

SINDEVAL JOSÉ DA SILVA

**TUMORES MALIGNOS DA TIREÓIDE:
CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA**

Uberlândia-MG
1999

SINDEVAL JOSÉ DA SILVA

MOV
616.441-006.6
55861
TCS/MEH

**TUMORES MALIGNOS DA TIREÓIDE:
CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA**

DIRBI/UFU



1000190180

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge

Uberlândia-MG
1999

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica

Orientador: Prof. Doutor Paulo Tannús Jorge

Professor Adjunto do Serviço de Endocrinologia do Departamento de
Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia.

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica:

Prof. Dr. Renato Enrique Sologuren Achá

Ao meu pai, Germano José da Silva ("in memoriam"), pelas lições de simplicidade e paciência. À minha mãe, Yolanda Amélia dos Santos, por ser um exemplo vivo de perseverança, luta e fé em Deus.

Aos meus irmãos, Aparecida, Sebastião ("in memoriam"), Sandoval, Luzia, Edna, Maria Helena, João Batista, Tereza, Antônio, Iolanda, pelo carinho e amor a mim dedicados desde a infância. Aos meus cunhados, João Patrocínio, Alcides, Durvalina, Fátima, José Lopes ("in memoriam"), Crailton, Levito, Ednair, Esvandir, exemplos de amizade familiar. E a todos os meus sobrinhos, seus cônjuges e filhos.

À minha querida esposa, Maria Cristina, um anjo que Deus em meu caminho colocou. Aos meus filhos Daniela, Gustavo e Vanessa que fazem a alegria da minha vida.

Ao Prof. Doutor Paulo Tannús Jorge, pelo exemplo profissional. Pela amizade e paciência na orientação, o meu muito obrigado.

Ao meu grande mestre Prof. Douglas Marra de Moraes minha sincera gratidão, pela sua imensa colaboração e estímulo na minha formação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

*Agradeço especialmente ao meu irmão, Antônio
Eduardo, cujas ações foram decisivas para que
meu sonho de ser médico pudesse ser realizado.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela escolha na missão de ser médico.

Aos professores: Dr. Luiz Siqueira Filho, pela marcante contribuição no período da minha graduação; Dr. Luzmar Faria, que ensinou-me a importância da liberdade nas decisões e Francisco Ferreira Pereira pelo respeito e estímulo a autoconfiança.

Ao professor Dr. Renato Enrique Sologuren Achá, pois sem o seu idealismo o curso de pós-graduação em clínica médica não teria sido implantado.

Aos meus ex-professores do Departamento de Cirurgia que um pouquinho de suas qualidades procurei e procuro adquirir:

Prof. Dr. José Renan Hurtado – capacidade de inovar.

Prof. Dr. Fued Elias Esper – habilidade cirúrgica.

Prof. Dr. Rubens Silva Nascimento – alegria e irreverência.

Prof. Dr. Ricardo Custódio Pacheco – pela sinceridade.

Prof. Dr. Augusto Diogo Filho – por ser exemplo de dedicação.

Prof. Dr. Edivar Pereira dos Santos – pela humildade.

Prof. Dr. Luis Eduardo Mesquita Amorin – pelo estímulo à confiança.

Agradeço aos demais colegas do serviço de cirurgia, especialmente ao Prof. Dr. César Augusto dos Santos e Dr. Sávio de Moraes pela amizade sincera e companheirismo.

Aos Endocrinologistas de Uberlândia pela colaboração no fornecimento de dados de alguns pacientes que se encontram sob seus cuidados, especialmente ao Dr. Mário Attiê Júnior, pela cortesia de alguns exames de nossos pacientes.

Aos professores, médicos administrativos, e funcionários do Serviço de Patologia da Universidade Federal de Uberlândia, especialmente: Dr^a Aparecida Helena Baldo; Dr^a Eliana Chaves Salomão; Dr^a Eliane Machado Guimarães, Dr^a Luciana França Almeida, Kátia Arantes Abreu Pontes; José Roberto Cândido Guimarães; José Alencar Oliveira, que não mediram esforços na seleção, preparação e revisão dos exames anatomopatológicos.

Ao Prof. Dr. Marcus Aurelio de Lima, da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, pela revisão dos exames anatomopatológicos.

Aos professores, médicos residentes e funcionários do Serviço de Radiologia da UFU.

Aos professores Ana Maria Alves de Oliveira e Paiva pela revisão de português, Altair Porcínio dos Santos e Dr. Sérgio Andrade Nischioka, pelas sugestões no texto em inglês.

Aos amigos, Prof. Dr. Adriano Mota Loyola e Elias pela documentação fotográfica dos casos.

Aos meus ex-alunos, Alexandre Soares Fogaça de Aguiar, Rafael Fogaça de Aguiar e Larissa Bronhara Pelá, pela ajuda na seleção dos pacientes.

Aos funcionários do serviço de arquivo médico da Universidade Federal de Uberlândia, especialmente à Helenice Rosa Oliveira.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem e secretários da clínica cirúrgica II do HC-UFU, pela dedicação aos pacientes.

Ao serviço de assistência social, especialmente à Sra. Maíza Pereira Silva, pelo seu compromisso com o trabalho.

À Dr^a Jaqueline Pimentel Ulhoa pelos dados fornecidos do Cartório de Registro Civil.

À bibliotecária, Maria Salete de Freitas Pinheiro, pela revisão das referências bibliográficas.

A minha cunhada Marina Silveira Lima e à minha secretária Virgilina Martins Cruzeiro, pela contribuição na execução deste trabalho.

O meu obrigado a todos que contribuíram para a realização desta Dissertação, cujos nomes involuntariamente possam ter sido omitidos.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Epidemiologia dos tumores malignos da tireóide	01
1.1.1 Prevalência dos tumores ocultos	04
1.2 Idade ao diagnóstico e proporção de acometimento entre homens e mulheres .	05
1.3 Tumores malignos da tireóide: classificação, anatomia patológica comportamento clínico.....	06
1.3.1 Tumores diferenciados	06
1.3.1.1 Carcinoma papilífero	06
1.3.1.2 Carcinoma folicular	12
1.3.2 Carcinoma medular	13
1.3.3 Carcinoma indiferenciado	14
1.4 Formas incomuns dos tumores malignos da tireóide	15
1.5 Quadro clínico e diagnóstico	15
1.6 Fatores prognósticos	17
1.7 Tratamento e acompanhamento	20
2. OBJETIVOS	25
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÕES	44
7. SUMMARY	46
8. ANEXOS	48
ANEXO I	49
ANEXO II	54
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

Lista de abreviaturas

- AJCC – American Joint Committee of Cancer
- BNT – Bócio Nodular Tóxico
- CEA – antígeno cárcino-embriônico
- CFT - Carcinoma folicular da tireóide
- CMT – Carcinoma medular da tireóide
- CO – Câncer oculto
- CPT – Carcinoma papilífero da tireóide
- F T₄ – Tetraiodotironina livre
- HC - UFU _ Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
- HE – Hematoxilina e eosina
- I¹²⁵, I¹³¹ - Iodo radioativo
- IT₄ . Levotiroxina sódica
- md – mediana
- MIBG _ Metaiodobenzilguanidina
- NEM – Neoplasia endócrina múltipla
- Ng/ml – nanogramas por mililitro
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PAAF – Punção aspirativa com agulha fina
- PCI – Pesquisa de corpo inteiro
- Pró-oncogenes RET – Receptores da tirosinaquinase
- Pró-oncogenes PCTs – Translocação de pró-oncogenes no carcinoma papilífero de tireóide
- RM _ Ressonância magnética
- TC – Tomografia computadorizada
- TC⁹⁹ _ Tecnécio 99
- TCH – Tireoidite crônica de Hashimoto
- TNM T – Tumor primário, N - metástase linfática regional, M – metástase distante
- TSH – Hormônio tireo-estimulante
- T₃ . Triiodotironina
- T₄ – Tetraiodotironina

Lista de Tabelas

- Tabela 1** – Frequência dos diferentes tipos dos tumores malignos da tireóide no período de 1973 a 1999 p. 54
- Tabela 2** – Idade dos 116 pacientes portadores de tumores malignos tireoideano p. 55
- Tabela 3** – Frequência dos diferentes tumores malignos da tireóide em relação ao sexo p. 56
- Tabela 4** – Frequência das diferentes variantes do carcinoma papilífero p. 57
- Tabela 5** – Frequência das diferentes formas de carcinoma folicular p. 58
- Tabela 6** – Sinais e sintomas dos 116 pacientes com tumores malignos da tireóide ao diagnóstico p. 59
- Tabela 7** – Relação dos pacientes portadores de tumores malignos da tireóide e disfunção tireoideana p. 60
- Tabela 8** – Resultados de ultra-sonografia de tireóide em 65 pacientes portadores de tumores malignos p. 61
- Tabela 9** – Estudos radiológicos em 84 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide p. 62
- Tabela 10** – Correlação entre PAAF e exame anatomopatológico em pacientes portadores de tumores malignos da tireóide p. 63
- Tabela 11** – Indicações de tratamento cirúrgico em 113 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide p. 64
- Tabela 12** – Resultados dos exames anatomopatológicos por congelação e por inclusão em parafina p. 65
- Tabela 13** – Formas de tratamento cirúrgico realizados nos 113 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide p. 66

Tabela 14 –	Complicações ocorridas em 114 procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.....	p. 67
Tabela 15 –	Distribuição dos pacientes portadores de carcinoma diferenciado e medular da tireóide por grupos de risco	p. 68
Tabela 16 –	Formas de tratamento complementar utilizadas nos pacientes de carcinomas diferenciados da tireóide	p. 69
Tabela 17	Frequência de pacientes portadores de tumores diferenciados que não foram submetidos a tratamento complementar	p. 70
Tabela 18 –	Relação dos 21 pacientes portadores de carcinoma diferenciado ou carcinoma medular que apresentam persistência ou recorrência.	p. 71
Tabela 19 –	Pacientes portadores de carcinomas diferenciados e medular da tireóide que evoluíram para o óbito	p. 72

RESUMO

No período compreendido entre abril de 1973 a julho de 1999, 116 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide foram operados ou acompanhados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Este trabalho consistiu no levantamento dos dados dos prontuários médicos desses pacientes para avaliação das características clínicas e epidemiológicas dos tumores malignos da tireóide. Até julho de 1998 esse estudo foi feito retrospectivamente, a partir de então os dados foram coletados prospectivamente. O carcinoma papilífero foi o mais freqüente de todos os tumores malignos da tireóide e a proporção entre os carcinomas papilífero e folicular foi compatível com uma região de moderada ingestão de iodo. O sexo feminino foi o mais acometido em todas as formas tumorais exceto na metastática. A idade de nossos pacientes ao diagnóstico dos tumores papilífero, medular e indiferenciado, mostrou-se próxima da descrita por outros autores. Por outro lado, nos casos de carcinoma folicular a idade ao diagnóstico foi menor que a encontrada na literatura. A maioria dos pacientes com carcinomas diferenciados e medular apresentou nódulo assintomático no momento do diagnóstico e pertencia aos grupos de baixo risco de recorrência e letalidade. A associação de carcinoma da tireóide e hipertireoidismo foi relativamente alta em nosso meio. Por outro lado, o bócio colóide e a tireoidite crônica foram as doenças associadas mais freqüentes. A punção aspirativa com agulha fina mostrou-se sensível e foi decisiva na indicação do tratamento cirúrgico na maioria dos casos. O procedimento cirúrgico mais freqüentemente realizado foi a tireoidectomia total ou quase total, e as complicações cirúrgicas como hipoparatiroidismo e a lesão do nervo laríngeo inferior ocorreram numa freqüência semelhante à descrita na literatura.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia dos tumores malignos da tireóide

O câncer da glândula tireóide é incomum, sua prevalência nos Estados Unidos da América está entre 0,6% e 1,6 % de todos os cânceres entre homens e mulheres, respectivamente (Schneider & Ron, 1996). Sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, em grande parte pela melhoria dos meios de diagnóstico (Franceschi, 1998) e varia conforme a posição geográfica, grupo étnico, exposição a radiações ionizantes, fatores dietéticos, ambientais e genéticos (Schneider & Ron, 1996).

Em 1995, 13,900 casos de câncer da glândula tireóide foram diagnosticados nos Estados Unidos da América, correspondendo a 1,1% de todos os cânceres, excetuando os de pele (Wingo, Tong, Bolden, 1995). Altas taxas são observadas no Haváí, 8,1 casos/100.000 mulheres/ano, e 3,1/100.000 homens/ano (Goodman, Yoshizawa, Kolonel, 1988) e baixas na Polônia, 1,4 casos/100.000 mulheres/ano e, 0,4/100.000 homens/ano (Whelan, Parkin, Masuyer, 1990). Na região metropolitana de Quito é descrita uma alta incidência de câncer tireoideano, 3,07% de todos os tumores (Arroyo *et al.*, 1999). No Brasil, até o momento as publicações são apenas de dados regionais (Barros *et al.*, 1981; Medeiros-Neto *et al.*, 1983; Curado *et al.*, 1987; Lemos *et al.*, 1992; Soares *et al.*, 1998; Almeida *et al.*, 1999 e Magagnin & Maia, 1999).

Even, no Havaí, é uma região conhecida por altas taxas de carcinoma de tireóide (Goodman, Yoshizawa, Kolonel, 1988). Mulheres havaianas de origem filipina têm uma incidência de 18,2/100.000/ano, enquanto nas nativas é de 10,5/100.000/ano. Homens havaianos de origem chinesa apresentam incidência de 8,8/100.000/ano, enquanto nos nativos é de 5,9/100.000/ano.

Até 1950, a glândula tireóide era considerada resistente às neoplasias induzidas por radiações ionizantes, quando Duffy & Fitzgerald (1950) relataram que em vinte e oito crianças tratadas de câncer tireoideano no Memorial Hospital da cidade de New York, dez tinham sido previamente expostas à irradiação nas regiões da cabeça e do pescoço. A partir de então, vários estudos foram publicados demonstrando a associação de radiações ionizantes com carcinoma de tireóide, principalmente na sua forma papilífera (Ron *et al.*, 1989; DeGroot, 1989 e Fraker, 1996). A incidência de carcinoma de tireóide aumentou de 2 a 5 vezes, no período de 1935 a 1975 em Connecticut, Estados Unidos, em decorrência de tratamentos radioterápicos (Schneider & Ron, 1996). O aumento na incidência de carcinoma papilífero em crianças, nas ilhas Marshall, ocorreu após testes atômicos (Hamilton, Van Belle, LoGerfo, 1987) e, mais recentemente, o mesmo foi observado em Belarus e na Ucrânia, depois do acidente nuclear em Chernobyl (Becker, *et al.*, 1996). Por outro lado, não há evidência clínica de que o iodo radioativo (I^{125} , I^{131}) usado em diagnóstico ou terapêutica induza ao câncer de tireóide (Schlumberger, 1998).

Vários estudos têm correlacionado a incidência do câncer da tireóide com uma ampla variedade de dietas e fatores ambientais (Collins, 1990 e Pesatori *et al.*, 1993). A quantidade de iodo ingerido é um fator importante no desenvolvimento do carcinoma da tireóide. Nos países suficientes em iodo alimentar, os carcinomas diferenciados da

tireóide correspondem a mais de 80% de todos os tumores malignos desta glândula, sendo mais freqüentes as formas de baixo risco¹ do carcinoma papilífero (Ezaki *et al.*, 1991). No entanto, nas regiões deficientes em iodo, o carcinoma papilífero constitui 60% ou menos dos cânceres da tireóide, sendo maior a freqüência das formas de alto risco². Nestas regiões há, também, um aumento relativo dos carcinomas folicular e indiferenciado (Barros *et al.*, 1981; Medeiros-Neto *et al.*, 1983; Belfiore *et al.*, 1987; Moraes & Gross, 1994; Schneider & Ron, 1996 e Bakiri *et al.*, 1998). Alguns anos após a introdução do sal iodado na Suécia, observou-se uma diminuição da prevalência dos carcinomas folicular e indiferenciado (Franceschi, 1998). Vários agentes químicos como tiouréia, fenobarbital, hidrocarbonados policíclicos, nitrosaminas e ciclofosfamida são considerados promotores de câncer da tireóide em roedores (Hiasa, Kitahori, Konishi, 1992). Nas regiões de vulcões ativos, que produzem lava em abundância como no Havai e Islândia, as taxas de câncer da tireóide são altas (Schneider & Ron, 1996). Nestes casos, o suposto componente carcinogênico específico não foi identificado.

Algumas síndromes genéticas têm associação com tumores diferenciados da tireóide como: a Síndrome de Gardner³, complexo de Carney⁴ e a Síndrome de Cowden⁵. A coagulopatia por deficiência de fator XI associada a carcinoma papilífero de comportamento agressivo é descrita em judeus da região de Ashkenazic (Ain, 1995). Também alterações dos pró-oncogenes RET (Receptores da Tirosinaquinase) e PCTs

¹ Estágio TNM (I e II).

² Estágio TNM (III e IV).

³ Múltiplos pólipos adenomatosos, osteomas, cistos epidermóides, pigmentação retiniana, adenomas de pâncreas e raramente hepatoblastomas.

⁴ Síndrome autossômica dominante caracterizada por mixomas cardíacos e cutâneos, fibroadenomas mamários, Síndrome de Cushing, calcificação das células de Sertoli, acromegalia e adenoma de hipófise.

⁵ Síndrome autossômica dominante caracterizada por hamartomas verrucosos miocutâneos, lesões benignas ou malignas de mama, polipose intestinal múltipla, cisto de ovário, fibrose uterina e lesões benignas ou malignas da tireóide.

