



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CAMILA APARECIDA MOMA

**ASPECTOS EVOLUTIVOS E FATORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIREOIDE NA PRESENÇA DE DOENÇA AUTOIMUNE
TIREOIDEANA**

CAMPINAS

2017

CAMILA APARECIDA MOMA

ASPECTOS EVOLUTIVOS E FATORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA
DIFERENCIADO DE TIREOIDE NA PRESENÇA DE DOENÇA AUTOIMUNE
TIREOIDEANA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de mestra em Ciências na área
de Clínica Médica.

ORIENTADOR: DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN
COORIENTADOR: LIGIA VERA MONTALI DA ASSUMPÇÃO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA CAMILA APARECIDA MOMA, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. DENISE
ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN.

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 4351/2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

M739a Moma, Camila Aparecida, 1983-
Aspectos evolutivos e fatores prognósticos em carcinoma diferenciado de tireoide na presença de doença autoimune tireoideana / CAMILA APARECIDA MOMA. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann.

Coorientador: Ligia Vera Montali da Assumpção.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer de tireoide. 2. Doença de Hashimoto. 3. Doença de Graves. I. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. II. Assumpção, Ligia Vera Montali da. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prognostic characteristics and outcome in differentiated thyroid carcinoma associated with autoimmune thyroid diseases

Palavras-chave em inglês:

Thyroid cancer

Hashimoto disease

Graves disease

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Clínica Médica

Banca examinadora:

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann [Orientador]

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Marcos Antônio Tambascia

Data de defesa: 19-10-2017

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CAMILA APARECIDA MOMA

ORIENTADOR: DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN

COORIENTADOR: LIGIA VERA MONTALI DA ASSUMPÇÃO

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT-WITTMANN

2. PROFA. DRA. GLÁUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO

3. PROF. DR. MARCOS ANTÔNIO TAMBASCIA

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 19/10/2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra Icléia Siqueira Barreto, médica patologista do Departamento de Anatomia Patológica do HC-Unicamp pelo apoio e conhecimento imprescindíveis para a conclusão deste trabalho.

Agradeço aos estatísticos Paulo Fanti de Oliveira e Cleide Aparecida Moreira Silva pelo tempo e atenção despendidos na discussão dos resultados deste estudo.

Agradeço aos funcionários do Serviço Social e da Secretaria da Anatomia Patológica do HC-Unicamp por me ajudarem com informações que me levaram a obter dados fundamentais que não estavam descritos nos prontuários.

Agradeço à minha co-orientadora, Dra Ligia Vera Montali da Assumpção, por todo o esforço, carinho e experiência com os quais construiu não apenas um dos melhores ambulatórios especializados em câncer de tireóide do país, mas também a disciplina de Endocrinologia, na qual me sinto lisonjeada por ter me formado.

Finalmente, agradeço à minha orientadora, Dra Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann por ter depositado em mim tamanha confiança em estudar doenças tão complexas e, ao mesmo tempo, tão fascinantes. Agradeço à paciência, aos conhecimentos, às discussões estimuladoras, ao carinho e à amizade.

RESUMO

OBJETIVO: O câncer de tireóide e as doenças autoimunes tireoideanas podem ser encontradas simultaneamente em um mesmo indivíduo com relativa frequência. A presença dessas doenças associadas leva à hipótese de que podem ocorrer interações de sinergismo ou antagonismo quanto ao desfecho prognóstico. Sabe-se que a inflamação crônica em outros tecidos pode desencadear o processo neoplásico, porém tal fato ainda é controverso no microambiente tireoideano. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a sobrevida livre de doença e fatores prognósticos no câncer diferenciado de tireóide em associação com disfunções autoimunes tireoideanas.

MÉTODOS: Este estudo retrospectivo incluiu 371 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide que foram divididos em cinco grupos, de acordo com seus *status* tireoideano funcional prévio à tireoidectomia e conforme às características do infiltrado linfocitário, quando presente: 1) Doença de Graves (n=26), 2) Hipotireoidismo autoimune (n=35), 3) Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico (n=81), 4) Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor (n=22) e 5) Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico (n=207). As características clínicas e histopatológicas foram coletadas dos prontuários médicos para análises estatísticas. Os laudos patológicos cuja descrição eram carcinoma papilífero variante folicular encapsulado foram selecionados e as peças histológicas foram analisadas por patologista experiente, a fim de excluir do estudo as neoplasias foliculares tireoideanas não invasivas, com características nucleares papilíferas-símile (NIFTP).

RESULTADOS: Ambos os grupos Hipotireoidismo autoimune e Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico obtiveram maior sobrevida livre de doença quando comparados ao grupo Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico (HR 2.398 [IC 95% 1.603-3.586] e HR 1.496 [IC 95% 1.107-2.022], p=0.0002, respectivamente). Entretanto, ao se realizar o ajuste das análises pelo tamanho tumoral, com o intuito de minimizar o efeito dessa variável no desfecho, não se observou diferença no risco exibido por ambos os grupos, demonstrando que o diâmetro do tumor teve forte influência na sobrevida livre de doença.

CONCLUSÕES: A presença de infiltrado linfocitário crônico se associou à maior sobrevida livre de doença, com maior relação do hipotireoidismo autoimune, sugerindo que a Tireoidite de Hashimoto em fases tardias (hipotireoidismo

instalado) parece interferir positivamente no prognóstico do carcinoma diferenciado de tireóide. Esses achados reforçam a necessidade do conhecimento mais profundo das doenças, a fim de oferecer tratamentos mais individualizados a cada paciente.

Palavras-chave: Câncer de tireoide; Doença de Hashimoto; Doença de Graves.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases may be found simultaneously and chronic inflammation impact on the cancer prognosis is still controversial. We aimed to evaluate the disease free survival and prognostic factors in differentiated thyroid cancer associated with autoimmune thyroid dysfunction.

METHODS: This retrospective study comprised 371 patients with differentiated thyroid cancer, who were divided into five groups, according to their thyroid hormone status previously to total thyroidectomy and lymphocytic infiltration characteristics at histopathology: 1) Graves' disease (n=26), 2) Autoimmune hypothyroidism (n=35), 3) Euthyroid patients with chronic lymphocytic infiltrate (n=81), 4) Euthyroid patients with tumor infiltrating lymphocytes (n=22) and 5) Euthyroid patients without lymphocytic infiltrate (n=207). Clinical and histopathological features were collected from medical reports for further statistical analysis.

RESULTS: Both Autoimmune Hypothyroidism and Euthyroid patients with chronic lymphocytic infiltrate groups were related to a longer disease free survival (HR 2.398 [95% CI 1.603-3.586] and HR 1.496 [95% CI 1.107-2.022], p=0.0002, respectively) when compared with Euthyroid patients without lymphocytic infiltrate group. However, when we attempted to control tumor size in the multivariate logistic regression analysis, in order to reduce the effect of cancer diameter in the endpoint, we did not observe any difference from the previous analysis, depicting a strong influence of the tumor size in the disease free survival.

CONCLUSIONS: The presence of chronic lymphocytic thyroiditis was related to longer disease free survival, especially in the group Autoimmune Hypothyroidism, suggesting that Hashimoto's thyroiditis in late phases (overt hypothyroidism) seems to influence positively the prognostic of differentiated thyroid carcinoma. These findings reinforce the tailored treatment and follow-up for each patient.

KEYWORDS: Thyroid cancer; Hashimoto's disease; Graves' disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. DTAI: Doença tireoideana autoimune
2. DG: Doença de Graves
3. TH: Tireoidite de Hashimoto
4. GTP: trifosfato de guanosina
5. GDP: difosfato de guanosine
6. MAPK: proteínas quinases ativadas por mitógenos
7. PI3K/AKT: fosfatidilinositol-3-quinase/serina-treonina quinase
8. HA: Hipotireoidismo autoimmune
9. EILC: Eutireoideano com infiltrado linfocítico crônico
10. EILT: Eutireoideano com infiltrado linfocítico associado ao tumor
11. ESI: Eutireoideano sem infiltrado linfocítico
12. CDT: Câncer diferenciado de tireoide
13. PTC: Carcinoma papilífero de tireoide
14. NIFTP: neoplasias foliculares tireoideanas não invasivas, com características nucleares papilíferas-símile
15. CTPD: carcinoma de tireoide pouco diferenciado
16. CTI: carcinoma de tireoide indiferenciado
17. TSH: hormônio tireoestimulante
18. PCI: pesquisa de corpo inteiro com I¹³¹
19. ACTG: anticorpo antitireoglobulina
20. AcTPO: anticorpo antiperoxidase tireoideana
21. TRAB: anticorpo anti-receptor de TSH
22. TG: tireoglobulina

SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Hipótese.....	29
3. Objetivos.....	30
4. Justificativa.....	31
5. Metodologia.....	32
6. Aspectos éticos.....	38
7. Resultados.....	39
8. Discussão.....	54
9. Conclusões.....	62
10. Considerações finais.....	63
11. Referências Bibliográficas.....	64
12. Anexo 1- aprovação do CEP	74

INTRODUÇÃO

A associação entre doença autoimune tireoideana e carcinoma de tireóide tem sido estudada com o intuito de estabelecer- ou de descartar- relação de causa e efeito ou de risco, uma vez que ambas as condições são comuns na população e podem ser encontradas em um mesmo indivíduo. A presença de inflamação crônica pode desencadear neoplasias em determinados tecidos, como já demonstrado no epitélio intestinal. Entretanto, a relação de causalidade entre o processo inflamatório tireoideano crônico autoimune e o aparecimento de carcinomas de tireóide ainda não está claramente estabelecido. Alguns estudos mostram maior incidência de tumores naqueles indivíduos com doenças tireoideanas autoimunes, em especial, maior incidência de carcinoma papilífero ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}. Porém, é difícil dizer se essa maior incidência ocorre por relação de causalidade ou por mero acaso, uma vez que os pacientes com doenças tireoideanas autoimunes têm maior frequência de acompanhamento e realizam maior número de exames ultrassonográficos, se comparados a indivíduos sem comorbidades. Além disso, os estudos que foram realizados em pacientes pós tireoidectomia por suspeita de câncer de tireoide são os que demonstram mais forte correlação positiva com doença tireoideana autoimune (em especial, Tireoidite de Hashimoto), ao contrário do que se observa em estudos por análise citológica do nódulo ⁷.

Outros mostram relação da autoimunidade com agressividade tumoral. A Tireoidite de Hashimoto parece exercer papel de fator protetor para carcinomas mais agressivos ^{6, 8, 9}, enquanto que a Doença de Graves aparenta se associar a doença tumoral mais agressiva e de pior prognóstico ^{10, 11, 12, 13, 14}. Assim, mesmo se futuramente a relação de causalidade entre as doenças autoimunes tireoideanas e o carcinoma de tireóide seja afastada, mostrando que seria apenas o acaso de duas doenças muito prevalentes presentes em um mesmo indivíduo, é possível observar que há uma relação de efeito- sinérgico ou não- da autoimunidade sobre o processo neoplásico.

Tendo em vista o explicitado acima, é importante detalhar e caracterizar as doenças envolvidas neste estudo para melhor elucidação dos resultados encontrados e expostos mais à frente.

1. Autoimunidade tireoideana

Em relação às doenças autoimunes tireoideanas, podem-se encontrar a Tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves, que possuem características

próprias que as tornam os extremos de disfunção tireoideana da doença tireoideana autoimune (DTAI) e podem coexistir em uma mesma família.

O HLA de classe II tem sido associado a doenças autoimunes, uma vez que tais moléculas são fundamentais na apresentação de peptídeos para as linfócitos T. O HLA de classe II relacionado à Doença de Graves é o HLA-DR3 (DRB1*03-DQB1*02-DQA1*05). Na Tireoidite de Hashimoto, os estudos identificaram HLAs diferentes, o que provavelmente deve ter ocorrido pela diversidade étnica; alguns dos HLAs predisponentes ao desenvolvimento de Tireoidite de Hashimoto são DR3, DR4, DR5, DQ7, DQB1*03, DQw7, haplótipo DRB1*04-DQB1*0301, entre outros ^{15, 16}. A associação de componentes do haplótipo do DR4 também ocorre em outras doenças autoimunes, como o Diabetes Mellitus tipo 1 e a Artrite Reumatóide. O que poderia explicar tal *locus* como susceptível ao desenvolvimento dessas doenças é que, em especial o haplótipo DRB1*04, possibilita o encurtamento telomérico prematuro nos linfócitos T CD4 e nos granulócitos, principalmente nas duas primeiras décadas de vida. Assim, o envelhecimento das células T CD4 levaria a menor atividade das células T reguladoras, permitindo maior reatividade do sistema imunológico a epítomos próprios¹⁵.

O CTLA-4 é o segundo maior gene imunorregulatório relacionado à autoimunidade tireoideana. A expressão da proteína CTLA-4, presente na superfície das células T, é induzida pela ativação do receptor de células T. Uma vez ativada, a CTLA-4 suprime a ativação da célula T; assim, polimorfismos desse gene podem prejudicar a inibição do processo proliferativo das células T, aumentando a susceptibilidade à autorreatividade ¹⁶. Outro gene com efeito regulador sobre os linfócitos T é o PTPN22, porém com resultados conflitantes entre as diferentes populações estudadas. Em 2012, foi realizada uma meta-análise com estudos de diversos países, concluindo que o polimorfismo do PTPN22 C1858T estava associado à DTAI; os genótipos variantes TT/TC foram relacionados a maior risco de DTAI em caucasianos. Também se observou que pacientes com Doença de Graves apresentavam maior grau de polimorfismo desse gene, o que não foi visto na Tireoidite de Hashimoto ¹⁷.

A vitamina D também possui propriedades imunomoduladoras, uma vez que possui receptores presentes nas células imunológicas, em especial as células dendríticas. A estimulação do receptor de vitamina D aparentemente aumenta a tolerância imunológica ao próprio. Observou-se que as concentrações de anticorpo antiperoxidase tireoideana (AcTPO) se correlacionavam de forma inversa aos níveis

de vitamina D; ao se repor colecalciferol, houve redução ao redor de 20% das concentrações desses anticorpos, sugerindo melhor modulação imunológica ¹⁸.

As doenças autoimunes tireoideanas são mais prevalentes no sexo feminino, o que leva à hipótese do cromossomo X ter participação na autorreatividade imunológica. Normalmente, nas mulheres, ocorre inativação de um dos cromossomos X durante a embriogênese, o que confere o mesmo padrão de inativação de X para todas as células subsequentes, sendo geralmente inativado 50% do X de origem materna e 50% de origem paterna; acredita-se que isso ocorra para equilibrar a quantidade de genes presentes no sexo feminino e masculino, uma vez que os homens possuem apenas 1 cromossomo X. Entretanto, quando essa inativação ocorre de forma aleatória (isto é, gera um desvio da inativação e as células apresentam diferentes cromossomos X inativados), as células que não possuírem o mesmo cromossomo X inativado que as células imunológicas presentes no timo serão consideradas não-próprias, ocasionando autorreatividade. Além da hipótese cromossômica, consideram-se outros fatores, tais como as concentrações de estrógenos que, quando mais elevados (por exemplo, na gestação), tendem a desviar a resposta imunológica para Th2; por essa razão, muitas doenças autoimunes de padrão Th1 tendem a melhorar durante o período gestacional ¹⁹.

Os três antígenos mais relacionados à autoimunidade tireoideana são: a tireoglobulina, o receptor de TSH e a peroxidase tireoideana. Estudos em ratos demonstraram que a indução de autoimunidade para a tireoglobulina ocorre quando há reconhecimento de epítomos crípticos, que são epítomos produzidos em baixas quantidades e que, por isso, não induziram à auto-tolerância; assim, devido a outros fatores, passam a ser expressos em níveis maiores, induzindo reação imunológica ²⁰.

O receptor de TSH, que pertence à família dos receptores acoplados à proteína G, apresenta uma porção extracelular denominada subunidade A (na qual o anticorpo preferencialmente se liga) e uma porção transmembrana, chamada subunidade B. A resposta autoimune direcionada ao receptor de TSH pode ser desencadeada por um único anticorpo, que pode ser estimulatório (levando a produção do AMPc), inibitório (impedindo a ligação do TSH) ou neutro (incapaz de ativar a produção de AMPc ou de inibir a ligação de TSH, porém, *in vitro*, induz apoptose celular e aumenta a liberação de antígenos tireoideanos). Além disso, o anticorpo direcionado para o receptor de TSH não é capaz de induzir a clivagem do

receptor, estendendo sua meia-vida e prolongando a estimulação tireoideana por aumentar a ligação anticorpo-receptor ²¹.

