis ao exame de imagem não mostraram mesmo valor prognóstico.⁵¹ Posteriormente, foi sugerido por esse grupo de pesquisadores que a detecção de metástases em cadeia lateral pela ultrassonografia não só indicaria uma maior recorrência, mas também uma menor sobrevida livre da doença.⁵² Além disso, Ito *et al.*⁵³ também avaliaram os testes de avaliação diagnóstica da ultrassonografia na detecção de metástases linfonodais em compartimento lateral. Foi achada uma sensibilidade de 27,2%, uma especificidade de 96,5%, e um valor preditivo positivo de 93,3%.

Já quanto ao compartimento central, apesar da importância dessa região no contexto dos CDBT já ressaltada nesse trabalho, há escassez de dados na literatura ao seu respeito em relação ao exame de USG.

Desse modo, esse estudo objetivou primordialmente avaliar a confiabilidade desse exame de imagem na detecção de metástase linfonodal para compartimento central em pacientes com CDBT através dos testes de validação diagnóstica, usando-se de referência o exame histopatológico – exame diagnóstico padrão-ouro. Faz-se necessário a comparação com os resultados dos poucos estudos semelhantes existentes.

Shimamoto *et al.*⁵⁴ estudaram retrospectivamente 170 pacientes com carcinoma papilífero de tireóide que foram submetidos ao tratamento cirúrgico no período de 1991 a 1996. O objetivo era avaliar a capacidade da USG no estadiamento pré-operatório em comparação ao estadiamento histopatológico. Foram usadas como critérios para metástases

linfonodais as seguintes características à USG: (1) linfonodos com mais de oito milímetros de diâmetro; (2) linfonodos de formato oval ou arredondado; (3) ausência de hilo hiperecótico. Os resultados estão resumidos na Tabela 12. Os autores concluíram que os critérios utilizados não seriam aceitáveis para o carcinoma papilífero a partir dos resultados demonstrados. Muitos linfonodos metastáticos eram demasiadamente pequenos para serem detectados pela USG, problema esse provavelmente enfrentado no presente estudo, mas que não pôde ser comprovado. Além disso, não houve diferenciação entre linfonodos de compartimento central e lateral nesse estudo.

Kouvaraki *et al.*,⁴⁰ numa análise retrospectiva de pacientes submetidos à USG pré-operatória para câncer de tireóide, detectaram linfonodos suspeitos em 58 (27%) dos 212 pacientes avaliados. Dos 183 pacientes submetidos à análise histopatológica, houve detecção de metástase em 150 deles (82%). Apesar disso, somente 50 desses pacientes não se tratavam de recorrência da doença. A sensibilidade e especificidade da USG nesse estudo em relação apenas ao compartimento central encontram-se na Tabela 12. Os resultados diferem significativamente daqueles do atual estudo sendo que isso talvez possa ser explicado pelo grande número de pacientes já tireoidectomizados participantes desse estudo, sendo essa uma facilitação da análise de eventuais linfonodos remanescentes naquela região. Além disso, há muitos pacientes com carcinoma medular da tireóide nesse estudo, e, sendo esse um câncer de comportamento diferente dos CBDT, faz com que esse seja mais um obstáculo na comparabilidade com o presente estudo. Esse trabalho usa como critérios para considerar um linfonodo como suspeito basicamente o formato arredondado ou a perda do hilo gorduroso. Outras características também foram levadas em consideração, mas estavam condicionadas ao julgamento individual de cada ultrassonografista.

Em mais um estudo pertinente a essa discussão, Y.Ito *et al.*⁵⁵ envolveram uma análise retrospectiva de 600 pacientes, com o intuito de identificar o prognóstico de metástases linfonodais para compartimento central em pacientes com microcarcinoma papilífero de tireóide (com <1 cm, por definição). Duzentos e cinquenta e oito pacientes tiveram metástases confirmadas para compartimento central pelo exame histopatológico. No entanto, em apenas 30 deles houve detecção de linfonodos suspeitos pela USG. Os principais resultados encontram-se resumidos na Tabela 12. Talvez a principal razão da diferença entre esse e o presente estudo tenha sido a diferença nos critérios utilizados. Os critérios foram similares por aqueles propostos por Antonelli *et al.*⁵⁶ que incluem (1) diâmetro maior de 1 cm; (2) padrão heterogêneo ou de áreas hipocóicas e hiperecóicas alternadas; (3) aparência cística irregular; (4) presença de calcificação interna; (5) formato arredondado com aumento do diâmetro

ântero-posterior. Algumas outras diferenças poderiam ajudar a explicar a disparidade dos resultados. Em primeiro lugar, nesse estudo não há clareza se foram excluídos os pacientes com tratamento prévio. Além disso, houve tireoidectomia total, ou quase total em apenas 274 pacientes. Somado a isso, essa é uma pesquisa que só incluiu microcarcinomas papilíferos. Por fim, a diferença de amostragem também poderia estar contribuindo para isso.