(Translocações de pró-oncogenes no carcinoma papilífero de tireóide) são encontradas nos pacientes portadores de carcinoma papilífero das regiões de acidente atômico e naqueles com carcinoma medular (Schlumberger, 1998 e Eng, 1999).

1.1.1 Prevalência dos tumores ocultos

Estudos em cadáveres, realizados em diferentes países, revelam uma prevalência de câncer oculto de tireóide que varia de 0,45 a 35,6% (Bondenson & Ljungberb, 1981; Harach, Franssila, Wasenius, 1985; Bisi *et al.*, 1989; Livolsi, 1990; Furmanchuk *et al.*, 1993; Martinez-Tello *et al.*, 1993 e Lima & Montandon, 1998). Essa grande variação é decorrente de diferenças metodológicas, geográficas e conceituais nos trabalhos publicados. O termo câncer oculto (CO), por exemplo, foi utilizado inicialmente para definir os tumores assintomáticos ou não detectados clinicamente. No entanto, Vickery *et al.* (1983) passaram a utilizar o termo CO para descrever os tumores não evidentes clinicamente, menores que 1cm, descobertos através de biópsia de nódulo linfático ou durante cirurgia para outros fins. A importância do método empregado no estudo de prevalência do câncer oculto da tireóide foi claramente demonstrada no trabalho de Martinez-Tello *et al.* (1993). Esses autores, quando utilizaram somente um corte em cada lobo tireoideano e o exame microscópico feito apenas com hematoxilina e eosina (H.E), encontraram uma prevalência de 5,28%. Entretanto, quando fizeram diversos cortes com intervalos de 2 a 3 milímetros no istmo e lobos e utilizaram, além da coloração H.E, métodos imunohistoquímicos, encontraram uma prevalência de 22%. No nosso meio, Lima & Montandon (1998) utilizaram a mesma metodologia e encontraram 21% de neoplasias ocultas, sendo 7 adenomas foliculares e 14 carcinomas papilíferos. Esses dados estão de acordo com outros trabalhos realizados em regiões de bócio

endêmico (Oliveira, 1984; Bisi *et al.*, 1989 e Toppa, Brasileiro, Lemos, 1985). Estudos de espécimes cirúrgicos têm reproduzido os achados das séries de necropsias, sendo encontrado o carcinoma oculto em 9,3 a 19% dessas glândulas (Yamashita, Nakayama, 1985, Yamashita, Noguchi, Murakami, 1986).

1.2 Idade ao diagnóstico e proporção de acometimento entre homens e mulheres

Nos pacientes portadores de carcinoma papilífero da tireóide (CPT), a média de idade ao diagnóstico foi em torno de 44 anos nas várias séries dos Estados Unidos e Europa (Hay, 1990 e Cooper & Schneyer, 1990) exceto a observada por Mazzaferri & Jhiang (1994) que foi de 32,3 anos. Há um predomínio do sexo feminino (62 - 82%) em diferentes séries nos Estados Unidos e Europa (Mazzaferri & Jhiang, 1994; Schlumberger, 1998 e Mazzaferri, 1999). No Japão, esta proporção é ainda maior (90-92,3%) (Hay, 1990). Nos carcinomas foliculares da tireóide (CFT), a idade ao diagnóstico geralmente é maior que no CPT, sendo que seu pico de incidência é na 6ª década de vida (Grebe & Hay, 1995). Nos tumores foliculares menos avançados, a média de idade ao diagnóstico é de 52 anos e 65 anos nas formas mais invasivas (Brennan, *et al.*, 1991). Como no CPT, as mulheres são mais acometidas, aqui numa proporção de 2:1 a 5:1 (Cooper & Schneyer, 1990). No carcinoma medular esporádico a maior incidência está entre a 4ª e a 5ª décadas de vida com discreto predomínio nos homens (Colson & Carty, 1993). O pico de incidência do carcinoma indiferenciado ocorre em torno dos 64 anos de idade e este tumor apresenta uma frequência um pouco maior nas mulheres (Samaan & Ordóñez, 1990 e Ain, 1999).

1.3 Tumores malignos da tireóide: classificação, anatomia patológica e comportamento clínico

1.3.1 Tumores diferenciados

Os carcinomas papilífero e folicular, com seus respectivos subtipos, são as neoplasias malignas mais comuns da tireóide, correspondendo a um total de 80 a 90% dos tumores malignos da glândula (Clark, 1997). O reconhecimento dos vários subtipos ou variantes do CPT e do CFT e de seus diferentes comportamentos biológicos, trouxe significantes informações prognósticas.

1.3.1.1 Carcinoma papilífero

O carcinoma papilífero é uma neoplasia epitelial maligna, com evidente diferenciação de células foliculares, caracterizada por formações papilares e/ou características nucleares distintas (Hedinger, Williams, Sobin, 1989). O núcleo é esférico ou ligeiramente ovalado. O contorno é irregular, formando dobras, recortes e reentrâncias, podendo manifestar-se como pseudo-inclusões ou “grooves” (entalhes, fendas). As pseudo-inclusões são invaginações citoplasmáticas e formam uma estrutura redonda semelhante a uma inclusão eosinofílica, bem delimitada e ligeiramente excêntrica, com compressão da cromatina. Os entalhes nucleares são mais comuns em núcleos ovóides e geralmente são paralelos ao maior eixo do núcleo. Outra característica é o núcleo vazio, descrito como pálido, claro, em vidro fosco. Este aspecto é bem visto em material fixado em formalina e incluído em parafina, porém é incomum ou ausente em esfregaços e em material de congelação, levando à conclusão que representa um artefato de fixação e/ou inclusão (Rosai *et al.*, 1985). Os corpúsculos de

psamoma são calcificações decorrentes de mudanças degenerativas nas papilas e estruturas do estroma, estão presentes em 40 a 50% dos carcinomas papilíferos e são virtualmente patognomônicas deste tipo histológico de tumor (Merino & Sidawy, 1997). Cinco variantes foram classificadas em 1988 pela OMS (Hedinger, Williams, Sobin, 1989), várias outras têm sido reconhecidas, desde então. Fassina *et al.* (1993) avaliaram a reprodutibilidade da classificação do carcinoma papilífero em subtipos. Esses autores utilizaram os laudos de sete patologistas e concluíram que a concordância clínica da análise histopatológica foi muito pobre. Atualmente, as variantes descritas são: típica ou usual, folicular, microcarcinoma ou carcinoma oculto, encapsulado, células altas, esclerose difusa, variante oncocítica e outras variantes menos comuns como: colunar, células claras, trabecular/sólida, insular e tipo Warthin.

A **variante típica ou usual** constitui aproximadamente 70 a 75% de todas as variantes do CPT. Esta variante mostra formações papilíferas ocupando grande parte da neoplasia, combinando com focos de formações foliculares, áreas sólidas ou trabeculares, focos de metaplasia escamosa, corpos psamomatosos e áreas de fibrose. Este tumor freqüentemente dá metástase para os linfonodos para-traqueais, para-esofágicos e para os da cadeia jugular interna. Esta forma de tumor, usualmente, tem crescimento lento, e as metástases também progridem lentamente, podendo os pacientes conviver, por muitos anos com massa assintomática. No entanto, aproximadamente 4% dos casos apresentam metástases pulmonares ao diagnóstico. A morte pode ocorrer com a indiferenciação do tumor (Ain, 1995 e Merino & Sidawy, 1997).

Antes da publicação de Hedinger, Williams, Sobin (1989), alguns autores identificavam uma forma denominada carcinoma misto; no entanto, atualmente, considera-se esta forma como **carcinoma papilífero variante folicular**, pois apresenta

comportamento biológico similar ao CPT. As características histológicas deste tumor foram descritas por Chen & Rosai (1977), tais como: cápsula freqüentemente ausente e crescimento microfolicular ou, ocasionalmente, macrofolicular, com células mostrando núcleos ovalados e claros, membrana bem marcada e pouco irregular, nucléolos evidentes, alguns com inclusões nucleares e/ou “dobra central”. O diagnóstico diferencial com adenoma folicular é feito através das características nucleares (Vickery, Wang, Walker, 1985 e Albores-Saavedra, Gould, Vardaman, 1991). Quando o tumor é encapsulado e apresenta invasão capsular ou vascular, deve ser feito o diagnóstico diferencial cuidadoso com carcinoma folicular (Romano, Grattone, Karner, 1993). Esta variante constitui de 8 a 13% dos carcinomas papilíferos, e seu quadro citológico, em 24% dos casos, não se distingue do encontrado nas neoplasias foliculares (Oertel, 1996). Algumas vezes, a análise histológica de nódulos metastáticos revela papilas, estruturas não encontradas na neoplasia primitiva.

Microcarcinoma papilífero (carcinoma oculto, esclerosante ou não encapsulado) é um tumor com até um centímetro de diâmetro e cujo comportamento não difere do carcinoma papilífero típico. Este tumor é encontrado acidentalmente, durante intervenções cirúrgicas, ou em exames de necropsias, ou em pequenos nódulos linfáticos com metástase de carcinoma papilífero. Microscopicamente, a lesão apresenta irregularidades semelhantes a uma cicatriz. Os elementos neoplásicos predominam na periferia da área fibrosa. As características do carcinoma papilífero estão presentes, incluindo as alterações nucleares típicas, corpúsculos de psamoma e até mesmo papilas (Ain, 1995 e Merino & Sidawy, 1997). Os microcarcinomas são associados com metástases para nódulos linfáticos regionais em 23 a 67% dos casos (Hay et al. 1992), e, algumas vezes, com nódulos císticos cervicais (Levy, Barki, Tovi, 1992). Hay

et al. (1992), após o acompanhamento de 535 pacientes com esse tipo de neoplasia por um período de 17 anos, observaram que em 20% dos casos o tumor primário era multifocal, nenhum óbito ocorreu e somente 1% apresentou recorrência local. Yamashita, Noguschi, Murakami (1986), observaram dois óbitos em pacientes que tinham metástases cervicais extensas ao diagnóstico e 18% de recorrência local num seguimento de 20 anos. Estas observações sugerem que a letalidade e a morbidade, embora infreqüentes, são limitadas aos pacientes com tumor primário multifocal ou significativa doença metastática ao diagnóstico (Ain, 1995).

O **carcinoma encapsulado** tem uma aparência grosseira de adenoma; às vezes cística, no entanto, microscopicamente, a lesão tende a ser totalmente encapsulada, porém com o quadro citológico do carcinoma papilífero. Em alguns casos ocorrem focos de invasão capsular (Evans, 1987). Este tumor corresponde de 8 a 13% dos carcinomas papilíferos. Metástases para linfonodos regionais ocorrem em 24 a 38% dos casos, e são significativamente menores que nas encontradas na forma típica. A recorrência local é menos comum (Rosai, 1993), e o prognóstico geralmente é melhor que no carcinoma papilífero típico e a evolução para óbito é extremamente rara (Evans, 1987 e Rosai, 1993).

Hawk e Harzard (1976), na Cleveland Clinic, reconheceram pela primeira vez a **variante células altas**, após analisarem 197 casos de carcinoma papilífero da tireóide, sendo que 12% correspondiam a esta variante, onde as papilas são revestidas por células altas, com abundante citoplasma freqüentemente eosinofílico. Os pacientes tinham grandes tumores e 22% faleceram após sete anos de seguimento. Outras publicações têm demonstrado alta freqüência de invasão além da cápsula tireoideana e vascular, recorrência local, curta sobrevida e, na evolução, pequeno período livre de

doença (Ermetice *et al.*, 1999). As razões do comportamento extremamente agressivo dessa variante do carcinoma papilífero, que ocorre principalmente em indivíduos com mais de 40 anos, não são bem conhecidas. Uma possível explicação é a presença de focos de indiferenciação observados por Bronner & LiVolsi, (1991). Geralmente, esta variante capta pouco o radiodo e não pode ser discriminada dos outros carcinomas papilíferos pelo critério citológico (Ain, 1995).

Notáveis características são encontradas na **variante esclerose difusa**: comprometimento difuso de um lobo ou, mais freqüentemente de ambos; proeminente fibrose, abundantes corpos de psamoma e áreas de metaplasia escamosa (Isarangkul, 1993). Adicionalmente, quase sempre, há intensa infiltração por linfócitos e numerosas formações micropapilares são encontradas em fendas intratireoideanas representadas, provavelmente, por vasos linfáticos (Merino & Sidawy, 1997). O resultado da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) revela metaplasia escamosa, células inflamatórias e corpúsculos de psamoma (Merino & Sidawy, 1997). Esta variante é encontrada em 1,6 a 5,7% dos CPT. Na maioria dos casos, a incidência de metástases cervical e pulmonar é alta, e, durante a evolução, apresenta um curto período de sobrevida livre de doença e alta letalidade (Merino & Sidawy, 1997). Alguns desses tumores mostram alta positividade para proteína S.100 em células do estroma, pela imunohistoquímica, o que geralmente indica bom prognóstico (Schröder, Bay, Dumke, 1990).

A **variante oncocítica do carcinoma papilífero** é incomum, e o diagnóstico depende do reconhecimento da arquitetura papilar revestida por oncócitos. Por esta razão, a PAAF geralmente não faz o diagnóstico, o seu resultado geralmente sugere uma neoplasia folicular com células de Hürthle. Este tumor tem elevada incidência de metástase local e distante, bem como alta letalidade, chegando a 18% em 10 anos (Chen

& Udelsman, 1998). As lesões recorrentes ou metastáticas, normalmente, captam pouco o radiodo (Chen & Udelsman, 1998).

Evans (1986) descreveu pela primeira vez a **variante colunar**, em dois pacientes. O quadro histológico era de um tumor papilífero cujas células tinham aparência colunar alta com pronunciada estratificação nuclear. Ambos evoluíram para o óbito após dois anos do diagnóstico, com extensas metástases. Desde então, outros casos têm sido relatados com comportamento similar (Berends & Mouthaan, 1992 e Mizukami, Nonomura, Michigishi, 1994).

A **variante de células claras** pode ocorrer no carcinoma papilífero, no folicular e medular. Este tumor tem como diagnóstico diferencial as metástases de neoplasias de células claras de outros órgãos, como por exemplo, de rim. A presença de tireoglobulina detectada pelo método imunohistoquímico confirma o diagnóstico desta variante, que corresponde a 1,7% dos tumores papilíferos. O seu comportamento clínico é similar ao do carcinoma papilífero típico (Merino & Sidawy, 1997).

Molberg & Albores-Saavedra (1994) descreveram a **variante trabecular/sólida**, pouco freqüente, e é assim considerada quando as características descritas abaixo atingem todo o tumor. É caracterizada por apresentar cápsula com proeminentes trabéculas, fibrose hialina perivascular e células poligonais alongadas com citoplasma eosinofílico e finamente granular. Rosai (1993) relata que esses achados são mais comuns em crianças. Seu comportamento clínico é semelhante à variante típica.

Na forma **insular** dos carcinomas da tireóide, as células geralmente são pouco diferenciadas, com formações microfoliculares e abundantes figuras mitóticas. Algumas vezes com núcleos contendo dobras ou inclusões. Esta neoplasia é extremamente invasiva, com freqüente recorrência local, metástase à distância e alta letalidade. Esta

forma de tumor pode ser encontrada nos carcinomas papilífero, folicular e medular (Rodríguez *et al.*, 1998).

1.3.1.2 Carcinoma folicular

O carcinoma folicular é uma neoplasia epitelial maligna com evidente diferenciação de células foliculares; geralmente é única e encapsulada, ou se apresenta como nódulo dominante nos pacientes portadores de bócio colóide. Este tumor exhibe variados graus de diferenciação celular, às vezes com alterações oncocíticas e/ou células claras, geralmente formando pequenos ou incompletos folículos contendo pouco colóide. Outros reproduzem folículos bem definidos, por vezes dilatados (macrofolículos), sendo difícil a diferenciação do tecido normal ou do bócio colóide. Esta neoplasia tem a propensão de invadir vasos sanguíneos e tecido capsular e suas metástases são freqüentemente para ossos, pulmões, fígado, cérebro e, raramente, para a pele (Koller *et al.*, 1998). Fonseca & Sobrinho-Simões (1995) enfatizaram a necessidade de demonstrar invasão capsular e/ou vascular para se fazer o diagnóstico de carcinoma folicular. Em três situações trata-se de um problema difícil: primeiramente, quando não há uma cápsula bem definida; segundo, quando falta habilidade do patologista em definir se há ou não invasão capsular e/ou vascular e, finalmente, se a lesão é encapsulada e contém atipias celulares, focos de necrose e alto índice de mitoses. Assim, o diagnóstico definitivo de carcinoma folicular pela PAAF ou por congelação é muito difícil, ou mesmo impossível (Broughan & Caldwell, 1986; Nishiyama *et al.*, 1986; Munn *et al.*, 1988; Hamming *et al.*, 1990; Davis *et al.*, 1991; Bouvet *et al.*, 1992; Kingston, Bugis, Davis, 1992; Davis *et al.*, 1995; Chen, Nicol, Udelsman, 1995; Oertel, 1996 e Guimarães *et al.*, 1996).

Um subtipo menos invasivo é chamado de **carcinoma encapsulado angioinvasivo** ou **carcinoma folicular minimamente invasivo**. O diagnóstico diferencial com o adenoma é difícil e o prognóstico é excelente (Lang, 1986; Kahn *et al.*, 1983; Schröder *et al.*, 1984; Franssila *et al.*, 1985 e Merino & Sidawy, 1997). Na **variante invasiva** o tumor apresenta sinais evidentes de invasão capsular e/ou de vasos. Em alguns casos ocorre invasão das estruturas adjacentes à tireóide e a sobrevida é em torno de 55% num período de cinco anos (Fonseca & Sobrinho, 1995).