O anticorpo estimulador da tireóide (*Thyroid Stimulating Immunoglobulin-TSI*), quando ligado ao receptor de TSH, causa hipertireoidismo por estimulação independente de TSH. A predominância desse tipo de anticorpo caracteriza a Doença de Graves e suas concentrações séricas estão relacionadas com a intensidade da doença. Já o anticorpo anti-receptor de TSH bloqueador do estímulo está presente em uma pequena parcela de pacientes com Tireoidite de Hashimoto e mixedema primário. Entretanto, quando ocorre uma mistura entre anticorpos estimuladores e bloqueadores, não é possível prever como estará a função tireoideana apenas pelos níveis de anticorpos e é muito provável que tal combinação esteja presente na maioria dos pacientes com doenças tireoideanas autoimunes²².

A peroxidase tireoideana é expressa na superfície da célula tireoideana, assim como no seu citoplasma e, provavelmente, é o antígeno de superfície relacionado à citotoxicidade mediada pelo complemento. Ainda há discussões a respeito de quais epítopos poderiam induzir autoimunidade pelas células T e quais deles levariam à doença clínica ou à presença de anticorpos anti-tireoperoxidase em eutireoidianos ²³.

Há algumas hipóteses para a autoimunidade tireoideana: 1)apresentação de grande quantidade de antígenos devido à destruição celular ou invasão viral, transpondo o mecanismo próprio de tolerância a baixos níveis desses antígenos; 2)epítopos bacterianos ou virais que se assemelham a antígenos próprios poderiam ocasionar reação cruzada; 3)herança de genes específicos de HLA, de receptor de linfócitos T ou de outras proteínas com habilidades específicas em processar ou apresentar antígenos; 4)*feedback* inadequado de linfócitos T e B devido a fatores ambientais; 5)autorreatividade de células T por erro na deleção clonal; 6)células epiteliais tireoideanas que poderiam expressar MHC de classe II, funcionando assim como células apresentadoras de antígenos e, portanto, apresentariam antígenos da própria superfície ao sistema imune e 7)fatores ambientais que alterariam a imunorregulação, tais como estresse, esteróides e o conteúdo de iodo na dieta ^{24, 25}. Entretanto, acredita-se que os fatores que levam à doença autoimune tireoideana não sejam apenas genéticos ou ambientais, mas sim uma combinação de ambos, com maior determinação pelo fator genético ^{26, 27}.

A falha na tolerância imunológica a antígenos próprios resulta na ativação de linfócitos B e T, sendo que tais células são recrutadas devido à ação de citocinas denominadas quimiocinas. Dependendo do painel de citocinas secretadas,

há recrutamento de linfócitos Th1 ou Th2, levando à resposta imune celular ou humoral, respectivamente. A IL-12 e o TNF- α induzem a resposta de predominância Th1, levando à apoptose da célula tireoideana e desenvolvendo-se o quadro de Tireoidite de Hashimoto²⁸. Por outro lado, quando ocorre resposta de predomínio Th2, induzida por IL-4, há favorecimento da imunidade humoral, com produção aumentada de autoanticorpos pelos linfócitos B, levando à Doença de Graves. Entretanto, a resposta autoimune apresenta um terceiro componente, denominado de resposta Th17, que leva ao desenvolvimento de inflamação e autoimunidade mais agressivas. A combinação de TGF- β e IL-6 aparentemente desencadeia a diferenciação dos linfócitos T em Th17, enquanto que a IL-23 mantém essa subpopulação de linfócitos. Foi observado que a razão das células sanguíneas periféricas Th17/Treguladoras é maior em pacientes com doenças tireoideanas autoimunes se comparada a controles. Além disso, há maior percentual de linfócitos Th17 em Tireoidite de Hashimoto e menor percentual de células T reguladoras em Doença de Graves²⁹.

2. Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite de Hashimoto é a doença autoimune tireoideana mais comum, sendo caracterizada histologicamente por presença de infiltrado linfocitário difuso e atrofia de folículos, que contêm pouco ou nenhum colóide. As células foliculares são menores, não demonstrando aspecto de hiperatividade funcional, como é visto na Doença de Graves. Pode ser encontrada fibrose em graus variados e as células tireoideanas têm coloração acidófila. O infiltrado linfocitário é difuso, associado a folículos e centros germinativos e há proporções semelhantes de linfócitos B e T, sendo que as células T têm expressão aumentada de IFN-gama, IL-2 e CD-25, relacionadas à resposta imunológica Th1. Além disso, há maior expressão nos tirócitos de receptores de morte celular CD95 e seus respectivos ligantes (CD95L) e de efetores positivos de apoptose, tais como as caspases 3 e 8 e os membros pró-apoptóticos da família Bcl-2 (Bax e Bak)³⁰. Na microscopia eletrônica, é possível ver depósitos densos de IgG ao longo da membrana basal das células foliculares. O ataque imunológico é agressivo e destrutivo, ao contrário do que se observa na Doença de Graves, que costuma ser estimulatório, com predominância de linfócitos Th2. Entretanto, apesar do potencial citotóxico do anticorpo antitireoperoxidase, o efeito destrutivo tem como principais agentes as células, nas quais se incluem o linfócito T CD8+, a célula *natural killer* e o linfócito T

regulador, demonstrando predominância da resposta imunológica Th1. Sabe-se que disfunções nas populações de linfócitos T reguladores podem desencadear resposta autoimune que, uma vez iniciada, recruta linfócitos citotóxicos.

A tireoidite de Hashimoto pode ocorrer de duas formas, com bócio e a atrófica. O bócio pode ser resultante de hiperplasia reacional ao metabolismo de iodação deficiente. Já a forma atrófica pode ser consequência de processo autoimune destrutivo intenso ao longo do tempo, ocasionando atrofia dos folículos. Outra explicação seria a presença de anticorpos bloqueadores do receptor de TSH, impedindo a ligação do TSH e, conseqüentemente, bloqueando a estimulação das células tireoideanas.

O alelo C do TNF- α -1031 T/C está relacionado ao desenvolvimento de Tireoidite de Hashimoto. Esse alelo aumenta os níveis de TNF- α que, por sua vez, estimula a produção de IFN- γ (produzido pelos linfócitos T auxiliares tipo 1, levando à citotoxicidade). Polimorfismos de genes de citocinas inflamatórias também estão relacionados à intensidade da Tireoidite de Hashimoto, tais como o IFN- γ , a IL-4 genótipo CC (promove diminuição dos níveis de IL-4, que é uma citocina que suprime a autoimunidade mediada por células) e o TGF- β . A forma mais grave de Tireoidite de Hashimoto se associa ao polimorfismo do FoxP3, que é um fator essencial para o desenvolvimento de células T reguladoras ¹⁶.

Apesar da herança genética ser o fator mais importante no desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto, há fatores ambientais que também participam desse processo, tais como alta ingestão de iodo, deficiência de selênio, tabagismo, infecção pelo vírus da Hepatite C, bisfenóis policlorados, solventes e alguns metais. Apesar de tais fatores estarem implicados com o desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto, a maioria ainda necessita de maiores esclarecimentos quanto seus papéis na patogênese da doença. Sabe-se que altas cargas de iodo aumentam a iodação da tireoglobulina, tornando-a mais antigênica, enquanto que a deficiência de selênio diminui a concentração das selenoproteínas e, portanto, ocasionando estresse oxidativo e inflamação ³¹.

Na apresentação clínica da Tireoidite de Hashimoto, pode ocorrer hipotireoidismo primário, que geralmente é a fase final do processo. Em 90% dos pacientes, há títulos séricos identificáveis de anticorpo antitireoglobulina e antitireoperoxidase. Tem incidência de 0,3-1,5 casos a cada 1000 indivíduos, sendo de 5-20 vezes mais prevalente em mulheres ⁷. A prevalência de hipotireoidismo no

Brasil, segundo dados coletados em populações específicas, varia de 6,1% a 11,1%, considerando sexo, idade e conteúdo de iodo na dieta ^{32, 33, 34, 35}. Em geral, ocorre entre 30-50 anos, mas pode ser diagnosticada em qualquer idade, inclusive em crianças.

Os sintomas do hipotireoidismo podem incluir fadiga, cansaço excessivo, queda de cabelos, unhas quebradiças, dor muscular, lentificação de raciocínio, distúrbios do humor (especialmente, transtornos depressivos) e constipação. O diagnóstico é realizado na presença de hipotireoidismo (sintomas e alteração laboratorial compatível- TSH elevado e T4 e/ou T3 totais ou livres diminuídos) associado à detecção de anticorpos (anticorpo antitireoglobulina e/ou antiperoxidase tireoideana) e alteração ultrassonográfica compatível (hipoecogenicidade e/ou heterogeneidade textural).

O tratamento se baseia na reposição de levotiroxina, visando ao desaparecimento dos sintomas de hipotireoidismo e diminuição de complicações cardiovasculares, em especial nos pacientes com risco aumentado para doenças cardíacas.

3. Doença de Graves

A Doença de Graves afeta aproximadamente 0,5% da população e é a principal causa de hipertireoidismo ³⁶. A herança de determinados alelos HLA, como DR3, DQ2 e DQA1*0501, e determinados polimorfismos do gene CTLA-4 podem predispor à doença. A autoimunidade mediada por linfócitos T e B é direcionada a antígenos tireoideanos, como tireoglobulina, peroxidase tireoideana, transportador de Na⁺/I⁺ e receptor de TSH, este último sendo o responsável pela manifestação de hipertireoidismo e encontrando-se detectável em mais de 90% dos casos. Além disso, há diminuição tanto do número quanto da função dos linfócitos T supressores³⁷.

Na histologia, o infiltrado linfocítico tem predominância de células T associada à hiperplasia de células foliculares. Há raros centros germinativos linfóides, com presença de linfócitos B, porém em menor número se comparado à Tireoidite de Hashimoto. Os folículos são pequenos, com pouco ou nenhum colóide. Já as células foliculares são volumosas, com citoplasma abundante, núcleos

grandes, com cromatina frouxa e nucléolo evidente, indicando intensa atividade de síntese proteica ³⁸.

Pode se manifestar clinicamente com tireotoxicose, bócio, exoftalmo e mixedema pré tibial. A tireotoxicose pode ocasionar intolerância ao calor, perda de peso, dispneia, aumento do número de evacuações diárias, palpitações, poliúria, irregularidade menstrual, fadiga, tremores, labilidade de humor, insônia, perda de cabelos com afinamento dos fios, onicólise, entre outros. Oito vezes mais frequente no sexo feminino, em caucasianos e asiáticos, quando comparados a negros, e com maior prevalência entre 20 e 40 anos de idade ³⁹.

O diagnóstico é realizado na presença de sintomas e alterações laboratoriais sugestivas de tireotoxicose com hipertireoidismo (TSH abaixo do limite inferior da normalidade e T4, T4 livre, T3 e T3 livre em níveis acima do limite superior da normalidade). A presença de anticorpo anti-receptor de TSH (TRAB) não é obrigatória para o diagnóstico, porém, como é muito frequente e específico na Doença de Graves (> 90% dos casos), sua presença assegura o diagnóstico. Além disso, em 95% dos pacientes detecta-se o anticorpo anti-peroxidase tireoideana e em até 50%, o anticorpo anti-tireoglobulina ³⁹.

O tratamento visa ao controle da tireotoxicose, a fim de diminuir seus efeitos deletérios, tais como perda de massa óssea e risco de arritmias cardíacas, especialmente fibrilação atrial. As modalidades terapêuticas podem ser escolhidas a depender da idade, quadro clínico (por exemplo, presença de oftalmopatia e atividade da doença ocular), intolerância a medicamentos anti-tireoideanos e se o paciente realizou tratamento anterior sem resultado eficaz. Pode-se optar por uso de antitireoideanos (vale lembrar dos potenciais efeitos colaterais como hepatotoxicidade, reações cutâneas, agranulocitose e malformações fetais), radioiodoterapia (maior risco de piora da tireotoxicose após tratamento devido a destruição dos folículos tireoideanos, piora da oftalmopatia por exposição antigênica e maior ataque autoimune e maior chance de evolução para hipotireoidismo) e tireoidectomia total (evolução para hipotireoidismo e risco de complicações cirúrgicas)⁴⁰.

4. Carcinoma diferenciado de tireóide

O câncer bem diferenciado de tireóide, que inclui os tipos papilífero e folicular, compreende a maioria dos casos de câncer de tireóide (90%). Dos carcinomas bem diferenciados, aproximadamente 80% são papilíferos. Nos Estados

Unidos, a incidência anual tem aumentado de 3,6 para 8,7 casos a cada 100 mil indivíduos de 1973 a 2002, sendo que o carcinoma papilífero é o mais frequente ⁴¹. No Brasil, as taxas de incidência em homens são 1,08 casos para cada 100 mil e, em mulheres, 5,7 casos para cada 100 mil indivíduos ⁴². O câncer de tireóide é raro em crianças e sua incidência aumenta com a idade. Também é mais frequente em mulheres, com risco 2-3 vezes maior quando comparado ao dos homens. A radiação externa, especialmente durante a infância e a adolescência, é um fator de risco para câncer de tireóide. Além disso, a deficiência de iodo apresenta evidências de aumento do risco de câncer de tireóide, em especial o folicular e o anaplásico ⁴³.

Há mais de 30 oncogenes relacionados ao surgimento do câncer de tireoide, sendo que a maioria está relacionada a fatores de crescimento, controle de divisão celular ou a receptores hormonais. Alterações cromossômicas, como deleções, translocações e mutações, podem levar a crescimento desordenado das células, ativando a divisão celular e impedindo a diferenciação. Vale lembrar que a ativação de um oncogene geralmente não é suficiente para desencadear tal crescimento caótico, sendo necessária a expressão de outro oncogene ou mutação gênica ou duplicação do gene ⁴⁴.

Assim, sabe-se que a mutação da via da MAPK é o ponto inicial para a tumorigênese tireoideana, sendo que as mutações nos genes RAS, BRAF e RET/PTC são os responsáveis pelas alterações nesta via em 80% dos casos de carcinomas papilíferos. O câncer de tireoide pode ser dividido em BRAF-*like* e RAS-*like* e mutações adicionais no promotor do TERT (que codifica a transcriptase reversa da telomerase), nos genes de reparo do DNA ou ganho de 1q (para o qual ainda não se identificaram genes responsáveis pelo aumento do número de cópias somáticas) estão associadas à progressão do carcinoma diferenciado para formas resistentes à radioiodoterapia. As mutações condutoras iniciais no BRAF e no RAS são as determinantes para progressão a carcinomas pouco diferenciados (CTPD) ou indiferenciados (CTI). Por exemplo, a perda de 22q (que é uma região com genes de supressão tumoral) é muito encontrada em CTPD e as mutações no gene EIF1AX (fator iniciador de tradução eucariótica 1AX) são encontradas tanto em CTPD quanto nos CTI nos tumores RAS-*like*; já nos CTI BRAF-*like*, as mutações no p53 são muito prevalentes ⁴⁵.

A mutação mais comum no câncer de tireóide derivado de células foliculares é a mutação do gene BRAF, que resulta na expressão da proteína mutante BRAF-V600E, causando ativação da serina/treonina quinase, levando à

sinalização de crescimento celular. É encontrada em aproximadamente 45% dos carcinomas papilíferos, associando-se à idade avançada, forma clássica do carcinoma papilífero ou variante de células altas, extensão extratireoideana e estádios TNM III e IV ⁴⁴.

As mutações no gene N-RAS são bastante prevalentes, estando atrás apenas das mutações do BRAF. A proteína codificada pelo RAS é ativada quando ligada ao trifosfato de guanosina (GTP) e desativada quando o GTP é hidrolisado a difosfato de guanosina (GDP). Nos tumores de tireóide, a proteína RAS fica continuamente ativada, pois o GTP não é desfosforilado. Assim, há ativação tanto da via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), importante para regulação e sobrevivência celular, e da fosfatidilinositol-3-quinase/serina-treonina quinase (PI3K/AKT), que regula metabolismo, crescimento e proliferação celular e síntese protéica, com predominância desta última⁴⁵.