Stulak *et al.*⁵⁷ estudaram um grupo de 770 pacientes submetidos à tireoidectomia por carcinoma papilífero. Desses, quinhentos e cinquenta e um estavam sendo operados pela primeira vez. A USG pré-operatória foi executada em 486 pacientes. A dissecação de compartimento central foi efetuada em 279 pacientes. Foram detectados linfonodos suspeitos não palpáveis no compartimento central em apenas 2,1% dos pacientes, enquanto que no compartimento lateral em 14,4% dos pacientes. Os resultados quanto à USG pré-operatória no grupo sem tratamento não foram calculados pela justificativa que a tireóide, quando ainda tópica, obscurece a visão desses linfonodos. Dessa maneira obteve-se uma sensibilidade de 83,5%, especificidade de 97,7%, valor preditivo positivo de 88,8% e acurácia de 95,2%, apenas para os linfonodos do compartimento lateral. No grupo dos 219 pacientes reoperados, os resultados reuniram os linfonodos de ambos os compartimentos, sendo eles melhor especificados na Tabela 12. Além disso, não houve menção quanto aos critérios para considerar um linfonodo como suspeito de metástase, ficando essa definição apenas ao encargo da interpretação do radiologista.

González *et al.*⁵⁸ num estudo prospectivo com 60 pacientes com carcinoma papilífero, também investigou a acurácia do exame de US para avaliar as metástases para compartimento central. Só foram incluídos pacientes com linfonodos não palpáveis. Os linfonodos eram considerados suspeitos de metástases quando apresentavam qualquer um dos critérios a seguir: (1) menor eixo maior que 10 milímetros; (2) menor eixo maior que 50% do maior eixo; (3) hiperecogenicidade com ou sem microcalcificações. Quando não havia suspeita de metástases, o compartimento central ainda era avaliado no intra-operatório na busca de metástases macroscópicas. De outro modo, as suspeitas eram confirmadas, ou não, através do exame de punção aspirativa por agulha fina. Os principais resultados estão na Tabela 12. No entanto, não foram consideradas as micrometástases, já que o objetivo desse estudo era avaliar somente as macrometástases. Também há a diferença de critérios ultrassonográficos, talvez sendo essa a grande diferença desse para o presente estudo, justificando em boa parte a disparidade dos resultados.

Ahn *et al.*⁵⁹ estudaram retrospectivamente 37 pacientes submetidos à tireoidectomia e dissecação cervical com o intuito de comparar o valor do uso da Tomografia Computadorizada

com o da Ultrassonografia em pacientes na fase pré-operatória de câncer da tireóide. Trinta e seis pacientes apresentaram carcinoma papilífero, e um, carcinoma medular. Apenas nove deles foram submetidos à dissecação de compartimento central. Os valores achados para a ultrassonografia em relação ao compartimento central encontram-se na tabela 12. Não houve clareza quanto aos critérios utilizados para considerar um linfonodo como suspeito de metástase. A acurácia de ambos os exames foi considerada alta, sendo a Tomografia Computadorizada mais sensível em todos os níveis cervicais. Além disso, a acurácia de ambos os exames foi maior para os níveis de compartimento lateral em relação ao compartimento central.

Sugitani *et al.*⁶⁰ avaliaram prospectivamente 361 pacientes com carcinoma papilífero. Apenas 36 pacientes foram submetidos à tireoidectomia total ou quase total. Do total, duzentos e trinta e um pacientes foram submetidos à dissecação de compartimento central apenas. Desse grupo encontraram-se os valores da tabela 12 em relação ao desempenho da USG pré-operatória. Os critérios utilizados para suspeita de metástase linfonodal foram os mesmos do estudo de Leboulleux *et al.*,⁶¹ que considera a aparência cística, pontos hiperecóticos, perda do hilo e vascularização periférica como critérios maiores para linfonodo metastático.

De acordo com os dados resumidos da Tabela 12, percebe-se a grande variabilidade de resultados entre esses estudos. A sensibilidade variou desde valores muito baixos – como 10,5% –, até valores extremamente elevados – como 92%. A sensibilidade do atual estudo foi de 62,5%, alcançando um valor intermediário. Já a especificidade invariavelmente apresentou valores muito elevados, contrastando com os 51,7% do presente estudo. O valor preditivo positivo, poucas vezes calculado, esteve muito acima do encontrado nesse trabalho. O valor preditivo negativo, calculado em apenas um dos estudos citados, também teve valor expressivamente elevado, mas dessa vez sem tanta discordância com os resultados dessa pesquisa. A acurácia encontrada foi semelhante à da maioria dos estudos, com exceção da encontrada por Stulak *et al.*⁵⁷

Embora a maioria dos estudos tenha sido planejada de maneira semelhante – a maioria deles estudos retrospectivos através de prontuários médicos – existe uma série de considerações que precisam ser feitas acerca de suas diferenças, que prejudicam sobremaneira a comparabilidade entre eles.