Na **variante oncocítica** os oncócitos devem corresponder a mais de 75% das células. Este subtipo tem maior tendência à recorrência, principalmente para linfonodos regionais. As **variantes insular** e de **células claras** apresentam características similares às das formas papilíferas (Merino & Sidawy, 1997 e Rodriguez *et al.*, 1998).

1.3.2 Carcinoma medular

O carcinoma medular da tireóide (CMT) é originário das células C ou neuroendócrinas. Geralmente é um tumor bem circunscrito, não possui cápsula, podendo infiltrar o tecido tireoideano. É formado por células epiteliais, tecido fibroso e substância amilóide (Merino & Sidawy, 1997). Esta neoplasia pode secretar várias substâncias, sendo a calcitonina a que apresenta maior importância clínica, pois é utilizada como marcador tumoral (Moley, 1997). O CMT pode ser unifocal ou multifocal, dissemina-se por via linfática para linfonodos para-traqueais, da cadeia jugular interna e do mediastino superior. Nos estágios mais avançados, podem ocorrer metástases para o fígado, pulmões, cérebro e ossos. Às vezes, a doença é localmente invasiva e as estruturas comprometidas são: traquéia, veia jugular interna e músculos paratireoideanos (Grawer, Raue, Gagel, 1990 e Moley, 1997). Este tumor pode se

apresentar nas formas esporádica ou hereditária. A forma hereditária compreende o carcinoma medular familiar e associado a neoplasias endócrinas múltiplas (NEM IIa e IIb). Nas formas hereditárias do CMT, o rastreamento genético dos familiares de alto risco possibilita o diagnóstico antes do surgimento de massa palpável. Nesses casos, as metástases são raras no momento da cirurgia. No entanto, é comum a morte pelo tumor quando o diagnóstico não é feito precocemente (Kallinowski *et al.*, 1993; Cornelis *et al.*, 1994; Wells, 1994; Fagin, 1994 e Eng, 1999). A frequência do CMT é de 5 a 10% de todos os tumores malignos da tireóide operados nos Estados Unidos (Oertel., 1996 e Moley, 1997).

1.3.3 Carcinoma indiferenciado

O carcinoma indiferenciado é aquele cujas células tendem a ser extremamente pleomórficas, sem qualquer arranjo estrutural em folículos ou papilas, com a presença frequente de células gigantes multinucleares. Pode apresentar as variantes células escamosas, grandes células ou, ainda, fusiformes. Sua frequência é de 4 a 18% dos tumores da tireóide (Samaan & Ordóñez, 1990). Este tumor é extremamente invasivo, geralmente compatível com sobrevivência de poucos meses (Rosen, *et al.*, 1997; Ain, 1996 e Ain, 1999), e é mais encontrado nas regiões pobres em iodo alimentar (Barros *et al.*, 1981; Medeiros-Neto *et al.*, 1983; Curado *et al.*, 1987 e Bakiri *et al.*, 1998).

1.4 Formas incomuns dos tumores malignos da tireóide

Além dos tumores já citados, a tireóide é sede de tumores não epiteliais (sarcomas), cujos comportamentos são semelhantes aos carcinomas indiferenciados. Tumores de outros órgãos podem dar metástases para tireóide, como por exemplo o carcinoma de células claras do rim e o melanoma (Burman, Ringel, Wartofsky, 1996; Pasięka, 1997 e Pasięka, 1998).

1.5 Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico dos pacientes portadores de carcinoma da tireóide é muito variável. A grande maioria não apresenta manifestação específica e refere-se apenas à massa tireoideana ou cervical de achado casual. Alguns queixam-se de nódulo doloroso e os portadores de bócio de longa evolução relatam mudança no comportamento do mesmo, tornando-se o crescimento acentuado, acompanhado de dor, rouquidão, dispnéia, disfagia ou hemoptise, que são resultantes da invasão ou compressão das estruturas anatômicas adjacentes. Hipertireoidismo ou hipotireoidismo raramente associam-se a tumores malignos da tireóide (Ahuja & Ernst, 1991; Gross & Moraes, 1996 e Pomorski, Cywinski, Rybinski, 1996).

O exame físico dos pacientes com nódulo tireoideano não deve ser restrito à glândula tireóide, incluindo-se o exame da laringe, língua, coluna cervical e sinal de Chevostek (Goeppert & Callender, 1994). Na palpação da tireóide quase sempre detecta-se nódulo idêntico ao encontrado nas lesões benignas; no entanto, massa endurecida, fixa, única, associa-se à malignidade. A manifestação inicial do tumor da

tireóide, principalmente em adultos jovens e crianças, pode ser a identificação de linfadenomegalia cervical, sendo mais comum nas porções média e inferior das cadeias jugulares e na região do trígono posterior do pescoço, regiões III, IV e V, (Gillies & Luna, 1998).

A melhor estratégia para o diagnóstico consiste em realizar o menor número de estudos para distinguir as lesões tireoideanas que requerem tratamento cirúrgico daquelas que não necessitam. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e a interpretação citológica por um patologista experiente são amplamente reconhecidas como os procedimentos de escolha na avaliação de um nódulo ou massa tireoideana (Bouvet *et al.*, 1992 e Oertel, 1996). A acurácia da PAAF no diagnóstico do câncer tireoideano é maior que 80%, principalmente nos tumores diferenciados, sólidos e menores que 4cm (Oertel, 1996). O diagnóstico citológico de benignidade não contraindica o tratamento cirúrgico. Bócios volumosos, compressivos e/ou tóxicos podem requerer cirurgia. Indicações cirúrgicas relativas incluem: crescimento do nódulo enquanto o mesmo encontra-se em terapia supressiva, cisto recorrente após aspiração e nódulo frio associado à história de radiação ionizante. Obviamente, a cirurgia é necessária quando a PAAF é sugestiva ou indicativa de câncer. Assim, as indicações de cirurgia nos nódulos tireoideanos ficaram mais restritas que no passado. Portanto, atualmente, os casos operados apresentam uma maior prevalência de câncer (Hamming *et al.*, 1990 e Cady, 1998).

O exame de ultra-sonografia, normalmente, não diferencia se a lesão é benigna ou maligna; no entanto, é extremamente sensível para estabelecer características das lesões em relação ao tamanho, multicentricidade, microcalcificações, se sólidos ou císticos, além de detectar a presença de linfonodos cervicais. A ultra-sonografia também

é utilizada na realização da PAAF nos nódulos císticos ou naqueles em que a palpação é difícil (Galloway & Smallridge, 1996).

A cintilografia (Tc^{99} I^{125} I^{131}) foi usada no passado como método de escolha na avaliação de massas tireoideanas palpáveis e tem o mérito de definir a função dos nódulos sólidos. A maioria dos carcinomas e muitos nódulos benignos apresentam baixa captação do elemento radioativo (nódulo frio). Muito raramente, o carcinoma apresenta-se como nódulo morno ou quente (Shulkin & Shapiro, 1990 e Galloway & Smallridge, 1996).

Alguns autores recomendam a utilização de exame radiográfico de tórax ou ósseo na tentativa de detectar metástases (Galloway & Smallridge, 1996). Outros métodos de diagnósticos por imagem são raramente necessários para avaliação do paciente portador de nódulo tireoideano. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são recomendadas nos casos de massas volumosas, subesternais ou neoplasias malignas recorrentes com suspeita de invasão dos tecidos moles adjacentes (Galloway & Smallridge, 1996; Goepfert & Callender, 1994 e Hossein, 1997).

1.6 Fatores prognósticos

Devido a grande variedade dos tumores tireoideanos e seus diferentes comportamentos biológicos, alguns fatores de risco devem ser considerados na avaliação do prognóstico: grau de diferenciação celular, tamanho do tumor primário, multicentricidade, formas de disseminação, idade do paciente, sexo e doenças associadas.

- Quanto maior a indiferenciação celular, maior é a incidência de recorrência local, metástase distante e menor sobrevida (McConahey, Hay, Woolner, 1986).
- Os microcarcinomas, na maioria das vezes, têm um excelente prognóstico (Hay, *et al.*, 1992).
- A multicentricidade pode ser encontrada em 19 a 61% dos carcinomas papilíferos e se correlaciona com metástases local e distante (Ain, 1995).
- O carcinoma papilífero dissemina-se preferencialmente por via linfática com freqüente acometimento dos linfonodos regionais (Chen & Udelsman, 1998). É questionável se a presença de metástase local em pacientes jovens piora o prognóstico. Por outro lado, a presença de metástase local em homens com idade acima de 45 anos e mulheres acima de 50 anos, está associada a maior recorrência. Metástases distantes em qualquer faixa etária estão associadas a um mau prognóstico (Schindler *et al.*, 1990).
- Nos portadores de carcinoma folicular com metástase regional e/ou óssea o prognóstico é desfavorável (Akslen *et al.*, 1991).
- No carcinoma medular, a propagação da doença ocorre freqüentemente para linfonodos cervicais e do mediastino superior e, nos casos avançados, metástases distantes são comuns. A presença de sítios tumorais além da tireóide compromete intensamente o prognóstico (Hamming & Roukema, 1997).
- Mazzaferri (1996) relata que, nos tumores diferenciados o prognóstico é menos favorável nos homens que nas mulheres, apesar de ser uma diferença pequena. Em sua casuística, os homens acima de 50 anos apresentaram pior prognóstico.
- As doenças auto-imunes da tireóide são comuns na população em geral, podendo estar associadas ao carcinoma papilífero (McLeod, East, Burney, 1988). A mais comum é a tireoidite de Hashimoto. McConahey, Hay, Woolner (1986) analisaram dados dos

pacientes da Mayo Clinic de 1946-1970 e descreveram a tireoidite de Hashimoto como fator de proteção contra a recidiva local e metástase distante, bem como associação com menor letalidade do tumor.

- Uma maior associação da Doença de Graves com carcinoma papilífero é ainda assunto controverso (Behar & Arganni, 1986 e Ain, 1995; McClellan & Francis, 1996). Por outro lado, há relatos do hipertireoidismo causar maior recorrência local do tumor, maior letalidade e metástases distantes (Filetti, Belfiore, Amir, 1988 e Belfiore, Garofalo, Giuffrida, 1990). Porém, Hales, McElduff, Crummer (1992), após análise de 10.854 pacientes operados por Doença de Graves, observaram que a incidência de carcinoma papilífero não foi maior que a incidência esperada para carcinoma oculto e o comportamento destes tumores foi semelhante a dos não associados ao hipertireoidismo. Parte da dificuldade em determinar se a Doença de Graves tem efeito sobre o comportamento do carcinoma papilífero é decorrente dos efeitos heterogêneos dos anticorpos sobre a função tireoideana, sendo que uns inibem e outros estimulam os receptores de TSH (Balan, Raouf, Critchey, 1994).

- São descritos, também, fatores biológicos envolvidos no prognóstico, como alguns oncogenes, genes supressores de tumor e de anti-apoptose (Fielding, Fenoglio-Preiser, Freedman, 1992). E, finalmente, um terceiro grupo de fatores que refletem a interação entre as células neoplásicas e seu microambiente (Fonseca *et al.*, 1997).

A descrição dos fatores determinantes do prognóstico é baseada em grandes estudos retrospectivos de pacientes submetidos a tireoidectomia por carcinoma diferenciado nos países da Europa, América Latina, Estados Unidos e do Japão (Byar *et al.*, 1979; Crile *et al.*, 1985; Cady *et al.*, 1985; Cady & Rossi, 1988; Hans-Wilhelm *et al.*, 1991; Schindler *et al.*, 1990 e Shah *et al.*, 1992). O objetivo dessas análises é

classificar os pacientes em grupos de baixo e alto risco, através de índices prognósticos. Recentemente, numerosas propostas de estadiamento para o câncer da tireóide têm sido descritas (Byar *et al.*, 1979; Crile *et al.*, 1985; Cady *et al.*, 1985; Mazzaferri, 1987; Cady & Rossi, 1988; Hans-Wilhelm *et al.*, 1991; Schindler *et al.*, 1990 e Shah *et al.*, 1992). Brierley *et al.* (1997) avaliaram estes diferentes sistemas de estadiamento e concluíram, que a classificação TNM (Beahrs, Henson, Hutter, 1992) é universalmente bem conhecida, amplamente aceita e a sua adoção na avaliação de prognóstico facilitaria muito a comparação das diferentes casuísticas. Consideram-se, assim, os estágios I e II como de baixo risco para recorrência e óbito e os estágios III e IV de alto risco (Mazzaferri, 1996 e Schlumberger, 1998).

1.7 Tratamento e acompanhamento

Atualmente, a indicação primordial para o tratamento cirúrgico dos pacientes portadores de nódulo ou massa tireoideana é a presença ou suspeita de malignidade na análise citológica obtida pela PAAF (Cady, 1998). O objetivo do procedimento cirúrgico é remover o máximo de tecido neoplásico para obter o maior controle da doença com o menor risco de complicações (Cady, 1998).

Quando não é possível estabelecer o diagnóstico de neoplasia maligna através da análise citológica ou da biópsia de congelação, dois procedimentos podem ser indicados: a istmectomia quando o nódulo estiver localizado no istmo da glândula ou, a lobectomia total com istmectomia para o que estiver situado em um dos lobos (Chen, Nicol, Udelsman, 1995; Gibb & Pasiaka, 1995 e Chadwick & Harrison, 1998). Se houver necessidade de novo procedimento cirúrgico, o risco de complicações como a

lesão do nervo laríngeo inferior e hipoparatiroidismo são menores (Siperstein & Clark, 1996 e Chen, Nicol, Udelsman, 1995).

O tratamento cirúrgico adequado para os pacientes que possuem diagnóstico de CPT e CFT permanece controverso. Vários estudos relatam sobrevida semelhante com a realização da lobectomia total ou da tireoidectomia total (Wanebo, Andrews, Kaiser, 1983; Schröder, Chambors, France, 1986; Shah *et al.*, 1993 e Fujimoto, Obara, Yamashita, 1997), enquanto outros relatam que com a tireoidectomia total ou quase total ocorre queda na recorrência bem como aumento da sobrevida (Shaha & Bernard, 1992; Schlumberger, Tubiana, Vathaire, 1985; DeGroot & Kaplan, 1990; DeGroot & Kaplan, 1991 e Mazzaferri, 1999). Além disso, a tireoglobulina pode ser usada no diagnóstico de persistência ou recorrência do tumor e a eficácia do iodo radioativo é maior nos pequenos resíduos teciduais (Ain, 1996; Mazzaferri & Jhiang, 1994 e Schlumberger, 1998).

O esvaziamento cervical funcional (preserva-se o músculo esternocleidomastóide, a veia jugular interna e o nervo acessório) é indicado principalmente nos pacientes portadores de carcinoma papilífero com metástase regional, embora aumente pouco a expectativa de vida no grupo de baixo risco (Clark, 1997). Quando houver metástases clinicamente evidentes, a maioria dos cirurgiões recomenda o esvaziamento ipsilateral e ocasionalmente bilateral (McConahey, Hay, Woolner, 1986 e Chen & Udelsman, 1998). O esvaziamento profilático geralmente não é recomendado exceto em crianças (Frankenthaler *et al.*, 1990) e nos pacientes de regiões deficientes em iodo (McConahey, Hay, Woolner, 1986).

A terapia com o I^{131} é utilizada para destruir qualquer tecido tireoideano normal remanescente e microfocos neoplásicos, e, conseqüentemente, há aumento na

especificidade da tireoglobulina sérica e na sensibilidade do mapeamento com I^{131} em detectar doença recorrente ou metastática (Schlumberger, 1998 e Mazzaferri, 1999). A terapia ablativa (ablação de resíduo tireoideano no leito cervical) é indicada para todos os casos de carcinoma diferenciado da tireóide de alto risco (estágio III e IV). No entanto, isto é controverso nos carcinomas de baixo risco (estágio I e II). Schlumberger (1998) afirma ser o prognóstico tão favorável nos pacientes de baixo risco submetidos apenas ao tratamento cirúrgico que recomenda a ablação com I^{131} somente nos casos onde houver metástase distante, ressecção incompleta do tumor, nos pacientes menores de 16 anos e maiores que 45 anos, nos que apresentam: variantes células altas, colunares ou esclerose difusa do carcinoma papilífero e nas formas invasiva, oncocítica e pouco diferenciada do carcinoma folicular. A terapia com iodo radioativo é também utilizada nos casos onde a tireoglobulina permanece elevada após três meses do tratamento cirúrgico. Por outro lado, Ain (1995) preconiza este tratamento em todos os pacientes, alegando falhas metodológicas nas publicações existentes; além disso, refere ser esta forma de tratamento segura tanto para adultos quanto para crianças.

O acompanhamento após o tratamento inicial tem por objetivo manter o controle da doença através do diagnóstico e tratamento precoce nos casos de persistência ou recorrência. A supressão do TSH deve ser adequada, com o uso de levotiroxina sódica (IT_4), pois reduz os índices de recorrência local e aumenta a sobrevida (Mazzaferri & Jhiang, 1994 e Schlumberger, 1998). Entretanto, não está claramente definido em que níveis o TSH deve ser mantido (Mazzaferri, 1996 e Schlumberger, 1998).

