15 anos de morbidade hospitalar do carcinoma medular da tireoide a partir do Registro Hospitalar de Câncer no Brasil

15 years of medullary thyroid carcinoma (MTC) hospital morbidity according to Cancer Hospital-Based Registry in Brazil

Letícia Moraes Coelho de Oliveira Sermoud¹, Mônica Miguel Brochini², Henrique de Castro Rodrigues³, Maria de Fátima Gai¹, Maria Stella de Castro Lobo³

RESUMO

Introdução: O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino raro, e representa cerca de 3 a 10% dos carcinomas de tireoide. Entretanto, sua detecção e intervenção precoces podem modificar a evolução do CMT. **Objetivo:** Identificar a frequência do carcinoma medular de tireoide registrada em fontes institucionais (FI) entre 2000 e 2014 no Brasil e suas implicações na saúde pública. **Métodos:** Estudo descritivo de dados secundários, obtidos no sítio eletrônico desenvolvido pelo INCA, Integrador-RHC. **Resultados:** Identificaram-se 799 casos de CMT, o que representa 2,0% das neoplasias de tireoide registradas em (FI) no Brasil. Entre 2000 e 2011, houve uma tendência crescente do número de casos registrados da doença, seguida de tendência de queda. **Conclusão:** Este estudo identificou um percentual de CMT inferior à literatura médica. Podemos conjecturar quatro possíveis motivos: a proporção é realmente inferior, há problemas no diagnóstico clínico histológico, de acesso ao tratamento ou no registro da doença. De todo modo, são relevantes novos estudos e práticas para aprimorar o rastreamento e qualificar o registro desta patologia, visto que a detecção e intervenção precoces podem modificar a evolução do CMT.

Descritores: Neoplasias da glândula tireoide/epidemiologia; Carcinoma medular; Neoplasia endócrina múltipla; Carcinoma neuroendócrino

1. Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Serviço de Epidemiologia e Avaliação, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Conflitos de interesse: não há

Autor correspondente: : Letícia Moraes Coelho de Oliveira Sermoud. Departamento de Oncologia Clínica. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 21941-913.
E-mail: leticiamoraisco@gmail.com

Recebido em: 22 de Maio de 2017 | **Aceito em:** 18 de Março de 2018

DOI: 10.26790/BJO20181447A209

ABSTRACT

Introduction: The medullary thyroid carcinoma is a rare neuroendocrine disease that represents about 3 to 10% of all thyroid cancers. However, its early detection and intervention can improve prognosis. Objective: To evaluate the frequency of registered by institutional database of medullary thyroid carcinoma (MTC) in Brazil between 2000 and 2014 and its implications on public health. **Methods:** Descriptive study based on secondary data from the public domain tab module of the Hospital-Based Registry of Cancer (Integrator-HBRC). **Results:** In the analyzed period, there were 799 cases of MTC that represents 2.0 % of all HBRC thyroid neoplasms in Brazil. There was a growing trend of registered cases in period 2000-2011, followed by declining trend afterwards. **Conclusions:** The registered percentage of MTC was lower than that cited in medical literature. We can infer four possible reasons: lower incidence of the disease in Brazil, problems in the clinicohistological diagnosis of the disease, gaps in treatment access, or lack of registry (sub-notification). Nonetheless, further studies and practices shall improve screening coverage and qualify record of the disease given that early detection and intervention may modify prognosis of MTC.

Keywords: Thyroid neoplasms/epidemiology; Carcinoma medullary; Multiple endocrine neoplasia; Carcinoma neuroendocrine

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino raro, originário das células C parafoliculares da tireoide, produtoras de calcitonina. A idade média de diagnóstico está entre a quinta e sexta décadas de vida, sendo o sexo feminino o mais acometido.⁽¹⁾ Representa cerca de 3 a 10% dos carcinomas de tireoide, sendo a maioria a forma esporádica.^(2,3) Entretanto, aproximadamente 20-25%, com pico de incidência entre 20 e 30 anos de idade, se refere a uma doença hereditária autossômica dominante, com alto grau de penetrância, que consiste em três síndromes genéticas: neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2A, NEM2B e carcinoma medular da tireoide familiar (CMTF).⁽⁴⁻⁶⁾

