

## FISIOPATOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

**Maycon Michel Masselani Ferreira**

Farmacêutico – FITL/AEMS

**Camila Rodrigues Barbosa de Oliveira**

Biomédica – FITL/AEMS

**Juliana Ferreira**

Doutora em Engenharia e Ciência de Alimentos – UNESP;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Catarina Akiko Miyamoto**

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP;  
Pós-Doutorado – Weill Medical College of Cornell University;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS

### RESUMO

A glândula tireoide (GT) exerce papel importante no processo do desenvolvimento humano, pois secreta os hormônios tireoidianos (HTs) T4, T3 e calcitonina. Sua unidade funcional são os folículos tireoidianos, formados por células foliculares e colóides intra folicular. Há patologias associadas ao desequilíbrio dos HTs (hipotireoidismo e hipertireoidismo) e ao desenvolvimento das células (carcinomas). O hipotireoidismo caracteriza-se pela falta/quantidade insuficiente de hormônios, e se apresenta de forma severa/moderada. No hipertireoidismo, a função da GT é exacerbada; a causa mais comum é a doença de Graves. Os carcinomas caracterizam-se por crescimento descontrolado das células que revestem os folículos. São classificados em diferenciados (papilífero e folicular) e indiferenciados (anaplásico e medular). O câncer papilífero (CP) se apresenta em três subtipos, clássico, folicular e células alta. O prognóstico é bom; 95% dos acometidos obtêm cura com tratamentos cirúrgicos ou complementares. O câncer folicular caracteriza-se pela presença de revestimento das células foliculares por epiteliais cubóides com propriedades invasivas capsulares e vasculares. Sua etiologia relaciona-se, principalmente, com exposição à radiação, diabetes e tireoidite de Hashimoto. Comparado ao CP, seu prognóstico é desfavorável devido a metástases em estágios avançados, porém é parecido quando a idade e estágio da doença forem semelhantes. O carcinoma anaplásico caracteriza-se pelo desenvolvimento rápido de uma massa que se infiltra nas estruturas locais. O câncer medular manifesta-se nas células c, é muito agressivo, e pode apresentar metástases regionais e distantes. O prognóstico é bom para os de origem hereditária, porém é ruim para os esporádicos devido ao início da manifestação da doença ocorrer em idades mais elevadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer folicular; câncer papilífero; câncer medular; câncer anaplásico; hipo/hipertireoidismo; diagnóstico/tratamento tireoide.

### 1 INTRODUÇÃO

A glândula da tireoide (GT) secreta os hormônios tireoidianos (HTs) triiodotironina (T3) e predominantemente tetraiodotiroxina (T4). Esta secreção é regulada principalmente pelo hormônio tireoestimulante (TSH) produzido pela hipófise anterior (GUYTON; HALL, 2017).

Aproximadamente 93% dos HTs secretados correspondem a T4 e 7% a T3,

como encontrado na corrente sanguínea, porém nos tecidos quase todo o T4 sofre desiodação e se converte em T3. Este hormônio apresenta atividade 4-5 vezes maior do que a do T4, entretanto com menor meia vida. T3 é o principal HT responsável pela manutenção do metabolismo de quase todos os tecidos do organismo, uma vez que estes potencialmente expressam receptores deste hormônio (GREENSPAN, 1997).

A regulação da síntese e secreção do hormônio TSH ocorre por meio do mecanismo de retronegatividade que envolve hipotálamo, hipófise e glândula tireoide. Em resumo, o hipotálamo secreta a tireotrofina (TRH), um hormônio estimulante de tireotrofos. Na hipófise, a TRH age de forma estimulante dos tireotrofos para secretar o hormônio tireotrófico tireoestimulante (TSH). Concentrações inadequadas dos HTs circulantes regulam a secreção de TRH e TSH (YEN, 2001).

A GT pode sofrer alterações de funções e/ou forma. Dentre as primeiras incluem-se hipotireoidismo e hipertireoidismo, por outro lado as alterações de forma correspondem às neoplasias (CAPUZZO, 2012; BAIER et al., 2009).

