

## **Perfil dos Pacientes com Carcinoma de Tireoide Tratados em Hospital de Passo Fundo**

João Pedro Closs<sup>1</sup>, Paula Stefenon<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade IMED.

<sup>2</sup> Professora na faculdade de medicina da IMED.

Trabalho realizado como pré-requisito obrigatório em disciplina curricular do curso de medicina da faculdade IMED. Passo Fundo, RS, Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** Embora o câncer de tireoide, dentre os tumores endócrinos, seja o câncer maligno mais prevalente, representando 95% destes, não há qualquer registro de base populacional relacionado ao tema na cidade de Passo Fundo. Com isso, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o perfil dos pacientes com carcinoma de tireoide atendidos em Ambulatório da Cidade de Passo Fundo, município localizado ao norte do estado do Rio Grande do Sul.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, baseado nos dados obtidos a partir da revisão de prontuário de pacientes com carcinoma de tireoide atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Passo Fundo.

**Resultados:** Foram revisados 36 prontuários, sendo 35 mulheres e 1 homem, com uma média de 42 anos no momento do diagnóstico. Todos os pacientes foram diagnosticados com Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT), sendo o tipo Papilífero o mais prevalente, totalizando 97,2% da amostra. 63,9% foram classificados com doença de baixo risco de recidiva. Realizou-se tireoidectomia na totalidade dos pacientes e 63,9% receberam ablação adjuvante com iodo radioativo. Dos 36 pacientes, 34 apresentaram resposta excelente ao tratamento preconizado, enquanto que apenas 2 tiveram resposta bioquímica incompleta, necessitando de nova intervenção cirúrgica.

**Conclusão:** Os pacientes com carcinoma de tireoide acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia possuem características semelhantes às descritas na literatura internacional. A maioria dos pacientes têm recebido diagnóstico em fases iniciais da doença e apresentaram uma excelente resposta ao tratamento preconizado, com uma elevada taxa de cura.

**Palavras-chave:** câncer de tireoide; mortalidade; incidência; carcinoma.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Although thyroid cancer, among endocrine tumors, is the most prevalent malignant cancer, representing 95% of these, there is no population-based registry related to the subject in the city of Passo Fundo. The aim of this study was to evaluate the profile of patients with thyroid carcinoma seen at the outpatient clinic of the city of Passo Fundo, located in the north of the state of Rio Grande do Sul.

**Methods:** Retrospective study, based on the data obtained from the review of medical records of patients with thyroid carcinoma treated at the Outpatient Clinic of the Hospital of Clinics of Passo Fundo.

**Results:** Thirty-six medical records were reviewed, being 35 women and 1 man, with an average of 42 years at the time of diagnosis. All patients were diagnosed with Differentiated Thyroid Carcinoma (CDT), the Papillary type being the most prevalent, totaling 97.2% of the sample. 63.9% were classified as having a low relapse risk disease. Thyroidectomy was performed in all patients and 63.9% received adjuvant ablation with radioactive iodine. Of the 36 patients, 34 presented an excellent response to the recommended treatment, while only 2 had an incomplete biochemical response, requiring further surgical intervention.

**Conclusion:** patients with thyroid carcinoma accompanied at outpatient clinic have characteristics similar to those described in the international literature. Most patients have been diagnosed in the early stages of the disease and presented an excellent response to the recommended treatment, with a high cure rate.

**Keywords:** thyroid cancer; mortality; incidence; carcinoma.

# Perfil dos Pacientes com Carcinoma de Tireoide Tratados em Hospital de Passo Fundo

## Introdução

O câncer de tireoide é, dentre os tumores malignos endócrinos, o mais prevalente no Brasil, representando cerca de 95% desses tumores (1,2). Estima-se que entre 2018 e 2019, ocorram 8040 novos casos em mulheres e 1570 novos casos em homens no Brasil (3).

Normalmente essa neoplasia apresenta-se como um nódulo na glândula tireoide, no entanto, é válido ressaltar que nódulos tireoidianos são frequentes, podendo ser encontrados em mais da metade das pessoas e, dependendo da população estudada e do método diagnóstico utilizado, ser benignos em 90% dos casos (4).