As mutações ativadoras e hiperexpressão do gene H-RAS (uma das isoformas do RAS) estão presentes em adenomas foliculares e carcinomas de tireóide, mas não no bócio multinodular, sugerindo que tais alterações podem ser os passos iniciais no desenvolvimento da neoplasia. A proteína codificada pelo H-RAS é expressa na membrana celular, responde ao fator de crescimento, levando a ativação de proteínas intracelulares como a RAF e a PI3K e, quando ativadas de forma contínua, desencadeiam crescimento e divisão celular descontrolados ⁴⁶.

O surgimento do gene RET-PTC ocorre por translocações gênicas. Há 10 tipos, sendo os 3 mais comuns o RET-PTC1, RET-PTC2 e o RET-PTC3. Tal translocação desenvolve maior atividade tirosina-quinase do RET (levando a maior ativação das vias MAPK e PI3K-AKT) e pode estar presente em lesões tireoideanas benignas, mas é encontrado com maior frequência na forma clássica do carcinoma papilífero⁴⁶.

Já as mutações na PI3K, mais especificamente da PI3KCA, levam a alteração da atividade catalítica da PI3K. Essas mutações são mais comuns nos carcinomas foliculares, pouco diferenciados e anaplásicos de tireóide. Há outros genes cujas mutações estão associadas aos carcinomas de pior prognóstico (no caso, o pouco diferenciado e o anaplásico) como CTNNB1, TP53, IDH1, ALK e EGFR ⁴⁶.

As mutações promotoras do oncogene TERT (responsável por adicionar repetições de telômeros aos terminais cromossômicos, permitindo a replicação

celular), estão presentes em aproximadamente 12% dos carcinomas papilíferos e em 17% dos carcinomas foliculares, sendo bem mais frequentes nos carcinomas pouco diferenciados e nos indiferenciados. Sua importância nos carcinomas diferenciados advém da agressividade tumoral apresentada quando em associação com a mutação do BRAF V600E, com maior recorrência da doença e mortalidade ⁴⁷.

As amplificações gênicas e o ganho no número de cópias dos oncogenes (isto é, há mais de duas cópias-uma paternal e outra maternal- de uma região do gene ou o gene todo) são menos comuns nos carcinomas diferenciados, sugerindo que tais alterações possam se relacionar à agressividade e progressão da doença. Entretanto, a amplificação ou o ganho no número de cópias do gene IQGAP1 está relacionada à maior invasão tumoral e extensão extra-tireoideana nos carcinomas foliculares e nas variantes foliculares de carcinoma papilífero e, se associada à mutação do BRAF-V600E, apresenta maior risco de recorrência do carcinoma papilífero ^{48, 49}.

O gene de fusão PAX8-PPAR γ ocorre em 60% dos carcinomas foliculares e na variante folicular do carcinoma papilífero. Quando o rearranjo desse gene foi pesquisado durante avaliação citológica de nódulo tireoideano, sua positividade indicava que tais nódulos eram, na sua totalidade, carcinomas bem diferenciados (carcinoma folicular e variante folicular encapsulada de carcinoma papilífero) ⁴⁹.

Em resumo, as principais mutações iniciais condutoras estão relacionadas aos genes BRAF, RAS e RET/PTC, que são muito frequentes nos carcinomas diferenciados de tireoide. Entretanto, há mais de 30 genes de baixa frequência também relacionados à tumorigênese e, quando associados aos genes BRAF, RAS e RET/PTC, podem conferir maior agressividade tumoral.

4.1- Carcinoma papilífero

O carcinoma papilífero corresponde a 80% dos casos de carcinomas diferenciados da tireoide e ocorre em qualquer idade, mas predomina em indivíduos entre a terceira e a quarta década. Em geral, tem baixo grau de progressão e, cerca de 10 anos após o diagnóstico, a taxa de sobrevivência é de aproximadamente 80%. Sua propagação principal é através do sistema linfático, portanto, nesse tipo de tumor, a metástase cervical é mais frequente que em outros locais. Os fatores de pior prognóstico incluem sexo masculino, idade avançada ao diagnóstico, presença

de extensão extratireoideana ou invasão vascular e variantes de alta agressividade. Na histologia, as células tendem a se dispor em longos eixos conjuntivo-vasculares ramificados, formando papilas. As células costumam ser cubóides ou colunares baixas e apresentam citoplasma eosinofílico. Para o diagnóstico decisivo de carcinoma papilífero é necessário considerar as características nucleares dessas células, como núcleos claros (a cromatina é fina e dispersa, dando o aspecto de vidro fosco, com reforço na periferia do núcleo), pseudoinclusões intranucleares (que são invaginações da membrana nuclear) e fendas na membrana nuclear (são dobras da membrana nuclear, dando aspecto de grão de café). A presença de corpos psamomatosos, que são corpúsculos calcificados geralmente encontrados no eixo conjuntivo da papila, não é patognomônico do carcinoma papilífero, porém é bem raro nos outros tipos de tumores tireoideanos.

O carcinoma papilífero é dividido em forma clássica e variantes. As variantes consideradas de alta agressividade são a de células altas, a de células colunares, insular e de células claras. A forma clássica, quando associada à mutação do BRAF, apresenta maior risco de envolvimento linfonodal, mas não de pior desfecho em relação aos carcinomas forma clássica BRAF-V600E negativos⁵⁰.

A variante de células altas corresponde a cerca de 10% dos carcinomas papilíferos, ocorre em indivíduos mais velhos e costuma se apresentar como tumor volumoso, com extensão extratireoideana e invasão vascular. As células têm 2 vezes mais altura que largura. A mutação no BRAF é frequentemente encontrada nessa variante⁵¹.

A variante de células colunares, que se caracteriza por células alongadas com estratificação nuclear, também é considerada de pior prognóstico devido à maior ocorrência de metástases locorregionais e à distância e de mortes relacionadas ao tumor⁵².

A variante insular apresenta características que se assemelham a carcinomas pouco diferenciados. Assim como as demais variantes agressivas, tem maior risco de metástases e menor sobrevida (foi observado 32% de mortes durante 72 meses de seguimento)⁵².

Outras variantes com maior agressividade se comparadas à forma clássica e variante folicular do carcinoma papilífero são a esclerosante difusa, a sólida/trabecular e a oxífilica. A esclerosante difusa se caracteriza por envolvimento difuso de um ou ambos lobos tireoideanos, infiltração linfática e fibrose proeminente.

Apresenta rearranjos do RET-PTC, porém não do BRAF. Já a variante sólida/trabecular é mais frequente naqueles indivíduos que sofreram exposição à radiação nuclear ^{52, 53}.

A variante oncocítica, também denominada de oxifílica, é rara, parece estar fortemente associada à Tireoidite de Hashimoto e apresenta resultados conflitantes em relação ao comportamento tumoral quando comparado à forma clássica, mostrando-se ora semelhante ao do carcinoma papilífero variante folicular, ora de pior prognóstico ^{54, 55}.

A variante folicular apresenta as características nucleares presentes no carcinoma papilífero, maior parte tumoral sob arquitetura folicular e podem ou não ser encapsuladas. Possui maior acometimento multicêntrico, porém tem prognóstico semelhante ou até melhor que a forma clássica, uma vez que esta apresenta mais características de agressividade como invasão capsular e vascular ^{56, 57, 58, 59}. Em 2016, um subtipo específico de variante folicular encapsulada foi reclassificado, segundo critérios bem estabelecidos, para neoplasia folicular tireoideana não invasiva, considerada de malignidade incerta, uma vez que tais pacientes apresentaram sobrevida de 100% em 12 anos de seguimento, mesmo sem terem realizado radioiodoterapia ablativa ⁶⁰.

4.2. Carcinoma folicular

O carcinoma folicular é mais frequente acima dos 50 anos de idade e em áreas deficientes de iodo, além de ser três vezes mais comum em mulheres do que em homens. Geralmente se apresenta como um nódulo único, que pode ser encapsulado. Neste caso, a avaliação minuciosa quanto à presença de invasão capsular ou vascular é fundamental para a diferenciação com adenoma folicular. Tende a invadir localmente e as metástases costumam ser à distância, em especial para pulmão e osso ⁴⁴.

A aparência histológica varia desde folículos bem formados a padrão de crescimento predominantemente sólido. É dividido em duas categorias, dependendo do grau de invasão: minimamente invasor (até 4 focos de invasão vascular) ou francamente invasor. Essa divisão implica diretamente no prognóstico, uma vez que se torna mais reservado nos casos de carcinomas francamente invasores. A disseminação da neoplasia é predominantemente via hematogênica. Carcinomas foliculares apenas com invasão capsular ou minimamente invasores

apresentam taxas de recorrência entre 0-7%. Entretanto, nos francamente invasores, essas taxas sobem para 30-55% ⁴¹.

Mutações no gene RAS estão presentes no adenoma folicular e no carcinoma folicular, como dito anteriormente. Entretanto, apenas a mutação do K-RAS não é suficiente para desencadear transformação neoplásica das células tireoideanas; a associação com a deleção do *Pten* (que é um gene supressor tumoral) induz rapidamente ao aparecimento de carcinoma folicular agressivo ⁴⁸.

5. Associação entre doença autoimune tireoideana e carcinoma de tireóide

A associação das doenças foi sugerida devido ao conceito de inflamação crônica levar à condição neoplásica, fato bem estabelecido para outros tecidos. Sabe-se que 95% dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto apresentam os oncogenes RET/PTC1 ou RET/PTC3 ⁶¹ e que, em estudo em ratos transgênicos para tais rearranjos, houve associação de Tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero de tireóide, em especial com RET/PTC3 ⁶². Já em tecidos tireoideanos humanos, o RET/PTC1 foi mais encontrado em carcinomas papilíferos de tireóide associados a tireoidite autoimune ⁶³. Outro estudo demonstrou presença da via PI3K/Akt tanto em áreas com Tireoidite de Hashimoto quanto com câncer de tireóide se comparadas às regiões de tecido tireoideano normal, sugerindo possível ligação entre as patologias ⁶⁴. Corroborando esses achados, a Tireoidite de Hashimoto foi mais encontrada em associação com o carcinoma papilífero de tireóide do que com lesões benignas (40,5% versus 21%, respectivamente) ⁶. Chui et al ⁶⁵ estudaram o perfil imunistoquímico de tireoidite linfocítica crônica, abrangendo casos de carcinoma papilífero, displasia folicular epitelial, doença folicular nodular e tireóide normal. Realizou-se o perfil imunistoquímico de carcinoma papilífero (HBME-1, cytokeratin 19, galectin-3, and cyclin-D1), além de TTF-1 (fator de transcrição da tireóide 1), tireoglobulina e p63 (este último, é um anticorpo homólogo ao p53). Nos casos de displasia folicular epitelial, o painel era semelhante ao de carcinoma papilífero, o que sustentava a teoria de que, em tireoidite linfocítica crônica, lesões pré-neoplásicas precediam o carcinoma papilífero.

Em relação ao infiltrado inflamatório, ao se avaliar 527 casos de câncer de tireóide, incluindo papilífero, pouco diferenciado e indiferenciado, observou-se que os infiltrados peri e intratumoral estavam bem evidentes no carcinoma papilífero, enquanto que nos demais encontrava-se reduzido ou ausente. O infiltrado

imunológico era constituído principalmente por linfócitos e células dendríticas imaturas CD1a+. Assim, acredita-se que, devido a maior reação inflamatória no carcinoma papilífero, a infiltração linfocitária peritumoral esteja associada à doença menos extensa e maior tempo de sobrevida ⁶⁶. Tais fatores prognósticos também foram observados quando se comparavam os infiltrados quanto a sua extensão (peritumorais, difusos e ausente), sem diferença na função tireoideana prévia entre os grupos ⁶⁷.

Os estudos a respeito da correlação entre doença autoimune tireoideana, infiltrado peritumoral e carcinoma papilífero têm resultados conflitantes, sendo que alguns mostram associação enquanto outros não. Além disso, há dificuldade em se definir se o infiltrado inflamatório presente à histologia é devido à tireoidite autoimune ou reacional à presença do tumor. A tireoidite de Hashimoto clássica é caracterizada pela presença de células de Hürthle e atrofia acinar, associada a infiltrado linfocitário, seja em forma de ilhas, difuso ou até mesmo formando centros germinativos ⁶⁸. Ocorre predominância de linfócitos T CD8+ em relação a CD4+, levando a reação citotóxica contra o tireócito ⁶⁹.

Anil e colaboradores ⁷⁰ não encontraram relação entre Tireoidite de Hashimoto e aumento do risco de câncer. Neste estudo, os pacientes foram classificados como Tireoidite de Hashimoto na presença de pelo menos um dos anticorpos positivos e 72% dos indivíduos tinham hipotireoidismo clínico ou subclínico. Entretanto, no estudo de Papanicolaou e colaboradores ⁷¹, o risco de câncer diferenciado de tireoide era maior em pacientes com Tireoidite de Hashimoto que eram Eutireoidianos ou estavam sob regime de baixas doses de levotiroxina. Além disso, os níveis elevados de anticorpos anti-peroxidase tireoideana se mostraram como fator protetor, levantando a hipótese de que quanto maior a atividade imunológica, menor o risco de desenvolvimento tumoral. Outro estudo demonstrou que o risco de câncer de tireoide em pacientes com Tireoidite de Hashimoto estava relacionado à resposta imunológica específica, uma vez que apenas o anticorpo anti-tireoglobulina aumentava o risco de neoplasia maligna ⁷².

Dvorkin e colaboradores ⁸ mostraram melhor prognóstico de carcinoma diferenciado de tireoide em pacientes com Tireoidite de Hashimoto, seja o diagnóstico por meio de anticorpos antitireoideanos ou pelo infiltrado histológico.

Quando se fez a avaliação histológica da peça cirúrgica em pacientes com tireoidite de Hashimoto submetidos à tireoidectomia e comparados a outro

grupo sem doença tireoideana autoimune, verificou-se correlação positiva e estatisticamente significativa entre as duas doenças. Entretanto, a avaliação da presença de tireoidite de Hashimoto foi através da observação de infiltrado linfocitário, sem menção à apresentação clínica de hipotireoidismo ^{2,8}. Outro estudo mostrou prevalência de 26,8% de coexistência entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero em pacientes submetidos a tireoidectomia e com diagnóstico histológico de câncer; entretanto, a avaliação da doença autoimune tireoideana também foi feita apenas pela presença de infiltrado linfocitário na histologia e não houve diferenças significativas quanto às características tumorais entre os grupos com e sem tireoidite autoimune ³.

Calogero Cipolla e colaboradores ⁴ observaram correlação significativa entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero de tireóide, sendo que, dos 71 pacientes submetidos a tireoidectomia por carcinoma de tireóide, 19 (26,7%) apresentavam tireoidite de Hashimoto. A forma nodular da doença autoimune apresentou a maior prevalência de carcinoma (57,9% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero). Nesse estudo, 40,4% apresentavam a forma nodular enquanto 49,4% a forma difusa da Tireoidite de Hashimoto.

Observou-se também que, em pacientes com carcinoma papilífero e diagnóstico histológico de tireoidite crônica linfocítica, havia maior prevalência de mulheres e indivíduos mais jovens, menor tamanho tumoral e pouca extensão extranodal ^{5,9}, menor acometimento linfonodal, necessidade de menores doses de radioiodoterapia e menor chance de recorrência dentro de 1 ano ⁸, além de multicentricidade do tumor ⁶.

Pazaitou-Panayiotou e colaboradores ⁷³ avaliaram a mortalidade devido a carcinoma de tireóide em pacientes com hipertireoidismo (adenoma tóxico, Doença de Graves e bócio multinodular tóxico), chegando à conclusão de que o TSH supresso não protegia contra a incidência de câncer, apresentando taxa de mortalidade relacionada à doença semelhante a outros estudos. Entretanto, os dois casos reportados de morte- e que também possuíam características mais agressivas- apresentavam hipertireoidismo por adenoma tóxico.

Já a Doença de Graves aparenta se associar à maior incidência de variantes de carcinoma papilífero de maior agressividade ¹⁰, além de pior prognóstico ^{11,12,13}, porém tais achados ainda são controversos ⁷⁴. Aparentemente, o TSH supresso não protege contra a incidência de câncer ⁷³. Porém há

características da Doença de Graves que se correlacionam com a manutenção do processo neoplásico, tais como o anticorpo anti-receptor de TSH (TSAb) que possui efeito estimulador do crescimento celular em células de tumores de tireoide ⁷⁵, a IL-4 produzida pelos linfócitos na Doença de Graves diminui a apoptose das células tumorais ⁷⁶ e, aparentemente, há diminuição de PPAR- γ na Doença de Graves, o que implicaria em alterações da apoptose ⁷⁷.