O hipotireoidismo caracteriza-se pela síntese insuficiente dos hormônios T3, T4, TRH e TSH. Pode ter origem devido a fatores genéticos (doença autoimune de Hashimoto) ou ambientais (suprimento baixo de iodo e uso de algumas drogas ou substâncias químicas) (WIERSINGA, 2010). Os sinais e sintomas se apresentam de forma moderada ou severa (BIONDI; COOPER, 2008).

O hipertireoidismo está fortemente relacionado com a doença de Graves, uma desordem autoimune em que a glândula da tireoide produz altos níveis de T3 e T4. Além disso, relaciona-se também com uso de drogas, indução por iodeto, bócio multinodular e raramente tumores na hipófise devido à alta produção de TSH (DEMERS; SPENCER, 2003).

As neoplasias tireoidianas correspondem a um conjunto de doenças não comuns da glândula, no entanto é o câncer mais comum do sistema endócrino (ROSÁRIO et al., 2013).

No geral, as disfunções relacionadas à glândula tireoide acometem mais o sexo feminino do que o masculino, de idade entre 25-65 anos (ROSÁRIO et al., 2013).

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é descrever as patologias da glândula tireoide associadas ao desequilíbrio dos hormônios tireoidianos (hipotireoidismo e hipertireoidismo) e ao desenvolvimento das células (carcinomas papilífero, folicular, medular e anaplásico).

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho baseou-se em pesquisa bibliográfica em livros referentes ao tema e artigos científicos publicados em plataformas, tais como Google Acadêmico, Scielo e Pubmed. Para tanto, utilizaram-se as palavras chaves tireoide fisiologia, hormônios da tireoide, tireoide tipos de neoplasias, câncer folicular tireoide, câncer anaplásico tireoide, câncer medular tireoide, câncer papilífero tireoide, entre outras.

## 4 GLÂNDULA TIREOIDE

Em adultos, no estado fisiológico normal, a GT pesa 15-20 gramas e é formada por dois lobos bilaterais, unidos pelo istmo (tecido glandular). É uma das maiores glândulas do organismo, localizada na parte inferior do pescoço, em uma região altamente vascularizada, o que facilita o transporte de hormônios pelo corpo (GUYTON; HALL, 2017; SARANAC et al., 2011).

A GT exerce um papel importante no processo do desenvolvimento humano (SARANAC et al., 2011), uma vez que secreta os HTs T4, T3 (responsáveis por aumentar o metabolismo) e calcitonina (manutenção da homeostase do  $Ca^{2+}$ ) (CAPUZZO, 2012).

Duas patologias estão associadas ao desequilíbrio tireoidiano, hipotireoidismo (falta ou redução na produção dos HTs) e hipertireoidismo (aumento na produção dos HTs). As duas podem ser de origem autoimune contra a tireoide, porém no hipotireoidismo pode ocorrer deterioração da glândula e causar fibrose (GUYTON; HALL, 2017).

A unidade funcional da GT são os folículos tireoidianos, formados por células foliculares e coloides intra folicular. O tamanho dos folículos, a altura do epitélio folicular e a estrutura do coloide intrafolicular variam de acordo com a atividade e

função da glândula (GERARD et al., 2004).

#### 4.1 Hormônios Tireoidianos (HTs)

Os HTs são essenciais para o crescimento e maturação de diversos tecidos e órgãos dos vertebrados. Apesar de essa ação ocorrer no período embrionário, após o nascimento alguns desses tecidos e órgãos ainda são imaturos e apresentam um exclusivo padrão de desenvolvimento temporal, dependente da contribuição de T3. Na fase adulta, este hormônio continua no controle da regulação do crescimento, diferenciação, atividade e metabolismo destes mesmos tecidos e órgãos. Isto faz com que os HTs sejam fundamentais para a conservação da qualidade de vida (NUNES, 2003).