A NEM2A é a síndrome mais comum e inclui o CMT, o hiperparatireoidismo primário e o feocromocitoma. A NEM2B está representada por CMT, feocromocitoma, hábito marfanóide e ganglioneuromatose da mucosa oral e trato gastrointestinal, e é o sub-tipo mais agressivo de NEM2. A forma hereditária é usualmente bilateral e multicêntrica, enquanto a esporádica, geralmente, se localiza em somente um lobo tireoidiano.⁽⁷⁾

Tanto a forma esporádica quanto a hereditária estão associadas a mutações no proto-oncogene RET

(RE arranged during Transfection), cuja pesquisa permite uma avaliação da correlação genótipo-fenótipo através da identificação de mutações específicas no códon do gene RET equivalente a uma determinada apresentação clínica.⁽⁴⁾ Além disso, a análise genômica de portadores assintomáticos poderia detectar a mutação em membros de uma mesma família de um paciente com CMT, o que permitiria a intervenção cirúrgica profilática e precoce.^(7,8)

Portanto, um dos primeiros passos necessários para que essas intervenções precoces possam ser realizadas é o diagnóstico e o conhecimento adequado do número de casos presentes da referida patologia na comunidade, com um mapeamento demográfico.

Na tentativa de identificarmos a frequência desta patologia em nosso meio, nos deparamos com um primeiro obstáculo, que são diferentes denominações que esta patologia vem sofrendo ao longo dos anos.

De acordo com Al-Rawi et al., o CMT foi inicialmente descrito na literatura alemã como Bócio Maligno Amiloide, com posterior denominação, em 1959, de Carcinoma Folicular com Coexistência Amiloide. Em 1966, foi reconhecido como Carcinoma de Células C

Parafoliculares.⁽⁹⁾ Segundo Magalhães et al., a dificuldade para o diagnóstico do CMT pode não ser atribuída somente pela ausência de amiloide, mas também pela presença de variantes histológicas deste tipo tumoral, como a variante papilífera, variante glandular/folicular, variante oxifílica, variante de células gigantes, variante de células pequenas, variante escamosa e outras.⁽¹⁾ Além disso, a imunohistoquímica para calcitonina é o método mais confiável para o diagnóstico,⁽¹⁰⁾ cuja determinação deve ser realizada por punção aspirativa por agulha fina (PAAF).⁽¹¹⁾ A calcitonina sérica também tem importância no diagnóstico da referida patologia, devendo ser avaliada.⁽¹¹⁾

Além do diagnóstico clínico e/ou histopatológico individual, o registro de dados acerca dos casos de câncer compreende uma parte essencial dos programas de controle do câncer nos países. No Brasil, o registro do câncer foi implantado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) e compreende os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e Registros Hospitalares de Câncer (RHC).⁽¹²⁾ Estes serviços permitem a coleta, o processamento, análise e divulgação das informações sobre a doença de forma padronizada, sistemática e contínua.⁽¹³⁾

Os RHC estão presentes em hospitais gerais ou especializados em oncologia e têm como objetivo coletar dados referentes ao diagnóstico, tratamento e desenvolvimento dos casos de neoplasias malignas atendidos dentro dessas instituições. Os RCBP abrangem determinada área geográfica e coletam dados de todos os casos de câncer da população

da região, identificados por meio dos hospitais gerais ou especializados, laboratórios de patologia ou hematologia, serviços de verificação de óbitos/necropsias e seguros de saúde.⁽¹⁴⁾

Apenas os dados dos RCBP são utilizados na produção de estatísticas sobre incidência e mortalidade do câncer, pois consideram os casos ocorridos em populações definidas – desconsiderar tal aspecto pode representar um erro, ou viés, de seleção de amostra de uma população de pacientes.⁽¹⁵⁾ Contudo, o consolidado dos dados hospitalares provenientes do RHC de determinada região geográfica pode servir como uma medida proxy da frequência de diagnóstico clínico/ histopatológico dos casos de câncer daquela população influenciada pelo acesso da população aos serviços capazes de garantir o tratamento dos casos. Neste estudo, portanto, os casos do RHC representam a morbidade hospitalar registrada em banco de dados administrativo que pode ser utilizada como medida de frequência para suporte às políticas públicas.