A tireoglobulina é um excelente indicador prognóstico devendo ser mensurada com intervalos de 3 a 6 meses nos dois primeiros anos e, a seguir, com um espaço de tempo maior (Marone *et al.*, 1988 e Spencer, 1999). Schlumberger (1998) recomenda

uma pesquisa de corpo inteiro entre 6 a 12 meses nos pacientes de baixo risco que não a fizeram no pós-operatório imediato, e um novo exame quando houver elevação dos níveis de tireoglobulina acima de 10 nanogramas por mililitro (ng/ml) nos pacientes com TSH suprimido, e maior que 40 ng/ml naqueles que se encontrarem em hipotireoidismo. Uma dose terapêutica deve ser administrada nos casos de PCI positiva ou com tireoglobulina elevada apesar da PCI negativa (Schlumberger, 1997).

A indicação de radioterapia externa nas regiões cervical e mediastino superior fica restrita aos pacientes portadores de carcinoma diferenciado com alto risco de recorrência local, nos quais a excisão cirúrgica foi incompleta ou impossível e o tecido tumoral não capta I^{131} e nos portadores de metástases ósseas detectadas em radiografias (Galloway & Smallridge, 1996; Schlumberger, 1998 e Tsang *et al.*, 1998). A quimioterapia não tem eficácia nos tumores diferenciados da tireóide (Schlumberger, 1998).

Nos pacientes portadores de CMT sem metástases clinicamente evidentes, o tratamento cirúrgico adequado é a tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central (região VI). Quando há metástases para linfonodos cervicais no momento do diagnóstico deve ser incluído o esvaziamento cervical unilateral ou bilateral (Ellenhorn, Shah, Brennan, 1993). O seguimento desses pacientes deve ser feito através da dosagem dos níveis de calcitonina e antígeno cárcino-embrionário (CEA), ultra-sonografia, cintilografia (MIBG) e, às vezes, tomografia (Heshmati *et al.*, 1997 e Evans, et al, 1999).

Nos portadores de carcinoma indiferenciado em que a doença encontra-se localizada, recomenda-se, atualmente, apesar de não alterar em muito a sobrevida, a remoção máxima do tumor e a radioterapia fracionada (Ain, 1999).

Nos demais casos, (linfoma, tumores incomuns, tumores metastáticos) o tratamento cirúrgico dependerá do estágio da doença e das condições clínicas do paciente.

2. OBJETIVOS

Conhecer as características clínicas e epidemiológicas dos tumores malignos da tireóide, tais como: a frequência dos diversos tumores, a faixa etária de acometimento no momento do diagnóstico, a distribuição de acordo com o sexo, a apresentação clínica, a evolução e as doenças associadas.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Neste trabalho analisamos de maneira retrospectiva e prospectiva todos os casos de tumores malignos da tireóide operados ou acompanhados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de abril de 1973 a julho de 1999. A partir de julho de 1998 os casos novos foram analisados prospectivamente.

Identificamos os tumores malignos da tireóide através dos arquivos dos serviços de patologia e arquivo médico do HC - UFU. Excluimos cinco casos de carcinomas foliculares porque a revisão de lâminas mostrou tratarem-se de adenomas. A outra exclusão foi a de um paciente portador de nódulo tireoideano e cervical em que o exame anatomopatológico foi apenas sugestivo de paraganglioma.

As lâminas dos casos de carcinomas diferenciados da tireóide foram revistas pelo professor Marcus Aurelio de Lima, médico patologista da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, especialista em patologias endócrinas e doutor em patologias da tireóide e consideramos a classificação baseada nesta revisão. Este profissional baseou seus diagnósticos de acordo com os critérios histológicos de: Rosai, Carcagil, Delellis (1992). Consideramos a classificação baseada nesta revisão.

No levantamento dos dados utilizamos o seguinte protocolo:

1 - Dados Pessoais:

- Sexo
- Idade
- História familiar de doenças da tireóide.
- Procedência

2 - Quadro clínico e exames complementares no pré - operatório:

- Queixa principal
- Sinais e sintomas no momento do diagnóstico
- Testes de função tireoideana T3, T4 ou FT4 e TSH
- Anticorpos anti-microsomal (ou anti-tireoperoxidase) e anticorpos anti-tireoglobulina
- Exames de ultra-sonografia, radiológicos, cintilografia e tomografia.
- Punção aspirativa com agulha fina (PAAF)
- Motivo do tratamento cirúrgico

3 - Procedimento Cirúrgico Realizado:

- Biópsia incisional
- Ressecção incompleta
- Lobectomia total
- Lobectomia total com istmectomia
- Tireoidectomia quase total
- Tireoidectomia total
- Tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central
- Tireoidectomia total com esvaziamento cervical unilateral
- Tireoidectomia total com esvaziamento cervical bilateral

4 - Complicações Relatadas:

- Hipoparatiroidismo temporário
- Hipoparatiroidismo definitivo
- Hemorragia
- Lesão do nervo laríngeo inferior
- Infecções
- Outras

5 - Resultados de exames anatomopatológicos:

- Por congelação
- Por inclusão em parafina
- Por estudo imuno-histoquímico

6 - Classificação histológica dos tumores da tireóide, segundo o esquema

abaixo:

- A - Benignos
- B - Malignos
- I - Primitivos

a) Epiteliais

1. De Células Foliculares

- Diferenciados

1. Papilífero

- 1.1 Usual ou típico
- 1.2 Variante folicular
- 1.3 Microcarcinoma
- 1.4 Encapsulado
- 1.5 Variante de células altas
- 1.6 Variante esclerose difusa
- 1.7 Oncocítico
- 1.8 Outros
 - de células colunares
 - de células claras
 - Insular
 - Warthin
 - Trabecular / Sólido

2. Folicular

- 2.1 Puro
- 2.2 Oncocítico
- 2.3 Pouco diferenciado / Insular
- 2.4 De células claras
- * Minimamente ou extensamente invasivo

- Indiferenciados

- 1. De pequenas células
- 2. De grandes células
- 3. De células fusiformes

2. De células C (neuroendócrinas)

1. Medular

1.1 Hereditário

1.1.1 Familiar

1.1.2 NEM IIa

1.2.3 NEM IIb

1.2 Esporádico

2. Indiferenciado

2.1 de pequenas células

2.2 de grandes células

2.3 de células fusiformes

b) Não Epiteliais

1. Linfoma

2. Plasmocitoma

3. Paraganglioma

4. Angiossarcoma

5. Leiomiossarcoma

6. Tumor maligno de bainha de nervo periférico

c) Outros

1. Carcinossarcoma

2. Teratoma

II - Metastático

1. Tumores de pele (melanoma)

2. Tumores de pulmão

3. Tumores de mama

4. Tumores de rim

5. Tumores de esôfago

6. Tumores de útero

7. Carcinoma adenóide cístico de glândula salivar

7 - Estadiamento (TNM - AJCC):

T - Tumor primário

T₁ - ≤ 1 cmT₂ - > 1 e ≤ 4 cmT₃ - > 4 cmT₄ - Extensão além da cápsula tireoideana

N - Nódulo linfático regional

N₁ - Metástases para linfonodos regionais
(cervical e mediastino superior)

M - Metástase distante

M₀ - ausentesM₁ - presentes**Quadro 1-** Estadiamento dos tumores tireoideanos.

Estágio TNM	Carcinoma Papilífero e Folicular		Carcinoma Medular
	< 45 IDADE	≥ 45	
I	M ₀	T ₁	T ₁
II	M ₁	T ₂ - 3	T ₂ - 4
III		T ₄ ou N ₁	N ₁
IV		M ₁	M ₁

Os carcinomas indiferenciados são estágio IV.

Fonte: Comitê Americano de Combate ao Câncer.

8 - Controle Ambulatorial:

A - Exames Complementares

1 - Carcinomas Diferenciados

- . Pesquisa de corpo inteiro com I¹³¹ (PCI)
- . Níveis séricos do TSH e T₄ livre
- . Tireoglobulina sérica
- . Radiografia de tórax
- . Radiografias de ossos
- . Tomografia Computadorizada (TC)

2 - Medular

- . Calcitonina sérica
- . Cintilografia com metaiodobenzilguanidina
- . Tomografia Computadorizada (TC)

B - Evolução

- . Tempo de acompanhamento em meses
- . Persistência
- . Recorrência
- . Óbito

Observações: como os dados colhidos correspondem aos de um período de 26 anos, os exames laboratoriais foram feitos por diferentes métodos, dependendo da época. A classificação histológica dos tumores foi baseada nos trabalhos de Rosai *et al.* (1985), Evans (1986), Evans (1987), Samaan & Ordóñez (1990), Bronner & Livolsi (1991), Rosai, Carcagil, Delellis (1992), Fonseca & Sobrinho-Simões (1995), Merino & Sidawy (1997) e Clark (1997). Por outro lado, o critério para o estadiamento dos tumores da tireóide que adotamos é o preconizado pelo “American Joint Committee of Cancer, 1992” (Beahrs, Henson, Hutter, 1992).

• Análise Estatística

Para comparação de médias utilizamos o teste “T de Student” e para comparação de proporções o teste do Qui - quadrado. Foram considerados significantes valores de p menores que 0,05 (Siegel, 1975; Noether, 1983; Leaverton, 1995; Beiguelman, 1996).

4. RESULTADOS

No período de tempo estudado detectamos cento e dezesseis pacientes portadores de carcinoma de tireóide, oitenta e um do sexo feminino e trinta e seis do masculino, numa proporção 2,23:1 (Tabela 3 – Anexo II, p.56). Como o caso de número 59 apresentava carcinoma medular em um lobo da tireóide e carcinoma papilífero no outro, o total de tumores analisados foi de 117 (Anexo I, p. 49). A idade no momento do diagnóstico, considerando todos os tumores, variou de 12 a 92 anos (md = 44), (Tabela 2 – Anexo II, p. 55).

Como pode ser visto na Tabela 1 (Anexo II, p. 54), o carcinoma papilífero é a forma mais comum no nosso meio, seguido em ordem inversa de frequência do folicular, medular, indiferenciado e do metastático. Quando analisamos apenas os carcinomas diferenciados houve diferença estatisticamente significativa na frequência da forma papilífera em relação à folicular ($p < 0,005$). O carcinoma papilífero e suas variantes (Tabela 4 – Anexo II, p.57) ocorreram em 73 por cento dos carcinomas diferenciados, sendo a forma usual a mais freqüente, seguida da variante folicular, 57 e 19 por cento, respectivamente. A variante oncocítica do carcinoma folicular ocorreu em 24 por cento de todos os casos de carcinoma folicular (Tabela 5 – Anexo II, p. 58).

A forma de manifestação clínica inicial dos tumores é apresentada na Tabela 6 (Anexo II, p. 59), e podemos ver que mais da metade dos casos correspondia a nódulos assintomáticos. Esta proporção é ainda maior se considerarmos apenas os carcinomas

diferenciados. Na Tabela 7 (Anexo II, p. 60), podemos ver a classificação quanto à função tireoideana. Os pacientes hipotireoideos eram portadores de tireoidite crônica de Hashimoto (TCH) e os hipertireoideos de bócio nodular tóxico (BNT). Todos os pacientes portadores de hipertireoidismo tinham mapeamentos de tireóide compatíveis com nódulos autônomos.

A ultra-sonografia foi realizada em sessenta e cinco pacientes com nódulos assintomáticos, destes 84,62 por cento eram sólidos e o restante císticos ou mistos (Tabela 8 – Anexo II, p. 61). O estudo radiológico convencional (radiografia de tórax e/ou óssea) foi realizado em 83 pacientes, e foi considerado normal em 59,03 por cento dos casos (Tabela 9 – Anexo II, p. 62). Sete pacientes submeteram-se a tomografia computadorizada, e apresentavam carcinoma indiferenciado (três casos), metastáticos (dois), carcinoma papilífero (dois) e medular (um). Em apenas dois casos não havia comprometimento das estruturas adjacentes à tireóide. Oitenta e cinco pacientes foram submetidos a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) e este exame indicou ou suspeitou de câncer em 85,88 por cento dos casos. Se considerarmos apenas os carcinomas diferenciados, a PAAF, foi positiva para tumor em 88,23 por cento dos resultados, (Tabela 10 – Anexo II, p. 63). Trinta e um pacientes restantes não foram submetidos a este exame por apresentarem outras indicações cirúrgicas ou pelo fato do procedimento não ser realizado à época do diagnóstico (Tabela 11 – Anexo II, p. 64). Como pode ser visto na Tabela 10, o resultado da PAAF foi o principal indicador do tratamento cirúrgico (61,94 % dos casos).

O exame por congelação do espécime cirúrgico foi realizado em dezenove pacientes, sendo sensível nos carcinomas papilíferos e inconclusivos na grande maioria

dos carcinomas papilíferos variante folicular e nos carcinomas foliculares (Tabela 12 Anexo II, p. 65) .

Na Tabela 13 (Anexo II, p. 66) observamos que 85,98 por cento dos pacientes foram submetidos a tireoidectomia total, sendo que destes, 36,73 por cento completaram o tratamento cirúrgico inicial com esvaziamento cervical. Por outro lado, em quinze pacientes realizou-se apenas lobectomia total ou lobectomia total com istmectomia, por apresentarem microcarcinoma papilífero, falta de condições clínicas para nova cirurgia ou recusarem novo procedimento cirúrgico. Em quatro pacientes realizou-se apenas biópsia incisional ou ressecção incompleta por tratarem-se de carcinomas indiferenciados.

A frequência de complicações cirúrgicas é apresentada na Tabela 14 (Anexo II, p. 67). Apenas um paciente faleceu no pós-operatório imediato, por infarto agudo do miocárdio. A complicação mais comum foi o hipoparatiroidismo, (9,64%) mas apenas quatro pacientes (3,50%) evoluíram para a forma permanente. A lesão do nervo laríngeo inferior ocorreu em quatro casos (3,50%) e todos estes pacientes eram portadores de massas tireoideanas volumosas.

Quanto ao estadiamento dos carcinomas diferenciados e medular, a maioria (80,89% dos papilíferos , 84,61% dos foliculares e 61,53% dos medulares) foi considerada de baixo risco (Tabela 15 – Anexo II, p. 68).

A maioria dos pacientes portadores de carcinomas diferenciados submeteu-se a terapia com iodo radioativo (Tabela 16 – Anexo II, p. 69). Aqueles que não fizeram este tipo de tratamento foram os casos de tireoidectomias parciais, pós-operatório recente, recusa do tratamento, acompanhamento em outros serviços ou não foi possível a sua localização (Tabela 17 – Anexo II, p. 70). Cinco dos portadores de carcinoma medular

submeteram-se a outras intervenções cirúrgicas devido a lesões metastáticas no pescoço, mediastino superior e pulmão. A radioterapia externa foi utilizada em seis pacientes: com carcinoma medular (dois casos), com carcinoma indiferenciado (um caso), e associada a iodo radioativo (três casos de carcinomas diferenciados). A quimioterapia foi aplicada em apenas um paciente portador de carcinoma medular.

O tempo médio de seguimento dos pacientes portadores dos diferentes tipos de tumores malignos foi de: quarenta meses no papilífero, quarenta e um meses no folicular, setenta e cinco meses no medular, quinze meses no metastático e, naqueles com tumor indiferenciado dois meses e vinte dias até o óbito. Este curto período de acompanhamento se deve ao fato de que em 64,65 por cento dos casos os diagnósticos foram feitos após 1993. Quinze (16,12%) pacientes com carcinomas diferenciados e seis (46,15%) com medular apresentaram persistência ou recorrência da doença (Tabela 18 – Anexo II, p. 71). Somente dois dos pacientes com persistência da doença encontram-se vivos. Vinte e cinco pacientes evoluíram para o óbito (12 portadores de carcinoma diferenciado, 3 de medular, 6 de indiferenciado, 2 não epiteliais e 2 metastático). Quatro pacientes portadores de carcinoma diferenciado morreram de causas não relacionadas ao tumor (um com infarto agudo do miocárdio, um por embolia pulmonar, um com insuficiência cardíaca, e o outro por causa indeterminada), em todos os outros casos o tumor foi o responsável pelo óbito (Tabela 19 – Anexo II, p. 72). Os pacientes com carcinoma indiferenciado sobreviveram por um período de dois a onze meses. Nos casos onde ocorreram metástases de tumores de outros órgãos para a tireóide, apenas um encontra-se vivo e livre da doença.

5. DISCUSSÃO

A amostra estudada foi representada por um grupo de pacientes que, na sua maioria, era proveniente da região do Triângulo Mineiro, principalmente da cidade de Uberlândia. Em 1982, Medeiros-Neto publicou estudo no qual esta região foi considerada insuficiente em iodo alimentar. No entanto, mais recentemente, Esteves (1995), através de dosagem de iodo urinário em escolares, considerou a ingestão de iodo adequada. A proporção carcinoma papilífero/carcinoma folicular (2,72:1) encontrada em nosso estudo é compatível com uma região de moderada ingestão de iodo (Lind *et al.*, 1998). Estes autores consideram a proporção carcinoma papilífero/ carcinoma folicular de 6,5 a 3,4:1 compatível com alta ingestão de iodo, 3,7 a 1,6:1 com moderada ingestão de iodo e 1,7 a 0, 19:1 com regiões deficientes.

A proporção carcinoma papilífero/carcinoma folicular que encontramos (2,72:1) foi próxima à de Almeida *et al.* (1999) (2,38:1) e abaixo da relatada por Ezaki *et al.* (1991) (4,5:1); Mazzaferri & Jhiang (1994) (3,87:1); Lemos *et al.* (1992) (3,25:1) e muito superior à de Curado *et al.* (1987) (0,33:1); Barros *et al.* (1981) (0,79:1); Medeiros-Neto *et al.* (1983) (1,2:1); Magagnin & Maia (1999) (1,24:1) e Bakiri *et al.* (1998) (1,13:1). Outro dado que chama atenção em nosso trabalho, foi a frequência dos carcinomas indiferenciados (5,12%) estar abaixo da descrita em regiões endêmicas de bócio por Medeiros-Neto *et al.* (1983) (23%); Curado *et al.* (1987) (17,4%) e Bakiri *et al.* (1998) (10%).