A produção dos HTs T3 e T4 é regulada pela ação sequencial dos hormônios TRH e TSH. Inicialmente, o TRH produzido no hipotálamo medial é liberado no sistema porta hipotálamo-hipofisário (adenohipófise), estimula a síntese e secreção de TSH pela hipófise anterior até a GT. Nesta glândula TSH estimula a síntese dos HTs (BUESCO; VIOLANTE, 2003). As funções de T3 e T4 são as mesmas, porém em velocidades e intensidade de ações diferentes. Caso haja falta de produção tireoidiana, o metabolismo pode cair de 40-50% abaixo do normal (GUYTON; HALL, 2017).

O mecanismo de secreção dos HTs é extremamente sensível à concentração destes hormônios na circulação; pequenas alterações resultam em resposta acelerada pela GT. Todas as etapas da produção e liberação de T4 e T3, pela glândula são estimuladas por receptores específicos de TSH (YEN, 2001; WILSON et al., 1998). Portanto, até mesmo mínimas alterações nas concentrações dos HTs circulantes acarretam em maiores alterações nas concentrações séricas de TSH, o que deste o indicador mais adequado para mudanças discretas na produção tireoidiana (CHIN et al., 1993). Deste modo, os HTs exercem *feedback* negativo na síntese e secreção de TRH e TSH (YEN, 2001).

## 5 HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo caracteriza-se pela falta ou quantidade insuficiente de hormônios produzida pela GT, e pode se apresentar de forma severa ou moderada. A primeira é classificada como hipotireoidismo primário e a mais moderada de

hipotireoidismo subclínico (BIOND; COOPER, 2008; MULLER et al., 2008).

O hipotireoidismo primário é a forma predominante da doença, e pode provocar o falecimento da GT. Há também o hipotireoidismo central, consequência de uma doença hipotalâmica ou hipofisária (MULLER et al., 2008).

As principais patologias relacionadas ao hipotireoidismo primário são (i) doença autoimune tireoidite de Hashimoto, identificada pela presença de autoanticorpos; (ii) falta de  $I^-$  e (iii) diminuição do tecido tireoidiano devido ao uso de iodo radioativo, à cirurgia empregada no tratamento de doença de Graves ou neoplasia da tireoide. Esporadicamente, o hipotireoidismo está associado à doença infiltrativa ou infecciosa (NYS; CORDRAY, 2009).

No hipotireoidismo subclínico, os sinais e sintomas raramente se manifestam e o diagnóstico é definitivo quando o nível sérico de TSH encontra-se elevado e os dos HTs encontram-se no intervalo de referência. Define-se HS como doença não tireoidiana, não hipotalâmica ou hipofisária (BIOND; COOPER, 2008).

## 6 HIPERTIREOIDISMO

No hipertireoidismo, a glândula tireoide exerce sua função de forma exagerada (KASPER et al., 2004). O hipertireoidismo caracteriza-se por (i) mutação nos receptores de TSH com ganho de função; (ii) tumor na hipófise com aumento da secreção de TSH; (iii) consequência do uso de drogas como tiroxina, iodo ou terapia com amiodarona; (iv) tirotóxicose gestacional; (v) tireoidite transiente pós parto, linfocítica ou pós viral; (vi) doença autoimune de Graves; (vii) bócio multinodular e (viii) nódulo tóxico (WEETMAN; MCGREGOR, 1994).

A doença de Graves é a mais comum dentre as causas de hipertireoidismo (80% dos casos). Apresenta início autoimune e prevalência indefinida, entretanto a estimativa é de que afete 0,4-1% da população. A prevalência é maior em mulheres do que em homens (2% e 0,2%, respectivamente). Apresenta pico de incidência entre 20-40 anos. Pode estar associada a outras doenças autoimunes endócrinas ou não (FRANKLYN, 1994).