Atualmente, existem no Brasil 15 RHC na região Norte, 62 na região Nordeste, 32 no Centro-Oeste, 46 no Sudeste e 37 no Sul. Portanto, pode-se afirmar que existem atualmente em atividade no Brasil pelo menos 192 Registros Hospitalares de Câncer (ABRC, 2017).⁽¹⁶⁾ O objetivo do presente estudo foi descrever o perfil histológico do carcinoma medular de tireoide (CMT) mencionado nos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) do Brasil, entre os anos 2000 a 2014, como indicador de frequência e acesso aos serviços que possa subsidiar políticas públicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo com dados secundários obtidos no sítio eletrônico desenvolvido pelo INCA para consolidação de dados hospitalares provenientes dos RHC de todo o Brasil, Integrador-RHC. A unidade de análise foram os casos registrados de câncer de tireoide (C 73.9), destacando-se o subconjunto daqueles medulares de tireoide. As variáveis de interesse analisadas foram: ano do diagnóstico (2000 a 2014), região da unidade federativa de residência do paciente (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste, Sul), sexo do paciente (masculino, feminino), faixa etária do paciente (0 a 4, 5 a 9, 10 a

14, 15 a 19, 20 a 24, 25 a 29, 30 a 34, 35 a 39, 40 a 44, 45 a 49, 50 a 54, 55 a 59, 60 a 64, 65 a 69, 70 a 74, 75 a 79, 80 a 84 e 85 ou mais anos), tipo histológico (Carcinoma Medular sem outra especificação, Carcinoma Medular com estroma amiloide, Carcinoma Misto Medular Papilar, Carcinoma Misto Medular Folicular e demais tipos histológicos). Foram calculadas frequências relativas para análises do tipo univariada e bivariada. Utilizado o aplicativo Microsoft® Excel® 2016, versão 1702.

RESULTADOS

Entre 2000 e 2014, foram identificados 39.580 pacientes em acompanhamento hospitalar para tratamento de câncer de tireoide em todo o Brasil. No mesmo período, identificaram-se 799 pacientes com CMT em tratamento hospitalar, o que representa 2,0% das neoplasias de tireoide no Brasil.

No período, as maiores concentrações de paciente em tratamento hospitalar de câncer de tireoide e de CMT foram observadas nas regiões Sudeste (40,9% e 54,9%, respectivamente) e Nordeste (38,6% e 20,8%, respectivamente) do país. No entanto, a figura 1 mostra que, ao considerar a proporção de CMT entre o total de pacientes com câncer de tireoide, nota-se que as regiões Sudeste (2,7%) e Sul (2,5%) apresentaram as maiores proporções e a região nordeste ficou com o menor valor (1,1%).

Verificou-se uma frequência de CMT maior entre o sexo feminino (59,9%) do que no masculino (40,1%). A faixa etária entre 45 e 64 anos de idade foi a mais acometida (44,3%) entre os casos de carcinoma me-

dular no período. Já na faixa etária entre 0 e 29 anos, encontramos um acometimento de CMT de 15,3% (Figura 2).

O tipo histológico mais encontrado foi o carcinoma medular sem outra especificação (SOE) (94,1%), seguido do carcinoma medular com estroma amiloide (4,4%) (Figura 3). A histologia denominada Carcinoma Medular, SOE, é mais frequente no sexo feminino (59,4%).

Considerando-se os registros ao longo dos anos, observa-se aumento do registro de pacientes com CMT em tratamento hospitalar até o ano de 2011, quando foram notificados 91 pacientes em todo o Brasil. Entre 2011 e 2014, houve uma tendência decrescente do número de registros (Figura 4).