A frequência do carcinoma medular (11,11%) está de acordo com os dados da literatura que descrevem valores de 4 a 10% dentre todos os tumores malignos da tireóide (Wingo, Tong, Bolden, 1995 e Moley, 1997). Houve concordância, também, com os relatos de Nakhjavani *et al.* (1996), quanto à frequência dos tumores metastáticos (2,56%) que acometem a tireóide.

A grande maioria dos estudos de prevalência dos carcinomas diferenciados de tireóide não faz referência às variantes destes tumores. Em nossa casuística houve um predomínio das formas usual (64%) e variante folicular (19%) do carcinoma papilífero. Quanto à variante usual, sua frequência encontrou-se abaixo da relatada por LiVolsi (1990), e a variante folicular um pouco acima da observada por este autor. Grebe & Hay (1995), relatam uma frequência de 38% da variante oncocítica em 250 pacientes portadores de carcinoma folicular operados na Mayo Clinic no período de 1940 a 1950. Esta variante foi identificada em 24% dos nossos casos de carcinoma folicular, o que está de acordo com a frequência relatada por Chen & Udelsman (1998). Estas diferenças podem ser explicadas pela mudança nos critérios histopatológicos utilizados atualmente no diagnóstico do carcinoma oncocítico.

Em nosso estudo, verificamos que o carcinoma da tireóide foi mais comum no sexo feminino ($P < 0,005$), como em outros trabalhos analisados. A proporção de acometimento entre mulheres e homens (2,2:1) foi semelhante às observadas por Hay (1990) e Mazzaferri & Jhiang (1994). Por outro lado, esta proporção foi inferior às encontradas por Lemos *et al.* (1992) e Moraes & Gross (1994).

A idade dos nossos pacientes ao diagnóstico dos tumores (papilífero, medular e indiferenciado) se mostrou próxima às descritas por outros autores (Cooper & Schneyer, 1990; Hay, 1990; Ain, 1995 e Grebe & Hay, 1995). Por outro lado, nos casos de

carcinoma folicular a idade ao diagnóstico foi menor que a encontrada na literatura (Cooper & Schneyer, 1990, Grebe & Hay, 1995). Acreditamos que tal fato se deva aos exames diagnósticos utilizados recentemente e ao fácil acesso dos pacientes a estes exames.

Quanto à forma de apresentação clínica, a maioria dos nossos pacientes era portadora de nódulo tireoideano e/ou cervical assintomático, semelhante à descrição de Goepfert & Callender (1994) e Siperstein & Clark (1996). Nos casos onde verificamos dispnéia, disfagia e dor geralmente tratava-se de pacientes com mais de quarenta anos e de formas histológicas do tumor consideradas invasivas.

Uma enorme variedade de doenças, benignas e malignas, pode ocorrer simultaneamente na glândula tireóide. A frequência de tireoidite de Hashimoto (6%) em nossos pacientes com tumores da tireóide foi muito baixa comparada à de Lemos *et al.* (1992) (12%); Hay (1990) (14%) e Ott, McCall, McHenry (1988) (38%). Por outro lado, não encontramos nenhum caso de associação de carcinoma tireoideano e Doença de Graves, enquanto Almeida *et al.*, (1999) em um estudo na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, encontraram 4,3% desta associação. Vini *et al.* (1999) relatam 11 casos de Doença de Graves em 986 pacientes operados por carcinomas diferenciados. Esta associação está presente em 1 a 8% dos casos de carcinoma (Farbota, Calandra, Lawrence, 1985). Em nosso material, a frequência de bócio colóide foi de 10%. Lemos *et al.* (1992) encontraram esta associação em 19% de 183 pacientes e Mazeto *et al.* (1999) relatam frequência de 24% em 32 casos operados de carcinoma diferenciado da tireóide; ambos os relatos estão de acordo com os descritos na literatura, que varia de 5 a 25% (Collins, 1990). A frequência de BNT em nossos pacientes com carcinoma de tireóide foi de 5%, o que é um pouco superior à encontrada por Almeida

et al. (1999) onde, entre 165 pacientes, 2 (1,4%), tinham BNT. A maioria dos outros estudos refere-se à prevalência de câncer de tireóide em portadores de BNT (Pomorski, Cywinski, Rybinski, 1996). As diferentes frequências das associações entre doenças benignas e malignas podem, em parte, ser explicadas através do modo pelo qual os casos foram selecionados, fatores ambientais e os diferentes critérios de diagnóstico histológico usados nos trabalhos.

Segundo Shulkin & Shapiro (1990), Goeppert & Callender (1994) e Galloway & Smallridge (1996) a palpação da tireóide e os achados da PAAF não são substituídos pelos exames de imagem (ultra-sonografia, cintilografia, exame radiográfico ou tomografia). Na nossa amostra, a PAAF mostrou-se altamente sensível (85%) no diagnóstico dos diferentes tumores. No entanto, os exames de imagem foram úteis na decisão terapêutica de nódulos cervicais metastáticos e massas no leito tireoideano, primárias ou recorrentes, que se estendiam ou se localizavam no mediastino superior.

Chen, Nicol, Udelsman (1995) relatam que o exame de congelação possui mínimo valor no diagnóstico das lesões foliculares; em 87% dos casos não fornece informações adicionais, aumenta o tempo cirúrgico e orienta mal o procedimento a ser realizado. Apesar da amostra do presente estudo ser pequena, não houve benefício do uso da congelação nas lesões de padrão folicular, diagnosticadas pela PAAF, pois a maioria mostrou-se inconclusiva. Em 24% dos nossos casos, o tratamento cirúrgico inicial foi a lobectomia total com istmectomia ou somente a istmectomia, pois os pacientes apresentavam quadro citológico de padrão folicular. Esta conduta cirúrgica está de acordo com aquela preconizada por Souza (1993) e Chen, Nicol, Udelsman (1995).

A maioria dos pacientes nesta série foi inicialmente submetida a tireoidectomia total, estando de acordo com o tratamento proposto por Harness et al. (1984), Schlumberger, Tubiana, Vathaire (1985), Curado *et al.*, (1987), DeGroot & Kaplan (1990), DeGroot & Kaplan (1991), Lemos (1992), Steven *et al.* (1992), Mazzaferri & Jhiang (1994), Schlumberger (1998) e Mazzaferri (1999). Por outro lado, Wanebo, Andrews, Kaiser (1983), Schröder, Chambors, France (1986), Shah *et al.* (1993) e Fujimoto, Obara, Yamashita (1997) indicam tireoidectomia parcial nos pacientes portadores de carcinoma tireoideano de baixo risco.

A ocorrência de metástase para linfonodos regionais é muito freqüente nos pacientes com carcinomas papilífero e medular. Segundo Hamming & Roukema (1997) este acometimento ganglionar ocorre em 30 a 80% dos carcinomas papilíferos, e em 25 a 60% dos medulares. No presente estudo, 17% dos pacientes portadores de carcinoma papilífero e 30% daqueles com carcinoma medular, foram submetidos ao esvaziamento cervical funcional por apresentarem metástases ao diagnóstico. Além disso, realizamos o esvaziamento central em 24% dos pacientes portadores de carcinoma papilífero.

Acreditamos que a tireoidectomia total e, em casos selecionados, acompanhada de esvaziamento ganglionar parcial (região VI) ou total, seja a forma mais eficaz para o tratamento inicial da maioria dos tumores malignos da tireóide (papilífero, folicular e medular). Além disso, concordamos com Lennquist (1997), que para reduzir as complicações é necessária uma boa exposição da glândula tireóide e hemostasia rigorosa, identificando as paratireóides e os nervos laringeos superior e inferior. Deve-se evitar o uso do bisturi elétrico próximo aos nervos.

A incidência de hipoparatiroidismo associada à tireoidectomia total, atingia até 40% dos pacientes operados no passado (Block, Horn, Brush, 1960). No entanto,

recentemente, houve uma drástica redução nos índices desta complicação. Shemen & Strong (1989) relatam 1,6% de hipoparatiroidismo nos pacientes submetidos à tireoidectomia total, no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, frequência muito baixa quando comparada a 29% da descrita em 1972 nesta mesma instituição. A lesão do nervo laríngeo inferior ocorre em até 14% dos pacientes submetidos à tireoidectomia total (Martensson & Ternis, 1985). Porém, a maioria dos trabalhos analisados relata uma frequência de 0 a 5% destas lesões (Pederson, Johnson, Gaskill, 1984; Harness, Fung, Thompson, 1986 e De Roy Van Zuidewijn *et al.*, 1995). Em uma revisão dos pacientes operados na Mayo Clinic, a lesão permanente do nervo laríngeo inferior ocorreu em 2% dos casos e a hipocalcemia definitiva em 1%. Em nossa casuística, encontramos 4,7% de hipoparatiroidismo temporário e 3,7% de forma definitiva. A lesão do nervo laríngeo inferior ocorreu em 3,7% dos nossos pacientes. A maioria dos nossos casos em que estas complicações ocorreram tratava-se de massas volumosas ou de re-operações. No passado, a letalidade devido a tireoidectomia total era elevada, enquanto, mais recentemente ela encontra-se muito próxima a zero. Songun, Kievit, Cornelis (1997) relatam um óbito (0,7%) em 253 pacientes operados por câncer tireoideano. Em nossa casuística, ocorreu um óbito (0,86%), no pós-operatório imediato, devido a complicações cardíacas.

Dos nossos pacientes portadores de carcinomas diferenciados da tireóide que foram submetidos a tireoidectomia total, cinquenta e cinco (65,4%) receberam terapia com o iodo radioativo. Tal conduta não foi realizada em 10 casos (11,9%), pois três pacientes recusaram o procedimento e sete encontravam-se em pós-operatório imediato quando finalizamos o período de acompanhamento para este estudo. A terapêutica com o I^{131} como complemento da tireoidectomia total é largamente utilizada nos carcinomas

diferenciados da tireóide (Hay, 1990; Cooper & Schneyer, 1990; Ley *et al.*, 1993; Sweeney & Johnston, 1995; Mazzaferri & Jhiang, 1994 e Mazzaferri, 1996). Nos pacientes de baixo risco existem controvérsias sobre o benefício desta forma de tratamento (Ain, 1995, Schlumberger, 1998). Por outro lado, nos pacientes idosos com tumores de alto risco, geralmente a neoplasia capta pouco o iodo radioativo e os pacientes não toleram a supressão do TSH (Fujimoto, Obara, Yamashita, 1997). A reposição de levotiroxina-sódica com o objetivo de manter os níveis de TSH baixos foi utilizada em todos os nossos pacientes. Esta conduta é preconizada por DeGroot & Kaplan, (1990), Mazzaferri & Jhiang (1994) e Schlumberger (1998).

Os portadores de carcinomas papilífero e folicular, após terem sido submetidos ao tratamento inicial (tireoidectomia, iodo radioativo e supressão do TSH) devem ser acompanhados ao longo de suas vidas, para que possíveis persistência ou recorrência da doença sejam identificadas (Schlumberger, Tubiana, Vathaire, 1985; Schlumberger, 1998; Mazzaferri, 1996 e Mazzaferri, 1999). Para prever o comportamento dos tumores da tireóide, vários índices prognósticos são descritos (Byar *et al.*, 1979; Crile *et al.*, 1985; Cady *et al.*, 1985; Cady & Rossi, 1988; Hans-Wilhelm *et al.*, 1991; Schindler *et al.*, 1990; Beahrs, Henson, Hutter, 1992; Shah *et al.*, 1992, Davis *et al.*, 1995). Neste trabalho, utilizamos o estadiamento preconizado pelo AJCC – “American Joint Committee of Cancer” (Beahrs, Henson, Hutter, 1992) por ser universalmente aceito, conforme revisão feita por Brierley *et al.* (1997). Em nossa casuística, a persistência ou recorrência ocorreu em 13 (13,9%) dos portadores de carcinomas diferenciados e em 6 (46,1%) daqueles com carcinoma medular. Estas freqüências encontram-se um pouco abaixo da referida por Mazzaferri & Jhiang (1994), para carcinomas diferenciados (21%) e Moley (1997), para carcinoma medular (54%). A possível explicação para este

fato é o curto período de acompanhamento dos nossos casos (em média 40 meses para os tumores diferenciados e 75 meses para os medulares).

A letalidade foi de 9,67% nos carcinomas diferenciados, (1,31% no grupo de baixo risco e 47% no grupo de alto risco), 23% nos medulares (12,5% nos casos de baixo risco e 40% naqueles considerados de alto risco) e 100% nos indiferenciados e nos tumores malignos não epiteliais. Quanto aos portadores das formas metastáticas, apenas um (33%) encontra-se vivo e livre da doença primária e metastática. Nos vários trabalhos analisados, a letalidade nos pacientes portadores de carcinomas diferenciados de baixo risco, após 20 anos, foi próxima de 1%, enquanto que naqueles de alto risco foi de 30 a 40%, nas diferentes séries (Mazzaferri & Jhiang, 1994; Hay, 1990 e Cady & Rossi, 1988). Nos portadores de carcinoma medular a letalidade após 10 anos é em torno de 20% nos pacientes de baixo risco e 80% naqueles de alto risco, geralmente as formas esporádica e NEM 2 b são de pior prognóstico (Donovan & Gagel, 1990 e Moley, 1997). A sobrevida em dois anos é próxima de zero nos portadores de carcinoma indiferenciado. Rosen, Asa, Brierley (1997) demonstraram melhor sobrevida, 15% em dois anos, nos casos de tumores restritos à tireóide, através da máxima remoção tumoral e com o uso da radioterapia fracionada associada à quimioterapia.

6. CONCLUSÕES

Em relação aos tumores malignos da tireóide na região estudada, pode-se observar que:

1. a frequência dos diferentes tumores é compatível com uma região de moderada ingestão de iodo alimentar;
2. o carcinoma papilífero é o mais comum, com predomínio das formas usual e variante folicular;
3. o sexo feminino é o mais acometido em todas as formas tumorais, exceto na metastática;
4. a faixa etária dos portadores de carcinoma folicular é mais baixa do que a relatada na maioria dos outros trabalhos;
5. a maioria dos pacientes com carcinomas diferenciados e medular apresenta nódulo assintomático no momento do diagnóstico, mas nos carcinomas considerados invasivos o quadro clínico é bastante florido;
6. a associação de carcinoma da tireóide e hipertireoidismo é relativamente alta;
7. o bócio colóide e a tireoidite crônica são as doenças associadas mais frequentes;
8. a PAAF mostra-se sensível e é decisiva na indicação do tratamento cirúrgico na maioria dos casos;

09. a tireoidectomia total ou quase total é o tratamento cirúrgico mais freqüentemente realizado;

10. a maioria dos pacientes com carcinomas diferenciados e medular é considerada de baixo risco pelo estadiamento TNM;

11. maior freqüência de persistência e recorrência e a maior letalidade ocorrem nos grupos classificados como de alto risco pelo estadiamento TNM;

12. as complicações cirúrgicas como hipoparatiroidismo e lesão do nervo laríngeo inferior ocorrem numa freqüência semelhante àquela descrita na literatura.

7. SUMMARY

In the period between April 1973 and July 1999, 116 patients, with thyroid malignant tumors, were submitted to surgical treatment or followed up clinically at the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. The present study consisted of data extraction from the medical records of those patients to compare the clinical and epidemiological characteristics of the thyroid malignant tumors. Until July 1998 this study was retrospective, and from then on the data were collected prospectively. Papillary carcinoma was the most frequent among all thyroid malignant neoplasm's and the ratio between papillary and follicular carcinomas was consistent with that of a region of moderate iodine ingestion. All neoplasm forms except the metastatic ones were more commonly observed in females. The age of our patients at the time of diagnosis of papillary, medullary and undifferentiated carcinomas was near to that described by other authors. In the other hand, in the cases of follicular carcinoma the age at diagnosis was lower than that recorded in the literature. Most of the patients with differentiated and medullar carcinomas had asymptomatic nodules at the moment of the diagnosis and belonged to the low-risk groups for recurrence and lethality. The association between thyroid carcinoma and hyperthyroidism was relatively high in our region. In the other hand, endemic goiter and chronic thyroiditis were the most commonly associated diseases. Fine-needle aspiration was highly sensitive and was the

procedure of choice in the indication of surgical treatment in most of the cases. The most commonly used surgical procedure was the total or near-total thyroidectomy and surgical complications such as hypoparathyroidism and the injury of the inferior laryngeal nerve occurred in a frequency consistent with that reported in the literature.