## 7 CARCINOMAS

Conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2016), o câncer de

tireoide é o mais frequente entre mulheres. Calcula-se 1.570 novos casos deste câncer em homens e 8.040 em mulheres, para cada ano no biênio 2018-2019, estimando-se um risco de 1,49 casos/100.000 homens e 7,57 casos/100.000 mulheres. Estes dados comprovam que a incidência de câncer de tireoide continua a aumentar radicalmente no país (INCA, 2018).

Diversos fatores influenciam o desenvolvimento de neoplasia da tireoide, tais como (i) sexo (maior incidência nas mulheres), (ii) idade, (iii) deficiência na ingestão de iodo, (iv) mutações e/ou predisposição genética, (v) exposição à radiação na região da cabeça e pescoço e (vi) histórico familiar ou pessoal de bócio ou nódulos tireoidianos (IMAZUMI et al., 2006; COELI et al., 2005; PRESTON et al., 2003; ROSSING et al., 2003; HORN-ROOS et al., 2001).

A glândula da tireoide encontra-se em posição favorável à exposição radioativa; por ser muito sensível em idade mais jovem, se exposta à radiação pode haver risco potencial de se desenvolver câncer em um período superior a 50 anos (FURUKAWA et al., 2013).

O câncer da tireoide caracteriza-se por alterações das células que revestem os folículos, com crescimento descontrolado que ocasiona a malignidade. É classificado em diferenciado e indiferenciado. Dentre os primeiros encontram-se o carcinoma papilífero e folicular da tireoide, enquanto os indiferenciados são o câncer medular da tireoide e o anaplásico (TAKANO, 2017; LEE et al., 2016).

### **7.1. Câncer Papilífero**

O câncer papilífero é o mais comum entre os cânceres da tireoide; responsável por 85-90% de todas as neoplasias endócrinas. Sua incidência vem aumentando cada vez mais nos últimos anos (MAO; XING, 2016; SHI et al., 2016; PARAMESWARAN, 2010). Esse aumento é devido a novos métodos capazes de detectar pequenos nódulos indolentes que provavelmente não causariam a patologia (VASCCARELLA et al., 2016; DAVES; WELCH; 2006).

Conforme a Classificação de Tumores da Organização Mundial de Saúde, o câncer papilífero se apresenta em três subtipos, o clássico, folicular e células altas (DELELLIS et al., 2004). Este último é o mais agressivo, com grande risco de metástases para os linfonodos cervicais (SHI et al., 2016; PARAMESWARAN, 2010).

Geralmente, o tumor se inicia de forma unifocal e pode se tornar multifocais por disseminação de um único ou de vários tumores primários concomitantes. O

risco para metástases linfodonal e distante, assim como as recorrências local e regional após início de tratamento são mais arriscadas em pacientes com tumores multifocais (ENTAO; KIM; FILHO, 2015).

O prognóstico para o câncer papilífero da tireoide é relativamente bom, com incidência aproximada de 0,5 óbitos por 100.000 pacientes (DAVIES; WELCH, 2014). Sendo assim, 95% dos pacientes acometidos obtém a cura com os tratamentos normalmente utilizados como os cirúrgicos ou complementares (LA VECCHIA et al., 2015).

Em 2009, iniciaram-se mudanças nas diretrizes da prática clínica que contribuíram para a estabilização da taxa de incidência do câncer da tireoide (SIEGEL; MILLE; JEMAL, 2017).

## 7.2 Câncer Folicular

O câncer folicular corresponde a 10-15% das neoplasias da GT, sendo a segunda com mais incidência (PARAMESWARAN et al., 2017). Acomete principalmente indivíduos do sexo feminino com idade de 60 anos, com a proporção mulher:homem de 3:1 (LIU; SU; XIAO, 2017).

A etiologia do carcinoma folicular relaciona-se com a exposição à radiação, diabetes, tireoidite de Hashimoto, obesidade, hábitos alimentares, pouca ingestão de iodo, e uso exógeno de estrogênio (TAKANO, 2017). Nos Estados Unidos da América, há dados que relaciona a incidência deste tipo de carcinoma com a quantidade de iodo local. Em áreas com suficiência em iodo, a incidência é de 10%, enquanto em áreas com insuficiência, a incidência é de 25-40%. A eliminação da insuficiência de iodo levou à diminuição desta taxa (LIU; SU; XIAO, 2017).

