

**PERFIL ANATOMOPATOLÓGICO DOS PACIENTES SUBMETIDOS À PAAF E
TIREOIDECTOMIA EM UM LABORATÓRIO DE ANATOMOPATOLOGIA EM
CRICIÚMA/SC**

**Pathological profile of patients undergoing FNA and thyroidectomy in an
anatomical pathology laboratory in the Criciúma/SC**

Juliana Crippa Silvestre¹, Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões², Alexandre Carlos Silvestre³

¹Médica. Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma – SC.

²Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense. Professora de Informática Médica. Pesquisadora no Laboratório de Epidemiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Universidade do Extremo Sul Catarinense -Criciúma – SC.

³Médico especialista em Cirurgia Geral e Torácica. Professor do Curso de Medicina. Mestre em Ciências da saúde. Professor da Universidade do Extremo Sul Catarinense-Criciúma – SC.

Endereço para correspondência:

Alexandre Carlos Silvestre

Curso de Medicina – Universidade do Extremo Sul Catarinense

Av. Universitária, 1105

Criciúma – SC – Bairro Universitário

CEP – 88806-000

Email: alexcarl@terra.com.br.

Resumo

Introdução: Aproximadamente 15% da população apresenta nódulos tireoidianos palpáveis e até 50% pode apresentar nódulos microscópicos. Se o método utilizado for a palpação, 5% terá nódulo tireoidiano. **Objetivo:** Conhecer o perfil dos pacientes quanto aos diagnósticos citopatológicos de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de tireóide e anatomopatológicos de espécimes cirúrgicos de tireóide analisados no Laboratório de patologia Alice, da cidade de Criciúma/SC, no período de julho de 2008 a julho de 2011. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal, observacional, documental, exploratório, retrospectivo e censitário. **Resultados:** O estudo contou com 838 exames, destes, 627 foram citopatológicos obtidos pela PAAF de tireóide e 211 foram de anatomopatológicos de tireoidectomias. A idade média observada foi $50,95 \pm 14,13$ anos. Em relação aos anatomopatológicos, 44,07% revelaram bócio multinodular, 21,27% carcinoma papilífero, 18,84% adenoma folicular e 12,46% tireoidite de Hashimoto. Em relação à PAAF, 49,79% tiveram diagnóstico de nódulos foliculares, sendo esse o diagnóstico mais prevalente. **Conclusão:** Este estudo mostrou que os exames cito e anatomopatológicos da tireóide são objeto de análises frequentes em laboratório de anatomopatologia, e que a cada cinco pacientes submetidos à tireoidectomias, aproximadamente um deles apresentou lesão maligna.

Palavras-chave: Glândula Tireóide; Diagnóstico Anatomopatológico; Diagnóstico Citopatológico.

Abstract

Background: Approximately 15% of the population has palpable nodules and 50% may have microscopic nodules. If the method used is palpation, 5% will have thyroid nodule. **Objective:** Investigate the characteristics from surgical patients in regards to the anatomopathological and cytological diagnosis of specimens analyzed by Alice's laboratory in Criciúma, Santa Catarina, from July 2008 to July 2011. **Methods:** We conducted a cross-sectional, observational, documentary, exploratory and retrospective study. **Results:** The study included a total of 838 tests, from where, 627 were obtained by cytological thyroid FNA specimens and 211 were surgical thyroidectomy. The average age observed was 50.95 ± 14.13 years. Regarding the

anatomopathological, 44.07% revealed multi-nodular goiter, 21.27% papillary carcinoma, 18.84% follicular adenoma and 12.46% Hashimoto thyroiditis. Regarding FNA, 49.79% had a diagnosis of follicular nodules, this being the most prevalent diagnosis. Conclusion: This study showed that the cytological thyroid pathology are very common in anatomical pathology laboratories and in every five patients undergoing thyroidectomy at least one of them will show malignant lesion.

Keywords: Thyroid Gland; Anatomopathological Diagnoses; Cytological diagnoses.

INTRODUÇÃO

Os nódulos tireoidianos são muito frequentes e em sua maioria benignos (Lopes, 2009). Esse número aumenta consideravelmente quando se introduz métodos mais apurados de investigação como a ultrassonografia (US), identificando-se então um ou mais nódulos tireoidianos em 20% a 70% das mulheres (Ezzat et al., 1994).