8. ANEXOS

ANEXO I - Relação dos pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Caso	Idade	Sexo	Sinais e Sintomas	PBA	Anátomo-Patológico	Doenças Associadas
1	58	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero multifocal	-----
2	68	M	Compressão	N R	Ca folicular oncocítico	Bócio colóide
3	54	F	Compressão e emagrecimento	N R	Ca medular	-----
4	23	F	Nódulos cervical e tireoideano	Bócio colóide	Ca papilífero var. folicular	-----
5	41	F	Nódulo tir., hipo subclínico	Tu folicular	Ca folicular oncocítico	Tireoidite de hashimoto
6	47	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero multifocal	-----
7	28	M	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular	-----
8	45	M	Compressão	N R	Ca papilífero	Tireoidite ag bacteriana
9	12	M	Nódulos cervical e tireoideano	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
10	30	F	Nódulo assintomático	3 punc. inconc.	Ca papilífero	-----
11	26	F	Compressão	N R	Ca folicular	Bócio colóide
12	45	F	Compressão	N R	Ca folicular oncocítico	-----
13	40	F	Nódulos cervical e tireoideano	Ca papilífero	Ca papilífero var. folicular	-----
14	21	F	Nódulos cervical e tireoideano	Sugestivo neo	Ca papilífero	-----
15	22	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero células altas	-----
16	29	F	Compressão	N R	Ca folicular	-----
17	23	F	Compressão e emagrecimento	N R	Ca folicular	-----
18	54	M	Nódulos cervical	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
19	63	M	Compressão	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
20	44	F	Suspeito de malignidade	N R	Ca indiferenciado	-----
21	23	F	Nódulo assintomático	Tu com oncocítico	Ca papilífero	-----
22	73	F	Suspeito de malignidade	N R	Ca folicular	-----
23	66	M	Suspeito de malignidade	Tu folicular	Ca papilífero pouco diferen.	-----
24	51	F	Suspeito de malignidade	Sugestivo neo	Ca medular	-----
25	31	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
26	38	M	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca medular	-----

Caso	Idade	Sexo	Sinais e Sintomas	PBA	Anátomo-Patológico	Doenças Associadas
27	33	M	Nódulo assintomático	3 punc. inconc.	Ca papilífero	-----
28	64	M	Suspeito de malignidade	Bócio colóide	Hemangiossarcoma	Bócio colóide
29	28	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular pouco diferen.	-----
30	25	F	Nódulo assintomático	N R	Ca folicular	-----
31	70	M	Nódulo assintomático	N R	Ca papilífero	-----
32	58	M	Recidiva local de ca tir. pós 20 a	Tu folicular	Ca folicular	-----
33	49	F	Suspeito de malignidade	Bócio colóide	Ca papilífero var. folicular	-----
34	52	M	Nódulo tir., hiper subclínico	N R	Ca papilífero trabe. sólido	Bócio nodular tóxico
35	22	F	Nódulo cervical e tireoideano	Tu folicular	Ca papilífero	-----
36	38	F	Nódulo assintomático	N R	Ca papilífero	-----
37	54	M	Suspeito de malignidade	Tu folicular	Ca papilífero escl. difusa	-----
38	47	M	Nódulo assintomático	Ca medular	Ca medular	-----
39	38	F	Nódulo cer. e tir., irmã - NEM II a	Ca medular	Ca medular	-----
40	49	M	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero	-----
41	43	F	Suspeito de malignidade	Inflamatório	Ca indiferenciado	Tireoidite de hashimoto
42	67	F	Nódulo tir., hipo subclínico	N R	Ca papilífero	Tireoidite de hashimoto
43	79	F	Suspeito de malignidade	Ca indiferenciado	Não realizado	-----
44	40	F	Suspeito de malignidade	N R	Ca papilífero	-----
45	81	M	Metástase para couro cabeludo	Bócio colóide	Ca papilífero var. folicular	Bócio colóide
46	52	F	Suspeito de malignidade	N R	Ca folicular	Bócio colóide
47	80	M	Recidiva local de ca tir. pós 4 a	Suspeito	Ca papilífero var. folicular	Bócio colóide
48	63	M	Compressão	N R	Ca papilífero	-----
49	21	F	Nódulo cervical e tireoideano	Tu folicular	Ca papilífero	-----
50	39	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular	-----
51	46	F	Compressão	N R	Ca folicular pouco diferen.	-----
52	24	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
53	39	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular	-----

Caso	Idade	Sexo	Sinais e Sintomas	PBA	Anátomo-Patológico	Doenças Associadas
54	48	F	Nódulo tir., hipo subclínico	N R	Microcarcinoma papilífero	Tireoidite de hashimoto
55	45	F	Nódulo assintomático	Tu oncocítico	Ca folicular oncocítico	-----
56	59	M	Nódulo assintomático	Ca metastático	Ca metastático	Tumor de pulmão
57	34	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular	-----
58	51	F	Nódulo tireoidiano e hipo	Tu folicular	Ca medular	Tireoidite de hashimoto
59	36	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca Med. Ca pap. v. folicul.	-----
60	67	M	Nódulo cervical e tireoideano	Ca papilífero	Ca papilífero var. folicular	-----
61	71	M	Nódulo tireoidiano e hipo	Tu folicular	Ca medular	Tireoidite de hashimoto
62	26	F	Nódulo assintomático	Bócio colóide	Ca folicular	Bócio colóide
63	75	F	Úlceração com exposição da tir.	Ca papilífero	Ca papilífero	Bócio colóide
64	31	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular	-----
65	78	F	Suspeito de malignidade, hiper	Ca indiferenciado	Não realizado	Bócio nodular tóxico
66	86	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca medular	-----
67	76	F	Suspeito de malignidade	Ca indiferenciado	Schivanoma maligno	-----
68	60	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
69	41	M	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Microcarcinoma papilífero	-----
70	54	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
71	31	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
72	65	F	Nódulo cervical e tireoideano	Tu oncocítico	Ca papilífero oncocítico	-----
73	39	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero var. folicular	-----
74	46	M	Nódulo assintomático	N R	Ca papilífero	-----
75	80	M	Nódulo tireoidiano e hiper	Inconclusiva	Ca folicular pouco diferen.	BNT e metastases
76	68	M	Suspeito de malignidade	Ca indiferenciado	Ca medular	-----
77	92	M	Suspeito de malignidade	Tu folicular	Ca papilífero var. folicular	-----
78	53	M	Suspeito de malignidade	N R	Ca indiferenciado	-----
79	19	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
80	69	M	Suspeito de malignidade	Inflamatório	Metastase mieloma múltiplo	Mieloma múltiplo

Caso	Idade	Sexo	Sinais e Sintomas	PBA	Anátomo-Patológico	Doenças Associadas
81	45	F	Nódulo assintomático	Tu oncocítico	Ca folicular oncocítico	-----
82	52	M	Suspeito de malignidade	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
83	56	M	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca folicular	Bócio colóide
84	26	M	Nódulo cervical e tireoideano	3 punc. inconc.	Ca papilífero multifocal	-----
85	42	F	Suspeito de malignidade	Ca metastático	Meta. de Ca espino celular	Ca esôfago
86	59	M	Nódulo cervical	N R	Ca papilífero	-----
87	33	F	Nódulo tir. e hiper subclínico	N R	Microcarcinoma papilífero	Bócio nodular tóxico
88	43	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Microcarcinoma papilífero	Tireoidite de hashimoto
89	37	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero var. folicular	-----
90	46	F	Nódulo tir. e hiper subclínico	Ca papilífero	Ca papilífero var. folicular	Bócio nodular tóxico
91	24	F	Nódulo assintomático	N R	Ca papilífero	Tireoidite de hashimoto
92	73	F	Nódulo assintomático	N R	Ca papilífero	-----
93	45	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero var. folicular	-----
94	41	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero multifocal	-----
95	17	F	Nódulo assintomático	N R	Ca medular	-----
96	56	M	Nódulo cervical e tireoideano	N R	Ca medular	-----
97	42	M	Nódulo cervical e tireoideano	N R	Ca medular	-----
98	45	F	Compressão	N R	Ca medular	Bócio colóide
99	41	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
100	48	F	Compressão	Ca papilífero	Ca papilífero	Bócio colóide
101	20	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero	-----
102	42	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca folicular	-----
103	42	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
104	26	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero var. folicular	Tireoidite de hashimoto
105	24	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
106	34	F	Nódulo cervical e tireoideano	N R	Ca papilífero	-----
107	19	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----

Caso	Idade	Sexo	Sinais e Sintomas	PBA	Anátomo-Patológico	Doenças Associadas
108	45	F	Nódulo assint., hipo subclínico	Tu oncocítico	Ca folicular oncocítico	Tireoidite de hashimoto
109	28	M	Nódulo cervical	N R	Ca papilífero multifocal	-----
110	65	F	Suspeito de malignidade	Ca indiferenciado	Não realizado	Bócio colóide
111	42	F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero	-----
112	43	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero v. oncocítico	-----
113	26	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
114	28	F	Nódulo assintomático	Ca papilífero	Ca papilífero	-----
115		F	Nódulo assintomático	Tu folicular	Ca papilífero	Ca de reto
116	37	F	Nódulo assintomático	Tu oncocítico	Ca papilífero células altas	-----

Assint.: Assintomático; Hipo: Hipotireoideano; Hiper: Hipertireoideano; Tir: Tireoideano; Cer: Cervical; Var: Variante; Trabe: Trabecular, Escl: Esclerose; diferen: diferenciado; Meta: Metástase.

ANEXO II

Tabela 1 - Frequência dos diferentes tipos dos tumores malignos da tireóide no período de 1973 a 1999.

Tipo Histológico	N	%
Papilífero	68	58,14
Folicular	25	21,36
Medular	13	11,11
Não epiteliais	2	1,71
Indiferenciado	6	5,12
Metastático	3	2,56
Total	117	100

Tabela 2 - Idade dos 116 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Tipo Histológico	I d a d e	
	Mediana	Intervalo
Papilífero	42	12 - 92
Folicular	39	19 - 80
Medular	51	17 - 86
Não epiteliais	70	64-76
Indiferenciado	64,5	44 - 79
Metastático	59	42 - 69

Tabela 3 - Frequência dos diferentes tumores malignos da tireóide em relação ao sexo.

Formas	Feminino	%	Masculino	%	Total
Papilífero	47	69,11	21	30,89	68
Folicular	20	80	5	20	25
Medular	7	53,84	6	46,16	13
Não epiteliais	1	50	1	50	2
Indiferenciado	5	83,3	1	16,7	6
Metastático	1	33	2	67	3
Total	81*	69,23	36	30,77	117

* Uma paciente apresentou carcinoma papilífero e carcinoma medular simultaneamente.

Tabela 4 - Frequência das diferentes variantes do Carcinoma Papilífero.

Variantes	N	%
Usual	43	64
Folicular	13	19
Microcarcinoma	4	5
Oncocítica	2	3
Células Altas	2	3
Trabecular/Sólido	1	2
Pouco Diferenciado	1	2
Esclerose Difusa	1	2
Total	68	100

Tabela 5 - Frequência das diferentes variantes do carcinoma folicular.

Variantes	N	%
Puro	16	64
Oncocítica	6	24
Pouco diferenciado	3	12
Total	25	100

Tabela 6 - Sinais e sintomas dos 116 pacientes com tumores malignos da tireóide ao diagnóstico.

Sinais e Sintomas	Número	%
Nódulo tireoideano assintomático	54	46,56
Nódulo cervical assintomático	3	2,59
Nódulo tireoideano e cervical assintomático	13	11,20
Nódulo tireoideano e hipotireoidismo subclínico	3	2,59
Nódulo tireoideano e hipotireoidismo	4	3,45
Nódulo tireoideano e hipertireoidismo subclínico	4	3,45
Nódulo tireoideano e hipertireoidismo	2	1,72
Compressão	10	8,62
Compressão e emagrecimento	2	1,72
Suspeito de malignidade	17	14,66
Metástase para couro cabeludo	1	0,86
Recidiva local de Ca tireóide	2	1,72
Ulceração com exposição da tireóide	1	0,86
Total	116	100

Tabela 7 - Relação dos pacientes portadores de tumores malignos da tireóide e disfunção tireoideana.

Caso	Tipo Histológico	Idade	Sexo	Disfunção	Etiologia *
42	Ca papilífero usual	67	F	Hipotireoidismo subclínico	TCH
54	Microcarcinoma papilífero	48	F	Hipotireoidismo subclínico	TCH
108	Ca folicular oncocítico	45	F	Hipotireoidismo subclínico	TCH
5	Ca folicular oncocítico	41	F	Hipotireoidismo	TCH
58	Ca medular	51	F	Hipotireoidismo	TCH
61	Ca medular	71	M	Hipotireoidismo	TCH
91	Ca papilífero usual	24	F	Hipotireoidismo	TCH
34	Ca papilífero trabecular / sólido	52	M	Hipertireoidismo subclínico	BNT
87	Microcarcinoma papilífero	33	F	Hipertireoidismo subclínico	BNT
90	Ca papilífero variante folicular	46	F	Hipertireoidismo subclínico	BNT
113	Ca papilífero	26	F	Hipertireoidismo subclínico	BNT
75	Ca folicular pouco diferenciado	80	M	Hipertireoidismo	BNT
65	Ca indiferenciado	78	F	Hipertireoidismo	BNT

Obs.: TCH - Tireoidite Crônica de Hashimoto; BNT - Bócio Nodular Tóxico.

Tabela 8 – Resultados de ultra-sonografia da tireóide em 65 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Nódulo	N	%
Sólido	55	84,62
Misto	6	9,23
Cístico	4	6,15
Total	65	100

Obs.: 48 pacientes com nódulo único e 17 com múltiplos nódulos.

Tabela 9 - Estudos radiológicos em 84 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Exame Radiológico	N
Radiografia de tórax (n = 80)	-
Normal	49
Compressão desvio da traquéia	21
Metástase pulmonar	7
Microcalcificações cervicais	1
Bócio intratorácico	2
Radiografia óssea (n = 3)	-
Metástase óssea	3
Esofagograma (n = 1)	-
Fístula traqueo-esofágica	1
Tomografia computadorizada (n = 7)	-
Massa tireoideana volumosa	2
Invasão da traquéia	5
Invasão do esôfago	2
Invasão vascular	1
Invasão da laringe	5

Tabela 10 - Correlação entre PAAF e exame anatomopatológico em pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Citologia	Exame Anatomopatológico					Total
	Papilífero	Folicular	Medular	Indiferenciado	Metastático	
Papilífero	29	0	0	0	0	29
Folicular	14	15	4	0	0	33
Medular	0	0	2	0	0	2
Indiferenciado	0	0	1	3	0	4
Inflamatório	0	0	0	2	1	3
Bócio colóide	3	1	0	1	0	5
Metástase	0	0	0	0	2	2
Suspeito	2	0	1	0	0	3
Insuficiente	3	1	0	0	0	4
Total	51	17	8	6	3	85

Tabela 11 - Indicações de tratamento cirúrgico em 113 pacientes portadores de tumores malignos da tiróide.

Formas	N	%
PAAF	70	61,94
Suspeita clínica de malignidade	19	15,04
Compressão e/ou desvio da traquéia	7	6,19
Biópsia incisional	7	6,19
Bócio nodular tóxico	5	4,41
Nódulo hipocaptante (cintilografia)	3	2,65
Estética	3	2,65
Metástase para couro cabeludo	1	0,88
Total	113	100

Obs.: 3 Pacientes não foram operados.

Tabela 12 - Resultados dos exames anatomopatológicos por congelação e por inclusão em parafina.

Exame por congelação	Por inclusão em parafina				Total
	Papilífero	Folicular	Medular	Metastático	
Adenoma	0	1	0	0	1
Ca papilífero	7	0	0	0	7
Ca folicular	1	0	1	0	2
Ca medular	0	0	3	0	3
Ca indiferenciado	0	1	0	1	2
Inconclusivo	2	2	0	0	4
Total	10	4	4	1	19

Tabela 13 - Formas de tratamento cirúrgico realizadas nos 113 pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Procedimentos	n	%	Esvaziamento Cervical			
			Central	Unilateral	Bilateral	Não Realizado
Tireoidectomia total	98	85,98	20	13	3	62
Lobectomia total com istmectomia	7	6,14	-	-	-	-
Lobectomia total	5	4,38	-	-	-	-
Biópsia incisional	3	2,63	-	-	-	-
Ressecção incompleta	1	0,87	-	-	-	-
Total	114	100	20	13	3	62

Obs. : * O paciente caso n° 33 foi submetido a Tireoidectomia Total e posteriormente a Ressecção Incompleta.

Tabela 14 – Complicações ocorridas em 114 procedimentos cirúrgicos nos pacientes portadores de tumores malignos da tireóide.

Tipo	N	%
Hipoparatiroidismo	-	-
Temporário	7	6,14
Permanente	4	3,50
Insuficiência respiratória	3	2,63
Lesão uni. n. l. Inferior	4	3,50
Seroma	2	1,75
Hemorragia	-	-
Hematoma	2	1,75
Per - operatório	1	0,87
Traqueomalácea	1	0,87
Pneumonia	1	0,87
Invasão pelo tumor na incisão	1	0,87
Ptose palpebral temporária	1	0,87
Necrose da traquéia	1	0,87
Óbito no PO imediato	1	0,87
Lesão ducto torácico	1	0,87
Edema temporário do membro superior	1	0,87
Quelóide	1	0,87

Obs.: uni: unilateral; n: nervo; l.: laríngeo; PO: Pós Operatório

Tabela 15 - Distribuição dos pacientes portadores de carcinoma diferenciado e medular da tireóide por grupos de risco.

Grupo	Papilífero		Folicular		Medular		Total
	N	%	N	%	N	%	
Baixo risco	55	80,89	22	84,61	8	61,53	85
Alto risco	13	19,11	4	15,39	5	38,47	22
Total	68	100	26	100	13	100	107

Tabela 16 - Formas de tratamento complementar utilizadas nos pacientes portadores de carcinomas diferenciados da tireóide.

Tratamento	Ca papilífero		Ca folicular		Total	
	N	%	N	%	N	%
Iodo ¹³¹	39	97,5	13	86,67	52	94,54
Iodo ¹³¹ e Rtx	1	2,5	2	13,33	3	5,46
Total	40	100	15	100	55	100

Rtx = radioterapia externa

Tabela 17 - Frequência de pacientes portadores de tumores diferenciados que não foram submetidos a tratamento complementar.