Neste tipo de câncer, as células foliculares encontram-se revestidas por células epiteliais cuboides com propriedades invasivas capsulares e vasculares (LIU; SU; XIAO, 2017).

Comparado ao câncer papilar da tireoide, o prognóstico do carcinoma folicular é desfavorável devido à presença de metástases à distância em casos de doenças em estágios mais avançados (MCHENRY; SANDOVAI, 1998). Porém, quando comparados por idade e estágio da doença, o prognóstico é praticamente igual (DONPHUE, et al., 1984).

### 7.3 Câncer Anaplásico da Tireoide

O carcinoma anaplásico da tireoide é responsável por apenas 2% dos casos de câncer da tireoide, porém o mesmo é uma das neoplasias mais letais, uma vez que a taxa de sobrevivência de um ano é de 18% (SUGITANI et al., 2012). Sua evolução clínica é rápida e letal, 14-39% dos pacientes morrem por essa doença (KITAMURA et al., 1999; HUNDAHI et al., 1998). Em geral, se manifesta na 6ª e 7ª década de vida (O'NEILL, 2013).

Conforme a *American Joint Committee on Cancer*, independente do tamanho, presença no linfonodo ou metástase distante, classifica-se este carcinoma como do estágio IV, com as subclasses IVA (tumores descritos na própria glândula), IVB (extensão extra tireoidiana) e IVC (metástases à distância) (SMALLRIDGE et al., 2012).

O carcinoma anaplásico da tireoide se apresenta em forma de uma massa que se desenvolve rapidamente e se infiltra nas estruturas locais, tais como traqueia, esôfago e vasos cervicais. Os linfonodos são comumente envolvidos no início da doença (SÃO; SHARA, 2006; MCIVER et al., 2001). Somente 10% dos pacientes apresentam o câncer de forma local, 40% no loco regional e 50% com metástase à distância, mais comum no pulmão, seguido da óssea e cerebral (O'NEILL, 2013; KEBEBEW et al., 2005).

Ao contrário dos cânceres diferenciados da tireoide, as células tumorais não (i) produzem tiroglobulina, logo não há marcador tumoral; (ii) respondem à supressão de TSH e (iii) absorvem iodo, portanto o tratamento com radio iodo não são eficazes (MOLINARO et al., 2017).

### 7.4 Câncer Medular da Tireoide

O câncer medular da tireoide se manifesta nas células c (ROY; CHEH; SIPPEL, 2013) e é muito mais raro comparado ao câncer papilífero, sua incidência é de 3-5% de todas as neoplasias da tireoide, com incidência ligeiramente maior em mulheres (FAGIN; WELLS, 2016; CHONG et al., 1975). É responsável por 13,4% das mortes por câncer da tireoide (MODIGLIANE et al., 1998).

Vinte e cinco por cento se manifestam de forma hereditária e 75%, esporadicamente. A primeira ocorre em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN2), esta causada pela ativação do proto-oncogene RET (rearranjado durante a transfecção). A maioria dos pacientes com MEN2

apresentam mutações neste gene nas células germinativas. A forma esporádica não está associada ao histórico familiar ou outras causas hereditárias (GIMM, 2001; WOHLK et al., 1996; ENG et al., 1995; SCHIMKE, 1984)

A idade média para a manifestação deste carcinoma ocorre ao redor de 21 anos, na forma hereditária e entre a quarta e quinta década de vida, na forma esporádica (RANDLE et al., 2017; CHONG et al., 1975).

