



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
CURSO DE BIOMEDICINA

VANESSA CRISTINA DE ARAUJO LEITE

**O IMPACTO DAS NOVAS FORMAS DE DIAGNÓSTICO INICIAL DO CÂNCER DE
TIROIDE NA SAÚDE PÚBLICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito para a conclusão do curso de Biomedicina pela Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB sob orientação da Prof^a Vanessa Carvalho Moreira.

BRASÍLIA

2015

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo seu amor incondicional e por sempre estar ao meu lado, me dando força e determinação para que eu pudesse chegar até aqui.

Aos meus pais, Adelson Leite e Vera Leite, e irmão, João Victor, que sempre estiveram comigo, me dando suporte, amor confiança.

Aos professores que fizeram parte da minha graduação, principalmente minha orientadora, Vanessa Carvalho Moreira, que acreditou no meu trabalho, por seu incentivo, paciência e dedicação.

A todos, muito obrigada!

O IMPACTO DAS NOVAS FORMAS DE DIAGNÓSTICO INICIAL DO CÂNCER DE TIREOIDE NA SAÚDE PÚBLICA

Vanessa Cristina de Araujo Leite¹

Vanessa Carvalho Moreira²

RESUMO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna de maior incidência do sistema endócrino, representa 2% de todos os tipos de câncer. Um aumento global foi observado nas últimas décadas, no Brasil em 2014 ocorreram 9.200 casos novos de acordo com dos dados publicados pelo INCA. A variante de maior incidência dentro do câncer de tireoide é o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) que representa 94% dos casos. Esse artigo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa onde foram abordadas as formas de diagnóstico realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o câncer de tireoide, o diagnóstico diferencial e seu impacto na saúde pública do Brasil. Os exames utilizados pelo SUS, como a dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH), a ultrassonografia e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), têm apresentado algumas limitações que podem ser supridas por uma técnica de diagnóstico diferencial e mais sensível como a PET-CT, que auxilia desde o diagnóstico inicial até o estadiamento clínico.

Palavras - chave: Câncer de tireoide, carcinoma diferenciado de tireoide (CDT), “PAAF”, ultrassonografia, diagnóstico, PET-CT, saúde pública.

THE IMPACT OF NEW FORMS OF INITIAL THYROID CANCER DIAGNOSIS IN PUBLIC HEALTH

ABSTRACT

Thyroid cancer is a malignant neoplasm with the highest incidence of the endocrine system, represents 2% of all cancers. An overall increase has been observed in recent decades; in Brazil in 2014 there were 9,200 cases according to the data published by INCA. The variant with the highest incidence within the thyroid cancer is differentiated thyroid carcinoma (DTC) representing 94% of cases. This article consists of a literature narrative review which were discussed forms of diagnosis performed by the Unified Health System (SUS) for thyroid cancer, differential diagnosis and its impact on public health in Brazil. The tests used by SUS, as the dosage of thyroid stimulating hormone (TSH), ultrasound and fine-needle aspiration (FNA), have shown some limitations that can be met by a differential diagnosis techniques and more sensitive as PET-CT, which helps from the initial diagnosis to the clinical stage.

Keywords: Thyroid cancer, differentiated thyroid carcinoma (DTC), FNA , ultrasound diagnosis, PET- CT , public health.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Biomédica. Mestre em Ciências da Saúde, professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

1. Introdução

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais frequente do sistema endócrino, apesar de ser uma patologia relativamente rara, é responsável por aproximadamente 2% dos novos casos de doença maligna. As neoplasias da tireoide são classificadas de acordo com o tipo histológico em carcinoma papilar da tireoide, carcinoma folicular, carcinoma das células de Hurthle, carcinoma medular e carcinoma anaplásico (GOLBERT *et al.*, 2005).

A exposição à radiação na região da cabeça e pescoço, a história pessoal de bócio e nódulo tireoidiano e o histórico familiar são fatores identificados como positivamente associados ao câncer de tireoide. Outros fatores, tais como a ingestão de iodo, o tabagismo, o consumo de álcool e a história menstrual e reprodutiva, têm sido investigados, porém as evidências sobre a sua importância na determinação do câncer tireoidiano são menos consistentes (COELI *et al.*, 2005).

A maioria dos tumores tireoidianos, com exceção do carcinoma medular, derivam-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características fenotípicas, biológicas e clínicas. O carcinoma papilífero, o carcinoma folicular e o carcinoma de células de Hurthle são considerados Carcinomas Diferenciados da Tireoide (CDT), uma vez que mantêm uma semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal e são responsáveis por 94% dos carcinomas da tireoide. O carcinoma medular da tireoide, tumor neuroendócrino originário das células parafoliculares, corresponde a 5% dos casos, e o carcinoma anaplásico que deriva da rediferenciação dos CDT, é responsável por aproximadamente 1% dos carcinomas de tireoide. O comportamento biológico destes tumores compreendendo formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas e de alta mortalidade (GOLBERT *et al.*, 2005).

A neoplasia maligna da tireoide é, entre todos os tipos de câncer, a que mais cresceu em incidência nos últimos anos, de acordo com a análise dos bancos de dados norte-americanos. Esta incidência praticamente triplicou nos últimos 30 anos, passando de 4,3 casos por 100.000 pessoas, em 1973, para 11,1 casos a cada 100.000 pessoas, em 2006. O crescimento foi ainda maior na incidência do carcinoma papilífero da tireoide, que no mesmo período aumentou 3,2 vezes, e hoje representa 80% de todas as malignidades tireoidianas (SEER, 2009 ; LIRA *et al.*, 2014).

No Brasil, as estimativas publicadas pelo INCA apontam também para um aumento na incidência desta doença. Não existem dados precisos publicados acerca das variações na

ocorrência do câncer de tireoide nos últimos anos, no entanto, o câncer de tireoide, que não figurava entre as neoplasias mais frequentes, hoje representa 5% dos casos diagnosticados em mulheres, sendo estimados 11 casos para cada 100 mil mulheres brasileiras. Em 2012 foi caracterizada como a quarta neoplasia maligna mais incidente (INCA, 2012).

Os procedimentos de diagnóstico inicial em pacientes com suspeita de CDT realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) se caracterizam pela realização de exames bioquímicos, de imagem e citológico. Os exames bioquímicos realizados são a dosagem sérica do hormônio tireotrófico (TSH), do T3 (triiodotironina), T4 (tiroxina). O exame de imagem realizado é a ultrassonografia da tireoide, onde são analisados parâmetros como ecogenicidade, presença de halo, microcalcificações e o tamanho do nódulo. A avaliação citológica é feita através da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) que é considerado padrão-ouro no diagnóstico de câncer de tireoide. (MAIA *et al.*, 2007; BRASIL, 2014).