Motivo	N	%
Tireoidectomia parcial	8	21,05
Pós operatório recente	7	18,42
PCI < 1% (captação cervical)	3	7,90
Recusa	3	7,90
Acompanhamento em outro serviço	2	5,26
Sem contato	15	39,47
Total	38	100

* PCI - Pesquisa de corpo inteiro com iodo radioativo.

Tabela 18 – Relação dos 21 pacientes portadores de carcinoma diferenciado ou carcinoma medular que apresentaram persistência ou recorrência.

Caso	Tipo Histológico	Idad	Sexo	Persistência		Estadiamento* AJCC	Seguimento (Meses)	Diagnóstico
				Recorrência				
91	Ca papilífero usual	24	F		P	I	30	Tireo
18	Ca papilífero usual	54	M		P	III	25	Tireo
23	Ca papilífero pouco diferenciado	66	M		P	IV	3	Rad
37	Ca papilífero esclerose difusa	54	M		P	IV	3	Rad
45	Ca papilífero folicular	81	M		P	IV	64	Tireo, MO
82	Ca papilífero usual	52	M		P	IV	4	Tireo, MO
14	Ca papilífero usual	21	F		R	I	67	Tireo, PCI
15	Ca papilífero células altas	22	F		R	I	68	Tireo
49	Ca papilífero usual	21	F		R	I	120	Tireo, PCI
72	Ca papilífero usual	65	F		R	III	16	Tireo, MC, PCI
75	Ca folicular pouco diferenciado	80	M		P	IV	1	Tireo, MO, PCI
2	Ca folicular oncocítica	68	M		P	IV	36	Biópsia Pulmão
32	Ca folicular	40	M		R	I	216	Tireo, PCI, MC
83	Ca folicular	56	M		R	II	18	Tireo, MO
97	Ca medular	42	F		P	III	47	Calcitonina
76	Ca medular	68	M		P	IV	2	Massa Cervical
95	Ca medular	17	F		R	II	315	Calcitonina, MIBG
58	Ca medular	51	F		R	II	86	Calcitonina
66	Ca medular	86	F		R	II	26	Calcitonina
96	Ca medular	56	M		R	III	215	Calcitonina

Tireo: Tireoglobulina; PCI: Pesquisa de Corpo Inteiro; MC: Massa Cervical; MO: Metástase Ossea; MIBG: Metaiodobenzilguanidina * TNM (America Joint Committee on Cancer. Manual for staging of Cancer. ed 4, Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 53)*Persistência (P) *Recorrência (R).

Tabela 19 - Pacientes portadores de carcinomas diferenciados e medulares da tireóide que evoluíram para o óbito.

Caso	Tipo Histológico	Idade	Sexo	Seguimento (Meses)	Estágio
77	Ca papilífero folicular	92	M	26	II
18	Ca papilífero usual	54	M	25	III
86	Ca papilífero usual	59	M	120	III
82	Ca Papilífero usual	52	M	4	IV
37	Ca papilífero esclerosante difuso	54	M	3	IV
23	Ca papilífero pouco diferenciado	66	M	3	IV
47	Ca papilífero folicular	80	M	0	IV
45	Ca papilífero folicular	81	M	64	IV
32	Ca folicular	58	M	277	I
22	Ca folicular	73	F	26	III
2	Ca folicular	68	M	36	IV
75	Ca folicular pouco diferenciado	80	M	12	IV
58	Ca medular	51	F	96	II
97	Ca medular	42	M	47	III
76	Ca medular	68	M	2	IV

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHUJA, S., ERNST, H. Hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *Acta Endocrinology*, England, v. 124, p. 146, 1991.

AIN, K. B. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Seminars Surgical Oncology*, Lexington, v. 16, n. 1, p. 64 - 69, Jan./Feb. 1996.

AIN, K. B. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid*, Larchmont, v. 8, n. 8, p. 715 - 726, Aug. 1999.

AIN, K. B. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Lexington, v. 24, n. 4, Dec. 1995.

AKSLEN, L. A. et al. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Research*, Philadelphia, v. 51, p 1234 - 1241, Feb. 1991.

ALBORES-SAAVEDRA, J., GOULD, E., VARDAMAN, C. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 17 cases. *Human Pathology*, v. 22, p. 1195, 1991.

ALMEIDA, A. L. et al. Avaliação de 165 pacientes com câncer de tireóide tratados Na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora de 1960 a 1998. In: CONGRESSO SOCIEDADE LATINO-AMERICANA DE TIREÓIDE, 8., 1999, Foz do Iguaçu. *Anais...* Foz do Iguaçu: Sociedade Latino-Americana de Tireóide, 1999. 112 p. p.62.

ARROYO, F. E. et al. El cancer de tiroides en el registro nacional de tumores del Ecuador. In: CONGRESSO SOCIEDADE LATINO-AMERICANA DE TIREÓIDE 8. 1999. Foz do Iguaçu. *Anais...* Foz do Iguaçu: Sociedade Latino-Americana de Tireóide, 1999. 112p. p.63.

BAKIRI, F. et al. The relative roles of endemic goiter and socioeconomic development status in the prognosis of thyroid carcinoma. *Cancer*, New York, v. 82, n. 6, p. 1146 - 1152, Mar. 1998.

BALAN, K. K., RAOUF, A. H., CRITCHEY, M. Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well-differentiated thyroid cancer: a 23-year review. *British Journal Radiology*, England, v. 67, p. 283, 1994.

BARROS, M. S. et al. Ocorrência das patologias tireoidianas, com especial referências às neoplasias, na região do Triângulo Mineiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 95 - 98, 1981.

- BECKER, D. V. et al. Childhood thyroid cancer following the Chernobyl accident. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 197 - 211, Mar. 1996.
- BEAHR O. H., HENSON, D. E., HUTTER, R. V. P. Manual for staging of cancer: *American Joint Committee on Cancer*. Philadelphia, 1992.
- BEHAR, R., ARGANNI, M. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery*, Boston v. 100, p. 1121, 1986.
- BEIGUELMAN, B. Curso prático de bioestatística. *Revista Brasileira de Genética*, Ribeirão Preto, 1996.
- BELFIORE, A. et al. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer*, New York, v. 60, n. 15, p. 3096 - 3102, Dec. 1987.
- BELFIORE, A., GAROFALO, M. R., GIUFFRIDA, D. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Journal Clinic Endocrinology Metabolism*, New York, v. 70, p. 830, 1990.
- BERENDS, D. MOUTHAN, P. J. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. *Histopathology*, Oxford, v. 20, p. 360, 1992.

- BISI, H. et al. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer*, New York, v. 64, p. 1888 - 1893, Nov. 1989.
- BLOCK, M. A., HORN, R. C., BRUSH, B. E. The place of total thyroidectomy in surgery for thyroid carcinoma. *Archive Surgical*, Vancouver, v. 81, p. 236, 1960.
- BONDESON, L., LJUNGBERG, O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. *Cancer*, New York, v. 47, n. 2, p. 319 - 323, Jan. 1981.
- BOUVET, M. et al. Surgical management of the thyroid nodule: Patient selection based on the results of fine-needle aspiration cytology. *Laryngoscopy*, San Diego, v. 102, p. 1353 - 1356, Dec. 1992.
- BRENNAN, M. D. et al. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clinic Proceedings*, Montvale, v. 66, p.11, 1991.
- BRIERLEY, J. D. et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome- thyroid carcinoma as an example. *Cancer*, New York, v. 79, n. 12, p. 2414 - 2423, June 1997.

01461/00

BRONNER, M. P., LIVOLSI, V. A. Spindle cell squamous carcinoma of the thyroid: an unusual anaplastic tumor associated with tall cell papillary cancer. *Mod Pathology*, v. 4, p. 637, 1991.

BROUGHAN, T. A., CALDWELL, B. E. J. Large-needle thyroid biopsy: Still necessary. *Surgery*, Boston, v. 100, n. 6, p. 1138 - 1141, Dec. 1986.

BURMAN, K. D., RINGEL, M. D., WARTOFSKY, L. Unusual types of thyroid neoplasm's. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Baltimore, v. 25, n.1, p. 49 - 68, Mar. 1996.

BYAR, D. P. et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.T.C. thyroid cancer cooperative group. *European Journal Cancer*, Great Britain, v. 15, p. 1033 - 1041, 1979.

CADY, B. et al. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, Boston, v. 98, n. 6, p. 1171 - 1178, Dec. 1985.

CADY, B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surgical Oncology Clinics of North America*, Baltimore, v. 7, n. 4, p. 633 - 644, Oct. 1998.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Biblioteca

- CADY, B., ROSSI, R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, Boston, v. 104, n. 6, p. 947 - 953, Dec. 1988.
- CHADWICK, D. R., HARRISON, B. J. The role of fine-needle aspiration cytology and frozen section histology in management of differentiated thyroid cancer: the UK experience. *Langenbecks Archive Surgical*, Vancouver, v. 383, n. 2, p. 164 - 166, Apr. 1998.
- CHEN, H., NICOL, T. L., UDELSMAN, R. Follicular lesions of the thyroid does Frozen section evaluation alter operative management? *Annals of Surgery*, Baltimore, v. 222, n. 1, p. 101 - 106, July 1995.
- CHEN H., UDELSMAN, R. Papillary thyroid carcinoma: justifications for total thyroidectomy and management of lymph nodes metastases. *Surgical Oncology Clinics of North America*, Baltimore, v. 7, n. 4, p. 645 - 663, Oct. 1998.
- CHEN, K. T. K., ROSAI, J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *American Journal Surgical Pathology*, Philadelphia, v. 1, p. 123, 1977.
- CLARK, O. H. Papillary thyroid carcinoma: Rationale for total thyroidectomy. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN-YANG. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. p. 90 - 93.

- COLLINS, S. L. Etiopathogenesis of thyroid cancer. In: FALFK, ESTEPHEN. *Thyroid disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990. p. 401-471.
- COLSON, Y. L., CARTY, S. E. Medullary thyroid carcinoma. *American Journal of Otolaryngology*, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 73 - 78, Mar./Apr. 1993.
- COOPER, D. S., SCHNEYER, C. R. Follicular an Hürtle cell carcinoma of the thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 19, n.3, p. 577 - 591, Sept. 1990.
- CORNELIS, J. M. et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2 A. *The New England Journal of Medicine*, Netherlands, v. 331, n. 13, p. 828 - 835, Sept. 1994.
- CRILE, G. J. et al. Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, Cleveland, v. 160, p. 409 - 413, May 1985.
- CURADO, M. P. et al. Nódulos tireoidianos e câncer da tireóide: 1975-1983. *Acta oncológica brasileira*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 52 - 58, maio/ago. 1987.

DAVIS, N. L. et al. An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer. *The American Journal of Surgery*, New York, v. 170, p. 476 - 480, Nov. 1995.

DAVIS, N. L. et al. Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasm's. *The American Journal of Surgery*, Illinois, v.161, p. 567- 69, May 1991.

DEGROOT, L. J. Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Illinois, v. 69, n. 5, p. 925 - 928, July 1989.

DEGROOT, L. J., KAPLAN, E. L. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Illinois, v. 71, p. 414, 1990.

DEGROOT, L. J., KAPLAN, E. L. Second operations for completion of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery*, Chicago, v. 110, n. 6, p. 936 - 940, Dec. 1991.

DE ROY VAN ZUIDEWIJN, D. B. W. et al. Complications of thyroid surgery. *Annals Surgery Oncology*, v. 2, p. 56, 1995.

DONOVAN, D. T., GAGEL, R. F. Medullary thyroid carcinoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. In: Falk, Stephen. *Thyroid disease endocrinology, surgery nuclear medicine, and radiotherapy*. New York: Raven Press, 1990. p. 501 - 525.

DUFFY, B. J., FITZGERALD, P. Thyroid cancer in childhood and adolescence: report of 28 cases. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, Illinois, v. 10, p. 1296, 1950.

ELLENHORN, J. D. I., SHAH, J. P., BRENNAN, M. F. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery*, New York, v. 114, n. 6, p. 1078 - 1082, Dec. 1993.

ENG, C. Ret proto - oncogene in the development of human cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Columbus, v. 17, n. 1, p. 380 - 393, Jan. 1999.

ERMETICE, M. N. et al. Carcinoma papilífero de tireóide variante de células altas: relato de caso. In: CONGRESSO - SOCIEDADE LATINO-AMERICANA DE TIREÓIDE, 8., 1999, Foz do Iguaçu. *Anais...* Foz do Iguaçu: Sociedade Latino-Americana de Tireóide, 1999. 112 p. p. 59.

ESTEVES, R. Z. *Urinary iodine excretion in 16,803 Brazilian school children*. São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1995. 88 p. Tese (Doutorado em Medicina), Escola Paulista de Medicina, 1995.

- EVANS, D. B. et al. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Seminars Surgical Oncology*, Houston, v. 16, n. 1, p. 50 - 63, Jan./Feb. 1999.
- EVANS H. L. Columnar-cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *American Journal Clinics Pathology*, New York, p. 751, 1986.
- EVANS H. L. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid: study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *American Journal Surgical Pathology*, New York, v. 11, p. 592, 1987.
- EZAKI, H. et al. Analysis of thyroid carcinoma based on material registered in Japan during 1977 - 1986 with special reference to predominance of papillary type. *Cancer*, New York, v. 70, n. 4, p. 808 - 814, Aug. 1991.
- FAGIN, J. A. Molecular pathogenesis of human thyroid neoplasm's. *Thyroid Today*, Minneapolis, v. 17, n. 3, p. 1 - 7, July/Sept. 1994.
- FARBOTA, L. M., CALANDRA, D. B., LAWRENCE, A. M. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery*, Ohio, v. 98, p. 1148, 1985.
- FASSINA, A. S. et al. Histological evaluation of thyroid carcinomas: reproducibility of the WHO classification. *Tumori*, v. 79, p. 314, 1993.

FIELDING, L. P., FENOGLIO-PREISER, C. M., FREEDMAN, L. S. The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. *Cancer*, New York, v. 70, n. 9, p. 2367 - 2377, Nov. 1992.

FILETTI, S., BELFIORE, A., AMIR, S. M. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves disease in differentiated thyroid cancer. *New England Journal Medicine*, New York, v. 318, p. 753, 1988.

FONSECA, E. et al. Prognostic factors in thyroid carcinomas. *Verh Dtsch Ges Pathol*, Portugal, v. 81, p. 82 - 96, 1997.

FONSECA, E., SOBRINHO-SIMÕES, M. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathology Research Practice*, Porto, v. 191, p. 318 - 331, 1995.

FRAKER, D. L. Exposição actínica e outros fatores que predispõem à neoplasia tireóide humana. *Clínica Cirúrgica da América do Norte*, p. 371 - 381, 1996.

FRANCESCHI, S. Iodine intake and thyroid carcinoma - a potential risk factor. *Experimental Clinical Endocrinology Diabetes*, Roma, v. 106, n. 3, p. 38 - 44, 1998.

FRANKENTHALER, R. A. et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *The American Journal of Surgery*, Philadelphia, v. 160, p. 341 - 343, Oct. 1990.

FRANSSILA, K. O. et al.: Follicular carcinoma. *Seminars Diagnostic Pathology*, v. 2, p. 101 -122, 1985.

FUJIMOTO, Y., OBARA T., YAMASHITA, T. Papillary thyroid carcinoma rationale for Hemithyroidectomy and regional node dissection. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN-YANG. *Textbook of endocrine surgery*, Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. p. 82 - 89.

FURMANCHUK, A.W. et al. Occult thyroid carcinomas in the region of Minsk, Belarus. In autopsy study of 215 patients. *Histopathology*, Switzerland, v. 23, p. 319 - 325, 1993.

GALLOWAY, R. J., SMALLRIDGE, R. C. Imaging in thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 25, n.1, p. 93 - 110, Mar. 1996.

GIBB, G. K., PASIEKA, J. L. Assessing the need for frozen sections: Still a valuable tool in thyroid surgery. *Surgery*, Boston, v. 118, n. 6, p. 1005 - 1010, Dec. 1995.

GILLIES, E. M., LUNA, M. A. Histologic evaluation of neck dissection specimens. *Otolaryngologic Clinics of North America*, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 759 - 770, Oct. 1998.

GOEPPERT, H., CALLENDER, D. L. Differentiated Thyroid Cancer – Papillary and Follicular Carcinomas. *American Journal of Otolaryngology*, Houston, v.15, n. 3, p. 167 - 179, May/June 1994.

GOODMAN, M. T, YOSHIZAWA, C. N., KOLONEL, L. N. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer*, New York, v. 61, n. 6, p.1272 - 1281, Mar. 1988.

GRAWER, A., RAUE, F., GAGEL R. Changing concept in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 19, n.3, p. 613 - 635, Sept. 1990.

GREBE, S. K. G., HAY, I. D. Follicular thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Rochester, v. 24, n. 4, p. 761, Dec. 1995.

GROSS, J. L., MORAES, I. V. Thyroid hormone-producing metastases in differentiated thyroid cancer. *Journal Endocrinol Investigation*, New York, v. 19, p. 21 - 24, 1996.

GUIMARÃES, E. M. et al. Impacto da citologia aspirativa da tireóide com agulha fina: estudo da precisão diagnóstica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 42, n. 1 p. 2 - 6, 1996.