Na fase inicial, o carcinoma medular é muito agressivo, em 48% dos pacientes, o tumor é localizado, 35% apresentam metástases regionais nos tecidos ou linfonodos próximos à GT e 13% distantes, principalmente no pulmão, fígado e ossos (ROMAN; LIN; SOSA, 2006). A taxa de sobrevida é maior para os casos em que a doença se restringe à tireoide (90%), e diminui para os que apresentam metástases nos linfonodos (70%) e distantes (20%). O prognóstico é bom para os de origem hereditária (SAAD et al., 1984), porém é ruim para os esporádicos devido ao início da manifestação da doença ocorrer em idades mais elevadas (SAMAAN; SCHULTZ; HICKEY, 1989).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A glândula tireoide secreta os hormônios T3, T4 e calcitonina, que estão relacionados ao metabolismo, crescimento e desenvolvimento dos seres vivos. Em casos de desajustes da função tireoidiana, deve-se fazer tratamento(s) adequado(s) para a reabilitação da glândula, uma vez que a manutenção do seu estado fisiológico é de fundamental importância.

Existem patologias tireoidianas relacionadas ao desequilíbrio da produção dos hormônios (hipo- e hipertireoidismo) e ao desenvolvimento das células (câncers).

O tratamento do hipotireoidismo é por meio de reposição hormonal, enquanto o do hipertireoidismo varia com a etiologia da doença por meio de medicamentos antitireoidianos, terapia com iodo radioativo,  $\beta$ -bloqueadores e/ou remoção total da glândula.

O procedimento cirúrgico é o tratamento de primeira escolha em casos de tumor tireoidiano. A lobectomia é utilizada para tumores com diâmetros inferiores a 1 cm e dentro dos parâmetros, ser unifocal, sem metástases, totalmente intratireoidianos, papilíferos clássicos, sem histórico familiar ou de irradiação prévia.

Por outro lado, a tereoidectomia total é o tratamento inicial, caso não haja alguma contraindicação, para tumores de diâmetros acima de 1 cm. Neste caso, a reposição hormonal é necessária de forma contínua.

A patologia da tireoide é comum, uma vez que os medicamentos para reposição hormonal encontram-se dentre os mais prescritos (SILVA et al., 2019).

## REFERÊNCIAS

BAIER, N. D. et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: bexperience in a cohort of 944 patients. *American Journal of Roentgenology*, v. 193, n. 4, p.1175-1179, 2009.

BIONDI, B.; COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* v. 29, p. 76-131, 2008.

BUESCO, A.; VIOLANTE, A. H. D. Função tireoidiana, doença crônica e senescência. In: CARNEIRO, A. J. V. et al. *Clinica médica: doenças da tireoide*. São Paulo: Atheneu, p. 25-32, 2003.

CAPUZZO, R. O Que Voce Precisa Saber Sobre a Tireoide. *Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e pescoço*, v. 1, 26 p., 2012. Disponível em <[https://www.sbccc.org.br/arquivos/informacoes\\_sobre\\_tireoide.pdf](https://www.sbccc.org.br/arquivos/informacoes_sobre_tireoide.pdf)> Acessado em 08. Abr., 2019.

CHIN, W. W. et al. Thyroid hormone regulation of thyrotropin gene expression. *Recent Prog Horm Res.* v. 48, p. 393-414, 1993.

CHONG, G. C. et al. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*, v. 35, p. 695-704, 1975.

COELI, C. M. et al. Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 49, n. 4, p. 503-509, 2005.

DAVIES, L.; WELCH, H. G. Tendências atuais do câncer de tireoide nos Estados Unidos. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* v.140, n. 4, p. 317–322, 2014.

DELELLIS, R. et al. editores.(eds). *Classificação de tumores da OMS - Patologia e genética de tumores de órgãos endócrinos*. Lyon, França: IARC Press, 2004.

DEMERS, L. M.; SPENCER, C. A. In press. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Laboratory Medicine Practice Guidelines*, National Academy of Clinical Biochemistry. *Thyroid*, 2003.

ENG, C. et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. v. 43, p123-127, 1995.