O CDT, principalmente quando precocemente diagnosticado, é um tumor geralmente curável. O tratamento considerado mais adequado é a tireoidectomia total seguida da radioiodoterapia. A radioiodoterapia tem duas finalidades, a radioablação, utilizada após a tireoidectomia total com o objetivo de destruir tecido tireoidiano remanescente e a terapêutica, que busca destruir o tecido remanescente e eliminar micrometástases locoregionais e metástases à distância. Após a cirurgia e a radioiodoterapia, os pacientes são tratados com levotiroxina, visando reduzir os níveis séricos de TSH para minimizar o crescimento de qualquer tumor residual. Pesquisa de corpo inteiro (PCI) e medidas de tiroglobulina (Tg) sérica são também usadas para monitorar os pacientes. (WARD *et al.*, 2004; BRASIL, 2014).

Com o aumento no número de casos de câncer de tireoide, medidas profiláticas e novas técnicas de diagnóstico podem ser utilizadas pelo Ministério da Saúde como ferramenta para diminuir o impacto na saúde pública do país. Estes elementos podem ser usados tanto na prevenção quanto no diagnóstico, tratamento inicial, estadiamento, que é responsável por avaliar o grau de disseminação da doença, e monitoramento do câncer, diminuindo a mortalidade e oferecendo aos pacientes um melhor prognóstico. O presente trabalho apresentará um enfoque à variação do CT de maior prevalência, o carcinoma diferenciado da tireoide que representa 94% de todos os casos. Desta forma, o objetivo deste trabalho é apresentar as formas de diagnóstico realizadas pelo SUS para o câncer de tireoide, o diagnóstico diferencial e seu impacto na saúde pública do Brasil.

2. Metodologia

O presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica narrativa. A revisão de literatura, tradicionalmente conhecida como revisão narrativa (RN) apresenta um caráter descritivo-discursivo, caracterizando-se pela ampla apresentação e discussão de temas de interesse científico (ATALLAH; CASTRO, 1997).

Para o desenvolvimento deste trabalho foram consultadas as seguintes bases de dados: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Pubmed (US National library of medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), as referências bibliográficas dos artigos selecionados e documentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde. As palavras-chave utilizadas foram: “carcinoma diferenciado de tireoide (CDT)”, “câncer de tireoide”, “PAAF”, “ultrassonografia”, “diagnóstico,” “PET-CT” e “saúde pública”. Foram selecionados artigos de revisão e pesquisa, publicados entre os anos de 2001 a 2015, em português e inglês.

3. Desenvolvimento

3.1 Etiologia

O câncer de tireoide (CT) é um dos tumores mais comuns do sistema endócrino sendo considerado o oitavo tipo de câncer que mais atinge as mulheres. Os carcinomas tireoidianos são classificados de acordo com o tipo histológico em: carcinoma papilar da tireoide, carcinoma folicular, carcinoma das células de Hurthle, carcinoma medular e carcinoma anaplásico. O carcinoma papilar, carcinoma folicular e o carcinoma das células de Hurthle são considerados carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) e correspondem a cerca de 94% de todos os casos de CT (GOLBERT *et al.*, 2005; PELLEGRITI *et al.*, 2013).

Um aumento global vem sendo observado na incidência do câncer de tireoide ao longo das últimas décadas. De 1975 a 2011 houve um aumento gradual de 4,9 por 100.000 habitantes para 12,00 por 100.000 pacientes recém-diagnosticados de CT. De acordo com pesquisadores, esse aumento no número de casos de CT é devido à melhoria no diagnóstico precoce da doença. No entanto a taxa de mortalidade não diminuiu o que pode ter por causa a alta taxa de recidiva da doença (COELI *et al.*, 2005; TUO *et al.*, 2015).

A exposição à radiação é considerada uma das causas mais conhecidas que podem dar origem ao CT, devido posição anatômica que a tireoide se encontra, além de ser um órgão muito sensível. Um exemplo de como a radiação pode ser um fator predisponente ao câncer, foi o acidente nuclear de Chernobyl, onde os habitantes da região receberam dose de radiação 500 a 1000 vezes maior que os limites estabelecidos e aproximadamente 4.000 casos de CT foram relatados (COELI *et al.*, 2005; PELLEGRITI *et al.*, 2013; SCHNEIDER; CHEN *et al.*, 2013).

Na tireoide, a radiação ionizante pode atuar na inibição ou ativação das funções específicas do epitélio folicular, reduzindo o número de folículos funcionantes, alterando a vascularização ou a permeabilidade vascular e induzindo reações imunológicas. Amostras histológicas de tireoide que sofreram radiação variam de acordo com a dose de radiação recebida e do intervalo que se segue a exposição. As alterações tireoidianas observadas em crianças expostas a baixas doses de irradiação externa incluem hiperplasia folicular focal, tireoidite linfocítica crônica, adenomas únicos ou múltiplos e carcinomas de tireoide papilares, foliculares ou mistos (BONATO; ELNECAVE, 2011).

Outro fator etiológico para o câncer de tireoide é a quantidade de iodo presente na dieta, pois tanto a alta ingestão como a deficiência de iodo podem desencadear alterações na tireoide. Por esse motivo o Ministério da Saúde (MS) em conjunto com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criaram o Pro-Iodo, que é um programa destinado a promover a eliminação dos Distúrbios por Deficiência de Iodo (DDI), do qual nódulos tireoidianos fazem parte. O Pro-Iodo atua nas linhas de monitoramento do teor de iodo do sal para consumo humano, monitoramento do impacto da iodação do sal na saúde da população, e na atualização dos parâmetros legais dos teores de iodo do sal destinado ao consumo humano (BRASIL, 2014).

O iodo participa da síntese dos hormônios tireoidianos: a triiodotironina (T4) e a tiroxina (T3). Outro fator que está associado ao CT é o nível de Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH), quando a dosagem deste hormônio está alterada em pacientes com nódulos tireoidianos, esse aumento pode estar associado com o risco de CT já em estágio avançado. (BRASIL, 2014; HAYMART *et al.*, 2008).