A relativa baixa sensibilidade encontrada no presente trabalho poderia ser explicada pelo fato que os exames falso-negativos poderiam representar, na verdade, pacientes com linfonodos diminutos ou com micrometástases – focos metastáticos somente encontrados pelo

Tabela 12 – Comparação dos resultados dos estudos semelhantes ao atual.

	Shimamoto <i>et al.</i>[*]	Kouvaraki <i>et al.</i>^{**}	Ito <i>et al.</i>[†]	Stulak <i>et al.</i>^{††}	González <i>et al.</i>[¶]	Ahn <i>et al.</i>[‡]	Sugitani <i>et al.</i>[€]	Estudo Atual
Ano	1998	2003	2006	2006	2007	2008	2008	2009
Local	Nagoya, Japão	Houston, EUA	Kobe, Japão	Rochester, EUA	Santiago, Chile	Seul, Coréia do Sul	Tóquio, Japão	Florianópolis, Brasil
Delineamento	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo
Amostra	170	212 (50)	600	770 (219)	60	37	361 (231)	37
Sensibilidade	36,70%	52%	10,50%	90,40%	92%	55%	29%	62,50%
Especificidade	89,30%	95%	99,10%	78,90%	98%	69%	91%	51,72%
Valor Preditivo Negativo	-	-	-	-	98%	44%	-	83,33%
Valor Preditivo Positivo	-	-	90%	93,90%	92%	77%	82%	26,31%
Acurácia	55,80%	-	-	87,90%	-	60%	-	54,05%

* Não houve diferenciação entre os compartimentos linfonodais;

** Valores referentes à amostra total de 212 pacientes. Apenas 50 já não estavam sendo reoperados da doença. Pacientes com carcinoma medular também participaram desses resultados.

† Somente microcarcinomas papilíferos. Não há clareza se os pacientes já foram previamente tratados, ou não, devido ao CBDT.

†† A dissecação cervical só foi realizada em 219 pacientes. Os valores só foram calculados para os pacientes já operados de CBDT. Além disso, não houve diferenciação entre os compartimentos. Não há, também, clareza dos critérios ultrassonográficos.

¶ Só foram avaliadas as macrometástases.

‡ Apenas nove pacientes foram submetidos à dissecação do compartimento central. Não houve clareza de critérios.

€ Duzentos e trinta e um pacientes foram submetidos à dissecação de compartimento central. Os critérios foram os mesmo de Leboulleux *et al.*⁶¹

exame histopatológico. Infelizmente, nesse estudo, não foi possível obter a informação referente ao tamanho dos linfonodos com metástase, impedindo a verificação dessa teoria.

Nem todos os estudos objetivaram especificamente a detecção de metástases em compartimento central, incluindo muitas vezes em sua análise os linfonodos de compartimento lateral. Outros, contudo, subdividiram o compartimento central em outros menores, para especificar ainda mais a localização da metástase. Ainda houve aqueles que fizessem a diferenciação entre os pacientes com e sem linfonodos palpáveis no pré-operatório, o que não ocorreu nesse trabalho.

O atual estudo também não exigiu dos pacientes o diagnóstico de CBDT pré-operatório, permitindo a inclusão daqueles com diagnóstico pela análise histopatológica da peça cirúrgica. Essa situação acarreta no aumento da parcela dos microcarcinomas na amostra em estudo. Isso traria certa semelhança com o estudo de Ito *et al.*,⁵⁵ que só incluiu esse tipo de tumor em sua análise.

A maioria dos outros estudos analisou particularmente o carcinoma papilífero, não incluindo casos de carcinoma folicular. Isso é compreensível já que é o subtipo papilífero que está mais associado à metástase linfonodal. Além disso, os poucos casos de carcinoma folicular do presente estudo não prejudica significativamente a análise dos dados e a comparabilidade com os demais estudos.

Também não foi analisada nesse estudo a presença de tireoidopatias concomitantes, como a presença de tireoidite, que poderia ser uma dificuldade a mais na detecção de metástases linfonodais. Entretanto, também não há essa comparação nos principais estudos citados.

Além disso, nunca é demais lembrar que a USG é um exame operador-dependente. Não há dúvidas que esse é um fator contribuinte para as diferenças observadas entre os estudos.

Por fim, é fundamental notar a diferença de critérios estabelecidos para a detecção de metástase linfonodal em cada um deles, o que também pode ter tido grande contribuição nessas diferenças. Devido à sua importância na análise do tema, merece aqui uma breve discussão.