- HALES, I. B., MCEL DUFF, A., CRUMMER, P. Does Graves' disease o
thyrotoxicosis affects the prognosis of thyroid cancer. *Journal of Clinical
Endocrinology Metabolism*, Illinois, v. 75, p. 886, 1992.
- HAMILTON, T. E., VAN BELLE, G., LOGERFO, J. P. Thyroid neoplasia in
Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *Journal of the American Association*,
New York, v. 258, p. 629 - 636, 1987.
- HAMMING, J. F. et al. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients wit
nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasm's
on clinical grounds. *Archive Internal Medicine*, Netherlands, v. 150, p. 113 - 116,
Jan. 1990.
- HAMMING, J. F., ROUKEMA, J. A. Management of regional lymph nodes in
papillary, follicular, and medullary thyroid cancer. In: CLARK, ORLO H.,
DUH, QUAN-YANG, *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W. B.
Sauders, 1997. p. 155 - 166.
- HANS-WILHELM, M. G. et al. Prognostic indices for tumor relapse and tumor
mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer*, New York, v. 67, n. 7,
p. 1903 - 1911, Apr. 1991.

- HARACH, H. R., FRANSSILA, D. O., WASENIUS, V. Occult papillary carcinoma of the thyroid: A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*, New York, v. 56, p. 531 - 538, 1985.
- HARNESS, J. K. et al. Follicular carcinoma of the thyroid gland: Trends and treatment. *Surgery*, Boston, v. 96, n. 6, p. 972 - 980, Dec. 1984.
- HARNESS, J. K., FUNG, L., THOMPSON, N. W. Total thyroidectomy: Complications and technique. *World Journal Surgery*, New York, v. 10, p. 781, 1986.
- HAWK, W. A., HAZARD, J. B. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleveland Clinics Quarterly*, Cleveland, v. 43, p. 207, 1976.
- HAY, I. D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 19, n.3, p. 545 - 576, Sept. 1990.
- HAY, I. D. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50 - year period. *Surgery*, Boston, v. 112, n. 6, p. 1139 - 1147, Dec. 1992.
- HEDINGER, C. E., WILLIAMS, E. D., SOBIN, L. H. Hystological of thyroid tumors. Berlin, *Cancer*, New York, v. 63, p. 908 - 911, 1989.

HESHMATI, H. M. et al. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *American Journal Medicine*, Rochester, v. 103, n. 1, p. 60 - 69, July 1997.

HIASA, Y., KITAHORI, Y., KONISHI, N., Chemical carcinogenesis in the thyroid gland. *Toxicol Letters*, Ireland, v. 389, p. 64 - 65, 1992.

HOSSEIN, G. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *The Otolaryngologic Clinics of North America*. Management of the Neck in Head and Neck Cancer, part II, Philadelphia, v. 26, n. 4, p. 777 - 800, Dec. 1997.

ISARANGKUL, W. Dense fibrosis: Another diagnostic criterion for papillary thyroid carcinoma. *Archive Pathology Laboratory Medicine*, v. 117, p. 645, 1993.

KAHN, N. et al. Follicular carcinoma of the thyroid: An evaluation of the histologic criteria used for diagnosis. *Pathology Annus*, England, v. 18 (Part 1), p. 221 - 253, 1983.

KALLINOWSKI, F. et al. Medullary carcinoma of the thyroid therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery*, Boston, v. 114, n. 3, p. 491 - 496, Sept. 1993.

- KINGSTON, G. W., BUGIS, S. P., DAVIS, N. Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasm's of the thyroid. *The American Journal of Surgery*, Vancouver, v. 164, p. 603 - 605, Dec. 1992.
- KOLLER, E. A. et al. Papillary and follicular thyroid carcinoma metastatic to the skin: a case report and review of the literature. *Thyroid*, Maryland, v. 8, n. 11, p. 1045 - 1050, Nov. 1998.
- LANG, W. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14 year period with emphasis on morphological findings. *American Journal Surgical Pathology*, Philadelphia, v. 10, p. 246 - 255, 1986.
- LEAVERTON, P. E. A review of biostatistic: a program for self-Instruction. Boston: Little, Brown and Company, 1995.
- LEMOS, L. B. et al. Estudo descritivo do câncer diferenciado da tireóide. *Revista brasileira de cirurgia de cabeça e pescoço*, São Paulo, v. 16, p. 25 - 30, jan./mar. 1992.
- LENNQUIST, S. Thyroidectomy. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN-YANG. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. p. 147 - 153.

- LEVY, I., BARKI, Y., TOVI, F. Cystic metastases of the neck from occult thyroid adenocarcinoma. *American Journal Surgical*, Philadelphia, v. 163, p. 298, 1992.
- LEY, P. B. et al. Safety and efficacy of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: a 20 year review. *The American Surgeon*, Atlanta, v. 59, n. 2, p. 110 - 114, Feb. 1993.
- LIMA, M. A., MONTANDON, C. Frequência de tiroidopatias, clinicamente não detectadas, em 100 necropsias de região endêmica de bócio, com ênfase especial ao carcinoma incidental. *Jornal Brasileiro de Patologia*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 4, p. 296 - 303, 1998.
- LIND, P. et al. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid*, Austria, v. 8, n. 12, p. 1179 - 1183, Dec. 1998.
- LIVOLSI, V. A. Surgical pathology of the thyroid. In: BENNINGTON, J. L. Major problems in pathology. Philadelphia: *WB Saunders*, 1990. P. 68 - 97.
- MAGAGNIN, S., MAIA, R. Previous thyroid disease as a prognostic factor in follicular carcinoma of thyroid in a mild deficient iodine area. In: CONGRESSO SOCIEDADE LATINO-AMERICANA DE TIREÓIDE, 8., 1999, Foz do Iguaçu. *Anais..Foz do Iguaçu: Sociedade Latino-Americana de Tireóide*, 1999. p. 66.

- MARONE, M. M. S. et al. Diagnóstico de metástase do carcinoma diferenciado de tireóide: Pesquisa de corpo inteiro vs. Tireoglobulina sérica. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, São Paulo, v. 32, n.1, p. 24 - 27, mar. 1988.
- MARTENSSON, H., TERNIS, J. Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Archive Surgery*, v. 120, p. 475 - 477, 1985.
- MARTINEZ-TELLO, F. J. et al. Occult carcinoma of the thyroid - A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*. New York, v. 71, n. 12, p. 4022 - 4029, June 1993.
- MAZETO, G. M. F. S. et al. Lesões histológicas associadas aos carcinomas diferenciados da tireóide. In: CONGRESSO SOCIEDADE LATINO-AMERICANA DE TIREÓIDE, 8., 1999, Foz do Iguaçu. *Anais...Foz do Iguaçu: Sociedade Latino- Americana de Tireóide*, 1999. 112p., p. 71.
- MAZZAFERRI, E. L. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*, Columbus, v. 5, p. 421 - 427, May 1999.
- MAZZAFERRI, E. L., JHIANG, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine*, Columbus, v. 97, p. 418 - 428, Nov. 1994.

MAZZAFERRI, E. L. Papillary thyroid carcinoma. Factors influencing prognosis and current therapy. *Seminars Oncology*, Columbus, v. 14, p. 315, 1987.

MAZZAFERRI, E. L. Radioiodine and other treatments and outcomes. In: BRAVERMAN, L.E., UTIGER, R. D. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 922 - 945.

MCCLELLAN, D. R., FRANCIS, G. L. Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with graves' disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 27 - 48, Mar. 1996.

MCCONAHEY, W. M., HAY, I. D., WOOLNER, L. B. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic Proceedings*, Montvale, v. 61, p. 978, 1986.

MCLEOD, M. K., EAST, M. E., BURNEY, R. E. Hashimoto's thyroiditis revisited: the association with thyroid cancer remains obscure. *World Journal Surgery*, New York, v. 12, p. 509, 1988.

MEDEIROS-NETO, G. A. Cento e oitenta anos do bócio endêmico no Brasil.

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 26, n. 4, 1982.

- MEDEIROS-NETO, G. A. et al. Clinical aspects and diagnostic procedures related to thyroid carcinoma in endemic goiter area. *Acta Endocrinologica*, São Paulo, v. 20, p. 252, 1983.
- MERINO, M. J., SIDAWY, M. K. The thyroid gland. In: SILVERBERG, S. G., DELELLIS, W. J. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*. 3. ed. Massachusetts: Churchill Livingstone, 1997. p. 2665 - 2708.
- MIZUKAMI, Y., NONOMURA, A., MICHIGISHI, T. Columnar cell carcinoma of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Human Pathology*, v. 25, p. 1098, 1994.
- MOLBERG, K., ALBORES-SAAVEDRA, J. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Human Pathology*, v. 25, p. 192, 1994.
- MOLEY, J. F. Medullary Thyroid Cancer. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN YANG. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. p. 108 - 118.
- MORAES, I. V., GROSS, J. L. Carcinoma diferenciado de tireóide: Peculiaridades relacionadas a baixa ingestão de iodo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 189, 1994.

MUNN, J. S. et al. Needle biopsy of nodular thyroid disease. *The American Surgeon*, Illinois, v. 54, n. 7, p. 438 - 443, July 1988.

NAKHJAVANI, M. K. et al. Metastasis to the thyroid gland – a report of 43 cases. *Cancer*, New York, v. 79, n. 3, p. 574 - 578, Feb. 1996.

NISHIYAMA, R. H. et al. The efficacy of simultaneous fine-needle aspiration and large-needle biopsy of the thyroid gland. *Surgery*, Boston, v. 100, n. 6, p. 1133 - 1137, Dec. 1986.

NOETHER, G. E. Introdução à estatística - Uma abordagem não-paramétrica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1983.

OERTEL, Y. C. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Washington, v. 25, n. 1, p. 69 - 91, Mar. 1996.

OLIVEIRA, C. A. B. Carcinomas ocultos da tiróide. Estudo anatomopatológico. Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1984. Tese (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da UFRJ, 1984.

OTT, R. O., MCCALL, A. R., MCHENRY, C. The incidence of thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *American Surgeon*, Atlanta, v. 53, p. 442, 1988.

- PASIEKA, J. L. Anaplastic cancer, lymphoma, and metastases of the thyroid gland. *Surgery Oncology Clinical North American*, Vancouver, v. 7, n. 4, p. 707 - 720, Oct. 1998.
- PASIEKA, J. L. Unusual thyroid cancers, lymphoma, and metastases to the thyroid. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN-YANG. *Textbook of endocrine surgery*, Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. p. 133 - 139.
- PEDERSON, W.C., JOHNSON, C. L., GASKILL, H. V. Operative management of thyroid disease. *American Journal Surgical*, Philadelphia, v. 148, p. 350, 1984.
- PESATORI, A. C. et al. Cancer in a young population in a dioxin-contaminated area. *International Journal of Epidemiology*, Great Britain, v. 22, n. 6, p. 1010 - 1013, June 1993.
- PHYLLIS, A. W. et al. Cancer statistics. *Cancer Journal For Clinicians*, Washington, v. 45, n. 1, p. 8 - 31, Jan./Feb. 1995.
- POMORSKI, L., CYWINSKI, J., RYBINSKI, K. Cancer in hyperthyroidism. *Neoplasma*, Russia, v. 43, n. 4, p. 217 - 219, 1996.
- RODRIGUEZ, J. M. et al. Insular carcinoma: in infrequent subtype of thyroid cancer. *Journal American College Surgeon*, Spain, v. 187, n. 5, p. 503 - 508, Nov. 1998.

- ROMANO, M. I., GRATTO, M., KARNER, M. P. Relationship between the level of c-myc mRNA and histologic aggressiveness in thyroid tumors. *Horm Res*, v. 39, p. 161, 1993.
- RON, E. et al. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiation Research*, Charlottesville, v.120, p. 516 - 531, 1989.
- ROSAI, J. Papillary carcinoma. *Monograph Pathology*, 1993, v. 138, 1993.
- ROSAI, J., CARCAGIL, M. L., DELELLIS, R. A. Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland. 3. ed. *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington: 1992.
- ROSAI, J. et al. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathology Annual*, England, v. 20, n.1, p.1 - 44, 1985.
- ROSEN, I. B., ASA. B., BRIERLEY, J. D. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN- YANG. *Textbook of endocrine surgery*, Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. p. 127 - 132.
- SAMAAN, N. A. et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *Endocrinology and Metabolism Journal of Clinical*, Houston, v. 75, n.3, May 1992.

- SAMAAN, N. A., ORDÓÑEZ, N. G. Uncommon types of thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 19, n.3, p. 637 - 648, Sept. 1990.
- SCHINDLER, A. M. et al. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*, New York, v. 68, n. 2, p. 324 - 330, July 1990.
- SCHLUMBERGER, M. J. ^{131}I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*, New York, v. 7, n. 2, p. 273 - 275, 1997.
- SCHLUMBERGER, M. J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New England Journal Medicine*, Massachusetts, v. 338, n. 5, p. 297 - 306, Jan. 1998.
- SCHLUMBERGER, M. J., TUBIANA, M., VATHAIRE, D. F. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Journal Clinics Endocrinology Metabolism*, Massachusetts, v. 80, p. 2946, 1985.
- SCHNEIDER, A. B., RON, E. Pathogenesis. In: BRAVERMAN, L. E., UTIGER, R. D. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 7. ed Philadelphia: Lippincott - Raven, 1996. p. 902 - 916.

- SCHRÖDER, D. M., CHAMBORS, A., FRANCE, C. J. Operative strategy for thyroid cancer: is total thyroidectomy worth the price? *Cancer*, New York, v. 58, p. 2320, 1986.
- SCHRÖDER, S., BAY, V., DUMKE, K. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: S-100 protein immunocytochemistry and prognosis. *Virchows Archive and Pathology Anatomy*, Berlin, v. 416, p. 367, 1990.
- SCHRÖDER, S. et al. The encapsulated follicular carcinomas of the thyroid. *Virchows Archive Pathology Anatomy*, Berlin, v. 402, p. 259 - 273, 1984.
- SHAH, J. P. et al. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a match-pair analysis. *The American Journal of Surgery*, Philadelphia, v. 166, p.331 - 166, Oct. 1993.
- SHAH, J. P. et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *The American Journal of Surgery*, New York, v. 164, p. 658 - 661, Dec. 1992.
- SHAHA, A. R., BERNARD, M. J. Completion thyroidectomy: a critical appraisal. *Surgery*, New York, v. 112, n. 6, p. 1148 - 1153, Dec. 1992.
- SHEMEN, L. J., STRONG, E. W. Complications after total thyroidectomy. *Otolaryngology Head Neck Surgical*, v. 101, p. 472 - 475, 1989.

- SHULKIN B. L., SHAPIRO, B. The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 523 -543, Sept. 1990.
- SIEGEL, S. Estatística não-paramétrica para as Ciências do Comportamento. Tradução de Alfredo Alves de Farias. São Paulo: McGraw - Hill do Brasil, 1975.
- SIPERSTEIN, A. E., CLARK, O. H. Surgical therapy. In: BRAVERMAN L, E, UTIGER R, D *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 7. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 916 - 922.
- SOARES, C. E. R. et al. Câncer de tireóide: análise de 41 casos operados. *Revista Brasileira Cirurgia Cabeça Pescoço*, São Paulo, v. 78, n. 5, p. 289 - 292, set./out. 1988.
- SONGUN, I., KIEVIT, J., CORNELIS, J. H. Complications of thyroid surgery. In: CLARK, ORLO H., DUH, QUAN-YANG, *Textbook of endocrine surgery*, Philadelphia, W. B. Saunders, 1997, p. 167 - 173.
- SOUZA, F. M. Role of subtotal thyroidectomy in the management of the follicular neoplasm of the thyroid. *Laryngoscope*, Toronto, v. 103, p. 477 - 493, May 1993.

- SPENCER, C. A. et al. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid*, California, v. 9, n. 5, p. 435 - 441, May 1999.
- STEVEN, A. J. et al. Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, Boston, v. 112, n. 4, p. 734 - 739, Oct. 1992.
- SWEENEY, D. C., JOHNSTON, G. S. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 803 - 839, Dec. 1995.
- TOPPA, N. H., BRASILEIRO, F. G., LEMOS, F. P. Estudo morfológico da tireóide em 144 necropsias consecutivas. In: *CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA*, 16., 1985, Ribeirão Preto - Brasil. Anais... Ribeirão Preto: Congresso Brasileiro de Patologia, 1985.
- TSANG, R. W. et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, New York, v. 82, n. 2, p. 375- 338, Jan. 1998.
- VICKERY, A. L. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *American Journal Surgical Pathology*, Philadelphia, v. 7, p.797 - 807, 1983.

- VICKERY, A. L., WANG, C. A., WALKER, A. M. Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*, New York, v. 60, p. 2587, 1985.
- VINI, L. et al. Good prognostic in thyroid cancer found incidentally at surgery for thyrotoxicosis. *Postgrad Medical Journal*, England, v. 75, n. 881, p. 169 - 170, Mar. 1999.
- WANEBO, H. J., ANDREWS, W., KAISER, D. L. Thyroid cancer: some basic considerations. *Cancer Journal Clinics*, New York, v. 33, p. 87, 1983.
- WHELAN, S. L., PARKIN, D. M., MASUYER, E. Patterns of cancer in five continents. Scientific publications. *Lyon, international agency for research on cancer*, 1990.
- WELLS, S. A. New approaches to the patient with medullary carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid Today*, Minneapolis, v. 17, n. 4, p. 1 - 9, Oct./Dec. 1994.
- WINGO, P. A., TONG, T. BOLDEN, S. Cancer statistics, 1995. *Cancer Journal Clinics*, New York, p. 45 - 48, 1995.
- YAMASHITA, H., NAKAYAMA, I. Thyroid carcinoma in benign diseases: An analysis from minute carcinoma. *Acta Pathology*, Japan, v. 35, p. 781 - 188, 1985.

YAMASHITA, H., NOGUCHI, S. MURAKAMI, N. Prognosis of minute carcinoma of thyroid: follow-up study of 49 patients. *Acta Pathology Japan*, Japan, v. 36, p. 1469, 1986.

FU-00010544-2