Os fatores genéticos associados ao CT estão ligados à mutação do gene BRAF v600, considerada a alteração genética com maior incidência no câncer de tireoide. O BRAF atua ativando a via de sinalização RAS/RAF/MEK/MAPK. A ativação continuada ou inadequada dessa via de sinalização resulta na proliferação anormal das células malignas da tireoide.

Aproximadamente dois terços dos carcinomas papilíferos apresentam mutação do gene BRAF, essa mutação ocorre apenas no carcinoma papilífero, que corresponde a 80% dos casos de CDT (COHEN *et al.*, 2003; DAVIES *et al.*, 2002; KIMURA *et al.*, 2003).

Em um estudo realizado por Kim e colaboradores (2012), foram analisadas 547 amostras de tumores de tireoide de pacientes que foram submetidos à tireoidectomia no Seoul National University Hospital (Seul, Coréia) entre fevereiro de 2009 e janeiro de 2010, sendo encontrado a mutação do gene BRAF V600 em 381 (69,7%) amostras. Neste estudo, os pesquisadores concluíram que a mutação está associada com a idade (≥ 45 anos), tamanho do tumor (> 1 cm), extensão extra-tireoidiana e metástases cervicais de nódulos linfáticos, que são características clínico-patológicas de alto risco e recorrência do tumor, podendo ser considerado um fator prognóstico na caracterização do CDT (KIM *et al.*, 2012).

Os tumores tireoidianos, com exceção do carcinoma medular, derivam-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características fenotípicas, biológicas e clínicas. Os CDT mantêm uma semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal. O carcinoma medular da tireoide corresponde a 5% dos casos, e o carcinoma anaplásico que deriva da rediferenciação dos CDT é responsável por aproximadamente 1% dos carcinomas de tireoide. O comportamento biológico destes tumores compreende formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas e de alta taxa de mortalidade (GOLBERT *et al.*, 2005).

Os CDT apresenta um bom prognóstico, com sobrevida superior a 10 anos. O prognóstico é classificado de acordo com o tamanho do tumor, idade e gênero. Tumores com menos de 1 cm, chamados de microcarcinomas, apresentam uma melhor resposta ao tratamento. A possibilidade de metástase é um dos fatores de risco que podem evoluir para mortalidade, assim, por conta desse fato a maioria das tireoidectomia totais é realizada com esvaziamento cervical profilático (SCHNEIDER; CHEN *et al.*, 2013).

3.2 Epidemiologia

Estudos epidemiológicos mostram um aumento progressivo na incidência de Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) em diferentes regiões do mundo. Homens e mulheres são acometidos por esta doença, mas com variação no tamanho dos tumores. Segundo Brito e cols. (2011), a incidência de casos no Brasil é de 1,16 e 5,27 por 100.000 habitantes na população masculina e feminina, respectivamente. Segundo o INCA, em 2014 ocorreram 9.200 novos casos, representando o câncer da tireoide, excluindo-se o câncer não melanótico de pele, a terceira à sexta neoplasia maligna mais frequente entre a população feminina brasileira, dependendo da região geográfica considerada (BRITO *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2009; BRASIL, 2014)

O câncer de tireoide apresentou um aumento de incidência nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, o aumento médio anual na incidência desta patologia é de 6,6% entre 2000 e 2009, sendo considerado o mais alto entre todos os cânceres. Embora a taxa de mortalidade de câncer de tireoide seja relativamente baixa, a recidiva da doença ou sua persistência é elevado. Este fato está associado ao aumento da dificuldade de cura, da morbidade e também da mortalidade do paciente (SERR, 2009; JEMAL *et al.*, 2011).

Uma das hipóteses para o aumento da incidência do câncer de tireoide está relacionada o a melhoria do diagnóstico, o uso disseminado da ultrassonografia. Porém têm-se observado um aumento no diagnóstico de tumores com tamanhos acima de 4 cm e com metástases a distância, o que apresenta um aumento real na incidência da doença, apresentando outros aspectos associados como fatores ambientais, genéticos e a dieta do paciente (INCA, 2014).

Sabe-se que o acometimento linfonodal aumenta os índices de morbi/mortalidade. Estudos revelam, que indivíduos com carcinomas papilíferos (CP) apresentam recorrências em 15% a 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano para a primeira década após o tratamento. Cerca de 85% destas recorrências envolvem os linfonodos cervicais. Já os carcinomas foliculares (CF) apresentam metástases mais frequentemente, cerca de 17% dos casos, do que os CP (WARD *et al.*, 2006; XING, 2013).

Segundo Coeli *et al* (2005) a melhoria no diagnóstico e no tratamento do câncer de tireoide tende a diminuir as taxas de mortalidade e oferecer ao paciente uma melhor qualidade de vida (COELI, 2005).

3.3 Diagnóstico do Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS)

Apresentaremos o diagnóstico do CDT baseado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia estabelecido pelo Ministério da Saúde em 2014, que apresenta as condutas diagnósticas, terapêuticas e de cuidados assistenciais que se disponibilizam no Sistema Único de Saúde.

O câncer de tireoide apresenta-se inicialmente como um nódulo que pode ser palpável ou detectado através de ultrassonografia cervical, porém apresentam a mesma chance de malignidade que o nódulo palpável. De acordo com a *American Thyroid Association* (ATA) e o Ministério da Saúde, são investigados somente os nódulos com ≥ 1 cm de diâmetro, com exceção do pacientes que apresentarem nódulos de tamanho inferiores, mas com alterações ultrassonográficas como linfonomegalia cervical e outros fatores desencadeantes como história de irradiação na região da cabeça e pescoço e/ou história familiar de câncer em parentes de primeiro grau (BRASIL, 2014; COOPER *et al.*, 2009; PACINI *et al.*, 2012).

3.4 Exames oferecidos pelo SUS

3.4.1 Exames Bioquímicos

Quando o paciente é diagnosticado com nódulo tireoidiano são realizados exames para avaliar a função tireoidiana, o primeiro a ser solicitado é a dosagem de hormônio estimulante da tireoide (TSH). A secreção hipofisária de TSH regula a secreção de T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina), que por sua vez, exercem feedback negativo no tireotrofo hipofisário. Dessa forma, pequenas alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos (HTs) livres resultam em grandes alterações nas concentrações séricas de TSH, tornando o TSH o melhor indicador de alterações discretas da produção tireoidiana (CARVALHO; PEREZ; WARD, 2013).