De todos os critérios comumente utilizados, o que talvez cause maior discordância na literatura seja o que avalia o tamanho do linfonodo, que foi extensamente estudado, em especial, pelos trabalhos de Van Den Breckel.^{62,63}

Idealmente, o critério de tamanho do linfonodo deveria apresentar tanto alta sensibilidade como alta especificidade. Mas na prática todos os pontos de corte apresentam um prejuízo da sensibilidade ou da especificidade.

O formato do linfonodo, importante critério ultrassonográfico, foi bem estudado por Ying *et al.*⁶⁴ Esse mesmo grupo de pesquisadores também contribui na análise de outras importantes características, como ausência de hilo, necrose intranodal, calcificação e a vascularização periférica.⁶⁵

Todos esses critérios foram também avaliados por uma série de outros estudos, destacando-se publicações recentes como a de Leboulleux *et al.*⁶¹ e Park *et al.*⁶⁶

A despeito das controvérsias, duas revisões resumem bem as principais características ultrassonográficas de um linfonodo suspeito de metástase.

Chammas *et al.*⁶⁷ citam a presença de três ou mais linfonodos numa determinada região medindo 10 milímetros ou mais de eixo transversal como um achado suspeito. Lembra que o tamanho do linfonodo, quando usado isoladamente não distingue bem um linfonodo benigno de um maligno. O formato foi considerado um bom critério, sendo que 86% dos malignos apresentam a relação maior eixo/menor eixo (L/T) < 2, mostrando uma morfologia arredondada. Existe a ressalva que os linfonodos de cadeia submentoniana e submandibular podem ter essa morfologia de modo habitual. Presença de hilo estreito, ou a ausência do mesmo é encontrada em 50% dos linfonodos malignos, também devendo ser considerada. O alargamento do córtex associado ao hilo estreito é visto em 55% dos linfonodos benignos, e 90% dos linfonodos malignos. O alargamento excêntrico do córtex ocorre aproximadamente em 56% dos linfonodos malignos e praticamente não é observado nos linfonodos benignos. É comum a presença de ecotextura heterogênea nos linfonodos malignos. A presença de necrose em um linfonodo é um forte preditor de malignidade. Os carcinomas papilíferos podem apresentar metástases com necrose cística. As microcalcificações são sinais de alerta ao radiologista. Podem sugerir metástase incluindo dos CBDT. Limites mal definidos podem significar disseminação extracapsular do tumor, mas para isso sendo necessária a avaliação dos segmentos vasculares regionais dos planos musculares e órgãos vizinhos. Os critérios referentes ao modo Doppler não serão aqui discutidos. Conclui que os critérios mais importantes ao modo-B são a morfologia, a ecotextura/ecogenicidade, presença de calcificações, áreas de necrose e contornos. O critério da dimensão não seria relevante para os linfonodos cervicais.

A segunda revisão foi promovida por Langer e Mandel.⁶⁸ A primeira característica abordada foi o tamanho linfonodal, que seria considerado anormal quando o menor eixo

excede 0,5 centímetros no caso do compartimento central. No entanto, ressalta-se que esse critério isoladamente jamais poderia ser utilizado como preditor de metástase. O segundo critério seria o aumento da relação menor eixo/menor eixo para um valor maior que 0,5. Apesar disso, ainda haveria uma taxa de 10 a 15% de falsos positivos, além de uma taxa de 20% de falsos negativos, usando-se esse critério isoladamente. A ausência de um hilo ecogênico seria outra característica, que já poderia indicar uma suposta infiltração tumoral, obstruindo o seio central do linfonodo. Esse fator teria um fator preditivo positivo de 92% para metástase por câncer de tireóide. A hiperecogenicidade, calcificações e transformações císticas seriam características de alta preditividade para metástase por câncer de tireóide. As calcificações são tipicamente finas ou puntiformes, estando raramente presentes em situações que não a metástase por câncer de tireóide. Talvez a sua característica mais específica seja a degeneração cística desses linfonodos.

Ressalta-se, então, que apesar de que ainda exista concordância entre as principais características ultrassonográficas da metástase linfonodal, ainda há pontos que suscitam polêmica. Isso ocasiona certa variabilidade de critérios entre os diversos estudos, o que, sem dúvida, acarreta em mais uma dificuldade para a comparabilidade dos mesmos.

Pelos critérios utilizados pela atual pesquisa, infere-se que foram centrados para evitar resultados falsos negativos devido ao alto valor preditivo negativo encontrado. Na prática esse resultado é de importância significativa para o cirurgião, para que esse tenha segurança na ausência dessas metástases, possibilitando uma conduta terapêutica mais conservadora quando possível. No entanto, pelos demais valores encontrados, é provável que essa ainda não seja a composição ideal de critérios.