Quase um terço da população mundial vive em áreas com deficiência de iodo (Zimmermann, 2009). Em áreas onde a ingestão de iodo é menor que 50 µg/dia, o bócio geralmente é endêmico, e onde a ingestão é menor que 25 µg/dia o hipotireoidismo congênito é observado (Vanderpump, 2011). Em um estudo feito em áreas que são deficientes em iodo na Alemanha foram realizados 96.278 exames de US encontrando-se nódulos ou bócio em 33% dos homens e 32% das mulheres, sendo que nódulos maiores que 1cm foram diagnosticados em 11,90% dos casos (Reiners et al., 2004).

O número de pacientes diagnosticados com câncer de tireóide vem aumentando nos últimos anos, nos EUA surgem mais de 30.000 novos casos a cada ano (McDougall, 2007). Muitas vezes a diferenciação de um nódulo benigno para um maligno não é obtida através da história clínica, exame físico e US (McDougall, 2007), por isso, a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) realizada em centros com experiência tem diminuído o número de tireoidectomias em aproximadamente 50% além de reduzir o custo de assistência médica em 25% (Mazzaferri, 1993). No entanto, o método padrão-ouro hoje ainda é o estudo histopatológico da peça cirúrgica (Cáp et al., 1999).

Um estudo feito em um hospital na Carolina do Norte demonstrou que apenas 6,5% dos nódulos retirados cirurgicamente foram malignos. Em outro estudo realizado na Itália com 2.327 pacientes que foram submetidos à PAAF, 391 destes foram selecionados para a ressecção cirúrgica da tireóide. Vinte e oito por cento dos que foram submetidos à cirurgia tinham câncer, representando aproximadamente 5% de todos os nódulos (Belfiore et al., 1989).

Nosso estudo buscou analisar o perfil citopatológico da PAAF de tireóide e anatomopatológico das peças cirúrgicas de tireoidectomias examinadas no período de julho de 2008 a julho de 2011 em um laboratório de anatomopatologia da cidade de Criciúma, Santa Catarina.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, observacional, documental, exploratório, retrospectivo e censitário aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o protocolo 11146/2012.

A população do estudo foi composta por pacientes submetidos à PAAF de tireóide e por pacientes submetidos à tireoidectomia cujo material para análise anatomopatológica foi enviado para um laboratório localizado no município de Criciúma/SC, no período de Julho de 2008 a Julho 2011, sendo encontrada uma amostra de 838 pacientes.

Para a coleta de dados foram avaliados todos os laudos de pacientes submetidos à PAAF da tireóide e anatomopatológico de tireoidectomias no período selecionado. Foram excluídos os laudos que não continham todos os dados necessários para esta pesquisa, em especial a data de nascimento.

A variável dependente voltou-se ao diagnóstico cito e anatomopatológico e as independentes analisadas foram: sexo, idade, tipo histológico, acometimento linfonodal em lesões malignas e maior diâmetro dos nódulos malignos. Os dados coletados foram organizados no software Microsoft Excel, versão 2007. A seguir, os dados foram exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19.0, onde foi realizada a análise estatística com um nível de significância $\alpha=0,05$ e um intervalo de confiança de 95%.

Para avaliar se a distribuição das variáveis quantitativas assumiu forma gaussiana foi aplicado o teste de Kolmogorov Smirnov. A variável idade atendeu o pressuposto da normalidade possibilitando o uso do teste t de Student para amostras independentes, no intuito de comparar a referida variável entre as categorias de gênero. Para análise das médias de idade das lesões benignas e malignas foi usado o teste de Mann-Whitney. Os nódulos malignos foram alocados em quatro grupos de acordo com os maiores diâmetros (<1cm, ≥1 até 1,9cm, ≥2 até 3,9 e ≥4cm).

RESULTADOS

Nosso estudo realizou o levantamento de cito e anatomopatológicos e contou com um total de 838 exames. Destes, 627 foram exames citopatológicos obtidos pela PAAF de tireóide, e 211 anatomopatológicos de espécimes cirúrgicas de tireoidectomias.

A idade das pacientes variou entre 11 a 92 anos, sendo que a média observada foi de 50,95±14,13 anos. Predominou o gênero feminino com 750 exames (89,50%), em relação ao masculino com 82 exames (9,80%) e ainda 6 exames (0,70%) que não tiveram o sexo determinado.

Em relação ao município, 684 (81,70%) foram oriundos de Criciúma, 143 (17,10%) de Araranguá, 7 (0,80%) de Içara e 3 (0,40%) de Urussanga.

Na análise da PAAF, 373(49,79%) tiveram diagnóstico de nódulos foliculares, sendo este o mais prevalente, 219 (29,23%) nódulo coloidal, 40 (5,34%) lesões foliculares indeterminadas e 20 (2,67%) sugestivos de carcinoma papilífero.