Em pacientes que já possuem um ou mais nódulos os níveis de TSH estão sendo relacionados com o risco do desenvolvimento do CDT. Em um estudo realizado por *Haymart et al* entre 1994 e 2007, 1198 pacientes foram avaliados e submetidos tireoidectomia, destes 843 pacientes apresentavam níveis de TSH significantes na análise pré-operatória, dos quais 29% dos pacientes (241 de 843) apresentaram CDT como patologia final, os pesquisadores

então concluíram que a probabilidade de câncer de tireoide aumenta com maior concentração de TSH. E mesmo dentro de intervalos normais um nível de TSH acima da média populacional está associado com a probabilidade significativa de câncer de tireoide do que um TSH abaixo da média. Mostrando pela primeira vez, que o nível de TSH elevado está associado com CDT em fase avançada (HAYMART *et al.*, 2008).

Baseado nos níveis de TSH outro exame é recomendado, mas não obrigatório na investigação do CDT, trata-se da captação e cintilografia com radioisótopo que é utilizado quando os níveis de TSH apresentam valores inferiores aos valores normais. O mapeamento com radioisótopo é importante, pois avalia se o nódulo é hiperfuncionante (quente) que representa benignidade ou nódulos não funcionantes que representa 90% dos nódulos e tem risco de 10% de ser maligno. O mapeamento pode ser realizado com iodo radioativo (^{131}I ou ^{123}I) e pertecnetato de Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$); além da indicação para detecção de nódulos hiperfuncionantes a cintilografia é indicada também pra determinação funcional do nódulo (MAIA *et al.*, 2007).

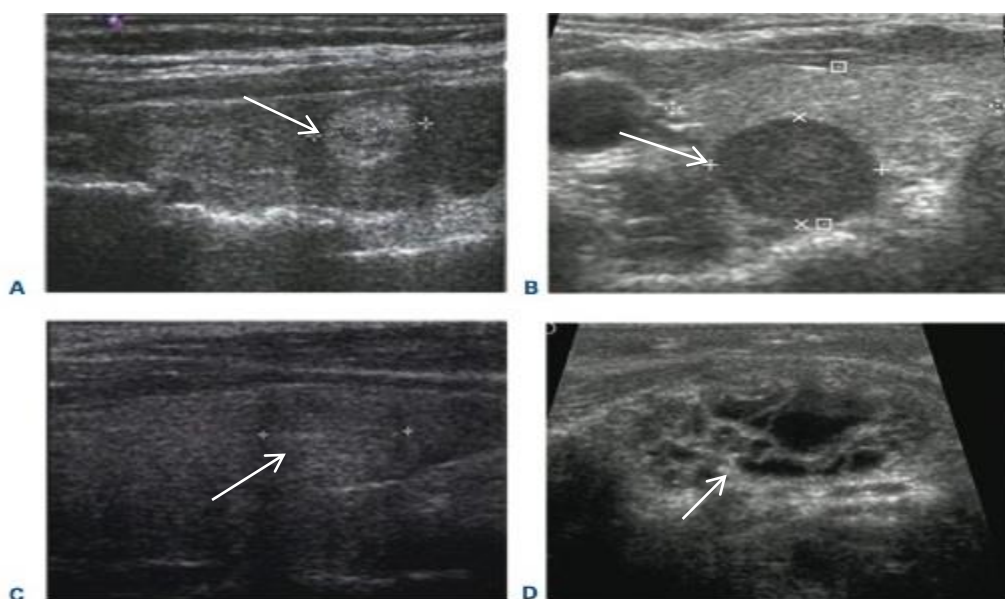
3.4.2 Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é a ferramenta clínica mais frequentemente utilizada na avaliação de nódulos tireoidianos, nas últimas décadas foi observado um crescente aumento na detecção de nódulos da tireoide chegando a 67% dos quais aproximadamente 10% apresentam grau de malignidade. É o exame de primeira linha utilizado pelo SUS para detecção de doença nodular sendo realizada em todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de nódulo tireoidiano (HU; PING; LI, 2015; BRASIL, 2014).

Os nódulos tireoidianos são comuns na população, sendo cerca de 80% dos casos são característicos de benignidade, porém a discriminação entre uma lesão benigna e uma lesão maligna deve ser precisa. Para melhor diferenciação alguns achados ultrassonográficos estão diretamente associados com a malignidade como: a hipoeogenicidade, microcalcificações, ausência de halo periférico, bordas irregulares, aspecto sólido, fluxo intranodular. Como na maioria dos casos o câncer de tireoide não apresenta manifestações clínicas, existem ainda outros fatores relacionados ao maior grau de agressividade da lesão que são: tumores maiores que 4 cm, presença de linfonodos metastáticos diagnosticados na avaliação pré-operatória e idade acima dos 45 anos (WARD *et al.*, 2006 ; WARD, 2014 ; MCQUEEN ; BHATIA, 2015).

Um dos parâmetros analisados na US da tireoide é a ecogenicidade (Figura 1), que representa o brilho da imagem que é caracterizado pela proporção de células e coloide. Uma glândula saudável, ao receber ondas sonoras emitidas pelo transdutor, irá gerar uma imagem brilhante e terá ecogenicidade normal. O mesmo não ocorrerá na tireoide com suspeita de nódulo maligno, pois o nódulo apresentará um maior número de células e menor presença de coloide, ou seja, o tecido será menos ecogênico, hipoeicoico. O câncer de tireoide é constituído por estruturas microfoliculares, sólidas ou trabeculares e se apresentam hipoeocogênicos, portanto, quando existe a presença de nódulos hipoeicoico a probabilidade de ser um tumor maligno é maior, de 50% a 63%, já o CDT com a presença de nódulos sólidos são hipoeicoicos em 55% a 95% dos casos (TOMIMORE; CARMAGO, 2014).

Figura 1. Variações de ecogenicidade do nódulo tireoidiano. A: Nódulo sólido hipereicoico; B: Nódulo sólido hipoeicoico; C: Nódulo sólido isoeicoico; D: Nódulo misto.