Diante da grande possibilidade da existência de metástase linfonodal para compartimento central já no diagnóstico de CBDT, da incerteza quanto à capacidade da ultrassonografia em predizê-las e da provável, apesar de que ainda não bem definida, importância prognóstica das metástases para aquela região, a questão do esvaziamento profilático do compartimento central (EPCC) nas cirurgias de CBDT, deve ser considerada. Esta se tornou uma questão muito discutida entre os especialistas da área nos últimos anos.

A extensão do tratamento cirúrgico no carcinoma papilífero, especialmente quando não há metástases linfonodal grosseira ao exame pré ou intra-operatório, permanece controversa devido à falta de evidência acerca dos reais benefícios do EPCC e o aumento da taxa de complicações associadas ao procedimento.^{69,70} Enquanto parece não haver dúvidas que os linfonodos macroscopicamente envolvidos devem ser ressecados junto com a glândula tireóide,^{69,71} não há consenso entre os cirurgiões sobre o papel do EPCC nesses pacientes. Há

que se pesar a morbidade do esvaziamento profilático com a morbidade da possível recorrência da doença e as suas conseqüentes intervenções.

Pereira *et al.*,³⁶ num estudo de 43 pacientes com carcinoma papilífero, avaliaram a morbidade e a taxa de recorrência nesses pacientes após realização de EPCC bilateral. Verificou que tal procedimento diminui a taxa de recorrência da doença em cinco anos e uma pequena taxa, considerada não significativa, de hipoparatiroidismo.

Shindo *et al.*³⁸ aconselham a exploração ou EPCC durante a tireoidectomia para um melhor estadiamento e tratamento para os pacientes acima de 45 anos. Esvaziamento de rotina nessa faixa etária poderia controlar melhor a recorrência do tumor e possivelmente reduzir a morbidade a longo prazo.

Sywak *et al.*,⁷² num estudo de análise retrospectiva de 447 pacientes com carcinoma papilífero maior de um centímetro, dividiram os pacientes em dois grupos, um com EPCC, e o outro grupo, sem esvaziamento. Foi verificado que no carcinoma papilífero a adição do EPCC resultaria em menores níveis pós-ablativos de tireoglobulina – importante marcador sorológico pós-operatório de recidiva da doença – e maiores taxas de níveis mínimos de tireoglobulina quando comparados com a tireoidectomia total apenas. Em longo prazo, não houve diferença de complicações entre os grupos.

Há estudos, porém, que desacreditam no valor do EPCC. Bhattacharyya⁷³ avaliou 2097 pacientes divididos em dois grupos, aqueles submetidos a esvaziamento cervical tradicional e outro com dissecação apenas dos linfonodos metastáticos, sem a presença de linfonodos normais na peça cirúrgica. A partir disso constatou que não houve diferença significativa na sobrevida entre os dois grupos. Conclui que um esvaziamento cervical formal pode não ser necessário para o aumento da sobrevida.

Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulo de Tireóide e Carcinoma Diferenciado da Tireóide,⁷⁴ o EPCC pode ser dispensado nos pacientes com proposta de radio-iodoterapia pós-tireoidectomia na ausência de linfonodos suspeitos detectados à USG cervical pré-operatória ou durante a cirurgia. Isso porque a radio-iodoterapia é recomendada à maioria dos pacientes com CBDT, com exceção daqueles de muito baixo risco, em que a dissecação profilática não melhoraria o prognóstico.

Por outro lado, a opinião de Stulak *et al.*⁵⁷ é de que a teoria de que a radio-iodoterapia poderia solucionar os linfonodos comprometidos não seria sustentável. Segundo esses autores, cerca de 70% de seus pacientes reoperados com metástase linfonodal confirmada patologicamente, foram submetidos à radio-iodoterapia. Ao final, reafirma a idéia de que o

EPCC no paciente operado pela primeira vez por CBDT pode ser efetuada com mínima morbidade e com grande prevenção da recorrência da doença.

No que se refere ao microcarcinoma papilífero, ou seja, tumor primário menor que um centímetro, segundo Grodski e Delbridge,⁷⁵ comparando pacientes sem metástases linfonodais com EPCC e outros sem esse procedimento, não constataram diferença na taxa de recorrência da doença. A partir disso, esse grupo sugeriu que micrometástases para compartimento central ou seriam muito incomuns ou de significância clínica mínima, colocando em dúvida a validade do EPCC nos pacientes com microcarcinoma papilífero. Wada *et al.*⁷⁶ num estudo de 259 pacientes com microcarcinoma papilífero, não acharam diferença estatisticamente significativa em relação da recorrência da doença entre o grupo de pacientes com e sem o EPCC. Em outro estudo que avaliou as metástases do microcarcinoma, Roh *et al.*⁴³ concluíram que pela falta de fatores preditivos de metástases para compartimento central, o EPCC deve ser considerado, mas sempre ponderando os potenciais efeitos mórbidos do esvaziamento, como o hipoparatiroidismo transitório. No entanto, não há dados que digam que o EPCC deva ser realizado nos microcarcinomas.