6. Infiltrado linfocitário associado ao carcinoma diferenciado de tireóide

O sistema imunológico não possui apenas a capacidade de eliminar agentes externos estranhos ao que se considera como “próprio”, mas também pode proteger o organismo de células desdiferenciadas ou mutadas. Como partes integrantes desse sistema de vigilância e proteção, podem ser descritas as células T citotóxicas (T CD8), *Natural Killers* (NK) e as células T *Natural Killers* (células T NK), que são importantes supressores de crescimento tumoral devido a sua capacidade de destruição celular. Entretanto, os linfócitos T CD4 produtores de IL-10 e TGF- β , os linfócitos T reguladores e os linfócitos T duplamente negativos (CD4K e CD8K) permitem a sobrevivência das células neoplásicas através de escape do tumor ao sistema de vigilância imunológico⁷⁸.

Os linfócitos T CD4 virgens são capazes de se diferenciar em subpopulações que produzem diferentes tipos de citocinas, que podem levar aos diversos padrões de resposta imunológica (Th1, Th2, T reguladora ou Th17). Quando a subpopulação linfocitária apresenta receptor de IL-2 e *Forkhead box P3* (FoxP3C), ela é caracterizada como T reguladora, com atividade inibitória da resposta imunológica ao tumor, sendo, portanto, associada a maior agressividade do carcinoma. Já as células duplamente negativas (CD4 K e CD8 K) promovem a imunotolerância tumoral⁷⁸.

Sabe-se que pacientes com carcinoma papilífero têm alta frequência de linfócitos T reguladores quando comparados a pacientes com Tireoidite de Hashimoto⁷⁹. Além disso, as células T reguladoras duplamente negativas (CD4K e CD8K), responsáveis pela imunotolerância tumoral, são comumente identificadas em câncer de tireóide, com aumento de produção de IFN- γ e IL-17, esta última associada à resposta Th17, também relacionada a pior prognóstico⁸⁰.

O câncer diferenciado de tireoide em associação com infiltrado peritumoral aparentemente tem melhor prognóstico quando comparado a tumores com pouca ou nenhuma atividade linfocitária, porém, há dados mostrando que o desfecho é

dependente do tipo de subpopulação linfocitária associada; se a predominância for de células T reguladoras, há maior agressividade tumoral. Por outro lado, demonstrou-se que a razão entre a frequência de linfócitos T CD8 e T reguladores é inversamente proporcional ao tamanho tumoral, o que levanta a hipótese de que predominância de resposta Th1 em detrimento de T reguladora está associada a melhor prognóstico⁸¹.

HIPÓTESE: A presença de infiltrado linfocitário crônico pode ser encontrado com relativa frequência em pacientes submetidos à tireoidectomia por carcinoma diferenciado de tireoide. O tipo de predomínio de resposta imunológica e sua intensidade, isto é, com presença de doenças tireoidianas autoimunes clinicamente manifestas como o hiper ou hipotireoidismo, influenciariam no prognóstico do carcinoma?

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar sobrevida livre de doença e fatores prognósticos do carcinoma diferenciado de tireoide tanto na ausência quanto na presença de doença autoimune tireoideana.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

1. Comparar a sobrevida livre de doença do carcinoma diferenciado de tireoide quando associado a hipotireoidismo autoimune prévio, a Doença de Graves, a infiltrados inflamatórios relacionados ao tumor e na ausência de infiltrado inflamatório;
2. Comparar a sobrevida livre de doença do carcinoma papilífero de tireoide em relação ao carcinoma folicular de tireoide;
3. Avaliar as características dos pacientes relacionadas à sobrevida livre de doença;
4. Avaliar as características tumorais relacionadas à sobrevida livre de doença;
5. Avaliar as características do tratamento para a neoplasia de tireoide relacionadas à sobrevida livre de doença;

JUSTIFICATIVA

A observação de doenças que coexistem em um mesmo indivíduo com relativa frequência leva à hipótese de que estão associadas de alguma maneira e podem influenciar o prognóstico uma da outra. Entender se tal relação é causal, sinérgica ou antagônica, assim como avaliar as características evolutivas e definir os fatores prognósticos permite melhor individualização de tratamento, sendo benéfico principalmente para o paciente, uma vez que carcinomas com evolução mais indolente necessitariam de terapias menos agressivas. Além disso, o conhecimento das características associadas ao prognóstico, sejam elas positivas ou não em relação à sobrevida, abre a possibilidade de investigações de novas modalidades terapêuticas.

METODOLOGIA

1. Desenho do Estudo

O presente estudo se caracteriza por ser retrospectivo, sendo realizada revisão de prontuários médicos para coleta de dados clínicos, laboratoriais e anatomo-patológicos dos pacientes acompanhados no serviço especializado em Neoplasia Maligna de Tireóide do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) de 1987 a 2016. Os dados clínicos não encontrados nos prontuários, como uso de levotiroxina ou tionamidas previamente à tireoidectomia, antecedente familiar de doença tireoideana, por exemplo, foram conseguidos através de contato telefônico com os pacientes ou parentes. A seguir, tais informações foram planilhadas e separaram-se os pacientes nos grupos pré determinados: Hipotireoidismo autoimune (HA), Doença de Graves (DG), Eutireoidiano com Infiltrado Linfocitário Crônico (EILC), Eutireoidiano com Infiltrado Linfocitário Associado ao tumor (EILT) e Eutireoidiano sem Infiltrado Linfocitário(ESI). Tais planilhas foram submetidas à análise estatística, sendo escolhido como desfecho principal o fato de se estar livre da doença neoplásica, sendo comparadas as características clínicas, laboratoriais e anatomo-patológicas entre os 5 grupos de pacientes, além da identificação de fatores relacionados à sobrevida.

2. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes portadores de carcinoma diferenciado de tireóide, de ambos os sexos, que possuam dados completos a respeito de doença tireoideana autoimune clínica prévia (hipo ou hipertireoidismo com presença de autoanticorpos antitireoperoxidase e/ou antitireoglobulina séricos ou infiltrado linfocitário em anátomo-patológico sugestivo de doença autoimune), material histopatológico tireoidiano e dados clínicos e ambulatoriais de seguimento mínimo de 1 ano, como alterações ao exame físico, dosagens de tireoglobulina, anticorpo antitireoglobulina, ultrassom cervical, pesquisa de corpo inteiro com I¹³¹ (PCI) ou dosagem de tireoglobulina sob estímulo de TSH.

3. Critérios de exclusão

Quanto aos critérios de exclusão, consideraram-se inaptos os pacientes com dados incompletos, impossibilitando a verificação de doença tireoideana clínica

prévia à tireoidectomia, menores de 18 anos ao diagnóstico, pacientes submetidos a tireoidectomia subtotal, carcinoma papilífero variante folicular encapsulada com critérios para neoplasia folicular não invasiva da tireoide com características nucleares similares à neoplasia papilar (NIFTP) e pacientes sem avaliação com tireoglobulina pós estímulo de TSH ou PCI após 1 ano de ablação de restos, excetuando os pacientes cuja PCI pré ablação de restos encontrava-se negativa. Vale lembrar que, no serviço onde foram coletados os dados, é protocolada a realização de PCI pré ablação de restos tireoideanos.

Os blocos e lâminas da tireoidectomia dos pacientes que apresentavam laudo anátomo patológico como carcinoma papilífero variante folicular encapsulado foram solicitadas para nova avaliação, com finalidade de excluir as neoplasias foliculares tireoideanas não invasivas (NIFTP). Os critérios para considerar um tumor como NIFTP são: 1) encapsulado ou bem delimitado, 2) padrão de crescimento folicular com < 1% de papilas, sem corpos psamomatosos, < 30% de padrões sólido, trabecular ou insular, sem invasão vascular, 4) sem invasão capsular, 5) ausência de necrose tumoral, 6) ausência de alta atividade mitótica, 7) escore nuclear 2-3 pontos. O escore nuclear considera, para a pontuação, as seguintes características: 1) tamanho nuclear e formato (aumento nuclear, núcleo alongado e sobreposição nuclear ou perda da polaridade nuclear), 2) irregularidades da membrana nuclear (contorno irregular, dobras, sulcos, presença de inclusões citoplasmáticas) e 3) cromatina nuclear clara, geralmente com condensação na periferia da membrana (núcleo em vidro fosco) ⁶⁰.

4. Pacientes

A população foi dividida em 5 grupos, todos apresentando carcinoma diferenciado de tireóide, a fim de avaliar as características intrínsecas de cada um:

1) Doença de Graves: condição clinicamente manifesta pré tireoidectomia, com anticorpo anti-receptor de TSH (TRAB) positivo e infiltrado linfocitário sugestivo de Basedow Graves à histologia;

2) Hipotireoidismo autoimune: condição clinicamente manifesta pré tireoidectomia com hipotireoidismo, podendo ter anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase tireoideana positivos e/ou infiltrado linfocitário sugestivo de Tireoidite de Hashimoto à histologia;

3) Eutireoidianos com infiltrado linfocitário crônico: pacientes previamente Eutireoidianos à cirurgia, com achado de infiltrado linfocítico crônico sugestivo de Tireoidite de Hashimoto em peça cirúrgica;

4) Eutireoidianos com infiltrado linfocítico associado ao tumor: pacientes previamente Eutireoidianos à cirurgia, com achado de infiltrado linfocítico peritumoral ou esparso no parênquima tireoideano, não caracterizando infiltrado sugestivo de Tireoidite de Hashimoto;

5) Eutireoidianos sem infiltrado linfocitário: pacientes Eutireoidianos pré tireoidectomia e sem achado de infiltrado linfocítico em peça cirúrgica.

Entende-se por doença clinicamente manifesta o uso de levotiroxina pré tireoidectomia nos casos de Tireoidite de Hashimoto e terapias específicas (no diagnóstico do câncer ou previamente a ele) para hipertireoidismo nos casos de Doença de Graves.

Os seguintes dados clínicos da população do estudo foram avaliados e tabulados quanto à(ao):

A. Características relacionadas aos pacientes:

- sexo;
- cor;
- idade ao diagnóstico;
- presença de tabagismo;
- antecedente familiar para tireoidopatia: apenas considerado presente se houvesse familiar com hipo/hipertireoidismo;
- antecedente familiar para câncer de tireóide;

B. Características relacionadas ao tumor:

- tipo histológico e variante do carcinoma de tireóide;
 - *carcinoma papilífero:
 - forma clássica
 - variante folicular
 - variante de agressividade intermediária: sólida/trabecular, oxifílicas, esclerosante difusa e oncocítica
 - variante de agressividade alta: células altas, células claras (*hobnail cells*) e células colunares;
 - *carcinoma folicular:
 - minimamente invasor
 - francamente invasor;
- focalidade do tumor: unifocal ou multifocal;

-tamanho tumoral: divididos em 4 faixas, sendo a) ≤ 1 cm de diâmetro, b) >1 cm e < 2 cm de diâmetro, c) ≥ 2 cm e < 4 cm de diâmetro e d) ≥ 4 cm de diâmetro;

-presença de invasão vascular pelo tumor;

-presença de metástases cervicais, seja na peça cirúrgica quanto na pesquisa de corpo inteiro com I^{131} (PCI) pré ablação ou pós ablação de restos tireoideanos;

-presença de metástases à distância, seja por diagnóstico por imagens (PCI, spect-tomografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) ou por biópsia/retirada de metástase;

-estadiamento TNM pela 7ª edição da AJCC (American Joint Committee on Cancer), adaptado para o presente estudo. Consideraram-se os linfonodos positivos à PCI pré ablação para estadiamento e, para melhor análise estatística, não foi subdividido o estadiamento IV, visto que a sobrevida para os subgrupos IVa, IVb e IVc é semelhante. Portanto, os pacientes foram divididos em estadiamento I, estadiamento II, estadiamento III e estadiamento IV;

-escore de risco pela Associação Americana de Tireóide (ATA), conforme a diretriz da mesma associação publicada em 2015: 3 níveis nos quais os pacientes foram classificados de acordo com o risco de doença persistente: estadiamento baixo, estadiamento intermediário e estadiamento alto;

-descrição do infiltrado linfocitário à histologia: pacientes com infiltrado linfocítico e sem infiltrado linfocítico. Aqueles que possuíam infiltrado linfocítico foram classificados em: a) infiltrado linfocítico sugestivo de Tireoidite de Hashimoto, b) infiltrado linfocítico sugestivo de doença de Basedow-Graves, c) infiltrado linfocítico crônico e d) infiltrado linfocítico associado ao tumor;

C. Características relacionadas ao tratamento:

-dose de radioiodoterapia ablativa, isto é, recebida logo após a realização de tireoidectomia total, em mCi: os pacientes foram divididos em faixas, sendo a) zero: aqueles que não receberam dose ablativa de iodo radioativo, b) ≤ 100 mCi: pacientes que receberam dose de radioiodo iguais ou inferiores a 100 mCi e c) > 100 mCi: pacientes que receberam doses ablativas superiores a 100 mCi. A dose ablativa foi decidida conforme as características de agressividade tumoral e a presença de captação significativa na PCI pré ablação (este exame é realizado rotineiramente no Hospital de Clínicas da Unicamp);

-dose de radioiodoterapia adjuvante, isto é, dose necessária após radioiodoterapia ablativa devido à recidiva tumoral, em mCi: os pacientes foram divididos em faixas, sendo a) zero: aqueles que não necessitaram de dose adjuvante, b) 100-150 mCi: pacientes que receberam doses adjuvantes de iodo radioativo entre 100 a 150 mCi e c) > 150mCi: pacientes que foram submetidos a doses superiores a 150 mCi. A dose adjuvante foi decidida conforme as evidências de doença neoplásica presente (PCI com captação positiva durante seguimento e concentrações séricas de tireoglobulina estimulada > 1ng/mL) e sua extensão (100-150 mCi em doença restrita à região cervical; > 150 mCi se metástase à distância);

-total de radioiodoterapia recebida (dose ablativa somada à dose adjuvante) ao longo do seguimento, em mCi: os pacientes foram divididos em 3 faixas, sendo a) zero: aqueles que não receberam nenhuma dose de iodo radioativo, b) 100-150 mCi: pacientes que receberam dose total entre 100 e 150 mCi e c) > 150 mCi: pacientes cuja dose total foi superior à 150 mCi;

-realização de esvaziamento de linfonodos cervicais, seja durante a tireoidectomia ou posteriormente;

D. Características relacionadas ao seguimento:

-estado livre de doença: ausência de câncer de tireoide na última avaliação médica;

-sobrevida livre de doença: tempo de remissão de doença. Contabilizou-se o tempo em meses a partir do momento em que houvesse PCI negativa e/ou tireoglobulina estimulada < 1ng/mL, com manutenção de tireoglobulina supressa <0,2ng/mL até a ocasião da última consulta registrada no prontuário. Nos casos em que não foram realizadas ablação de restos tireoideanos devido a PCI negativa pré ablação, considerou-se a partir do momento em que os níveis de tireoglobulina supressa estivesse < 0,2ng/mL e os níveis de anticorpos anti-tireoglobulina estivessem indetectáveis, mantendo-se negativos até a última consulta registrada no prontuário;

-tempo de tireoglobulina indetectável durante supressão de TSH: contabilizou-se o tempo em meses a partir do momento em que os níveis de tireoglobulina estivessem indetectáveis, devendo permanecer assim até o último registro em prontuário;

-tempo de seguimento: contabilizado o tempo em meses a partir do momento em que o paciente iniciou seguimento no Ambulatório de Neoplasias Tireoideanas. Vale a ressalva de que o seguimento, neste ambulatório,

inicia-se a partir do diagnóstico de carcinoma de tireóide, não se incluindo o tempo de investigação prévia a tireoidectomia;

-persistência ou não de anticorpos anti-tireoglobulina após tireoidectomia e radioiodoablação de restos e, se presente, duração da positividade em meses;

-mediana de anticorpo anti-tireoglobulina: considerada a mediana nos últimos 12 meses e expresso em UI/mL. Quando as concentrações se encontravam indetectáveis, adotou-se o número zero para efeito de análise estatística;

-mediana de tireoglobulina: considerada a mediana nos últimos 12 meses e expressa em ng/mL. Quando as concentrações se encontravam indetectáveis, adotou-se o número zero para efeito de análise estatística;

-mediana de hormônio tireoestimulante (TSH): considerada a mediana nos últimos 12 meses e expresso em uUI/mL;

-relação da dose de levotiroxina/quilo de peso: considerou-se a dose utilizada nas últimas três consultas e a média do peso registrado no mesmo período, expressa em mcg/kg.