As neoplasias de tireoide são classificadas levando em consideração a histologia tumoral e a célula precursora. Dentre os subtipos, destacam-se o carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), subdividido em carcinomas papilífero e folicular; que representam 80% e 10% dos carcinomas de tireoide, respectivamente. Ainda, existem o carcinoma medular e o tipo indiferenciado ou anaplásico, responsáveis por 4% e 2% dos casos. Além destes, existem também outros tipos menos comuns, cuja prevalência aproximada é de 4%, com destaque para o linfoma de tireoide (2,5).

Existem alguns fatores de risco bem estudados para carcinoma de tireoide, tais como ser do sexo feminino, ter história familiar de carcinoma de tireoide, história pessoal de bócio ou nódulos tireoidianos, baixa ingestão de iodo, e exposição à radiação (6,7). Entretanto, sabe-se que nenhum destes está exclusivamente associado ao carcinoma de tireoide, de modo que a tumorigênese provavelmente ocorra de maneira multifatorial (8).

O câncer de tireoide apresenta uma taxa de mortalidade entre 0,4 a 2,8 óbitos para cada 100.000 pessoas no sexo feminino e 0,2 a 1,2 óbitos para cada 100.000 pessoas no sexo masculino, de modo que indivíduos do sexo feminino venham a óbito com uma frequência superior a 2:1 quando comparada à indivíduos do sexo masculino (1).

Na região de Passo Fundo, município localizado ao norte do estado do Rio Grande do Sul, não há qualquer registro de base populacional relacionado ao tema, de

modo que o objetivo do presente trabalho seja avaliar o perfil dos pacientes com carcinoma de tireoide atendidos em ambulatório de Endocrinologia na cidade de Passo Fundo.

### **Metodologia**

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado através da revisão dos dados de prontuário dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Foram coletados dados clínicos como anatomopatológico, estadiamento, necessidade de tratamento adjuvante, tempo de seguimento e resposta terapêutica ao longo do acompanhamento. Os pacientes foram classificados de acordo com o risco de recidiva, tendo como referência as recomendações preconizadas pela American Thyroid Association de 2015 (9).

Como critérios de inclusão, utilizou-se pacientes acima de 18 anos, que tenham sido diagnosticados com carcinoma de tireoide e que sejam provenientes de cidades localizadas ao norte do estado do Rio Grande do Sul, tendo sido excluídos aqueles que tenham idade inferior a 18 anos ou que tenham sido diagnósticos com doenças benignas de tireoide.

Os dados foram analisados através do software estatístico SPSS, sendo descritos por média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou números absolutos e percentuais, sendo considerado significativo um alfa superior a 5%.

O presente projeto de pesquisa obteve a aprovação do protocolo de estudos junto ao comitê do CEP/IMED e junto ao comitê de ética e pesquisas do Hospital de Clínicas de Passo Fundo.

### **Resultados**

Foi realizado a busca de prontuários de pacientes com carcinoma de tireoide atendidos no ambulatório de Endocrinologia no período correspondente entre dezembro de 2018 a abril de 2019, totalizando 36 pacientes, sendo 35 mulheres e 1 homem, com uma porcentagem aproximada de 97,2% de mulheres.

A idade atual dos pacientes, no período correspondente ao da consulta, era em média de  $46,52 \pm 14,09$  anos, sendo o mínimo de 20 e máximo de 75 anos. Já a idade média no momento do diagnóstico de câncer era de  $42,83 \pm 14,36$  anos, sendo a idade

mínima de diagnóstico 19 anos e máximo de 71 anos. O tempo médio de diagnóstico até o momento da coleta de dados correspondeu a  $48,83 \pm 42,38$  meses; sendo o mínimo de 9 e máximo de 208 meses.

Quanto ao tipo histológico, dos 36 pacientes, todos apresentaram carcinoma diferenciado de tireoide – sendo 97,2% (n=35) do subtipo papilífero, enquanto apenas 1 paciente veio a desenvolver o subtipo folicular, totalizando 2,8% dos casos. No presente estudo, não foram encontrados outros subtipos de neoplasias malignas de tireoide.

Os dados referentes à classificação TNM, utilizada para estadiamento oncológico e que leva em consideração o tamanho do tumor, o número de linfonodos acometidos e a presença de metástase são demonstrados na **Tabela 1**.