No mais recente estudo sobre o tema, Koo *et al.*⁴⁴ estudaram de modo prospectivo 111 pacientes submetidos à tireoidectomia total e EPCC por carcinoma papilífero diagnosticado pré-operatoriamente. Desenvolveram hipocalcemia no pós-operatório 49,5% desses pacientes, sendo que 2,7% necessitaram de cálcio suplementar após seis meses da cirurgia. Dois pacientes tiveram o Nervo Laríngeo-Recorrente (NLR) ressecado intencionalmente devido à invasão tumoral. Outros seis tiveram paralisia temporária do NLR. Por essa morbidade apresentada, ressalta a importância na tentativa de detecção daqueles pacientes com maior probabilidade de metástase naquela região, para evitar um procedimento desnecessário. Os pacientes foram acompanhados por até 38 meses, não havendo recorrência da doença nesse período. Lembra que em pacientes acima de 45 anos, a capacidade de captação do iodo pode estar diminuída, resultando numa menor efetividade da terapia iodo-ablativa. Conclui que o EPCC pode ser efetivo no manejo de pacientes com carcinoma papilífero unilateral, especialmente naqueles com tumor maior que um centímetro, pela alta probabilidade de ocorrência de metástase em compartimento central.

Diante de tantos estudos divergentes, fazia-se fundamental uma revisão sobre o assunto. Essa tarefa coube a White *et al.*⁷⁷ que analisaram os principais estudos relacionados a esse tema. Sobre a possibilidade do EPCC diminuir a mortalidade dos pacientes com CBDT sugere-se um benefício em relação à sobrevida. Além disso, o EPCC reduziria significativamente os níveis de tireoglobulina no pós-operatório, e aumentaria o índice de

níveis mínimos de tireoglobulina. Ainda nessa revisão, foi questionado se haveria um aumento no risco de hipoparatiroidismo ou lesão do NLR permanentes com o EPCC. Não há conclusão definitiva, mas indica-se uma boa possibilidade de haver uma maior taxa de hipoparatiroidismo e lesão do NLR permanentes maior do que quando realizada apenas a tireoidectomia. Por último, viu-se que havia também uma maior chance de lesão dessas estruturas com ou sem EPCC em uma cirurgia para carcinoma papilífero recorrente. Esse dado apóia a idéia de uma cirurgia mais agressiva para evitar uma eventual segunda cirurgia para o problema.

A partir dessas informações, começa-se a perceber o porquê da dificuldade de gerar recomendações com alto grau de evidência acerca do tratamento do CBDT, mais especificamente do EPCC. A maioria dos estudos presentes na literatura é do tipo coorte retrospectivo ou série de casos, ou seja, com fraco nível de evidência científica. Meta-análises são praticamente impossíveis de serem realizadas devido à heterogeneidade da literatura disponível. Além disso, diferentes termos utilizados para as disseções cervicais fazem da comparação entre os estudos uma tarefa laboriosa.⁷⁷ Esses são apenas alguns motivos que impedem de que haja uma linha de conduta homogênea entre os cirurgiões acerca desse assunto.

Por fim, para que se possam obter conclusões definitivas acerca de assuntos tão debatidos como a confiabilidade da USG em predizer metástases linfonodais para compartimento central ou o benefício do EPCC em pacientes com CBDT, são necessários estudos com maior amostragem e melhor metodologia, ou seja, com maior nível de evidência científica.

6 CONCLUSÕES

1. A ultrassonografia pré-operatória nos pacientes com CBDT tem maior confiabilidade na detecção de metástases linfonodais em compartimento central quando diante de um resultado negativo, devido ao alto valor preditivo negativo encontrado.
2. A única característica clínico-patológica do grupo de estudo com uma correlação estatisticamente significativa com as metástases para compartimento central foi o número de linfonodos dissecados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camargo RYA, Tomimori EK. Uso da Ultra-sonografia no diagnóstico e seguimento do Carcinoma Bem Diferenciado da Tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* São Paulo. 2007;51(5):783-92.
2. Serpell WJ, Yeung MJ. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist.* 2008 Feb;13(2):105-12.
3. Coeli MC, Brito AS, Barbosa FS. Incidência e mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Rio de Janeiro 2005 Ago;49(4):503-09.
4. Rodrigues FJC, Castro JJ de, Oliveira MJ; Grupo de Estudo da Tireóide. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Protocolo de Tratamento e Seguimento dos Carcinomas Diferenciados da Tireóide de Origem Folicular. Lisboa, Acta Méd. Portugal. 2005;18:3-18.
5. Monaco F. Classification of Thyroid Diseases: Suggestions for a Revision. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 88(4):1428-32.
6. Golbert L, Wajner SM, Rocha AP. Carcinoma diferenciado de tireóide: avaliação inicial e acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Porto Alegre. 2005 Out;49(5):701-10.
7. Shaha AR. TNM Classification of Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* New York. 2007 May;31(5):879-87.
8. Cooper, DS, Doherty GM, Haugen BR. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2006 Feb;16(2):109-42.
9. Blankenship DR, Chin E, Terris DJ. Contemporary Management of Thyroid Cancer. *Am J Otolaryngol Head & Neck Med Surg.* 2005 Jul-Aug;26(4):249-60.
10. Grodski S, Cornford L, Sywak M. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg.* Melbourne. 2007 Apr;77(4):203-8.
11. Robbins KT, Clayman G, Levine PA. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Gainesville. 2002;128(7):751-8.
12. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg.* Halle. 1998 Feb;85(2):252–4.
13. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg.* Halle. 2004 Jan;139(1):43–5.