Figura 1. Morbidade hospitalar de câncer de tireoide e proporção de carcinoma medular da tireoide (CMT), por região do país, Brasil, 2000-14 (N=39.580)

Figura 2. Distribuição proporcional de CMT por sexo e faixa etária, Brasil, 2000-14 (N=799)

Figura 3. Distribuição proporcional de tipos histológicos de CMT, Brasil, 2000-14 (N=799)

Figura 4. Morbidade hospitalar de carcinoma medular de tireoide por ano do diagnóstico, Brasil, 2000-14 (N=799)

DISCUSSÃO

Esta investigação identificou uma morbidade hospitalar de 2,0% de Carcinoma Medular de Tireoide no Brasil, o que se mostrou inferior à descrita na literatura médica internacional (3-10%).⁽²⁾ De acordo com Hundahl et al., em 53.856 casos de Carcinoma de Tireoide analisados nos Estados Unidos, 1928 foram diagnosticados como CMT, o que equivale a cerca de 3,58%, corroborando com os dados encontrados em outras fontes literárias estrangeiras.⁽¹⁷⁾ Kasaian et al. ressaltam que o MTC representa de 5 a 8% dos cânceres da tireoide.⁽¹⁸⁾

Em outro estudo americano, Roman et al. avaliou características demográficas populacionais num período entre 1973 e 2002,⁽¹⁹⁾ apresentando resultados semelhantes aos encontrados em nosso país, no período entre 2000 e 2014. A mediana de idade encontrada foi de 51 anos,⁽¹⁹⁾ similar a faixa etária do diagnóstico de CMT identificado no Brasil. Notamos, ainda, uma frequência de cerca de 60% de CMT no sexo feminino. Quanto à apresentação na infância/adulto jovem (0-29 anos), verificamos que 15,5%

possui histologia compatível com CMT, o que equivale (cerca de 15%) com o estudo norte-americano de Hundahl et al.⁽¹⁷⁾

Verificou-se que a região Nordeste, que concentra a maior parte dos casos de CMT juntamente com a região Sudeste, tem a menor proporção dos casos dessa doença. Isso pode ser explicado por uma possível subnotificação nessa região do país. Silva et al. mostrou que há um desconhecimento dos profissionais da saúde no que tange à notificação, o que pode comprometer o sistema de notificação brasileiro.⁽²⁰⁾

Conforme Roman et al., houve uma tendência de crescimento na identificação diagnóstica ao longo dos anos, representado por 25%, 37% e 38%, respectivamente, entre os períodos de 1973-1982, 1983-1992 e 1993-2002.⁽¹⁹⁾ Lim et al., descreveram um aumento no número de casos de Câncer de Tireoide, entre 1974 e 2013, que foi significativo no CMT.⁽²¹⁾ Ambos os estudos podem ser justificados pela melhor definição diagnóstica em todo o mundo, o que

permitiu um crescimento nos diagnósticos alcançados. No entanto, analisando o presente estudo, observa-se um aumento crescente no registro de CMT até o ano 2011, quando houve uma queda. Dessa forma, pode ter ocorrido uma subnotificação ou erros de registro após 2011, uma vez que a tendência seria ampliar o número de diagnósticos realizados devido ao progresso da medicina diagnóstica. Sabe-se, que os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) no Brasil, foram implantados em 1999, o que permitiu rotinas e treinamentos dos profissionais dos RHC pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Assim, pode estar justificada a tendência crescente do número de casos a partir de 2000. Por outro lado, a queda após 2011, parece refletir erros no registro ou subnotificação.

É preciso destacar ainda, que a dificuldade diagnóstica no que tange à histologia pode acarretar em interpretações errôneas com posterior equívoco nas notificações. Notamos que em estudos como o de Hundahl et al.,⁽¹⁷⁾ sobre os casos de Carcinoma de Tireoide nos Estados Unidos, os subgrupos histológicos analisados foram: papilífero, folicular, célula de Hurthle, medular e indiferenciado/anaplásico. Já Roman et al.,⁽¹⁹⁾ que avaliou somente Carcinoma Medular de Tireoide, o termo morfológico utilizado foi Carcinoma medular e Carcinoma medular com estroma amiloide. No entanto, a histologia do CMT em pacientes acompanhados nos hospitais brasileiros é revelada, por meio do Integrador RHC, de forma subestratificada, com quatro descrições: Carcinoma Medular sem outra especificação (SOE), Carcinoma Medular com estroma amiloide, Carcinoma Misto Medular Papilar e Carcinoma Misto Medular Folicular. Assim, o registro hospitalar do CMT parece prejudicado em âmbito nacional, consequência de possíveis desatualizações histológicas ou subestratificações que merecem reavaliação das nomenclaturas a fim de minimizar erros.