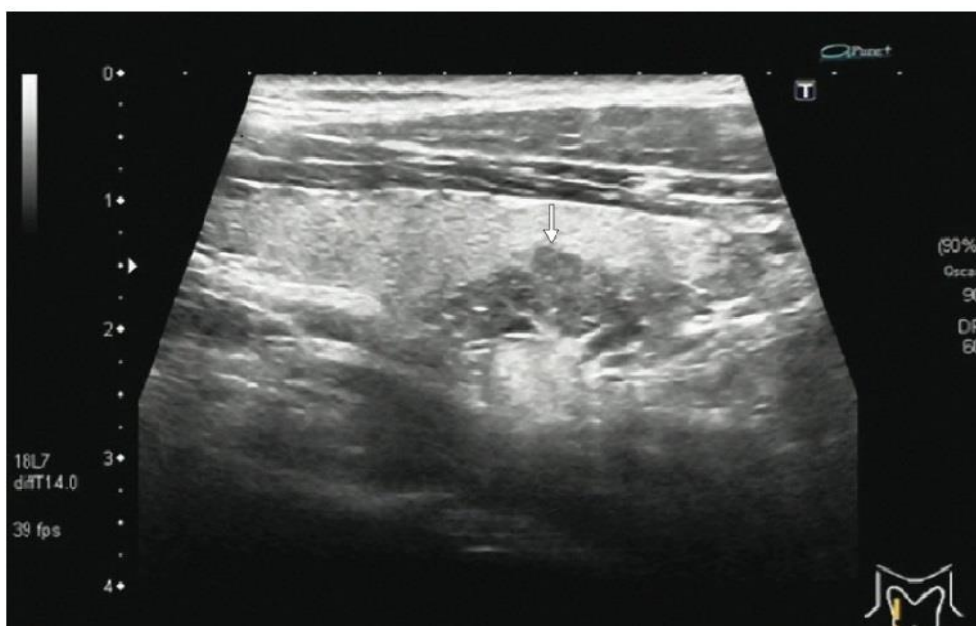
Fonte: Camargo e Tomimori (2013).

Outro parâmetro de diferenciação observado na US é a presença de calcificações, ou seja, o depósito de cálcio dentro do nódulo. As calcificações podem estar presentes tanto no nódulo benigno quanto no maligno; no tumor maligno é mais comumente encontrada a presença de microcalcificações, corpos psamomatosos, que são formados pela calcificação de trombos intratumorais ou infarto de papilas malignas, que podem ser encontrado em 54% dos pacientes com câncer de tireoide e em 52% dos pacientes com carcinoma papilífero. Sendo

caracterizado como um importante achado da US associado com o risco de malignidade significativo (Figura 2) (BLUM, 2015 ; IANNUCCILLI, CRONAN, MONCHIK, 2004).

Outros dois fatores apresentam importância clínica associado ao CDT, a presença de halo e o aspecto dos linfonodos cervicais. O halo ao redor do nódulo é encontrado na lesão benigna e maligna, o nódulo benigno apresenta um halo completo sem interferências, já o maligno apresenta contornos irregulares, formas parciais ou em alguns casos a ausência do halo. Já a presença de linfonodos cervicais aumentados observados na US em pacientes com suspeita de câncer de tireoide é um fator de risco, pois é característico de metástase, que deve ser confirmado com a punção e avaliação citológica (MAZZUCO *et al.*, 2001; AHUJA *et al.*, 2008).

Figura 2: Carcinoma papilífero da tireoide. Corte longitudinal do lobo direito. Apresenta um nódulo hipoeicoico, de contornos irregulares e com microcalcificações, característico de carcinoma papilífero.



Fonte: Camargo e Tomimori (2013).

3.4.3 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia

A PAAF se tornou uma importante ferramenta no diagnóstico e avaliação dos nódulos tireoidianos, pois é um método sensível e diferencial para lesões benignas e malignas. A PAAF guiada por ultrassonografia é considerado o padrão ouro no diagnóstico de câncer de tireoide, devido a sua técnica, segurança, custo-eficácia e precisão. A punção deve ser

realizada em todos os nódulos >1cm de diâmetro, com exceção daqueles que apresentem características ultrassonográficas sugestivas de malignidade, como hipocogenicidade, microcalcificações, ausência de halo e apresentar história clínica de risco. O objetivo da PAAF é a obtenção de pelo menos 6 grupos de células foliculares, cada uma contendo 10 a 15 células de dois aspirados diferentes de um nódulo para uma avaliação citológica precisa (YOON *et al.*, 2015; NGUYEN *et al.*, 2015; MAIA *et al.*, 2007).

Para padronização dos achados citológicos obtidos através da PAAF de tireoide e melhor correlação citológica-histológica, investigação e descrição epidemiológica foi estabelecido em 2007 o Sistema Bethesda (Quadro 1), que classifica as amostras das punções em seis categorias e o risco de malignidade que possuem. As seis categorias são classificadas em não diagnosticada ou insatisfatória, benigna, atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado, neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular, suspeita de malignidade (CIBAS; ALI, 2009).

Quadro 1: Sistema Bethesda. Correlação do resultado citopatológico e o risco de malignidade do nódulo da tireoide

Categoria Diagnosticada	Risco de Malignidade (%)
Não diagnosticada ou insatisfatória	1-4
Benigna	0-3
Atípia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	5-15
Neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular	15-30
Suspeita de malignidade	60-75
Maligna	97-99

Fonte: Camargo e Tomimori (2013).

O Ministério da Saúde indica o tratamento cirúrgico, tireodectomia total, apenas para pacientes que se enquadram nas categorias suspeita de malignidade e maligna (Portaria Nº 876, de 16 de Maio de 2013), já para os casos de suspeita de neoplasia folicular são realizados exames com marcadores moleculares para confirmação do resultado, porém esses exames não são realizados em todas as regiões do Brasil, só em alguns centros de pesquisa (BRASIL, 2014).

É necessário que haja uma atenção maior para os casos de atipia de significado indeterminado, segundo a ATA eles também são indicados para a tireodectomia. Porém para que não seja realizada cirurgia sem aparato clínico, o SUS poderia oferecer uma plataforma de diagnóstico para confirmação, que seria útil tanto nas categorias não diagnosticadas, atipia de significado indeterminado e suspeita de neoplasia folicular, as quais podem ser indicativas de câncer em fase inicial. O método de confirmação pode ser utilizado principalmente nas regiões que não são oferecidos os testes com marcadores moleculares (VANDERLAAN; MARQUSEE ; KRANE, 2011).

3.5 Diagnóstico Diferencial - PET CT

Técnica desenvolvida pela medicina nuclear, a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *Póstron Emission Tomography*) é uma técnica de diagnóstico por imagens que usa marcadores radioativos para detectar processos bioquímicos nos tecidos do corpo humano. O PET-CT é um equipamento híbrido, ou seja, foi acoplada a tecnologia PET a tomografia computadorizada (CT) que tem a função de apresentar informações anatômicas, como tamanho, localização e forma de lesões em determinados órgãos. Essa nova ferramenta tornou-se fundamental no diagnóstico e avaliação de pacientes portadores de doenças malignas (CAMARGO, 2005; STANGIERSKI, *et al.*, 2014; INCA, 2014).