-óbito durante seguimento.

5. Análise estatística

Para análise estatística, utilizou-se o programa computacional “The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)”, versão 9.4, sendo realizada análise exploratória de dados, através de medidas resumo (frequência) dos dados categóricos e estatísticas descritivas dos dados quantitativos (22).

Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos, foi utilizado o teste Qui-quadrado e, quando necessário, o teste exato de Fisher (23).

Para comparação das variáveis numéricas entre os grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e o teste post-hoc de Dunn para identificação das diferenças.

A fim de identificar os fatores relacionados à sobrevida, foi utilizada a análise de regressão de COX (24).

O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

6. Desfecho primário

Estado livre de doença e a sobrevida livre de doença nos grupos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide.

7. Desfechos secundários

Características dos diferentes grupos com carcinoma diferenciado de tireóide e fatores prognósticos na presença ou não de doença tireoideana autoimune.

8. Aspectos éticos

Por ser estudo retrospectivo cuja metodologia baseia-se em revisão de prontuários, obtivemos a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, visto que não haveria prejuízo aos pacientes ou exposição dos mesmos, sendo aprovado pelo comitê de Ética (CEP) da instituição (Unicamp), CAAE : 32975114.8.0000.5404 (Anexo 1).

RESULTADOS

1. Frequência das variáveis

Os pacientes foram selecionados a partir da base de dados do Ambulatório Especializado em Câncer de Tireoide de um único serviço. Do total de 930 pacientes, incluiu-se 371, que se encaixavam nos critérios pré-definidos, sendo divididos nos 5 grupos citados anteriormente: 1) Doença de Graves: (n=26, sendo 7% do total de pacientes); 2) Hipotireoidismo autoimune: (n=35, sendo 9,5% do total de pacientes); 3) Eutireoidianos pré tireoidectomia com infiltrado linfocítico crônico (n=81, sendo 21,8% do total de pacientes); 4) Eutireoidianos pré tireoidectomia com infiltrado linfocítico associado ao tumor (n=22, 5,9%) Eutireoidianos pré tireoidectomia sem infiltrado linfocítico: (n=207, sendo 55,8% do total de pacientes).

Quanto ao sexo, 315 eram mulheres (84,91% dos pacientes) e 56 homens (15,09%). A maioria também era da cor branca (283 pacientes, correspondendo a 76,28%), não tabagistas (70,89%) e não relataram antecedentes familiares de doença autoimune tireoideana (77,9%) ou de câncer de tireoide (94,61%). A mediana de idade foi de 45 anos, sendo a idade mínima de 18 anos e a máxima de 82 anos.

Em relação ao tumor, 334 pacientes apresentaram carcinoma papilífero de tireoide (sendo 90,03% do total) e 37 pacientes tinham carcinoma folicular (9,97%). Dos carcinomas papilíferos, a forma clássica foi a mais evidente (143 casos, correspondendo a 38,54% do total de carcinomas bem diferenciados), seguidos pela variante folicular (98 casos, sendo 26,42% do total), variantes agressivas (54 casos, 14,56% do total) e variantes de agressividade intermediária (41 casos, 11,05% do total). Por ser menos frequente, o carcinoma folicular obteve as menores frequências entre minimamente invasor (20 pacientes, correspondendo a 5,39% dos casos de carcinomas bem diferenciados) e francamente invasor (15 pacientes, sendo 4,04% do total). Quanto à focalidade, 183 pacientes apresentaram apenas 1 foco (49,33%) enquanto 188 eram multifocais (50,67%).

Ainda sobre o tumor, a mediana do diâmetro tumoral foi de 1,8cm, com tamanho mínimo de 0,01cm e máximo de 12cm; 26,95% dos casos eram microcarcinomas, isto é, tumores com 1 cm ou menos (100 pacientes), 23,72% eram tumores entre 1 e 2cm (88 pacientes), 31,54% tumores com mais de 2 cm e menos

que 4 cm (117 pacientes) e, finalmente, 17,79% eram tumores com 4 cm ou mais (66 pacientes).

Quanto aos critérios de agressividade tumoral, a maioria não tinha invasão vascular (77,9%, correspondendo a 289 pacientes) nem extensão extratireoideana (78,71%, correspondendo a 292 pacientes). A presença de metástases cervicais foi de 31,27% (116 pacientes) e de metástases à distância de 8,63% (32 pacientes).

Como todos os pacientes incluídos foram submetidos à tireoidectomia total, os dados obtidos sobre o tratamento foram relacionados à realização de radioiodoterapia (tanto para ablação de restos quanto para tratamento de possíveis recidivas) e/ou necessidade de esvaziamento cervical (seja no ato cirúrgico da tireoidectomia ou posteriormente). Quanto à dose ablativa de radioiodo, 8,09% não a realizaram (30 pacientes), enquanto que 48,25% foram submetidos a doses iguais ou inferiores a 100 mCi (179 pacientes) e 43,67% receberam doses de radioiodoterapia superiores a 100 mCi (162 pacientes). Em relação à radioiodoterapia adjuvante durante o seguimento, 73,05% dos pacientes não necessitaram de nova dose de radioiodo (271 casos), 7,55% receberam doses entre 100 e 150 mCi (sendo 28 pacientes) e 19,41% foram submetidos a doses superiores a 150 mCi (72 pacientes). Quando se calcula a dose total recebida (isto é, dose ablativa somada à dose adjuvante), 6,47% (24 pacientes) não receberam nenhuma dose, 60,38% (224 pacientes) receberam dose total entre 100 e 150 mCi e 33,15% (123 pacientes) receberam dose total superior a 150 mCi. Já o esvaziamento cervical foi realizado em 26,95% dos casos, correspondendo a 100 pacientes.

Sobre os critérios de seguimento da doença e efetividade do tratamento, 271 pacientes (73,05%) estavam sem evidência de doença e 303 pacientes (81,67%) possuíam dosagens indetectáveis de tireoglobulina sérica durante supressão de TSH no último ano de seguimento. A variação da mediana das concentrações de tireoglobulina sérica com supressão de TSH no último ano mostrou-se com níveis indetectáveis pelo método e com máximo de 16.300 ng/mL. A mediana de tempo de tireoglobulina indetectável durante supressão de TSH foi de 36 meses (com mínimo de zero meses e máximo de 279 meses). A mediana do tempo total de seguimento foi de 61 meses (mínimo de 12 meses e máximo de 331 meses).

Quanto à sobrevivência, 318 pacientes estavam vivos no período (94,93%), 17 foram à óbito (5,07%) e, apesar das tentativas de contato, não foi possível saber se 36 pacientes estavam vivos no fechamento da pesquisa.

Em relação ao tratamento supressivo com levotiroxina, a dose da medicação no último ano de seguimento teve mediana de 1,83mcg/kg/dia (mínimo de zero e máximo de 5,76mcg/kg/dia; para justificar o valor mínimo igual a zero na avaliação desse parâmetro, 1 paciente não usava levotiroxina por ter metástases funcionantes). A mediana de TSH no último ano de seguimento foi de 4,03 uUI/mL, com mínimo de 0,01 e máximo de 58,99 uUI/mL.

2. Análise comparativa entre os grupos

Nesta análise, foram considerados os grupos Doença de Graves, Hipotireoidismo Autoimune, Eutireoidiano sem Infiltrado Linfocitário (ESI) e as subdivisões do Eutireoidiano com Infiltrado linfocitário: Eutireoidiano com Infiltrado Linfocitário Crônico (EILC) e Eutireoidiano com Infiltrado Linfocitário associado ao tumor (EILT).

Os grupos não apresentaram, em relação às características dos pacientes, diferenças quanto ao sexo, cor, idade ao diagnóstico e presença de antecedente familiar para câncer de tireoide. Entretanto, o grupo Doença de Graves se caracterizou por apresentar maior quantidade de fumantes e o grupo Hipotireoidismo Autoimune por apresentar maior presença de antecedente familiar para doença autoimune tireoideana. Os dados de cada grupo estão expostos na tabela 1.

Tabela 1. Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado de tireoide em relação às características dos pacientes.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
Homens [n(%)]	4 (15.38%)	2 (5.71%)	9 (11.11%)	2 (9.09%)	39 (18.84%)	56 (15.09%)	0.1783
Mulheres [n(%)]	22 (84.62%)	33 (94.29%)	72 (88.89%)	20 (90.91%)	168 (81.16%)	315 (84.91%)	
Branços [n(%)]	20 (76.92%)	25 (71.43%)	63 (77.78%)	17 (77.27%)	158 (76.33%)	283 (76.28%)	0.9659
Outros [n(%)]	6 (23.08%)	10 (28.57%)	18 (22.22%)	5 (22.73%)	49 (23.67%)	88 (23.72%)	
Idade ao diagnóstico [mediana(anos)]	39,5	49	45	46	46	45	0.1320
Tabagismo [n(%)]	14 (53.85%)	10 (28.57%)	15 (18.52%)	4 (18.18%)	65 (31.40%)	108 (29.11%)	0.0076

¹ DG: Doença de Graves; ² HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³ EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico; ⁴ EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico. Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher.

Quanto ao tumor, os grupos se mostraram semelhantes no tipo histológico do carcinoma diferenciado (papilífero ou folicular), nas variantes do carcinoma papilífero, na focalidade do tumor (uni ou multifocal), na presença de invasão vascular, de extensão extratireoideana e de metástases à distância. O grupo Doença de Graves apresentou maior número de tumores ≤ 1 cm de diâmetro enquanto o grupo Eutireoideano sem Infiltrado Linfocitário (ESI) teve o maior número de tumores ≥ 4 cm. O mesmo ocorreu quando se fez a análise do tamanho tumoral como variável numérica, sendo que o grupo Doença de Graves apresentou menor tamanho tumoral em comparação com o grupo ESI.

As metástases cervicais foram mais frequentes no grupo Eutireoideano sem Infiltrado Linfocitário, seguido pelos grupos Eutireoideano com Infiltrado Linfocitário associado ao Tumor, Eutireoideano com Infiltrado Linfocitário Crônico, Hipotireoidismo Autoimune e Doença de Graves. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de metástases à distância.

O estadiamento TNM não se mostrou diferente entre os grupos, porém, ao se avaliar o escore de risco pela ATA, há maior número de pacientes com escore baixo no grupo Doença de Graves e maior número de pacientes com escore alto no grupo Eutireoideo sem Infiltrado Linfocitário.

As características tumorais de cada grupo e análise comparativa estão relacionadas nas tabelas 2A, 2B e 2C.

Tabela 2A. Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado da tireoide em relação às características tumorais.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
CA papilífero [n(%)]	24 (92.31%)	34 (97.14%)	72 (88.89%)	21 (95.45%)	183 (88.41%)	334 (90.03%)	0.4674
CA folicular [n(%)]	2 (7.69%)	1 (2.86%)	9 (11.11%)	1 (4.55%)	24 (11.59%)	37 (9.97%)	
Variantes de PTC							
Clássica [n(%)]	11 (45.83%)	15 (44.12%)	31 (43.06%)	12 (57.14%)	73 (39.67%)	143 (42.56%)	0.3761
Folicular [n(%)]	9 (37.50%)	11 (32.35%)	22 (30.56%)	4 (19.05%)	52 (28.42%)	98 (29.17%)	
Agressivas [n(%)]	0	3 (8.82%)	10 (13.89%)	2 (9.52%)	39 (21.31%)	54 (16.07%)	
Agressividade intermediária [n(%)]	4 (16.67%)	5 (14.71%)	9 (12.5%)	3 (14.29%)	19 (10.38%)	41 (12.2%)	

¹DG: Doença de Graves; ²HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico; ⁴EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico. Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher.

Tabela 2B. Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado da tireoide em relação às características tumorais.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
Diâmetro tumoral							
≤1cm [n(%)]	14 (53.85%)	12 (34.29%)	22 (27.16%)	5 (22.73%)	47 (22.71%)	100 (26.95%)	0.0020
>1 e <2cm [n(%)]	9 (34.62%)	11 (31.43%)	22 (27.16%)	3 (13.64%)	43 (20.77%)	88 (23.72%)	
≥2 e < 4cm [n(%)]	2 (7.69%)	10 (28.57%)	27 (33.33%)	10 (45.45%)	68 (32.85%)	117 (31.54%)	
≥4cm [n(%)]	1 (3.85%)	2 (5.71%)	10 (12.35%)	4 (18.18%)	49 (23.67%)	66 (17.79%)	
Diâmetro tumoral (mediana em cm)	0.95	1.4	1.8	2	2.1	2.3	0.0002
Unifocal [n(%)]	9 (34.62%)	15 (42.86%)	38 (46.91%)	12 (54.55%)	109 (52.66%)	183 (49.33%)	0.3817
Multifocal [n(%)]	17 (65.38%)	20 (57.14%)	43 (53.09%)	10 (45.45%)	98 (47.34%)	188 (50.67%)	
Invasão vascular [n(%)]	3 (11.54%)	3 (8.57%)	21 (25.93%)	3 (13.64%)	52 (25.12%)	82 (22.1%)	0,0878
Extensão extratireoideana [n(%)]	4 (15.38%)	4 (11.43%)	11 (13.58%)	5 (22.73%)	55 (26.57%)	79 (21.29%)	0.0633
Metástases cervicais [n(%)]	3 (11.54%)	6 (17.14%)	21 (25.93%)	7 (31.82%)	79 (38.16%)	116 (31.27%)	0.0086
Metástases à distância [n(%)]	1 (3.85%)	2 (5.71%)	3 (3.7%)	1 (4.55%)	25 (12.08%)	32 (8.63%)	0.1250

¹DG: Doença de Graves; ²HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico;

⁴EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico.

Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher.

Tabela 2C. Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado da tireoide em relação às características tumorais.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
Escore ATA							
Baixo	20	21	48	14	86	189	0.0003
[n(%)]	(76.92%)	(60%)	(59.26%)	(63.64%)	(41.55%)	(50.94%)	
Intermediário	5	11	27	7	69	119	
[n(%)]	(19.23%)	(31.43%)	(33.33%)	(31.82%)	(33.33%)	(32.08%)	
Alto	1	3	6	1	52	63	
[n(%)]	(3.85%)	(8.57%)	(7.41%)	(4.55%)	(25.12%)	(16.98%)	
Estadio TNM							
I	23	25	54	12	124	238	0.2665
[n(%)]	(88.46%)	(71.43%)	(66.67%)	(54.55%)	(59.9%)	(64.15%)	
II	1	4	9	3	25	42	
[n(%)]	(3.85%)	(11.43%)	(11.11%)	(13.64%)	(12.08%)	(11.32%)	
III	2	5	12	5	30	54	
[n(%)]	(7.69%)	(14.29%)	(14.81%)	(22.73%)	(14.49%)	(14.56%)	
IV	0	1	6	2	28	37	
[n(%)]		(2.86%)	(7.41%)	(9.09%)	(13.53%)	(9.97%)	

¹DG: Doença de Graves; ²HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico;

⁴EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico.

Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher.

Nos parâmetros relacionados ao tratamento com iodo radioativo, o grupo Hipotireoidismo Autoimune recebeu menores doses se comparado ao grupo Eutireoideano sem infiltrado linfocitário. Na análise da dose ablativa como variável categórica (isto é, dividida nas faixas de doses anteriormente especificadas), o grupo HA foi o que teve maior prevalência de pacientes que não receberam dose ablativa, ao contrário do grupo ESI, cuja presença de doses ablativas superiores a 100mCi foram mais frequentes. Além disso, na radioiodoterapia adjuvante, o grupo ESI também apresentou maior prevalência de doses superiores a 150 mCi. A dose adjuvante, quando avaliada de forma numérica, não se mostrou diferente entre os grupos.

Já a dose total de radioiodoterapia (ablativa + adjuvante) mostrou se menor no grupo HA em comparação com o ESI. Quando avaliada em faixas de mCi,

a dose total superior a 150 mCi foi mais prevalente no grupo EILT, seguido pelos grupos EILC, ESI, HA e DG. Doses totais entre 100-150mCi foram percentualmente maiores no grupo DG, enquanto o grupo HA apresentou a maior prevalência de indivíduos que não receberam nenhuma dose de radioiodoterapia durante todo o seguimento. Os dados relacionados aos grupos quanto ao tratamento com radioiodoterapia estão dispostos na tabela 3.