Os pacientes foram classificados também conforme o risco de recidiva tumoral de acordo com a ATA 2015 (9). A maioria (63,9%) foi classificada com doença de baixo risco, enquanto que 12 pacientes (33,3%) vieram a ser classificados com risco intermediário e apenas 1 (2,8%) foi classificado com doença de alto risco.

No que se refere ao tratamento, 23 pacientes (63,9% do total) realizaram tratamento adjuvante com iodo radioativo. Sendo que, desses pacientes, 10 eram classificados como baixo risco, 12 foram classificados como risco intermediário e 1 paciente possuía doença de alto risco de recidiva.

Quanto à dose de LT4 para o tratamento de reposição hormonal após tireoidectomia, a média de dose prescrita foi de  $1,97 \pm 0,43$  mcg/kg/dia.

Dos 36 pacientes, 2 vieram a apresentar recidiva, sendo que um era de alto risco (T4N1b) e o outro de risco intermediário (T1N1), além de se tratar de uma paciente idosa (75 anos no diagnóstico). Ambos foram tratados com reintervenção cirúrgica.

Quanto ao estadiamento dinâmico e resposta após a terapêutica, concluiu-se que dos 36 pacientes observados no estudo, 34 (94,4%) apresentaram resposta excelente ao tratamento preconizado e apenas 2 pacientes tiveram resposta bioquímica incompleta, mas apresentando dosagens de tireoglobulina em queda ao longo do seguimento.

## **Discussão**

Este foi um estudo epidemiológico, cujo principal objeto de avaliação foi conhecer a população com carcinoma de tireoide em tratamento no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, a fim de criar melhores protocolos para tratamento e seguimento e também viabilizar pesquisas futuras que visem aprofundar o conhecimento sobre o tema.

Analisando os resultados da presente pesquisa, permite-se inferir que, tal como descrito na literatura, a diferença da prevalência de câncer de tireoide entre os sexos, com maior prevalência no sexo feminino, de fato se manteve (1).

Ainda em 1977, procurando-se entender e explicar as razões pelas quais haveria tal aumento de prevalência entre o sexo feminino, publicou-se que a elevação dos hormônios femininos seria a grande responsável por tais diferenças, uma vez que a mesma está correlacionada a um aumento nos níveis de TSH que, por sua vez, levam à hiperplasia da glândula tireoide e ao desenvolvimento de câncer (13). Entretanto, estudos posteriores não encontraram nenhuma associação significativa ao tentar provar tal influência dos fatores hormonais sobre o desenvolvimento de carcinoma de tireoide (14). Preston-Martin et al, em 2003, identificou que quaisquer achados que venham a relacionar fatores hormonais, medidas antropométricas, dieta e estilo de vida com o desenvolvimento de câncer de tireoide são inconsistentes (15).

De qualquer maneira, ainda que não haja um consenso claro pelo qual se explique esse aumento dos casos de tireoide no sexo feminino, alguns trabalhos observaram uma proporção que varia de 4 a 5 mulheres para cada homem (1, 16). Nosso estudo mostrou uma proporção maior de mulheres que a descrita na literatura, porém acredita-se que isso tenha ocorrido devido ao número reduzido de participantes do presente estudo.

Já no que se refere à idade no diagnóstico, encontramos uma idade média de 42 anos, idade semelhante a encontrada na literatura. Roman e Udelsman, em 2006, concluíram que a incidência para o câncer de tiroide possui um crescimento constante a partir dos 39 anos, apresentando um pico no número de diagnósticos próximo aos 45 anos. Ainda, a partir do mesmo estudo, inferiu-se que 50% das mulheres desenvolverão um nódulo de tireoide até os 60 anos, sendo que não mais do que 5% desses nódulos serão malignos (17).

Com achados semelhantes, a American Thyroid Association, em 2015, publicou que nódulos tireoidianos são achados prevalentes no sexo feminino, especialmente a partir dos 50 anos, período a partir do qual mais da metade das mulheres apresentariam a presença de nódulo (9). Embora majoritariamente a lesão se apresente de maneira benigna, algo em torno de 90% dos casos, sabe-se que tais achados podem sofrer alterações conforme faixa etária, região estudada e métodos diagnósticos utilizados. (4,5,9).

Quanto ao tipo histológico, a *American Cancer Society*, em 2013, descreveu que a grande maioria dos achados histológicos para o câncer de tireoide são do tipo diferenciado, totalizando 90% dos casos porém com grande destaque para o subtipo papilífero, o qual representaria 80% dos achados histológicos. Os tipos anaplásico, medular e linfoma representariam outros 10% (2).