Nesse sentido, merece destaque o papel da comissão assessora do RHC⁽¹³⁾ – com composição interdisciplinar e multiprofissional com formação médica e não médica – no suporte técnico à equipe de registradores para aprimoramento das condutas e rotinas, e elucidação de dúvidas, algumas de caráter clínico da prática médica como topografia, histologia e estadiamento.

Dessa forma, é importante que ocorra uma adequação dos registros hospitalares tanto no treinamento profissional quanto na melhor denominação verificada no Integrador RHC. Por conseguinte, poderemos definir corretamente a ocorrência do CMT no Brasil, aperfeiçoando a abordagem terapêutica e profilática.

Além de viés de seleção (morbidade hospitalar a qual depende tanto do número de casos quanto do acesso aos serviços de saúde), outros problemas podem interferir na qualidade da informação apresentada a partir dos dados dos RHC para estimativa da frequência de câncer na população, a saber: inclusão duplicada de pacientes em tratamento hospitalar, inclusão de pacientes inelegíveis, sub-registro de casos, incompletude dos dados e ausência de informações de casos tratados em serviços privados.⁽¹⁴⁾

Não menos relevante, identifica-se outra problemática: o acesso do usuário ao serviço de saúde. Estudos realizados em Pernambuco, Rio de Janeiro e Paraná identificaram barreiras tanto no diagnóstico quanto no tratamento em todos os níveis da atenção. Entre os problemas identificados, destacam-se a cobertura insuficiente de exames de rastreamento, falta de comunicação e coordenação do cuidado e baixo vínculo entre profissional e paciente (longitudinalidade/continuidade).⁽²²⁻²⁴⁾ No nível macroeconômico, as deficiências municipais e a falta de regulamentação nacional dificultam a integração da atenção primária e a oferta de serviços especializados disponíveis, especialmente na oferta de exames de apoio diagnóstico.⁽²⁵⁾

Com isso, pode estar ocorrendo uma redução no número de pacientes que chegam até o atendimento inicial, com consequente queda no diagnóstico, e prejuízo na notificação. Cabe ressaltar, que isto gera uma problemática ainda maior, que é a não intervenção terapêutica e o rastreamento de outros membros da família, no caso do CMT hereditário.

Diante da suspeita de CMT, tanto na forma esporádica quanto na hereditária, são necessários exames complementares, como punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e dosagem sérica de calcitonina, para a obtenção do diagnóstico. Além disso, a pesquisa de mutações ativadoras no proto-oncogene RET é fundamental em ambas as formas da doença, para o diagnóstico e planejamento terapêutico.

Nos casos de CMT hereditário, o principal fator prognóstico para a sobrevida é a realização de tireoidectomia profilática nos indivíduos carreadores de tal mutação. Desta forma, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda em suas diretrizes clínicas, que o estudo genético seja realizado em todos os pacientes e membros de uma mesma família que apresentem o CMT.^(8,11)

É neste sentido, que a tireoidectomia profilática deve ser efetuada em idades precoces, dependendo do risco de CMT e de sua classificação. Esta sugere o procedimento cirúrgico descrito conforme o códon do gene RET mutado, que coloca o paciente em três níveis: baixo, intermediário e alto risco, devendo a cirurgia ser realizada, respectivamente, entre 5-10 anos de idade, até os 5 anos e antes dos 6 meses de vida.⁽⁸⁾

CONCLUSÃO

A partir dos dados coletados, este estudo identificou um percentual de carcinoma medular inferior à literatura médica. Podemos conjecturar quatro possíveis motivos para esse achado que merecem ser analisados: a proporção é realmente inferior, há problemas no diagnóstico, no acesso ou há problemas no registro da doença.

Considerando o desenvolvimento tecnológico observado em nosso país nas últimas décadas, com consequente avanço na medicina diagnóstica, é possível que estejamos diante de uma subnotificação em relação ao CMT, visto que sua frequência se encontra reduzida quando comparada com a literatura mundial.