A análise da dose de radioiodoterapia também foi realizada entre as variantes do carcinoma papilífero, com diferença significativa apenas na dose ablativa. A forma clássica apresentou maior porcentagem de indivíduos que não receberam dose ablativa [n=17 (58,62%)], enquanto o grupo de variantes de alta agressividade foi o que mais obteve doses ablativas superiores a 100 mCi [n=33 (22,76%)], p=0,0196.

Tabela 3. Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado de tireoide em relação às características do tratamento.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
RIT⁶ ablativa							<0.0001
Não realizada [n(%)]	5 (19.23%)	10 (28.57%)	5 (6.17%)	2 (9.09%)	8 (3.86%)	30 (8.1%)	
≤100 mCi [n(%)]	15 (57.69%)	12 (34.29%)	41 (50.62%)	12 (54.55%)	99 (47.83%)	179 (48.25%)	
>100 mCi [n(%)]	6 (23.08%)	13 (37.14%)	35 (43.21%)	8 (36.36%)	100 (48.31%)	162 (43.65%)	

¹ DG: Doença de Graves; ² HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³ EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico;

⁴ EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico;

⁶ RIT: radioiodoterapia. Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher.

Tabela 3 (continuação). Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado de tireoide em relação às características do tratamento.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
RIT adjuvante							0.0076
Não realizada [n(%)]	20 (76.92%)	26 (74.29%)	58 (71.6%)	15 (68.18%)	152 (73.43%)	271 (73.05%)	
100-150 mCi [n(%)]	3 (11.54%)	4 (11.43%)	13 (16.05%)	0	8 (3.86%)	28 (7.54%)	
>150 mCi [n(%)]	3 (11.54%)	5 (14.29%)	10 (12.35%)	7 (31.82%)	47 (22.71%)	72 (19.4%)	
RIT total							0.0001
Zero [n(%)]	2 (7.69%)	10 (28.57%)	4 (4.94%)	2 (9.09%)	6 (2.9%)	24 (6.47%)	
100-150 mCi [n(%)]	18 (69.23%)	16 (45.71%)	48 (59.26%)	12 (54.55%)	130 (62.8%)	224 (60.38%)	
>150 mCi [n(%)]	6 (23.08%)	9 (25.71%)	29 (35.8%)	8 (36.36%)	71 (34.3%)	123 (33.15%)	

¹ DG: Doença de Graves; ² HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³ EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico; ⁴ EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico; ⁶ RIT: radioiodoterapia. Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher.

Quanto ao seguimento, o grupo Doença de Graves se mostrou mais livre de doença que os demais, enquanto o grupo Eutireoideano sem Infiltrado Linfocitário apresentou maior positividade de tireoglobulina sérica durante supressão de TSH no último ano de seguimento. O tempo de tireoglobulina sérica indetectável durante supressão de TSH também foi maior no grupo DG em relação ao ESI pelo teste de Kruskal-Wallis. A percentagem de detecção de anticorpos anti-tireoglobulina não foi diferente entre todos os grupos.

A dose de levotiroxina/kg de peso e as concentrações de TSH no último ano de seguimento foram semelhantes entre os grupos.

A tabela com os valores absolutos e percentuais das variáveis estão a seguir, na tabela 4.

Tabela 4. Análise comparativa entre os grupos com carcinoma diferenciado de tireoide em relação às características do seguimento.

	DG ¹	HA ²	EILC ³	EILT ⁴	ESI ⁵	Total	p-value
AcTg positivo⁶ [n(%)]	2 (7.69%)	2 (5.71%)	3 (3.7%)	1 (4.55%)	5 (2.42%)	13 (3.5%)	0.6162
Tg positiva⁷ [n(%)]	0	1 (2.86%)	11 (13.58%)	2 (9.09%)	54 (26.09%)	68 (18.32%)	0.0002
Sobrevida livre de doença [n(%)]	25 (96.15%)	30 (85.71%)	63 (77.78%)	15 (68.15%)	138 (66.67%)	271 (73.05%)	0.004

¹ DG: Doença de Graves; ² HA: Hipotireoidismo Autoimune; ³ EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico; ⁴ EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁵ ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico; ⁶ Anticorpo antitireoglobulina positivo nos últimos 12 meses de seguimento; ⁷ Tg positiva: presença de tireoglobulina positiva durante supressão de TSH nos últimos 12 meses de seguimento. Variáveis numéricas avaliadas pelo teste de Kruskal-wallis. Variáveis categóricas avaliadas pelo teste qui-quadrado/teste exato de Fisher

3. Fatores associados ao tempo livre de doença

3.1. Análise univariada

As variáveis cor, sexo, presença de tabagismo e antecedente familiar positivo para câncer de tireoide não se mostraram estatisticamente significativas em relação ao tempo livre de doença.

A idade, considerada neste estudo como variável numérica, correlacionou-se com remissão do câncer, sendo que a cada 1 ano a mais de idade ao diagnóstico, o risco de se estar livre de doença era de 0,9%. Na avaliação da idade como variável categórica, a comparação de faixas de idade a cada 10 anos a partir dos 40 anos não se mostrou diferente entre as diversas categorias.

Tanto o grupo EILC quanto o grupo HA também se relacionaram com a sobrevida livre de doença, com risco de, aproximadamente, 0,5 e 1,4 vezes, respectivamente. De forma semelhante, a presença de antecedente familiar para doença tireoideana se correlacionou com o estado livre de câncer.

Quanto às variáveis relacionadas ao tumor, a focalidade não obteve diferença significativa quanto ao tempo livre de doença. Entretanto, o tamanho tumoral se correlacionou de forma inversamente positiva ao desfecho, tanto como variável numérica quanto na análise por categorias. A cada 1 cm a menos de diâmetro tumoral, o risco de se estar livre de doença era de 21,1%. Nas categorias de tamanho, todas as faixas menores que 4cm se mostraram mais relacionadas à remissão quando comparadas aos tumores com diâmetro igual ou superior a 4 cm.

O tipo histológico papilífero também se mostrou melhor correlacionado ao tempo livre de doença em comparação ao folicular. A ausência de invasão vascular e de extensão extratireoideana também se mostraram relacionadas à remissão do câncer. Quanto ao estadiamento, tanto o escore da ATA quanto o TNM mostraram que, respectivamente, estadios não alto risco e não IV obtiveram melhor resposta em relação ao desfecho primário.

Quanto ao tratamento pós tireoidectomia, a radioiodoterapia ablativa não se mostrou significativa quanto à remissão da doença, tanto na análise categórica (na qual se considerou ter realizado dose *versus* não ter recebido iodo radioativo) quanto na numérica. Entretanto, a dose de radioiodoterapia adjuvante e a dose total (ablativa somada à adjuvante) se correlacionaram com o tempo livre de doença, sendo que a ausência de dose ou doses iguais ou inferiores a 150mCi foram

superiores às doses maiores que 150mCi em relação ao desfecho. Na análise das variáveis sob forma numérica, a cada 1mCi a menos de dose adjuvante, aumenta 0,4% o risco de se estar livre de doença; para a dose total, o valor foi de 0,3%.

3.2. Análise univariada com controle de tamanho

A análise entre os grupos foi realizada com controle pelo tamanho tumoral a fim de minimizar sua presença como fator de interferência. Os grupos HA e EILC mostraram-se como parâmetros positivos em relação à remissão de doença. O risco de remissão é maior no grupo HA do que no grupo EILC, assim como foi visto na análise univariada sem controle de tamanho tumoral.

Tabela 5A. Análise univariada em relação ao tempo livre de doença.

	HR	95% CI	p
Grupos-sem controle de tamanho tumoral			
EILC¹ x ESI²	1.496	1.107-2.022	0.0002
EILT ³ x ESI	0.955	0.56-1.628	
DG ⁴ X ESI	1.334	0.87-1.531	
HA⁵ x ESI	2.398	1.603-3.586	
Grupos-controlados pelo tamanho tumoral			
EILC x ESI	1.368	1.01-1.854	0.0045
EILT x ESI	0.906	0.532-1.546	
DG x ESI	1.041	0.671-1.813	
HA x ESI	2.073	1.382-3.109	

¹ EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico; ² ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico; ³EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁴DG: Doença de Graves; ⁵HA: Hipotireoidismo Autoimune. Análise por regressão COX.

Tabela 5B. Análise univariada em relação ao tempo livre de doença.

	HR	95% CI	p
Idade ao diagnóstico	1.009	1-1.017	0.0425
Idade ao diagnóstico			
40-49 anos x < 40 anos	1.201	0.923-1.562	0.0893
50-59 anos x < 40 anos	1.432	0.965-1.926	
60-69 anos x < 40 anos	1.398	0.915-1.926	
≥70 anos x < 40 anos	1.451	0.883-2.384	
Tabagismo	1.124	0.865-1.462	0.3824
Branco	1.036	0.779-1.379	0.8062
Sexo feminino	1.041	0.733-1.478	0.8234

Análise por regressão COX.

Tabela 5C. Análise univariada em relação ao tempo livre de doença.

	HR	95% CI	p
CA papilífero x CA folicular	1.622	1.055-2.491	0.0271
Multifocalidade	1.005	0.792-1.275	0.969
Ausência de invasão vascular	1.679	1.224-2.303	0.0013
Ausência de extensão extratireoideana	1.789	1.282-2.497	0.0006
Escore ATA			
Baixo risco x Alto risco	2.554	1.698-3.84	<0.0001
Risco intermediário x Alto risco	1.776	1.146-2.752	
Estadiamento TNM			
I x IV	2.969	1.723-5.116	0.0008
II x IV	2.925	1.563-5.474	
III x IV	3.374	1.829-6.226	

Análise por regressão COX.

Tabela 5D. Análise univariada em relação ao tempo livre de doença.

	HR	95% CI	p
RIT¹ ablativa			
≤100 mCi x não realizada	1.061	0.691-1.631	0.7568
>100 mCi x não realizada	1.151	0.735-1.802	
RIT adjuvante			
Não realizada x >150 mCi	4.236	2.794-6.423	<0.0001
100-150 mCi x >150 mCi	3.119	1.727-5.632	
RIT total			
Zero x >150 mCi	2.317	1.395-3.849	< 0.0001
100-150 x >150 mCi	2.44	1.823-3.264	

¹RIT: radioiodoterapia. Análise por regressão COX.

3.3. Análise multivariada

A avaliação das variáveis como fatores de remissão mostrou que o grupo HA se associou positivamente ao desfecho primário. Realizou-se a análise controlada pelo tamanho tumoral, sem diferença nos valores de risco.

Da mesma maneira, a dose ablativa superior a 100 mCi se correlaciona com a sobrevida livre de doença quando comparada à ausência de dose. Quanto à dose adjuvante, a não realização do iodo radioativo ou doses de 100 a 150 mCi se associaram à remissão em comparação com doses superiores a 150 mCi.

Quando se compararam as variantes do carcinoma papilífero (folicular, agressividade intermediária, agressividade alta) e o carcinoma folicular com a forma clássica do carcinoma papilífero, observou-se que todas as variantes de papilífero se correlacionaram com a remissão. O carcinoma folicular não mostrou diferença estatística em relação à forma clássica do carcinoma papilífero.

Os estadios TNM não IV se mostraram correlacionados ao tempo de remissão. Os estadios da ATA não se apresentaram como fatores independentes na análise multivariada.

A idade, como variável numérica, manteve a relação positiva observada na análise univariada, porém com aumento de chance de remissão nesta avaliação, sendo que para cada ano de idade, aumenta 1,4% a chance de se estar livre de doença.

Tabela 6. Análise multivariada dos fatores relacionados ao tempo livre de doença.

	HR	95% CI	p
EILC ¹ x ESI ²	1.34	0.975-1.842	0.0204
EILT ³ x ESI	1.264	0.728-2.192	
DG ⁴ X ESI	1.103	0.696-1.746	
HA⁵ x ESI	2.120	1.397-3.216	
Tamanho tumoral	0.854	0.778-0.937	<0.0001
RIT ⁶ ablativa			
≤100 mCi x não realizada	1.394	0.89-2.182	0.0355
>100 mCi x não realizada	1.895	1.163-3.090	
RIT adjuvante			
Não realizada x > 150 mCi	3.593	2.313-5.584	< 0.0001
100-150mCi x > 150mCi	2.909	1.527-5.542	
Estadiamento TNM			
I x IV	2.671	1.371-5.203	0.0143
II x IV	2.202	1.117-4.34	
III x IV	2.865	1.505-5.456	
Idade	1.014	1.002-1.025	0.0173

¹EILC: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico crônico; ² ESI: Eutireoideanos sem infiltrado linfocítico; ³EILT: Eutireoideanos com infiltrado linfocítico associado ao tumor; ⁴DG: Doença de Graves; ⁵HA: Hipotireoidismo Autoimune; ⁶ RIT: radioiodoterapia. Análise por regressão COX, critério de seleção: *stepwise*.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a tireoidite crônica linfocitária associada ao carcinoma papilífero de tireoide, seja nas fases iniciais ainda sem disfunção tireoideana ou com hipotireoidismo primário instalado, mostrou-se como fator indicativo de melhor prognóstico, uma vez que se relacionou a maior chance de sobrevida livre de doença, em contraposição aos pacientes sem evidência de tireoidite autoimune. Este achado corrobora estudos anteriores, nos quais foi demonstrado padrões de menor agressividade do câncer de tireoide quando associado à tireoidite de Hashimoto^{4, 5, 6, 8, 9, 82}. No estudo de Lun e colaboradores⁵, pacientes submetidos a tireoidectomia (excluindo-se causas tireotóxicas) foram analisados e observou-se que a Tireoidite de Hashimoto estava mais fortemente associada ao carcinoma papilífero do que a doenças nodulares benignas tireoideanas, porém, nos casos de CPT com TH, o diâmetro tumoral mostrou-se significativamente menor. Dvorkin e colaboradores⁸ também encontraram menor tamanho do CPT quando associado à TH, mesmo ao parear os pacientes quanto à idade, sexo e estadiamento; adicionalmente, observou-se menor número de metástases linfonodais, menor necessidade de radioiodoterapia adjuvante e maior sobrevida livre de doença. Jeong e colaboradores⁹ corroboraram o achado em relação à sobrevida visto no estudo de Dvorkin, além de menor extensão extratireoideana tumoral na presença de tireoidite linfocítica crônica.

Desta maneira, tais evidências levantam a hipótese de haver melhor prognóstico do carcinoma papilífero na presença de maior atividade imunológica Th1, característica da Tireoidite de Hashimoto, uma vez que no grupo de pacientes com Doença de Graves não se verificou semelhante associação.

Entretanto, a interação das citocinas inflamatórias parece ser diferente quando a Tireoidite de Hashimoto está associada ao câncer de tireoide, mais especificamente o carcinoma papilífero. Zivancevic-Simonovic e colaboradores⁸³ estudaram o perfil das citocinas em cultura de sangue periférico de pacientes com carcinoma papilífero associado à TH e observaram diferentes perfis de resposta imunológica. Nos casos de CPT isolado, havia resposta mista Th1/Th2, assim como nos controles sem CPT (a diferença residia nos níveis de IL-13, IL-5 e IL-9, maiores no CPT). Já nos casos de CPT associado à TH, a resposta tinha predomínio Th2, ao contrário do observado nos casos de TH sem CPT, cuja resposta predominante

era Th1. Entretanto, nos casos de CPT com TH, apesar da resposta Th2 preponderante, havia maiores níveis de IFN- γ , que é uma citocina produzida principalmente por linfócitos Th1 CD4+ e associada a efeitos citostáticos e citotóxicos. Níveis elevados dessa citocina também foram encontrados nos casos com TH sem PTC, levantando a hipótese de que a presença da TH seria a responsável pela produção de IFN- γ e seus possíveis efeitos positivos na diminuição da agressividade tumoral, uma vez que essa citocina tem a capacidade de aumentar a expressão de MHC de classe I nas células neoplásicas, expondo-as ao reconhecimento pelo sistema imunológico.