A grande contribuição clínica dos estudos de PET-CT no Brasil está associada com a oncologia, auxiliando na detecção, localização e estadiamento de tumores primários, diferenciação de tumores benignos e malignos, detecção e avaliação de recorrências e metástases, diferenciação entre recorrências e alterações pós-cirúrgicas, seguimento e avaliação de procedimentos terapêuticos. A técnica de PET-CT tem auxiliado na indicação dos procedimentos terapêuticos que serão utilizados, que a partir dos resultados obtidos podem sofrer ajustes ou até mesmo mudança de procedimento (ROBILOTTA, 2006).

No Brasil o único radionuclídeo produzido e utilizado em procedimentos de PET-CT é o ¹⁸F, marcando a fluordeoxiglicose (FDG), um análogo da glicose. A utilização é baseada na identificação do aumento da atividade glicolítica em células malignas, em que a glicose é preferencialmente concentrada devido a um aumento de transportadores de glucose de membrana, então o flúor ¹⁸-FDG é transportado para as células tumorais de forma semelhante a glucose, por meio de proteínas transportadoras. O FDG não é metabolizado, acumulando dentro da célula. Este processo de "aprisionamento" metabólico de FDG na célula constitui a

base para a imagem da distribuição *in vivo* do marcador com FDG (KOSTAKOGLU; AGRESS; GOLDSMITH, *et al.*,2003; ROBILOTTA, 2006).

Para o procedimento é solicitado que o paciente evite a prática de exercício físico nas 24 horas que antecedem o exame e que seja realizado o tempo de jejum estabelecido de 4 horas. É indicado o repouso mínimo de 60 minutos, e em alguns casos é recomendado a administração, 15 minutos antes da injeção do fármaco, de um miorrelaxante para diminuir a captação muscular e fisiológica, para promover adequada hidratação e eliminação do radiofármaco. A contraindicação é estabelecida para mulheres grávidas, pois a técnica utiliza radiofármaco, que mesmo em baixas concentrações libera raios gama provocando exposição do feto. E em pacientes diabéticos a técnica pode ser menos acurada, pois o FGD é uma análogo da glicose e aqueles que apresentam níveis de glicemia elevado ($\geq 160-180\text{mg/dL}$) devem ser tomadas medidas para normalização da glicemia antes do procedimento (DELBEKE *et al.*,2006; BOMBARDIER *et al.*, 2003).

A PET-CT é considerada um método seguro, eficaz, não invasivo e de alta sensibilidade. A técnica é capaz de demonstrar alterações bioquímicas mesmo onde ainda não existem anormalidades estruturais evidentes, o que permite um diagnóstico precoce o que fará diferença nos resultados terapêuticos. No diagnóstico do CDT a PET-CT é útil nos casos onde a ultrassonografia e a PAAF conseguem apresentar um resultado preciso. Além da utilização da PET-CT no diagnóstico inicial do CDT a técnica pode ser de grande valia no estadiamento, que permite determinar o grau de disseminação e a detecção de possíveis metástases ou recorrências (BRASIL, 2014; KUBA *et al.*, 2007)

Atualmente o estadiamento se faz através de marcadores séricos, pacientes com níveis elevados dos marcadores necessitam de investigação adicional para identificar o substrato anatômico da doença recorrente. Na confirmação e localização de recorrências e/ou metástases são utilizados exames de imagem, como cintilografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, entretanto essas técnicas podem apresentar resultados falso-negativo apesar de evidências bioquímicas da doença. Outro fator negativo está associado à baixa especificidade dos exames citados acima, pois algumas modificações anatômicas e cicatrizes deixadas pelo tratamento inicial podem dificultar o diagnóstico (KUBA *et al.*,2007; JUNIOR *et al.*, 2010).

Alguns estudos vêm demonstrando a importância da PET-CT com FDG -18F na detecção de recidiva local ou metástase do CDT, pois é um método útil na detecção das

células tumorais menos diferenciadas que apresentam elevada taxa de glicose e não captam iodo (YAMAGA *et al.*, 2007).

3.6 Impacto na Saúde Pública

O Brasil possui 276 hospitais habilitados no tratamento de câncer, todos os estados brasileiros tem pelo menos um hospital que oferece tratamento para o câncer, onde o paciente encontra desde um exame até cirurgias mais completas. No diagnóstico do CDT o SUS utiliza como ferramenta na avaliação inicial a dosagem sérica de TSH, a ultrassonografia e a PAAF, esses três exames são responsáveis pelo diagnóstico definitivo do CDT e os procedimentos terapêuticos que serão realizados posteriormente (BRASIL, 2014).

As três modalidades de diagnóstico utilizadas pelo SUS apresentam custo relativamente baixo e são considerados métodos eficazes. A US é útil na avaliação dos nódulos tireoidianos e na indicação do próximo passo no manejo clínico do paciente. Em um estudo realizado por Moon (2008) a sensibilidade da US foi baseada nos achados sugestivos de malignidade, quando existia a presença de pelo menos uma característica de malignidade a US apresentava sensibilidade de 83,3% e especificidade de 74%. O que levanta a discussão que alguns nódulos benignos também podem apresentar uma característica de malignidade, podendo gerar assim casos de falso-positivo (LEE, *et al.*, 2015; BLUM, 2012; MOON *et al.*, 2008).

A PAAF é considerada o padrão ouro no diagnóstico do CDT, porém vêm apresentado algumas limitações para o diagnóstico, como amostras inadequadas, citologia indeterminada e a falta de experiência do operador técnico, que pode influenciar no resultado. A taxa de falso-negativo pode variar de 0,7 a 21%. O que mostra a necessidade da implantação de novas técnicas de diagnóstico como a PET-CT, para suprimento dessas limitações e confirmação do diagnóstico final (LEE, *et al.*, 2015).

A incorporação da técnica de PET-CT diagnóstico diferencial CDT no SUS, embora seja considerada uma técnica de alto custo (Quadro 2) se mostrará eficaz e sensível suprimindo as limitações dos métodos já estabelecidos. A PET-CT utiliza a alta sensibilidade metabólica e alta resolução espacial do PET com uma correlação anatômica fornecida pela CT, ou seja, possibilita a detecção precoce e a localização precisa da lesão. Além da utilização no diagnóstico inicial ela pode ser indicada no estadiamento clínico, pois aproximadamente 20%

dos pacientes com CDT desenvolvem recorrências locais que os métodos apresentam limitações para a detecção das metástases (CAMARGO, 2005; KUBA *et al.*, 2007).