De forma muito semelhante, a *American Thyroid Association*, em 2015, apresentou dados muito próximos, concluindo que dos 63.000 novos casos de câncer de tireoide diagnosticados nos Estados Unidos em 2014, mais de 90% correspondiam ao tipo diferenciado, também com grande destaque para o subtipo papilífero (9).

No presente estudo, 100% dos casos eram cânceres de tireoide do tipo diferenciado, não sendo observados amostras do tipo indiferenciado, medular ou linfoma. Acreditamos que tal diferença também se deva pelo número limitado de participantes do estudo, além do fato de terem sido observados apenas pacientes do Ambulatório de Endocrinologia, enquanto que os outros subtipos com frequência são acompanhados nos Serviço de Oncologia.

Os pacientes foram avaliados também quanto ao estadiamento pós cirúrgico, que tem como principais objetivos, não só avaliar a qualidade da cirurgia realizada como também estimar o risco de recidiva e de mortalidade da doença, a fim de definir um tratamento de forma individualizada e uniformizar a linguagem utilizada no acompanhamento dos pacientes, na comunicação entre os integrantes da equipe multidisciplinar e nos diferentes centros de pesquisa (10). Para tal, diferentes sistemas de estadiamento foram desenvolvidos ao longo dos anos a fim de prever o risco de mortalidade e de recidiva em pacientes com câncer de tireoide.

De maneira geral, esses sistemas utilizam uma combinação de diferentes fatores, tais como o tamanho do tumor primário, a classificação histológica e a disseminação



extratireoidiana do mesmo, além de fatores menos objetivos, tais como idade no momento do diagnóstico e comorbidades (10,11,12). Embora nenhum deles tenha demonstrado superioridade no que se refere a estadiamento de risco pós cirúrgico, o mais utilizado é o criado pela *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer* (AJCC/UICC), que se baseia no tamanho tumoral e extensão extratireoidiana, na presença de células tumorais em linfonodos e em sítios à distância (TNM) (10). Logo, por ser o mais utilizado e descrito na literatura, foi o escolhido para avaliar os pacientes do presente estudo.

Dos 36 pacientes analisados, levando-se em conta o tamanho e extensão tumoral, 28 pacientes vieram a ser classificados com T1, estadiamento reservada àqueles tumores que não ultrapassam os 2cm e outros 4 pacientes foram classificados com T2, cujos tamanhos tumorais não ultrapassavam os 4cm.

Apenas 4 pacientes apresentaram tumores de extensões superiores à 4cm, sendo que 3 deles receberam classificação T3 (8,3%) e apenas 1 recebeu classificação T4, reservada para os casos em que os tumores apresentam-se de maneira grosseira, já com invasão de estruturas adjacentes, representando 2,8% da amostra.

Quanto à presença de acometimento linfonodal, 72,2% dos pacientes (n=26) não apresentaram células tumorais em linfonodos, sendo classificados com N0, enquanto que outros 10 receberam classificação N1, pois apresentavam metástase linfonodal. Vale ressaltar que todos os pacientes estavam livres de metástases à distância, sendo classificados com M0.

De acordo com a ATA 2015, no que se refere a risco de recidiva tumoral, a maioria (63,9%) veio a ser classificada com doença de baixo risco, enquanto que 12 pacientes (33,3%) vieram a ser classificados com risco intermediários e apenas 1 (2,8%) foi classificado com doença de alto risco (9).

Sabe-se que a incidência de câncer de tireoide, especialmente no que se refere ao seu diagnóstico em estágios iniciais e subclínicos, vem aumentando no Brasil e no mundo ao longo da última década (19 - 21).

Ao comparar-se a incidência anual do câncer de tireoide do ano de 1975, que apresentava 4,9 novos casos para cada 100.000 habitantes, com a de 2009 (14,3 para cada 100.000), observa-se que a mesma praticamente triplicou no correspondente período (22). Além disso, no ano de 1989 apenas 25% dos cânceres de tireoide

diagnosticados possuíam tamanhos inferiores a 1cm, enquanto que em 2009, tal número elevou-se para 39% (22).