O painel das citocinas testado no estudo referido foi constituído por IL-13, IL-4, IL-5, IL-9, IFN- γ , IL-6, IL-17A e IL-10. Nos casos de carcinoma papilífero, foram identificados níveis aumentados de IL-13, IL-5 e IL-9. A IL-13, assim como a IL-4, tem funções distintas na imunidade Th2, podendo atuar controlando a proliferação tumoral (através de ativação de macrófagos) ou induzindo o aumento de estresse oxidativo por ativação da MAPK p38 e, conseqüentemente, dano ao DNA (observado quando havia exposição à radiação ionizante). Já nos casos de CPT em associação com TH, além do aumento das citocinas presentes nos casos isolados de CPT, havia elevação de IFN- γ e IL-6, características dos casos de TH. O IFN- γ , como mencionado anteriormente, aumenta a exposição tumoral ao sistema de vigilância imunológico, enquanto a IL-6 pode se relacionar à capacidade da célula tumoral em se renovar⁸⁴. Porém, cabe lembrar que tais achados foram *in vitro* e podem não refletir a interação das citocinas no microambiente tireoideano.

Assim, é provável que a Tireoidite de Hashimoto predisponha à maior incidência de carcinoma diferenciado de tireóide, em especial o papilífero, sendo as principais hipóteses a intersecção de oncogenes (rearranjos do RET/PTC) nas duas patologias, a ativação de vias da Pi3K/Akt, comuns no CPT e na TH, ou até mesmo a indução do gene BRAF através da via de sinalização do TSH. Entretanto, há características próprias do infiltrado linfocítico da TH, como a produção de citocinas específicas, com resposta imunológica mista (Th1/Th2) e ação de IFN- γ , que possibilitam maior controle tumoral. Neste estudo, tanto o grupo HA quanto o grupo ECIL se associaram à sobrevida livre de doença, com chance maior no primeiro, o que poderia refletir maior atividade imunológica, uma vez que a disfunção tireoideana já se encontrava instalada. Porém, tal vantagem pode ser devido ao menor tamanho tumoral do grupo HA, que pode explicar o fato de apenas este grupo ter diferença estatisticamente significativa na análise multivariada, uma vez que os

outros fatores envolvidos e que possuem efeito no desfecho se correlacionam para formar o risco de cada variável.

Em contraste a algumas referências da literatura, o grupo de pacientes com Doença de Graves não apresentou pior prognóstico do carcinoma de tireoide^{10,11,12,13}, entretanto esse não é um consenso na literatura, como referido por outros autores⁷³. Neste estudo, não observamos diferenças em relação à frequência das variantes de carcinoma papilífero entre os grupos de pacientes, incluindo o com diagnóstico de Doença de Graves. Provavelmente, o menor tamanho tumoral verificado nos pacientes com Doença de Graves, sendo ao redor de 50% microcarcinomas, e prevalência semelhante de tumores de alta agressividade nos outros grupos poderiam justificar a Doença de Graves não evidente como fator de pior desfecho. Outro fato a ser ressaltado quanto ao achado de menor diâmetro do câncer diferenciado de tireóide nos pacientes com DG seria a realização de seguimento clínico mais rigoroso, com a realização de exames de imagem ultrassonográfica cervical por motivos que não a presença de lesão cervical palpável. Boutziou e cols¹⁰ observaram que a variante de células altas do carcinoma papilífero era mais frequente nos pacientes com Doença de Graves, além de maior número de metástases linfonodais para os tumores entre 0,5 e 1cm de diâmetro. Especula-se que o TRAB esteja relacionado à agressividade, uma vez que pacientes hipertireoideos por nódulos autônomos funcionantes e, portanto, com níveis de TSH suprimidos, apresentaram menos invasão local e metástases linfonodais e à distância se comparados aos pacientes com DG¹¹; todavia, lesões nodulares hiperfuncionantes tendem a possuir comportamento benigno. Outra hipótese se baseia em que as interleucinas 4 (IL-4) e 10 (IL-10), que são citocinas tipicamente classificadas como de resposta Th2, produzidas pelas células tumorais e também presentes na Doença de Graves, promoveriam o aumento de cFLIP (além de outros fatores anti-apoptóticos como bcl-2, bcl-xL e PED/PEA-15)⁸⁴, que é uma proteína inibidora da ação do CD95 ligante (Fas ligante), utilizado pelos linfócitos *natural killers* e citotóxicos para promover morte celular⁸⁵. Deste modo, a inibição do CD95 ligante induziria à redução da apoptose das células tumorais. Adicionalmente, demonstrou-se que níveis aumentados de IL-4 se correlacionaram com níveis menores da proteína p27 (que é responsável por restringir a proliferação celular), com maior extensão tumoral extratireoideana e metástases linfonodais^{76, 86}.

Karger e colaboradores⁷⁷ observaram menor expressão de RNAm de PPAR- γ (receptor ativado por proliferador de peroxissomo- γ), tanto na Doença de Graves quanto no carcinoma papilífero de tireóide. Em seguida, o rearranjo do PAX-8/PPAR- γ também foi avaliado, mas se mostrou negativo em ambos os grupos. O PPAR- γ possui papel fundamental na regulação da diferenciação e proliferação celulares e, portanto, sua inibição pode desencadear formação de lesões neoplásicas. Tal alteração pode ser uma possível conexão entre as duas condições.

Por outro lado, Yano e colaboradores⁷⁴ avaliaram o desfecho de pacientes com carcinoma papilífero com e sem Doença de Graves, pareados pelo tamanho tumoral, e não observaram pior prognóstico na presença de DG, assim como no presente estudo. Sabe-se que a IL-4 e a IL-13 são citocinas que participam da resposta imunológica Th2 tanto como fator positivo para a manutenção tumoral quanto como responsáveis por combate à neoplasia através da ativação de macrófagos. Assim, a avaliação do painel de citocinas e suas interações no microambiente tumoral e sistêmico poderiam esclarecer as divergências quanto ao prognóstico do câncer de tireóide quando associado à Doença de Graves.

Quanto ao grupo Eutireoideano com infiltrado associado ao tumor (EILT), a ausência de diferenças em relação à sobrevida livre de doença pode ser justificada pelo fato de que há diferentes padrões de predominância das subpopulações linfocitárias associadas ao tumor, algumas propiciando atividade imunológica contra a neoplasia, outros agindo de forma positiva na imunotolerância tumoral. Ao se estudar as populações linfocitárias associadas ao carcinoma papilífero, em comparação com Tireoidite de Hashimoto e a controles normais (estes dois últimos sem neoplasias), observou-se que o infiltrado linfocitário associado ao tumor apresentava maior número de linfócitos T reguladores (CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺) e de células T duplamente negativas (CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻), sendo esta última a subpopulação dominante na associação com CPT⁷⁹. A produção de IFN- γ , já mencionada anteriormente devido aos seus efeitos positivos na imunovigilância tumoral, é feita majoritariamente pelos linfócitos T duplamente negativos, porém em níveis menores do que o observado na Tireoidite de Hashimoto. Assim como o IFN- γ , a IL-17, produzida por linfócitos T CD4⁺, tem maiores níveis no CPT do que na TH. Essa citocina possui efeitos pró-

tumorigênicos, como a capacidade de estimular a angiogênese e de recrutar células supressoras⁸⁴, sendo que sua expressão aumentada se correlaciona com maior recorrência e mortalidade⁸⁰. Quando a subpopulação linfocitária associada ao tumor é constituída predominantemente por linfócitos T, há maior risco de metástases linfonodais; por outro lado, a razão linfócitos T CD8+/linfócitos T reguladores se correlaciona inversamente com o tamanho tumoral⁸¹. Portanto, para o presente estudo, seria necessária a avaliação compartimentalizada do grupo EILT, conforme suas características imunoistoquímicas, para a melhor correlação com o prognóstico, o que não foi possível devido ao desenho estabelecido para este trabalho. É provável que padrões genéticos, fatores ambientais e até mesmo o tipo de câncer de tireóide e suas variantes possam influenciar na formação do microambiente tumoral, levando à predominância de determinadas subpopulações, com repercussão posterior no prognóstico.

A ausência de infiltrado linfocitário no grupo ESI pode ser uma das justificativas para as características de maior agressividade presentes neste grupo, tais como maior frequência de tumores maiores do que 4cm e de metástases cervicais. O tumor é capaz de produzir citocinas que permitem sua manutenção no ambiente tireoideano, que poderiam criar uma permissividade do tumor ao sistema imunológico, não apenas na tireóide, mas também em outros tecidos, possibilitando sua expansão para os linfonodos, uma vez que já foi demonstrada maior frequência de subpopulações T reguladoras em metástases cervicais de carcinomas papilíferos recorrentes⁸⁷.

Todavia, mesmo que a presença de infiltrado linfocitário crônico tenha apresentado grande valor no desfecho, o tamanho tumoral ainda se mostrou como parâmetro prognóstico importante, assim como demonstrado em estudos anteriores^{88, 89, 90}. Minimizando o efeito desta variável como possível fator de interferência no desfecho por meio de ajuste pelo tamanho do nódulo, cabe ressaltar que os pacientes com doenças clinicamente manifestas poderiam se encontrar sob cuidados médicos mais frequentes do que aqueles que eram assintomáticos. Assim, esses indivíduos provavelmente teriam os tumores diagnosticados de forma mais precoce, o que implicaria no prognóstico. Outra hipótese para o menor diâmetro encontrado seria o efeito da resposta imunológica citotóxica no tamanho tumoral, conforme demonstrado por French e colaboradores⁸¹, que observaram correlação inversa entre o diâmetro do

carcinoma papilífero e a razão de linfócitos T CD8/ T reguladores, como já dito anteriormente. Além disso, a presença de Hipotireoidismo Autoimune e de infiltrado linfocitário crônico nos eutireoideanos se mostraram como fator independente para a maior sobrevida livre de doença. Entretanto, o risco não se alterou com o ajuste de tamanho tumoral, demonstrando forte influência do diâmetro do tumor no desfecho clínico.

Quanto ao tratamento com iodo radioativo, é interessante observar que doses ablativas superiores a 100mCi se associaram à maior sobrevida livre de doença, levantando a hipótese de que o tratamento ablativo com doses mais elevadas interfere no prognóstico. O presente estudo obteve achado semelhante ao de estudos anteriores em que a administração da terapia ablativa com doses mais elevadas proporcionaria menor risco de recorrência da neoplasia ^{91, 92, 93, 94}. Entretanto, doses inferiores a 150 mCi de radioiodoterapia adjuvante e a não realização de dose adjuvante se associaram a melhor prognóstico. Provavelmente, esses dados apenas reflitam um resultado esperado: indivíduos livres de doença não necessitam de tratamento adicional com iodo radioativo, portanto, tais achados relacionados à radioiodoterapia adjuvante não podem ser caracterizados como fatores de risco em si.

Em relação ao estadiamento, tanto o escore de risco proposto pela ATA quanto o estadiamento TNM se mostraram fatores de risco independentes para a sobrevida livre de doença. Entretanto, apenas o estadiamento TNM se correlacionou com a sobrevida livre de doença, mostrando que pacientes com tumores de estadios não IV tiveram maior chance de remissão se comparados aos de estadio IV. Hassan e colaboradores⁹² mostraram que tanto o sistema de estratificação de risco da ATA quanto o estadiamento TNM foram preditores de sobrevida livre de doença, porém, o escore da ATA foi melhor para prever recorrência de doença do que o estadiamento TNM. Tal achado do nosso estudo reforça a importância de manter ambos os escores para determinar risco de progressão de doença. Porém, cabe lembrar que tais escores são preditores iniciais de risco e que é de fundamental importância a estratificação de risco dinâmica, baseada na resposta terapêutica e avaliada após 12 meses e durante o seguimento do paciente ⁴¹.

A idade, do mesmo modo, manteve-se como fator de risco independente para se estar livre de doença, mostrando incremento de chance de remissão de 1,4% a cada ano a mais de idade ao diagnóstico. Apesar do risco pequeno, o dado

encontrado é diferente do visto na literatura médica, na qual há estudos sugerindo risco aumentado com a idade como variável contínua ou como faixas de incremento de risco a cada 5 anos a partir dos 65 anos^{95, 96}, e até mesmo análise retrospectiva não demonstrando relação da idade com risco de recorrência de doença⁹⁷. No presente estudo, também não foi encontrada diferença em relação à sobrevida livre de doença quando se categorizou a idade por faixas de incremento de 10 anos a partir dos 40 anos. Uma possível explicação para o achado de idade aumentada ao diagnóstico se correlacionar com a sobrevida livre de doença é a de que, neste estudo, os indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos apresentaram alto risco pelo escore da ATA em 15% dos casos, contra 21% nos indivíduos com menos de 45 anos.

Quanto aos fatores de risco independentes para a sobrevida livre de doença, o presente estudo corroborou os achados da literatura, demonstrando melhor desfecho para carcinoma papilífero quando comparado ao carcinoma folicular, ausência de invasão vascular e de extensão extratireoideana, risco baixo pela estratificação da ATA e estadiamentos não IV pelo TNM. Desse modo, podemos confirmar a consistência de nossa casuística, ressaltando o valor dos achados relativos a doença autoimune tireoidiana, prognóstico e evolução do carcinoma diferenciado de tireoide.

Este estudo apresentou algumas limitações que poderiam interferir nos resultados, tais como o desenho retrospectivo, informações insuficientes sobre morte, pois não foi possível o contato com 36 pacientes, e revisão da análise histopatológica realizada por patologista experiente apenas nos materiais com laudos de carcinoma papilífero variante folicular encapsulada, excluindo NIFTP. No entanto, todos os laudos anatomopatológicos foram emitidos por patologistas experientes em tireoide. Outro parâmetro que poderia ter sido revisto é a classificação da extensão extratireoideana (mínima ou macroscópica) e seu impacto no prognóstico. Apesar de os grupos de pacientes com HA e EILC apresentarem menor frequência de extensão extratireoideana em relação aos outros grupos, é possível que a extensão extratireoideana mínima seja mais prevalente, baseando-se na literatura que demonstra menor correlação desse parâmetro com Tireoidite de Hashimoto^{98, 99}. Entretanto, deve-se ressaltar a importância do presente estudo ao avaliar as diferentes fases da tireoidite crônica linfocítica autoimune, desde o eutireoidismo associado a infiltração linfocitária tireoidiana até o hipotireoidismo instalado, e suas implicações no prognóstico e evolução do câncer de tireóide.

Enfim, estudos complementares de avaliação imunoistoquímica das subpopulações linfocitárias dos grupos HA, DG e EILC são necessários e poderão trazer esclarecimentos quanto às diferenças clínico-prognósticas encontradas. Além disso, a descoberta de novas citocinas e suas interações e expressões por determinadas subpopulações linfocitárias abre a possibilidade futura de intervenção terapêutica imunológica para controle e tratamento tumorais. Uma hipótese é que tais subpopulações possam ser diferentes em doenças clinicamente manifestas, na associação com o câncer de tireóide, favorecendo as características de menor agressividade tumoral e de melhor prognóstico, em especial, nas subpopulações com resposta imunológica Th1. Além disso, compreender o tipo de resposta Th2 associada à resposta Th1, como no caso da tireoidite linfocítica crônica associada ao câncer de tireoide, é de fundamental importância para estabelecer as vias que estão envolvidas no melhor prognóstico da neoplasia maligna. A diferenciação de tais apresentações de infiltrado linfocítico poderá ser utilizada na individualização do tratamento para carcinoma de tireóide, trazendo benefícios tanto individuais, isto é, para o próprio paciente, quanto em questões de saúde pública e de recursos dispensados.

CONCLUSÕES

O estudo da associação entre carcinoma diferenciado de tireoide e doenças autoimunes clinicamente manifestas mostrou que:

- A presença de tireoidite linfocitária crônica associada ao carcinoma diferenciado de tireoide correlacionou-se com maior sobrevida livre de doença, com chance discretamente superior quando houve hipotireoidismo primário instalado.
- O carcinoma papilífero mostrou-se superior ao carcinoma folicular em relação a maior sobrevida livre de doença.
- O maior diâmetro tumoral associou-se com menor sobrevida livre de doença e se mostrou como fator de grande efeito no desfecho, uma vez que não foi possível observar diferenças na análise multivariada com seu controle estatístico.
- A ausência de invasão vascular e de extensão tumoral extratireoideana se correlacionaram com maior sobrevida livre de doença.
- Doses de radioiodoterapia ablativa superiores a 100 mCi foram superiores a não realização de dose terapêutica quanto ao desfecho primário.
- Tanto o estadiamento TNM quanto o escore de risco proposto pela ATA mostraram menor sobrevida livre de doença em estadio IV e alto, respectivamente.
- Assim, indivíduos com carcinoma diferenciado de tireoide associado a tireoidite linfocitária crônica apresentam melhor evolução, independente da presença de disfunção tireoideana. Tal achado deve ser considerado durante o estabelecimento da terapêutica para o câncer de tireoide, a fim de diminuir possíveis efeitos deletérios de tratamentos desnecessários.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo reforçam os dados já apresentados na literatura a respeito dos fatores relacionados ao prognóstico do carcinoma diferenciado de tireoide, tais como pior desfecho com carcinoma folicular, maior tamanho tumoral, presença de invasão vascular e de extensão extratireoideana. A importância da avaliação na população brasileira é afirmar que tais fatores de risco não são relacionados a etnias específicas e que também estão presentes em nosso meio.