Um grande avanço para o diagnóstico e tratamento do câncer deu início dia 22 de Abril de 2014, onde a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos publicou no Diário Oficial da União – Seção 1, portaria Nº 7, tornando público a decisão de incorporação do PET-CT câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Outras duas portarias foram publicadas abrangendo o uso do PET-CT para utilização no câncer colorretal, linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin (Diário Oficial da União, 2014; INCA, 2014).

O Ministério da Saúde irá investir mais de R\$ 31 milhões por ano, beneficiando diretamente 20 mil pessoas na utilização do PET-CT. Atualmente o equipamento de PET-CT está disponível em 21 estados. De acordo com o secretário de Atenção à Saúde, Helvécio Magalhães *"A incorporação desse exame ao SUS significa mais acesso da população a uma tecnologia avançada que vem contribuir para o diagnóstico e tratamento do câncer. A assistência em câncer, desde a prevenção ao tratamento e acompanhamento dos pacientes, é prioridade do governo federal"* (INCA ,2014; BRASIL, 2014).

Quadro 2 – Custos totais e médios em Reais (R\$) do procedimento PET-CT no ano de 2012.

Itens de custo	Tipo de custo	Custo anual (R\$)	Custo total (%)
Equipamento PET-CT	Fixo	838.259,17	22,2
Manutenção PET-CT	Fixo	283.200,00	7,5
Insumos duráveis	Fixo	261.186,15	6,9
Custos operacionais	Fixo	80.363,21	2,1
Insumos médico-hospitalares	Variável	17.580,00	0,5
F-FDG 18	Variável	1.001.724,00	26,5
Salário	Semifixo	1.298.044,35	34,3
Custo total anual		3.780.356,88	100,0
Custo médio unitário		3.150,30	

Fonte: Adaptado de Caetano *et al.* (2014).

4. Considerações Finais

Nos últimos anos foi possível observar o crescimento no número de casos do câncer de tireoide no Brasil e no mundo, de acordo com pesquisadores esse aumento é em decorrência de uma melhoria no diagnóstico e em razão de outros fatores, como ambientais e genéticos. O Ministério da Saúde disponibiliza nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (2014) o diagnóstico do CDT, que é responsável por 94% dos casos do câncer de tireoide.

O protocolo apresenta métodos de diagnóstico baseado na dosagem sérica de TSH, que representa o melhor exame bioquímico pra avaliar a função tireoidiana, a ultrassonografia, baseada nas características de malignidade e a PAAF, que apresenta o diagnóstico citológico do câncer. Porém algumas limitações são observadas nesses métodos, na ultrassonografia características malignas podem estar presente em tumores benignos e a PAAF, possui algumas classificações que não oferece um diagnóstico preciso, como amostra não diagnosticada ou insatisfatória, atipia de significado indeterminado e suspeita de neoplasia folicular, que podem estar representar o estágio inicial do câncer e como não foi diagnosticado no início o tratamento pode ser mais agressivo.

O diagnóstico diferencial utilizando a técnica de PET-CT apresentaria resultados satisfatórios nas limitações dos métodos já estabelecidos. Pois a PET-CT possui uma alta sensibilidade e consegue demonstrar alterações bioquímicas mesmo onde ainda não existem anormalidades estruturais evidentes, o que permite um diagnóstico precoce que fará diferença nos resultados terapêuticos. Pois tanto impedirá que procedimentos invasivos, como a tireodectomia, seja realizada em pacientes que não possuem o câncer de tireoide, como também possibilitará o diagnóstico precoce nos pacientes portadores da doença em sua forma maligna, diminuindo os procedimentos terapêuticos posteriores que resultará em uma melhor sobrevida do paciente e um impacto positivo na saúde pública.

Portanto é de grande importância a incorporação da PET-CT no diagnóstico do câncer de tireoide oferecido pelo SUS, pois além apresentar o diagnóstico precoce é útil no estadiamento clínico do paciente, pois o câncer de tireoide apresenta um taxa de recidiva e ou metástase de aproximadamente 20%.

5. Referências Bibliográficas

AHUJA, A. T. et al., Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. **Cancer Imaging**. London, v.25, n.8, p.48-56, mar. 2008.

BLUM, M. Ultrasonography of the Thyroid. **Thyroid Disease Manager**. New York, set. 2015.

BONATO, C. C. ; ELNECAVE, R. H. Alterações tireoidianas associadas a radiação externa em crianças e adolescentes. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo v. 55, n. 6, p. 359-366, ago. 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Relatório Ano: 2014 Resultado do monitoramento do teor de iodo no sal para consumo humano**. Brasília, 2014. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e9e0a780496dada691e39baccafa2755/Relatorio+Pro+Iodo+2014.pdf?MOD=AJPERES>

BRASIL, **Dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. PORTARIA Nº 876, DE 16 DE MAIO DE 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0876_16_05_2013.html

BRASIL, **Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT no estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS**. Portaria Nº7, de 22 de Abril de 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2014/prt0007_22_04_2014.html.

BRASIL, **Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT na detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS**. Portaria Nº8, de 14 de Abril de 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2014/prt0008_14_04_2014.html .

BRASIL, **Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde - SUS**. Portaria Nº9, de 22 de Abril de 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2014/prt0009_22_04_2014.html.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**. Brasília, 2014. Disponível em: conitec.gov.br/images/Protocolos/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf. Acesso em: 23 nov. 2015.

BRITO, A. S. et al., Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n.7, p.1441-1444, jul. 2011.

BOMBARDIERI, E. et al., FDG-PET-procedure guidelines for tumor imaging. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. Milano, v.30, p. 115-124, out. 2003.

CAETANO, R. et al., Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.30, n. 2, p.379-392, fev. 2014.

CAMARGO, E. E. Experiência inicial com PET/CT. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 38, n. 1, fev. 2005.

CARMAGO, R.; TOMIMORI, E. **Ultrassonografia da Tireoide**. Rio de Janeiro, AC Farmacêutica, 2013.

CARVALHO, G. A.; PEREZ, C. L. S.; WARD, L. S. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**., São Paulo v. 57, n. 3, p. 193-204, ago. 2013.