FAGIN, J. A.; WELLS, S. A. Jr. Perspectivas biológicas e clínicas sobre o câncer de tireóide. *N. Engl. J. Med.* v. 375, p. 1054-1067, 2016.

FRANKLYN, J. A. The Management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*; v. 330, n. 24, p. 1731-1738, 1994.

FURUKAWA, K. et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int. J. Cancer.* v. 132, n. 5, p. 1222-6, 2013.

GERARD, A. C. et al. Evidências para o processamento de glóbulos compactos de tireoglobulina insolúvel em relação à atividade funcional das células foliculares na tireóide humana e de camundongo. *Eur J Endocrinol.* v. 150, p. 73–80, 2004.

GIMM, O. Thyroid cancer. *Cancer Lett* 163:143–156, 2001.

GREENSPAN, M. F. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. *Basic & clinical endocrinology.* 5 ed. London: Prentice Hall. v.5, p.193-262, 1997.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica.* 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 951 p. 2017.

IMAIZUMI, M. et al. Padiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseades is Hiroshima and Nagasaki atomic bomb susrvivors 55-58 years after radiation exposure. *The Journal of the American Medical Association,* v. 295, n. 9, p. 1011-1022, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Sínteses de resultados e comentários: câncer da glândula tireoide. Estimativa 2016/2017 e 2018/2019: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>>. Acesso em: 20 de outubro de 2017.

KASPER, D. L. et al. *Harrison`s Principles of internal Medicine* 16th Edition Publisher: McGraw-Hill Professional, 2004.

KEBEBEW, E. et al. Extensão da doença e padrões de prática para o câncer medular da tireoide. *Jornal do Colégio Americano de Cirurgiões,* 2005.

KITAMURA, Y. et al. Causas imediatas de morte no carcinoma de tireóide: análise clínico-patológica de 161 casos fatais. *J Clin Endocrinol Metab.* v. 84, p. 4043-4049,

1999.

LA VECCHIA, C. et al. Mortalidade e incidência de câncer de tireóide: uma visão global. *Int J Cancer*. v. 136, n. 9, p. 2187-2195, 2015.

LEE, J. et al. Alterações morfológicas e funcionais nos folículos de pneumáticos idosos e humanos. *J Pathol Transl Med*. v. 50, n. 6, p. 426-435, 2016.

LIU, Y.; SU, L.; XIAO, H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *Int J Endocrinol*. 2017.

MAO, Y.; XING, M. Incidentes recentes e tendências diferenciais do câncer de tireóide nos EUA. *Câncer relacionado ao sistema endócrino*. v. 23, n. 4, p. 313–322, 2016.

MCHENRY, C. R.; SANDOVAL, B. A. Management of follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* v. 7, n. 4, p. 893-910, 1998.

MOLINARO, E. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: From clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat. Rev. Endocrinol*. v. 13, p. 644–660, 2017.

MULLER, A. F. et al. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med*, v. 66, p. 134-142, 2008.

NUNES, M. T. Hormônios tireoidianos - Mecanismo de ação e importância biológica. Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), São Paulo, SP. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 47, n. 6, p. 639-643, 2003.

NYS, P.; CORDRAY, J. P. Etiologic discussion and clinical relevance of thyroid ultrasonography in subclinical hypothyroidism. A retrospective study in 1845 patients. *Ann Endocrinol (Paris)*, v. 70, p. 59-63, 2009.

O'NEILL, J. P. Câncer de tireóide anaplásico Shaha AR. *Oral Oncol*. v. 49, p. 702-706, 2013.

PARAMESWARAN, R. et al. Padrões de metástase no carcinoma folicular da tireóide e a diferença entre apresentação precoce e tardia. *Ann R Coll Surg Engl*, v. 99, n. 2, p. 151-154, Fev. 2017.

PARAMESWARAN, R.; Brooks, S. Patogênese molecular de Sadler GP de cânceros da tireóide derivados de células foliculares. *Int.J. Surg*. v. 8, p. 186–193, 2010.