Levando-se em conta o diagnóstico anatomopatológico, 145 (43,93%) revelaram bócio multinodular, 70(21,21%) carcinoma papilífero, 62 (18,78%) adenoma folicular e 41 (12,42%) tireoidite de Hashimoto. O perfil diagnóstico da PAAF e anatomopatológicos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Anatomopatológico x PAAF.

Variável	Anatomopatológico	PAAF
	n=330 n(%)	n=749 n(%)
Bócio Multinodular	145(43,93)	20(2,67)
Tireoidite de Hashimoto	41(12,42)	2(0,26)
Nódulo Folicular	5(1,51)	373(49,79)
Carcinoma Papilar	70(21,21)	20(2,67)
Adenoma Folicular	62(18,78)	2(0,26)
Cisto Coloidal	1(0,30)	39(5,20)
Sem Alterações	1(0,30)	4(0,53)
Adenoma de células de Hürtle	1(0,30)	4(0,53)
Lesão Folicular	1(0,30)	40(5,34)
Indeterminada		
Cisto Hemorrágico	1(0,30)	-
Nódulo Coloidal	-	219(29,23)
Inconclusivo	-	20(2,67)
Amostra Insuficiente	1(0,30)	-
Linfoma de Alto Grau	-	1(0,13)
Cisto Folicular	-	1(0,13)
Lesão Coloidal	-	2(0,26)
Células Atípicas	-	2(0,26)
Carcinoma Medular	1(0,30)	-

•Sugestivo de Carcinoma Papilar.

A lesão maligna mais prevalente foi o carcinoma papilífero perfazendo um total de 90 (10,73%) casos. Levando-se em conta todas as lesões malignas diagnosticadas, foram retirados 244 linfonodos no total, nos quais, 97 (39,75%) já estavam acometidos pela neoplasia. O acometimento linfonodal em lesões malignas pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Acometimento Linfonodal em lesões malignas.

Variável	n(%)
Sexo	
Feminino	13(65,0)
Masculino	7(35,0)
Anatomopatológico Lobo Direito	
Carcinoma Papilar	10(90,9)
Adenoma Folicular	1(9,1)
Anatomopatológico Lobo Esquerdo	
Tireoidite de Hashimoto	1(12,5)
Carcinoma Papilar	7(87,5)
Anatomopatológico Istmo	
Tireoidite de Hashimoto	1(16,7)
Carcinoma Papilar	5(83,3)
Anatomopatológico Não Especificado	
Carcinoma Folicular	1(16,7)
Carcinoma Papilar	5(83,3)
Idade média±desviopadrão (anos)	42,55±11,33

Correlacionando as médias de idade dos pacientes com laudos anatomopatológicos de benignidade (51,48±12,66 anos) e malignidade (46,1±12,62 anos) encontramos significância estatística ($p=0,003$), ou seja, os pacientes com diagnóstico de câncer de tireóide eram em média mais jovens do que os pacientes diagnosticados com lesões benignas.

Em relação ao maior diâmetro dos nódulos malignos, 21(30%) apresentaram tamanho menor que 1cm, 27 (38,60%) entre 1 e 1,9cm, 18 (25,70%) entre 2 e 3,9cm e 4 (5,70%) mediam 4cm ou mais (Tabela 3).

Tabela 3. Tamanho do tumor e sua incidência.

Tamanho	n(%)
<1cm	21(30,0)
1-1,9cm	27(38,6)
2-3,9cm	18(25,7)
>4cm	4(5,7)

DISCUSSÃO

A prevalência de doenças tireoidianas dentro da população geral é grande. Até 15% da população apresenta nódulos palpáveis e metade pode apresentar nódulos microscópicos (Wang e Crapo, 1997). Na palpação, que é o método menos sensível para detecção, 5% da população apresenta nódulo tireoidiano (Bahn e Castro, 2011). Se o exame para detecção de nódulos for o ultrassom, a incidência aumenta para 30%-40% das mulheres e 20%-30% dos homens, caso seja realizado em áreas deficientes em iodo (Krohn et al., 2005). Os avanços tecnológicos relacionados aos métodos de diagnóstico têm possibilitado a detecção mais precoce desses nódulos (Carvalho, 2001). O diagnóstico da maioria dos nódulos é de benignidade e aproximadamente 5% deles são malignos (Bahn e Castro, 2011). Encontramos 21,27% de nódulos malignos nos pacientes que tiveram indicação cirúrgica.