Entretanto, não está claro se tal aumento do diagnóstico em estágios iniciais se deva a um aumento real nos índices de câncer de tireoide ao longo dos anos ou explique-se por simples melhoria nos métodos diagnósticos. Sabe-se que a difusão da ultrassonografia e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tiveram um impacto significativo nas melhorias diagnósticas ao longo do tempo, principalmente em estágios subclínicos (23).

Diversos autores defendem que o aumento da incidência de neoplasia de tireoide se deva à melhora dos métodos diagnósticos, com detecção precoce de casos clinicamente ocultos e àqueles encontrados incidentalmente em exames de imagem, e não por um aumento real da incidência de câncer de tireoide (22 - 26). Em 1947, Vanderlaan havia demonstrado que o carcinoma de tireoide, principalmente o subtipo papilífero, era um achado muito prevalente em autópsias, mesmo que não tenham apresentado quaisquer sintomas ao longo da vida (27). Tal achado veio a ser corroborado por outros estudos posteriores (28- 30).

Frente a estes dados, que apontam para um aumento na incidência de diagnósticos em pacientes assintomáticos, fica o questionamento: não estaríamos sobrediagnosticando nossos pacientes? E mais do que isso, não estaríamos expondo-os a tratamentos desnecessários?

Embora 63,9% da nossa amostra tenha sido classificada com doença de baixo risco, em sua totalidade realizou-se tireoidectomia total, procedimento o qual tem maior risco de complicações do que quando comprado à retiradas parciais da tireoide (tireoidectomia parcial ou lobectomia), sendo que tumores de baixo risco poderiam ser tratados com tal tipo de procedimento (32, 34).

No entanto, a melhoria nos métodos diagnósticos não deve ser a única hipótese a ser considerada para o aumento da incidência do câncer de tireoide, uma vez que alguns estudos demonstraram que a incidência de tumores acima de 5 cm também vem aumentando (31, 21).

Quanto ao tratamento preconizado, vale destacar que a totalidade dos pacientes da nossa amostra realizaram tireoidectomia, tal como preconiza Atualização do

Consenso Brasileiro quanto ao Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide (35).

Ao analisarmos que a totalidade dos pacientes estratificados com doenças de risco intermediário ou alto (13 pacientes, sendo 12 de risco intermediário e 1 de risco alto, representando 36,1% da amostra) receberam ablação com Iodo-131 após tireoidectomia total com doses que variavam de 30 a 100mci, conclui-se que tal conduta, a exemplo da anterior, também vai de encontro com o que preconiza a Atualização do Consenso Brasileiro (35).

Já para os 10 pacientes de baixo risco que vieram a receber tratamento com Iodo-131, vale ressaltar que 8 passaram por tal procedimento há mais de 4 anos e meio, período que antecede a atualização dos consensos sobre tratamento. Os outros 2, que por sua vez receberam diagnóstico num período posterior à atualização, receberam doses baixas de Iodo (30mci/kg) por apresentar tireoglobulina sérica em níveis superiores a 1ng/ml, tal como a mesma preconiza (35).

### **Conclusão**

Os pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia por carcinoma de tireoide, tem características semelhantes às descritas na literatura mundial, sendo a maioria do sexo feminino com carcinoma diferenciado de tireoide. Os mesmos, em sua grande, têm recebido diagnóstico em fases iniciais da doença, o que leva a uma excelente resposta ao tratamento e a uma elevada taxa de cura. No entanto, são necessários novos estudos que visem, através da ampliação da busca em outros serviços, conhecer melhor a população da região como um todo.

**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação TNM.

	% (n)
<b>Tamanho Tumor</b>	
T1 (menor que 2cm)	77,8 (28)
T2 (2-4cm)	11,1 (4)
T3 (> 4cm)	8,3 (3)
T4 (invasão de estruturas adjacentes)	2,8 (1)
<b>Acometimento Linfonodal</b>	
N0 (sem acometimento)	72,2 (26)
N1 (com acometimento)	27,8 (10)
<b>Metástase a distância</b>	
M0 (sem metástase à distância)	100 (36)
M1 (com metástase a distância)	0