Outro ponto de fundamental importância refere-se à denominação empregada e ao registro. Ao analisarmos as diferentes nomenclaturas utilizadas para o CMT no Brasil e em outros países, notamos que temos uma maior subestratificação em nosso território, o que poderia gerar dificuldades para os registradores, comprometendo a notificação. Assim, uma revisão dessas nomenclaturas deve ser efetivada para minorar esses equívocos. Além disso, treinamentos periódicos por parte dos profissionais da área da

saúde devem ser incentivados, para que possamos melhorar nosso registro hospitalar.

Tais registros deveriam ter um maior espaço dentro de cada unidade hospitalar, em que eles necessitem estar presentes, para que o acesso às informações abranja um maior número de profissionais da área médica. Assim, num ambiente de multidisciplinaridade, os registros hospitalares seriam mais representativos, acrescentando ainda mais dados que possam auxiliar no entendimento da política de saúde pública.

No momento em que alcançarmos uma maior compreensão o cenário de saúde pública brasileira, poderemos conhecer com maior exatidão o usuário, melhorando o acesso, agilizando o diagnóstico e intervindo precocemente.

De todo modo, entendemos a relevância de novos estudos no sentido de aprimorar o rastreamento e registro desta patologia, já que a detecção e intervenção precoces podem modificar a evolução do CMT e colaborar com o planejamento e estratégia de tratamento e prevenção desta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Magalhães PK, Castro M, Elias LL, Maciel LM. Carcinoma medular de tireoide: da definição às bases moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(5):515-28.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Netherlands: Wolters Kluwer; 2015.
3. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000; 88(5):1139-48.
4. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
5. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's clinical oncology*. 5th ed. Netherlands: Elsevier; 2014.

6. Ezabella MCL, Hayashida CY, Abelin NM, Toledo SPA. Carcinoma Medular da Tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1998; 42(4):310-22.
7. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol.* 2010; 22:475-85.
8. Guimarães J. Neoplasias endócrinas múltiplas. *Acta Med Port.* 2007; 20(1):65-72.
9. Al-Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma – update and present management controversies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; 88(5):433-38.
10. Hayashida CY, Alves VA, Kanamura CT, Ezabella MC, Abelin NM, Nicolau W, et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C-Cell hyperplasia by an affinity-purified anti-human calcitonin anti-serum. *Cancer.* 1993; 72(4):1356-63.
11. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(7):667-700.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2011.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão. 2a ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2010.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Registro de câncer: princípios e métodos. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 1995.
15. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. *Cancer Registration: principles and methods.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991. (IARC Scientific Publications, No. 95).
16. Associação Brasileira de Registros de Câncer. Registros de Base Hospitalar. Jáú: Associação Brasileira de Registros de Câncer; 2017. [citado 2018 Mar 23]. Disponível em www.abrc.org.br.
17. Hundahl AS, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998; 83(12):2638-48.
18. Kasaian K, Wiseman SM, Walker BA, Schein JE, Hirst M, Moore RA, et al. Putative BRAF activating fusion in a medullary thyroid cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2: a000729.
19. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma – demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006; 107(9): 2134-42.
20. Silva GA, Oliveira CMG. O registro das doenças de notificação compulsória: a participação dos profissionais da saúde e da comunidade. *Rev Epidemiol Control Infec.* 2014;4(3):215-20.
21. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 317(13):1338-48.
22. Silva MR, Braga JP, Moura JF, Lima JT. Continuidade Assistencial a mulheres com câncer de colo de útero em redes de atenção à saúde: estudo de caso, Pernambuco. *Saúde Debate.* 2016;40(110):107-19.
23. Rangel G, Lima LD, Vargas EP. Condicionantes do diagnóstico tardio do câncer cervical na ótica das mulheres atendidas no Inca. *Saúde Debate.* 2015; 39(107): 1065-78.
24. Carvalho BG, Domingos CM, Leite FS. Integralidade do cuidado no Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino: visão das usuárias com alteração na citologia oncológica. *Saúde Debate.* 2015; 39(106):707-17.
25. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. *Lancet. (Série Brasil).* 2011;11-31.