O câncer de tireóide é a neoplasia mais comum na região da cabeça e pescoço, representando 1% dos tumores malignos das faixas etárias dos 30 a 74 anos. Existe uma incidência mais elevada no sexo feminino (Carvalho, 2001) compatível com o que encontramos, haja vista, os 65% dos casos de neoplasia tireoidiana em mulheres e apenas 35% em homens apresentados em nossa casuística. A média da idade de todos os casos incluídos em nossa amostra foi de 50,95±14,13 anos o que também condiz com a referida na literatura que se situa entre a quarta e quinta décadas de vida (Ahmed et al., 2012). A American Cancer Society estimou 56.460 novos casos de câncer de tireóide para 2012 nos Estados Unidos (43.210 em mulheres e 13.250 em homens), com previsão de óbitos de 1.000 mulheres e 780 homens para o mesmo período (American Cancer Society, 2012).

Nosso estudo também mostrou que a média de idade dos pacientes com lesões benignas da tireóide ($51,48 \pm 12,66$ anos) foi superior à média daqueles com lesões malignas ($46,17 \pm 12,62$ anos), diferença considerada estatisticamente significativa ($p=0,003$). A faixa etária acima de 45 anos representa fator de risco para as lesões malignas de acordo com a classificação TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) em sua sexta edição (Cooper et al., 2009).

Estudos como o de Cooper et al. (Cooper et al., 2009) e Raza et al. (Raza et al., 2008), propõem métodos diagnósticos para identificar se o nódulo é benigno ou maligno, no entanto, nenhum se mostrou mais efetivo que outro. Sabe-se que há fatores que sugerem malignidade, como a idade (indivíduos com mais de 45 anos apresentam risco aumentado de malignidade em 2%), o sexo (homens tem risco aumentado em 5%-6%), história familiar positiva eleva o risco em 8%, exposição à radioterapia prévia acresce o risco em 1%-7% e, finalmente, o tamanho do tumor que sugere mais um tipo que outro (Cooper et al., 2009; Raza et al., 2008; Rios et al., 2004).

A maioria dos pacientes com câncer papilífero não costuma morrer desta doença (Mazzaferri e Jhiang, 1994), no entanto, um estudo de coorte que acompanhou um grupo de pacientes por 16 anos destaca que a mortalidade dos que não tinham metástase no momento do diagnóstico foi de 6% (Mazzaferri e Jhiang, 1994).

Nas lesões malignas, se o tumor for pequeno, menor que 1,5 cm de diâmetro, tem-se um bom prognóstico, mas evidências clínicas demonstram que a recorrência nestes tumores não é rara. Um estudo de coorte com o acompanhamento de 299 pacientes que apresentaram câncer de tireóide com nódulos menores que 1,5 cm seguidos durante 45 meses, não revelou óbitos, mas 14,4% tiveram recorrência ou persistência da doença. Estes fatores tiveram associação com um achado de câncer não incidental, metástases em linfonodos por ocasião do diagnóstico ou tumor bilateral, mas não com o tamanho do tumor (se maior ou menor que 1 cm) (Pellegriti et al., 2004).

Analisando-se o maior diâmetro dos nódulos malignos, foram encontrados 21 casos (30%) menores que 1cm, todos microcarcinomas papilíferos considerados de melhor prognóstico. Vinte e sete casos (38,60%) entre 1 e 1,9cm, este o grupo

mais prevalente, 25,70% entre 2 e 3,9cm e 5,70% que mediam 4cm ou mais (Tabela 3). Os nódulos malignos, em sua maioria (68,60%), eram menores que 2,0 cm.

Considera-se que o prognóstico é pior em pacientes com tumores grandes (Hay et al., 1993; Machens et al., 2005). Em uma série de casos, a mortalidade de 20 anos por câncer foi de 6% em pacientes que tinham o diâmetro do tumor entre 2 e 3,9 cm, 16% nos que tinham entre 4 e 6,9 cm, e 50% nos tumores com 7cm ou mais (Pellegriti et al., 2004).

A taxa de sobrevida em pacientes com metástases distantes costuma ser variável (Casara et al., 1993). Nos pacientes que apresentavam pequenas metástases pulmonares e sem nenhuma outra metástase extra cervical, a sobrevida em 10 anos foi de 30% a 50% (Casara et al., 1993). Contudo, a sobrevida dos pacientes que apresentam metástase cerebral é reduzida para aproximadamente 1 ano (Chiu et al., 1997).

Em relação à invasão tecidual, quando presente em tecidos moles, aumenta o risco de morte em cinco vezes de acordo com Pellegriti, e pode causar aumento da morbidade se houver envolvimento da traquéia, esôfago, nervos laríngeos recorrentes ou da medula espinhal (Pellegriti et al., 2004).