O fato da Doença de Graves não ter apresentado pior desfecho em relação ao carcinoma diferenciado de tireoide e a ausência de correlação positiva com a sobrevida livre de doença, apesar da maior frequência de microcarcinomas nessa população, diferenciou-a da tireoidite linfocitária crônica e, portanto, a análise das vias de interações entre as doenças imunes e o carcinoma devem ser realizadas para melhor compreensão do microambiente tireoideano e possibilitar desenvolvimento de novos meios terapêuticos.

A presença de tireoidite linfocitária crônica é um fator de melhor prognóstico para o câncer diferenciado de tireoide. Apesar da diferença estatisticamente significativa da Tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo instalado, o tamanho tumoral menor nesses pacientes diminui o enaltecimento da doença clinicamente manifesta como fator de melhor desfecho em relação à TH em eutireoidismo. Assim, para esclarecer a real influência do hipotireoidismo primário instalado na sobrevida livre de doença, seriam necessários estudos prospectivos, com pareamento pelo tamanho tumoral dos pacientes com tireoidite linfocitária crônica em eutireoidismo ou hipotireoideos.

REFERÊNCIAS

1. Shu X, Ji J, Li J, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalised for Graves' disease: a population-based cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2010; 102: 1397-99.
2. Konturek A, Barczyński M, Wierzchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto Thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398: 389–94.
3. Campos LAAF, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012; 78(6): 77-80.
4. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*. 2005; 71: 874-8.
5. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 148(3): 396–402.
6. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 343–9.
7. Jankovic B, Le K T, Hershman J M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 474-82.
8. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6): 2409-14.
9. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 883-9.
10. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Ieromonachou P, et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' disease. *Thyroid*. 2014; 24(2): 347-54.

11. Belfiore A, Garofalo MR, Giufrida D, Runello F, Filettis S, Fiumara A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70(4): 830-5.
12. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, Terranova R, Marturano I, Vigneri R, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. 2013; 98(3): 1014-21.
13. Pellegriti G, Belfiore A, Giufrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (8): 2085-89.
14. Cappelli C, Braga M, De Martino E, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today.* 2006; 36(2): 125-30.
15. Zeitlin AA, Heward JM, Newby PR, Carr-Smith JD, Franklyn JA, Gough SC, et al. Analysis of HLA class II genes in Hashimoto's thyroiditis reveals differences compared to Graves' disease. *Genes Immun.* 2008 ; 9(4): 358-63.
16. Zaletel K, Gaberek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr. Genomics.* 2011; 12: 576-88.
17. Luo L, Cai B, Liu F, Hu X, Wang L. Association of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) C1858T gene polymorphism with susceptibility to autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr J.* 2012; 59(5):439-45.
18. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015; 18(3): 222-7.
19. Shoenfeld Y, Tincani A, Gershwin ME. Sex gender and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012; 38(2-3): 71-3.
20. Vali M, Rose NR, Caturegli P. Thyroglobulin as autoantigen: structure-function relationships. *Rev Endocr Met Dis.* 2000; 1:69-77.
21. Sanders J, Jeffreys J, Depraetere H, Richards T, Evans M, Kiddie A, et al. Thyroid-stimulating monoclonal antibodies. *Thyroid.* 2002; 12: 1043-50.

22. Weetman A, DeGroot LJ. Autoimmunity to the thyroid gland. 2016. Disponível em <<http://www.thyroidmanager.org/chapter/autoimmunity-to-the-thyroid-gland/>>. Acesso em maio de 2016.
23. Nielsen CH, Brix TH, Gardas A, Banga JP, Hegedüs L. Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 664-8.
24. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004;150: 605-18.
25. Rose NR, Rasooly L, Saboori AM, Burek CL. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect*. 1999; 107 (5): 749-52.
26. Brix TH, Kyvik KO, Chridtensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 930-4.
27. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 29-38.
28. Wang SH, Baker Jr JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2007; 10: 975-9.
29. Li C, Yuan J, Zhu Y, Yang X, Wang Q, Xu J, et al. Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40:245-52.
30. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinology*. 2013: 509764.
31. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Rev Endocrinol*. 2008; 4: 454-60.
32. Sichiari R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 803-7.
33. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio IG, Galvão AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 293-9.

34. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 569-77.
35. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011; 27: 155-61.
36. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000, 343:1236– 48
37. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. 2015. Disponível em < www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis/>. Acesso em maio de 2016.
38. Doença de Graves. Disponível em <anatpat.unicamp.br/lamendo11.html>. Acesso em maio de 2016.
39. DeGroot LJ. Diagnosis and treatment of Graves' disease. 2016. Disponível em < www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/>. Acesso em maio de 2016.
40. Freitas MC, Mota VC, Vilar L. Diagnóstico e tratamento da Doença de Graves. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
41. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26 (1): 1-133.
42. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
43. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015; 8:8.
44. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid cancer. 2013. Disponível em < www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-cancer/>. Acesso em maio de 2016.
45. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5): 203-17.
46. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas

- and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5399–404.
47. Liu R, Xing M. TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23(3):143-55.
 48. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(3): 184–99.
 49. Liu Z, Liu D, Bojdani E, El-Naggar AK, Vasko V, Xing M. IQGAP1 plays an important role in the invasiveness of thyroid cancer. *Clin cancer res.* 2010; 16(24): 6009-18.
 50. Armstrong MJ, Yang H, Yip L, Ohori NP, McCoy KL, Stang MT, et al. PAX8/PPARc rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma. *Thyroid.* 2014; 24 (9): 1369-74.
 51. Russo M, Malandrino P, Nicolosi ML, Manusia M, Marturano I, Trovato MA, et al. The BRAF(V600E) mutation influences the short- and medium-term outcomes of classic papillary thyroid cancer, but is not an independent predictor of unfavorable outcome. *Thyroid.* 2014; 24(8):1267-74.
 52. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology.* 2011; 24: S1–S9.
 53. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011; 33(7): 1052-9.
 54. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol.* 2011; 5: 51–6.
 55. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, et al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg.* 1992;16(4):669-74.
 56. Lee J, Hasteh F. Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma associated with Hashimoto's thyroiditis: A case report and review of the literature. *Diagn. Cytopathol.* 2009; 37: 600–6.
 57. Tunca F, Sormaz IC, Iscan Y, Senyurek YG, Terzioglu T. Comparison of histopathological features and prognosis of classical

- and follicular variant papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38(12):1327-34.
58. Ozdemir D, Ersoy R, Cuhaci N, Arpaci D, Ersoy EP, Korukluoglu B, et al. Classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma: comparison of clinical, ultrasonographical, cytological, and histopathological features in 444 patients. *Endocr Pathol*. 2011; 22(2):58-65.
59. Yang J, Gong Y, Yan S, Shi Q, Zhu J, Li Z, et al. Comparison of the clinicopathological behavior of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma and classical papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3(4): 753-64.
60. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016; 2(8):1023-9.
61. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's Thyroiditis. *Laryngoscope*. 1997; 107(1):95-100.
62. Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, Li G, Rhee E, Liao M, et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Research*. 1998; 58: 5523-28.
63. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72: 702–8.
64. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007; 204 (5): 764-73.
65. Chui MH, Cassol CA, Asa SL, Mete O. Follicular epithelial dysplasia of the thyroid: morphological and immunohistochemical characterization of a putative preneoplastic lesion to papillary thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis. *Virchows Arch*. 2013; 462: 557-63.

66. Ugolini C, Basolo F, Proietti A, Vitti P, Elisei R, Miccoli P, et al. Lymphocyte and immature dendritic cell infiltrates in differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2007;17(5): 389-93.
67. Villagelin DG, Santos RB, Romaldini JH. Is diffuse and peritumoral lymphocyte infiltration in papillary thyroid cancer a marker of good prognosis? *J Endocrinol Invest*. 2011;34(11): 403-8.
68. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PPB. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(2): 458-63.
69. Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Ciechanek R, Korobowicz E. Interactions of lymphocytes, thyrocytes and fibroblasts in Hashimoto's thyroiditis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76:335–42.
70. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid*. 2010; 20(6): 601-6.
71. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, Staii A, Jaume JC. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer. *Thyroid*. 2014; 24(7): 1107–14.
72. Azizi G, Keller JM, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark KM, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21: 845-52.
73. Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M, Siardos G, Drimonitis A, Patakiouta F, et al. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: the Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 799–803.
74. Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K, et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 325-9.
75. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 1998; 318: 753–9.
76. Vella V, Mineo R, Frasca F, Mazzon E. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: implications in patients with thyroid cancer

- and concomitant Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2880-9.
77. Karger S, Berger K, Eszlinger M, Tannapfel A, Dralle H, Paschke R, et al. Evaluation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in benign and malignant thyroid pathologies. *Thyroid.* 2005;15(9) :997-1003.
 78. Weber F. Lymphocytes and thyroid cancer: more to it than meets the eye? *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21(3):C1-5.
 79. Imam S, Papparodis R, Sharma D, Jaume JC³ Lymphocytic profiling in thyroid cancer provides clues for failure of tumor immunity. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21(3):505-16.
 80. Carvalho DFG, Zanetti BR, Miranda L, et al. High IL-17 expression is associated with an unfavorable prognosis in thyroid cancer. *Oncology Letters.* 2017; 13(3):1925-31.
 81. French JD, Weber ZJ, Fretwell DL, Said S, Klopper JP, Haugen BR. Tumor-associated lymphocytes and increased FoxP3+ regulatory T cell frequency correlate with more aggressive papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2325-33.
 82. Marotta V, Sciammarella C, Chiofalo MG, Gambardella C, Bellevicine C, Grasso M, et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(9) :485-93.
 83. Zivancevic-Simonovic S, Mihaljevic O, Majstorovic I, Popovic S, Markovic S, Milosevic-Djordjevic O, et al. Cytokine production in patients with papillary thyroid cancer and associated autoimmune Hashimoto thyroiditis. *Cancer Immunol Immunother.* 2015; 64(8):1011-9.
 84. Galdiero MR, Varricchi G, Marone G. The immune network in thyroid cancer. *Oncoimmunology.* 2016; 5(6): e1168556.
 85. Todaro M, Zerilli M, Ricci-Vitiani L, Bini M, Alea MP, Florena AM, et al. Autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10 is required for survival and growth of thyroid cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66(3): 1491-99.
 86. Yang SW, Kang S-H, Kim KR, Choi IH, Chang HS, Oh YL, et al. Do Helper T Cell Subtypes in Lymphocytic Thyroiditis Play a Role in the Antitumor Effect? *J Pathol Transl Med.* 2016; 50(5): 377-84.

87. French JD, Kotnis GR, Said S, Raeburn CD, McIntyre RC Jr, Klopper JP, et al. Programmed death-1+ T cells and regulatory T cells are enriched in tumor-involved lymph nodes and associated with aggressive features in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ;97(6): 934-43.
88. Choi H, Lim JA, Ahn HY, Cho SW, Lee KE, Kim KW, et al. Secular trends in the prognostic factors for papillary thyroid cancer. *Eur J Endocr.* 2014; 171: 667-75.
89. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zetting G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer.* 2004; 11 (1): 131-9.
90. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer.* 2004; 11 (3): 571-9.
91. Doi SAR, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. *Clin Med Res.* 2007; 5(2): 87-90.
92. Hassan A, Khalid M, Riaz S, Nawaz MK, Bashir H. Follicular thyroid carcinoma: disease response evaluation using American Thyroid Association risk assessment guidelines. *Eur Thyroid J.* 2015; 4(4):260-5.
93. Verkooijen RBT, Stokkel MPM, Smit JWA, Pauwels EK. Radioiodine-131 in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of an uptake-related ablation strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 499-506.
94. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4):1529-36.
95. Bischoff L, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller J. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract.* 2013; 19(6): 995-7.
96. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, et al. Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got to do with it? *Thyroid.* 2015; 25(10):1106-14.

97. Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2009; 31: 782–8.
98. Cai Y-F, Wang Q-X, Ni C-J, Guo G-L, Li Q, Wang O-C, et al. The clinical relevance of psammoma body and Hashimoto thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a large case-control study. *Medicine*. 2015; 94(44): e1881.
99. Zeng RC, Jin LP, Chen ED, Dong SY, Cai YF, Huang GL, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2016;38 (1):1019-25.

ANEXO

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DE DOENÇA AUTOIMUNE TIREOIDEANA CLINICAMENTE MANIFESTA E CARCINOMA DE TIREÓIDE BEM DIFERENCIADO.

Pesquisador: Camila Aparecida Moma

Área Temática:

Versão:

CAAE: 32975114.8.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 729.543

Data da Relatoria: 22/07/2014

Apresentação do Projeto:

O câncer bem diferenciado de tireóide compreende a maioria dos casos de neoplasias malignas da tireóide e tem apresentado aumento de incidência ao longo dos anos. Ao mesmo tempo, as doenças autoimunes tireoideanas, principalmente a Tireoidite de Hashimoto, têm grande prevalência na população. Assim, é possível encontrar as duas patologias presentes em um mesmo indivíduo com relativa frequência, o que levanta questionamentos a respeito da associação entre ambas. Inicialmente, acreditou-se que a existência prévia de infiltrado inflamatório tireoideano predisporia o surgimento de carcinoma. Entretanto, estudos posteriores mostraram que a presença de inflamação era mais comumente encontrada em carcinoma papilífero e se correlacionava a fatores de bom prognóstico em relação ao tumor. Todavia, os resultados a respeito da associação de câncer diferenciado de tireóide e tireoidite autoimune apresentam resultados conflitantes. Além disso, a maioria dos estudos considerou apenas a característica histológica, não avaliando a importância de doença tireoideana manifesta, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo. Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar, de forma retrospectiva, as características clínicas, histopatológicas e evolutivas do carcinoma diferenciado de tireóide em associação com doença autoimune tireoideana clinicamente manifesta.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 729.543

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

-Avaliar características clínicas, histopatológicas e evolutivas do carcinoma diferenciado de tireóide em associação com doença autoimune tireoideana clinicamente manifesta.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a associação entre hipotireoidismo primário autoimune, (Tireoidite de Hashimoto) e carcinoma diferenciado de tireóide, bem como as características prognósticas e perfil da população estudada;
2. Avaliar a associação entre hipertireoidismo autoimune (Doença de Graves) e carcinoma diferenciado de tireóide, bem como as características prognósticas e perfil da população estudada;
3. Avaliar as características prognósticas e perfil da população com carcinoma de tireóide que apresenta infiltrado linfocitário tireoideano peri-tumoral sem doença autoimune clinicamente manifesta e/ou laboratorialmente comprovadas, comparando aos pacientes com tireoidite de Hashimoto e doença de Graves.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há previsão de riscos, por se tratar de estudo retrospectivo.

Benefícios:

A avaliação da associação entre doença tireoideana autoimune e carcinoma diferenciado de tireóide poderá evidenciar fatores prognósticos e características evolutivas desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa retrospectiva baseada em levantamento de prontuários médicos, do grupo de endocrinologia. Não haverá custos e será financiada pelos autores.

Projeto bem escrito, com bom embasamento na literatura.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados a folha de rosto assinada pelo superintendente do hospital, o projeto completo e o projeto da PB.

Os autores pedem dispensa do TCLE por se tratar de estudo de revisão de prontuários, com compromisso de sigilo quanto à identificação dos participantes envolvidos.

Recomendações:

Recomendo aprovação.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 729.543

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado em reunião do CEP em 22/7/2014.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- Cabe ao pesquisador desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS). Os relatórios deverão ser enviados através da Plataforma Brasil- ícone Notificação.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo deverão ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada (com destaque) e suas justificativas. As modificações deverão ter parecer de aprovação prévia deste CEP.

CAMPINAS, 28 de Julho de 2014

Assinado por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br