## Referências

- 1 - SIPOS, J. A.; MAZZAFERRI, E. L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 6, p. 395-404, Agosto 2010.
  - 2 - AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts and figures. **American Cancer Society**, 2013. Disponível em: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>>. Acesso em: 2018.
  - 3 - INCA. Neoplasia maligna da glândula tireoide. **Instituto Nacional do Câncer**, 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/mapa-glandula-tireoide.asp>>. Acesso em: 2018
  - 4 – Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771.
  - 5 - JEMAL, A. et al. Cancer statistics. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 60, n. 5, p. 277-300, Setembro-Outubro 2010
  - 6 - DUFFY, B. J.; FITZGERALD, P. J. Cancer of the thyroid in children: a report of 28. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 10, n. 10, p. 1296–1308, Outubro 1950.
  - 7 - LEUX, C. et al. Family history of malignant and benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia. **Cancer Causes Control**, v. 23, n. 5, p. 745-55, Maio 2012
  - 8 - HORN-ROSS, P. L. et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 10, n. 9, p. 979-985, Setembro 2001.
- ATA 2015
- 9 – 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1):1-133
  - 10 - Onitilo AA, Engel JM, Lundgren CI, Hall P, Thalib L, Doi SA 2009 Simplifying the TNM system for clinical use in differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol* 27:1872–1878.
  - 11 - Mankarios D, Baade P, Youl P, Mortimer RH, Onitilo AA, Russell A, Doi SA 2013 Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 46:300–308.
  - 12 - Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR III 1998

Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 83:1012–1021.

13 - WILLIAMS, E. D. et al. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer*, v. 39, n. 1, p. 215-222, Janeiro 1977.

14 - LEVI, F. et al. Female thyroid cancer: the role of reproductive and hormonal factors in Switzerland. *Oncology*, v. 50, p. 309-315, 1993.

15 - MARTIN, S. P. et al. Thyroid cancer pooled analysis from 14 case-control: what have we learned? *Cancer causes and control*, v. 14, n. 8, p. 787-789, Outubro 2003.

16 - JEMAL, A. et al. Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, v. 60, n. 5, p. 277-300, Setembro-Outubro 2010.

17 - Roman S; Udelsman R. Tumores Endócrinos. In: Pollock RE, Doroshov JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B. Manual de Oncologia Clínica da UICC. 8. ed. São Paulo: Wiley, 2006. P.357-378.

18 - Sherman SI 2003 Thyroid carcinoma. *Lancet* 361:501–511.

19 - Cordioli MICV, Canalli MHBS, Coral MHC. Increase incidence of thyroid cancer in Florianópolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53(4):453-460, 2009.

20 - VEIGA, L. H. et al. Thyroid Cancer Incidence Patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER Program. *Thyroid*, v. 23, n. 6, Maio 2013.

21 - CRAMER, J. D. et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery*, v. 148, n. 6, p. 1147-52, Dezembro 2010.

22 - Davies L, Welch HG 2014 Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:317–322.

23 - DAVIES, L.; WELCH, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*, v. 296, n. 18, p. 2164-7, Maio 2006.

24 - Brito JP, Al Nofal A, Montori V, Hay ID, Morris JC III 2015 The impact of subclinical disease and mechanism of detection on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in Olmsted County, Minnesota during 1935 through 2012. *Thyroid* 25:999–1007.

25 - Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Mare´chaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, We´meau JL, Cherie-Challine L, De Vathaire F 2004 Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 150:133–139.

- 26 - Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Wiseberg J, Black M, Mitchell D. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 268(6):899-906, 2011.
- 27 - Vanderlaan WP. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material. *N Engl J Med*. 14;237(7):221, 1947.
- 28 - Sobrinho-Simões MA, Sambade MC, Gonçalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. *Cancer*. 43(5):1702-6, 1979.
- 29 - Solares CA, Penalonzo MA, Xu M, Orellana E. Occult papillary thyroid carcinoma in postmortem species: prevalence at autopsy. *Am J Otolaryngol*. 26(2):87-90, 2005.
- 30 - Matos PS, Ferreira APC, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol*. 2006;17:165-74
- 31 - ENEWOLD, L. et al. Rising cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics. **Cancer Epidemiol Biomarkers**, v. 18, n. 3, p. 784-91, Março 2009.
- 32 - Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447-63
- 33 - Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, Camacho CP, Andreoni DM, Malouf EZ, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22:926-30.
- 34 - Rosario PW, Fagundes TA, Purisch S. Treatment of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:855-60
- 35 - Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M. Nódulo de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: atualização do Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57(4):240-264