14. Qubain SW, Nakano S, Baba M. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surg. Kagoshima*. 2002 Mar;131(3):249–56.
15. Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg*. 2006 Oct;30(10):1821-8.
16. Van Den Brekel, MWM, Castelijns JA. What the clinician wants to know: surgical perspective and ultrasound for lymph node imaging of the neck. *Cancer Imaging*. Amsterdam. 2005 Nov 23;5 Spec No A:S41-9.
17. Paes AJO Jr, Souza RP. Linfonodos Cervicais. In: Souza LRMF, Szejnfeld J, Nicola H, de. *Ultrasonografia de Órgãos e estruturas superficiais*. São Paulo: Roca; 2007. p. 57-70.
18. Nassar SM, Wronski VR, Ohira M, et al. SEstatNet - Sistema Especialista para o Ensino de Estatística na Web. Disponível em: <http://www.sestat.net>. Florianópolis - SC, Brasil. Acessado em março/2009.
19. Schlumberger M. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68:120–8.
20. Hundhal SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 5385 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638.
21. Shaha AR. Implications of Prognostic Factors and Risk Groups in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Laryngoscope*. New York. 2004 Mar;114(3):393-402.
22. Rosario PWS, Barroso AL, Padrao EL, Rezende LL, Purisch L. Estadiamento do Carcinoma Diferenciado de Tireóide pela Classificação AJCC/TNM. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Belo Horizonte. 2004 Ago;48(4):575-6.
23. Sobin LH. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2003;21:3-7.
24. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. American Joint Committee on Cancer. Disponível em: <http://cancerstaging.org>. Acessado em Abril de 2009.
25. Mazzaferri ER, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981;70(3):511-18.
26. Yildirim E. A Model for Predicting Outcomes in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Model Performance in Comparison with Other Classification Systems. *J Am Coll Surg*. Ankara. 2005 Mar;200(3):378-92.
27. Novelli JL, Alarcon M. Factores pronosticos de recurrencia y muerte en 202 pacientes seleccionados con carcinoma papilar de tiroides. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007 Sep;36(3):124-7.

28. Simpson WJ, Mckinney, SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med. Toronto.* 1987 Sep;83(3):479-88.
29. Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Röher HD. Importance of Lymph Node Metastases in Follicular Thyroid Cancer. *World J Surg. Düsseldorf.* 2002; 26:1017-22.
30. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartle D, Bidart J-M. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005;90(10): 5723-29.
31. Mazzaferri ER, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5): 418-28.
32. Loh K-C, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PBP. Pathological Tumor-Node-Metastasis (pTNM) Staging for Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas: A Retrospective Analysis of 700 Patients. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997 Nov;82(11):3553-62.
33. Scheumann GFW, Wegener G, Hundeschagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994 Jul-Aug;18(4):559-67.
34. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006;106(3):524-31.
35. Yanir Y, Doweck I. Regional Metastases in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Pattern of Spread. *Laryngoscope.* 2008 Mar;118(3):433-6.
36. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munne A, Sancho JJ. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma *Surg. Barcelona.* 2005;138(6):1095-101.
37. Mirallié E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic M-F, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1999 Sep;23(9):970-3.
38. Shindo M, Wu J, Park EE, Tanzella F. The Importance of Central Compartment Elective Lymph Node Excision in the Staging and Treatment of Papillary Thyroid Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;132(6):650-4.
39. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: Addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surg.* 2004 Feb;135(2):139-48.

40. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surg.* 2003;134(6):946-54.
41. Cushing SL, Palme CE, Audet N, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic Factors in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope.* 2004 Dec;114(12):2110-5.
42. Beasley NJP, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of Nodal Metastases on Prognosis in Patients With Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jul;128(7):825-8.
43. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central Cervical Nodal Metastasis from Papillary Thyroid Microcarcinoma: Pattern and Factors Predictive of Nodal Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2482-6.
44. Koo BS, Choi EC, Yoon Y-H, Kim D-H, Kim E-H, Lim YC. Predictive Factors For Ipsilateral or Contralateral Central Lymph Node Metastasis in Unilateral Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg.* 2009 May;249(5):840-4.
45. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Ghuzlan AA, et al. Prophylactic Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer Less Than 2 cm: Implications for Radioiodine Treatment. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2009;94(4):1162-7.
46. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS. Incidence of Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer in Cervical Lymph Nodes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jan;130(1):100-13.
47. Cranshaw, IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol.* Elsevier. 2008 Sep;17(3):253-8.
48. Alvarado R, Sywak MS, Dellbridge L, Sidhu SB. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: Is there added morbidity? *Surg.* 2009;145(5):514-8.
49. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic Imaging of Thyroid Nodules and Cervical Lymph Nodes. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):401-17.
50. Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T. An Observation Trial Without Surgical Treatment in Patients with Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid.* 2003;13(4):381-7.
51. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K. Preoperative Ultrasonographic Examination for Lymph Node Metastasis: Usefulness when Designing Lymph Node Dissection for Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg.* 2004 May;28(5):498-501.
52. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K. Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: How Should It Be Treated? *World J Surg.* 2004 Nov;28(11):1115-21.

53. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K. Ultrasonographically and Anatomopathologically Detectable Node Metastases in the Lateral Compartment as Indicators of Worse Relapse-free Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2005 Jul;29(7):917–20.
54. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol.* 1998 Nov;29(1):4-10.
55. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K. Clinical Significance of Metastasis to the Central Compartment from Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg.* 2006;30:91–9.
56. Antonelli A, Miccoli P, Fallahi P, Grosso M, Nesti C, Spinelli C, et al. Role of Neck Ultrasonography in the follow-up of children operated on for Thyroid Papillary Cancer. *Thyroid.* 2003;13(5):479-85.
57. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson JB, Van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of Preoperative Ultrasonography in the Surgical Management of Initial and Reoperative Papillary Thyroid Cancer. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):489-94.
58. Gonzalez HE, Cruz F, O'Brien A, Goñi I, Leon A, Claire R, et al. Impact of Preoperative Ultrasonographic Staging of the Neck in Papillary Thyroid Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Dec;133(12):1258-68.
59. Ahn, JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic Accuracy of CT and Ultrasonography for Evaluating Metastatic Cervical Lymph Nodes in Patients with Thyroid Cancer. *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1552-8.
60. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N. Prospective Outcomes of Selective Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma Based on Preoperative Ultrasonography. *World J Surg.* 2008 Nov;32(11):2494-502.
61. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound Criteria of Malignancy for Cervical Lymph Nodes in Patients Followed Up for Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92(9):3590-4.
62. Van Den Breckel, MWM. Cervical Lymph Node Metastasis: Assessment of Radiologic Criteria. *Radiology.* 1990 Nov;177(2):379-84.
63. Van Den Breckel, MWM, Castelijns JA, Snow GB. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *American Journal of Neuroradiology.* 1998 Apr;19(4):695-700.
64. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C. Nodal Shape (S/L) and its combination with size for assessment of cervical lymphadenopathy: which cut-off should be used? *Ultrasound.* 1999;25(8):1169-75.

65. Ahuja AT, Ying M. Sonographic Evaluation of Cervical Lymph nodes. *Am J Roentgenol*. 2005 May;184(5):1691-9.
66. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *Am J Roentgenol*. 2009 Mar;192(3):560
67. Chammas MC, Lundberg JS, Juliano AG, Saito OC, Marcelino ASZ, Cerri GG. Linfonodos Cervicais: um dilema para o ultra-sonografista. *Radiol Bras*. 2004;37(5):357-64.
68. Langer, JE, Mandel SJ. Sonographic Imaging of Cervical Lymph Nodes in Patients with Thyroid Cancer. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Aug;18(3):479-89, vii-viii.
69. Henry JF, Gramatica L, Denozot A. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1998 Apr;383(2):167-9.
70. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, et al. Morbidity Following Central Compartment Reoperation for Recurrent or Persistent Thyroid Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1214-6.
71. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SL, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surg*. 2004 Dec;136(6):1183-91.
72. Sywak M, Comford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surg*. 2006;140(6):1000-7.
73. Bhattacharyya N. Surgical treatment of Cervical Node Metastases in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129:1101-4.
74. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):867-93.
75. Grodski S, Delbridge L. An update on papillary microcarcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jan;21(1):1-4.
76. Wada N, Duh Q-Y, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas: Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal Strategy for Neck Dissection. *Ann Surg*. 2003;237(3):399-407.
77. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central Lymph Node Dissection in Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg*. 2007 May;31(5):895-904.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

Para as Referências Bibliográficas foram adotadas as normas da Convenção de Vancouver (Canadá), de acordo com os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado e atualizado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.