CHEN, A. Y. et al. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States 1988-2005. **Cancer**, New York, v. 115, n.16, p. 3801-3807, ago. 2009.

CIBAS, E. S. ; ALI, S.Z. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. **American Journal of Clinical Pathology**. Philadelphia, v. 132, n. 5, p. 658-665, nov. 2009.

COELI, C. M. et al. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**., São Paulo v. 49, n. 4, p. 503-509, ago. 2005.

COHEN, Y. et al. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, Baltimore v. 95, n.8, p. 625-627, fev. 2003.

COOPER, D. S. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, New York ,v. 19, n. 11, p. 1167-1214, out. 2009.

DAVIES, H. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. **Nature**. London, v.417, p. 949-954, jun. 2002.

DELBEKE, D. et al., Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. **The Journal of Nuclear Medicine**. Chicago, v.47, n.5, p.885-895, mai. 2006.

GOLBERT, L. et al. Carcinoma diferenciado de tireoide: avaliação inicial e acompanhamento. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo. v. 49, n. 5, p. 701-710, out. 2005.

HAYMART, M. R. et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer Advanced Tumor Stage. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Springfield v. 93, ed. 3, p 809-814 mar. 2008.

HU, Y. et al. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**. Madison, v.15, n. 8, p.11786-11793, jul. 2015.

IANNUCILLI, J.D.; CRONAN, J. J.; MONCHIK, J. M. Risk for Malignancy of Thyroid Nodules as Assessed by Sonographic Criteria: the need for biopsy. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Rockville, v. 23, n. 11, p. 1455-1464, nov. 2004.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>. Acesso em 05 de maio de 2015.

JEMAL, A. et al., Global cancer statistics. **CA: A Journal for Clinicians**. New York, v.61, n.2, p.69-90, abr. 2011.

JUNIOR, J. S. et al., Lista de Recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia. Consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. **Radiologia Brasileira**. São Paulo, v.43, n.4, jul. 2010.

LAG, R. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003**. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/>, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006. ed. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.

KIM, S. et al., BRAF V600E mutation is associated with tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer. **World Journal of Surgery**. New York, v. 36, n. 2, p. 310-317, fev. 2012.

KIMURA, E. T. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. **The Journal of Cancer Research**, Chicago, v. 63, p. 1454-1457, abr. 2003.

KOSTAKOGLU, L; AGRESS, H. ; GOLDSMITH, S. J. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. **Radiographics**. Easton, v.23, n.2, p. 315-340, abr. 2003.

KUBA, V. M. et al;. Utilidade da Tomografia de Emissão de Pósitrons com FluoroDeoxiglicose (FDG-PET) na Avaliação do Câncer de Tireóide: Uma Revisão Sistemática. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo v. 51, n. 6, p. 961-971, jan. 2007.

LEE, Y. J. et al., Comparison of sonographic and cytological diagnoses of solid thyroid nodules: Emphasis on the discordant cases. **Diagnostic Cytopathology**. New York, v. 43, n. 12, p. 953-959, set. 2015.

LIRA, R. B. et al. Evolution in the profile of thyroid cancer cases treated in an oncology reference service: what changed in the last 20 years. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 320-324, out. 2014.

MAIA, A. L. S. et al. Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo. Vol. 51, n. 5, p. 867-893, jul. 2007.

MAZZUCO, T. L. et al. Incidentalomas de Tireoide: Comparação dos Achados Ultrassonográficos com o Diagnóstico Citopatológico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 3, p.240-245, jun. 2001.

MCQUEEN, A. S.; BHATIA, K. S. S. Thyroid nodule ultrasound: technical advances e future horizons. **Insights into Imaging**, Berlin, v.6, n. 2, p. 173-188, abr. 2015.

MOON, W. J. et al., Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. **Radiology**. Easton, v. 247, n.3, p. 762-770, jun. 2008.

NGUYEN, Q. T. et al. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. **American Health & Drug Benefits**, Long Valley, v. 8, n.1, p. 30-40, fev. 2015.

PACINI, F. et al., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 23, n.7, p.110-119, jun. 2012.

PELLEGRITI, G. et al. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. **Journal of Cancer Epidemiology**, Catania, abr. 2013.

ROBILOTTA, C.C. Positron emission tomography: a new modality in Brazilian nuclear medicine. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 20, n. 2-3, p. 134-142, 2006.

SCHNEIDER, D. F.; CHEN, H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinician**, New York, jun. 2013.

National Cancer Institute. **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)**. Disponível em: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/. Acesso em: 22/08/2015.

STANGIERSKI, A. et al., The usefulness of standardized uptake value in differentiation between benign and malignant thyroid lesions detected incidentally in 18F-FDG PET/CT examination. **PLoS ONE**. San Francisco, v.9. n. 10, out. 2014.

TUO, L. et al., A new computational model for human thyroid cancer enhances the preoperative diagnostic efficacy. **Journal Oncotarget**. New York, v.6, n. 29, jun. 2015.

VANDERLAAN, P.A ; MARQUSEE, E. ; KRANE, J.F. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach? **American Journal of Clinical Pathology**. Philadelphia, v.135, n.5, p.770-775, mai. 2011.

WARD, L. S.; ASSUMPÇÃO, L. V.M. Câncer diferenciado da tireoide: fatores prognósticos e tratamento. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo v. 48, n. 1, p. 126-136, fev. 2004.

WARD, L. S. et al., Câncer diferenciado da tireoide de baixo risco- Revisão do estado atual da literatura proposta de conduta. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo v. 50, n. 3, p. 126-136, jun. 2006.

WARD, L. Manual prático da tireoide. **Diagnóstico e Tratamento**. 3º edição, Rio de Janeiro, AC Farmacêutica. 2014.

XING, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 13, p. 550-557, mar. 2013.

YAMAGA, L. Y. I. et al., Valor Diagnóstico da Tomografia por Emissão de Pósitrons / Tomografia Computadorizada (PET-CT) com Flúor-18 Fluorodeoxiglicose (FDG-18F) em Pacientes com Carcinoma Diferenciado da Tireoide, Níveis Séricos de Tireoglobulina Elevados e Pesquisa de Corpo Inteiro com Iodo Negativa. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo v. 51, n. 4, p. 581-586, mar. 2007.

YOON, J. H. et al., Effectiveness and limitations of core needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules: review of current literature. **Journal of Pathology and Translational Medicine**. Seoul, v.49, n.3, p. 230-250, mai. 2015.