Outros fatores associados à maior incidência de recidiva ou risco de mortalidade são: presença de carcinomas intratireóideos multicêntricos (Lin et al., 2009), linfonodo bilateral ou mediastinal (Lin et al., 2009), mais de 10 linfonodos acometidos por metástases (Leboulleux et al., 2005), linfonodos com metástase extra nodal (Leboulleux et al., 2005), sexo masculino e atraso na terapia cirúrgica, além de 1 ano após a detecção do nódulo tireoidiano (Leboulleux et al., 2005). A maior extensão da cirurgia inicial e uso de iodo radioativo nos cânceres papilares avançados mostrou uma melhora na sobrevida destes pacientes (Chiu et al., 1997).

Por volta de 70% das biópsias de tireóide realizadas com agulha fina têm resultado de citologia benigna, 10% são suspeitas, 5% são malignas e em 15% o material obtido é insuficiente para o diagnóstico (Castro e Gharib, 2003; Danese et al., 1998; Gharib, 1994; Ward et al., 1993). Em nosso estudo encontrou-se na PAAF também um predomínio das lesões benignas (nódulos foliculares e coloidais) perfazendo um total de 79,02% dos casos. Complementaram os achados, as lesões foliculares indeterminadas com 40 casos (5,34%), 20 lesões (2,67%) sugestivas de carcinoma papilífero, além dos demais achados descritos na Tabela 1. A PAAF é o

método primário utilizado na classificação do nódulo (maligno ou não), entretanto, de 10% a 25% costumam ser categorizados como indeterminados (Rosen e Stone, 2006).

A lesão mais comum de tireóide é o nódulo colóide benigno, seguida do bócio nodular, nódulos hiperplásicos, cistos simples, tireoidite subaguda e tireoidite linfocítica (Ogilvie et al., 2006). A lesão folicular indeterminada é a categoria diagnóstica mais desafiadora para o patologista por incluir dois grupos de lesões clinicamente diversas: lesões foliculares benignas (lesões foliculares, adenomas foliculares, adenomas de células Hürthle e hiperplasia de células foliculares não neoplásicas) e malignas (carcinoma folicular, uma variante folicular do carcinoma papilífero e carcinoma de células Hürthle) (Ogilvie et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo mostrou predomínio da população feminina nas doenças tireoidianas, com idade média de 50 anos; na PAAF a maioria das lesões mostraram-se benignas; no exame anatomopatológico a lesão maligna mais encontrada foi o carcinoma papilífero com tamanhos menores que 2,0 cm.

Mediante nossos resultados, sugerimos para estudos futuros a inclusão de outros laboratórios de anatomopatologia para melhor abranger a população de Criciúma e região, bem como o seguimento dos pacientes submetidos à PAAF para correlacionar com os resultados dos anatomopatológicos dos indivíduos submetidos à cirurgia.

REFERÊNCIAS

Ahmed S, Johnson PT, Horton KM, Lai H, Zaheer A, Tsai S, Fishman EK. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16- and 64-MDCT of the chest. *World J Radiol.* 2012 Jul 28;4(7):311-7.

American Cancer Society. Thyroid Cancer [Internet]. 2012 Oct 1 [acesso em 2014 Oct 1]. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-key-statistics>.

Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 1202-12.

Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 Aug;121(2):197-202.

Cáp J, Ryska A, Rehorková P, Hovorková E, Kerekes Z, Pohnetalová D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Oct;51(4):509-15.

Carvalho MB. *Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia*. São Paulo: Atheneu; 2001.

Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med*. 1993 Oct;34(10):1626-31.

Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *EndocrPract* 2003;9:128-36.

Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Nov;82(11):3637-42.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-14

Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*. 1998 Jan;8(1):15-21.

Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994 Aug 22;154(16):1838-40.

Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-9.

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1050-7.

Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular Pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005;26: 504-24.

Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5723-9.

Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2609-16.

Lopes AC. *Tratado de Clínica Médica*. 2ª ed. São Paulo: Rocca;2009.

Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2269-73.

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418.

Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25;328(8):553-9.

McDougall IR. *Thyroid Cancer in Clinical Practice*. 1ª ed. London: Springer;2007.

Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg*. 2006;40:223-38.

Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3713-20.

Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:21-6.

Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004 Nov;14(11):926-32.

Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parrilla P. Risk factors for malignancy in multinodular goiters. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:58-62.

Rosen JE, Stone MD. Contemporary diagnostic approach to the thyroid nodule. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 15;94(8):649-61.

Vanderpump M. Thyroid autoimmunity following an iodization programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011.

Wang C, Crapo LM. The epidemiology of Thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(1):189-218.

Ward LS, Carneiro MCO, Toledo AJO, Furlanetto RP, Maciel RMB. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tireóide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1993;37:18-22.

Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):376-408.