RANDLE, R. W. et al. Tendências na apresentação, tratamento e sobrevivência de

pacientes com câncer medular da tireóide nos últimos 30 anos. *Cirurgia* 161. 2017.

ROMAN, S.; LIN, R.; SOSA, J. A. Prognosis of Medullary Thyroid Carcinoma Demographic, Clinical, and Pathologic Predictors of Survival in 1252 Cases. *Cancer*, v. 107, n. 9, p. 2134-2142, Nov. 1, 2006.

ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 57, n. 4, p. 240-264, 2013.

ROSSING, M. A. et al. Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology*. 2000 jan; 11(1):49-54.

ROY, M.; CHEN, H.; SIPPEL, R. S. Atual compreensão e tratamento do câncer medular da tireóide. *O oncologista*. v. 18, n. 10, p. 1093-1100, 2013.

SAAD, M. F. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine*. v. 63, p. 319-342, 1984.

SAMAAN, N. A.; SCHULTZ, P. N.; HICKEY, R. C. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *Horm Metab Res Suppl.* v. 21, p. 21-25, 1989.

SÃO, C., SHARA, A. R. Carcinoma anaplasico da tireoide: biologia, patogênese, fatores prognóstico e abordagens de tratamento *Ann Surg Oncol.* v.13, p. 453-464, 2006.

SARANAC, L. et al. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Hormone Research in Paediatric*. v. 75, n. 3, p. 157-165, 2011.

SCHIMKE, R. N. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia. *Annu Rev Med* v. 34, p. 25-31, 1984.

SHI, X. et al. Risco clínico-patológico diferencial e prognóstico das principais variantes do câncer de tireóide papilar. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* v. 101, p. 264-274, 2016.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. CA: um diário de câncer para clínicos. v. 67, n. 1, p. 7-30, 2017.

SILVA, K. V. E.; MACARINI, T. A.; CANNO, D. M. O.; TAKEMOTO, D. C. da S.; MIYAMOTO, C. A. A importância socioeconômica dos medicamentos genéricos. *Revista Conexão Eletrônica*, v. 16, n.1, p. B1-8, 2019.

SMALLRIDGE, R. C. et al. Grupo de Trabalho de Diretrizes para o Câncer de

Tireoide Anaplásico da Associação Americana de Tireoide. Tiroide. v. 22, n. 11, p. 1104-1139, 2012.

SUGITANI, I. et al. Fatores prognósticos e resultados do tratamento para carcinoma anaplásico da tireoide: ATC Research Consortium of Japan coorte estudo de 677 pacientes. World Journal of Surgery. p. 1247-1254, 2012.

TAKANO, T. Natural history of thyroid cancer. Endocr. J. v. 64, n. 3, p. 237-244, 2017.

WEETMAN, A. P.; MCGREGOR, A. M. Autoimmune thyroid disease: further development in our understanding. Endocr Ver. v. 15, n. 6, p. 788-830, 1994.

WIERSINGA, W. Adult hypothyroidism. In: Thyroid Disease Manager. 2010 Disponível em <[www.thyroidmanager.org/chapter/adulthypothyroidism/#toc-9-2-definition-and-epidemiology-of-hypothyroidism](http://www.thyroidmanager.org/chapter/adulthypothyroidism/#toc-9-2-definition-and-epidemiology-of-hypothyroidism)>. Acessado em 08. Abr., 2019.

WILSON, J. D. et al. Textbook of Endocrinology Ed. W.B. Saunders Company, 1819 p., 1998.

WOHLK, N.; COTE, G. J.; BUGALHO, M. M.; ORDONEZ, N.; EVANS, D. B.; GOEPFERT, H.; KHORANA, S.; SCHULTZ, P.; RICHARDS, C. S.; GAGEL, R. F. Relevance of RET protooncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. v. 1, p. 3740-3745, 1996.

YEN, P. M. Physiological and molecular basic of thyroid hormone action. Physiological reviews. v. 81, n. 3, p. 1097-1142, 2001.