



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide: um estudo de 1.049 pacientes avaliados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia**

**Allan Chastinet Pitangueira Santana**

Salvador (Bahia)  
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA (elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Santana, Allan Chastinet Pitangueira

S232 Associação entre tireodite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide: um estudo de 1.049 pacientes avaliados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia / Allan Chastinet Pitangueira Santana. Salvador: ACP, Santana, 2014.

viii; 30 fls. : il. [quadros]

Inclui anexos.

Orientadora: Profª Dra. Daysi Maria de Alcântara-Jones.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Câncer da tireoide. 2. Nódulo tireoidiano. 3. Tireoidite de Hashimoto. I. Alcântara-Jones, Daysi Maria de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.441-006.6



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide: um estudo de 1.049 pacientes avaliados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia**

**Allan Chastinet Pitanguieira Santana**

Professor orientador: **Daysi Maria de Alcântara-Jones**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Agosto, 2014

**Monografia: Associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide: um estudo de 1.049 pacientes avaliados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia, de Allan Chastinet Pitangueira Santana.**

Professor orientador: **Daysi Maria de Alcântara- Jones**

### **COMISSÃO REVISORA**

- Daysi Maria de Alcântara-Jones (Professor Orientador), Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Leila Maria Batista Araújo, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Alex Guedes, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Míriam Elza Gorender, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Gleison Vieira Duarte, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Seja a mudança que você deseja para o mundo.*

*(Mahatma Gandhi)*

*A Deus, Meus Pais, Avós, Dinda, Familiares e Amigos.*

**EQUIPE**

- Allan Chastinet Pitangureira Santana, Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA); Correio-e: acps1055@gmail.com;
- Daysi Maria de Alcântara-Jones, Professora-orientadora, Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia; e
- Julia Mandaro Lavinias Jones, Médica Residente de Endocrinologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES).

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)

**FUNDAÇÃO MONTE TABOR**

- Hospital São Rafael (HRS)
- Centro Médico São Rafael (CMSR)

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Recursos próprios da equipe; e</li><li>2. Estrutura do Hospital São Rafael.</li></ol> |
|--|

## AGRADECIMENTOS

- Queria agradecer à minha professora e orientadora, Daysi Maria de Alcântara-Jones, pelo empenho e orientação neste trabalho.
- Gostaria de agradecer à Dra. Luciana Rodrigues Silva, primeira responsável por mim no caminho científico.
- Ao professor Tavares-Neto, pela sua paciência no processo da educação.
- À faculdade de Medicina da Bahia, por me realizar alguns dos meus maiores sonhos.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>ABREVIATURA</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
III.1. Avaliação clínica da doença nodular da tireóide	6
III.2. Tireoidite de Hashimoto	9
III 3. Carcinoma de tireoide	11
IV 4. Associação entre carcinoma papilífero da tireoide e tireoidite de Hashimoto	14
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>16</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>22</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>24</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>25</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>26</b>
<b>X. ANEXOS</b>	
ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	30

## ÍNDICE DE TABELAS

### TABELAS

**Tabela I. Características citopatológicas e histopatológicas de 93 nódulos (49 pacientes), 2011.** 20

**Tabela II. Relação entre patologias, gênero e médias de idade.** 21

**ABREVIATURAS**

<b>NT</b>	<b>Nódulo tireoidiano</b>
<b>TSH</b>	<b>Hormônio estimulante da tireoide</b>
<b>PAAF</b>	<b>Punção aspirativa da tireoide com agulha fina</b>
<b>USG</b>	<b>Ultrassonografia</b>
<b>PAAF-USG</b>	<b>Punção aspirativa da tireoide com agulha fina guiada por ultrassonografia</b>
<b>CPT</b>	<b>Carcinoma papilífero de tireoide</b>
<b>TH</b>	<b>Tireoidite de Hashimoto</b>
<b>Anti-TPO</b>	<b>Anticorpo anti-tiroperoxidase</b>
<b>Anti-Tg</b>	<b>Auto-anticorpo anti-tireoglobulina</b>
<b>CDT</b>	<b>Carcinoma diferenciado da tireoide</b>
<b>L-T4</b>	<b>Levotiroxina</b>
<b>HSR</b>	<b>Hospital São Rafael</b>
<b>CMSR</b>	<b>Centro Médico São Rafael</b>
<b>hOGG1</b>	<b>Encoding human 8-oxoguanine DNA glycosylase</b>
<b>pi3k</b>	<b>Phosphatidylinositol 3-kinase</b>
<b>PCR</b>	<b>Reação de cadeia polimerase</b>

## I. RESUMO

A coexistência de tireoidite de Hashimoto (TH) e carcinoma papilífero da tireoide (CPT) em um mesmo paciente tem sido relatada e deve ser lembrada sempre que houver dados clínicos que aumentem o risco para neoplasia, a exemplo de indivíduos do gênero masculino, pacientes que foram submetidos à irradiação de cabeça e pescoço, faixas etárias extremas e história familiar de câncer da tireoide. **OBJETIVOS:** Investigar em um grupo de 49 pacientes submetidos à cirurgia, avaliados previamente pela PAAF-USG, se houve associação de carcinoma papilífero da tireoide com tireoidite de Hashimoto. **METODOLOGIA:** Foi utilizada uma amostra de pacientes consecutivos, portadores de bólios uni e multinodulares, estudados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia, para avaliar o percentual dos pacientes que albergavam malignidade e tireoidite, associadamente. Para o diagnóstico de TH em toda a amostra estudada, consideraram-se os aspectos característicos da citopatologia, segundo a classificação Bethesda. Para avaliar a associação entre as patologias, levou-se em conta a presença de aspectos histopatológicos clássicos: folículos atróficos, metaplasia oncocítica e folículos linfóides com centro germinativo. **RESULTADOS:** De 1.049 pacientes portadores de bólios nodulares (903 F/ 146 M), avaliados por PAAF-USG no Hospital São Rafael, 173 (16,4%) tinham quadro citopatológico de tireoidite. Dos 49 pacientes operados, 5 (10,2%) tiveram diagnóstico de TH na análise histopatológica, 32 (67,4%) revelaram CPT dos quais 9 (27,3%) tinham concomitantemente quadro histopatológico de TH. Nos casos de nódulos benignos, 5 (31,3%) exibiam também quadro de TH e em 2 deles havia outras patologias associadas. Nos grupos TH / CPT / CPT+TH, a proporção de acometimento do gênero feminino foi, respectivamente: 100% / 91,6% / 77,8%. A distribuição da média da idade (anos) nos três grupos foi: 41,5 / 43,3 / 48,5. Não houve associação entre as duas patologias, neste estudo, onde a TH esteve presente em 31,1% dos casos benignos e em 27,3% dos malignos (Teste exato de Fischer  $p=0,8$ ). **DISCUSSÃO:** Recentemente, tem-se chamado a atenção para a frequente associação da tireoidite com CPT, o que encontra respaldo em estudo com marcadores moleculares. Em outras séries avaliadas, chama a atenção a maior proporção de nódulos benignos operados enquanto neste estudo, foram selecionados 67,4% de nódulos malignos. **CONCLUSÃO:** Em nosso estudo não houve associação entre TH e câncer da tireoide, mas a possibilidade de malignidade em TH deve ser sempre lembrada em razão da concomitância das duas patologias, já revelada na literatura.

**Palavras-chaves:** 1. Câncer da tireoide. 2. Nódulo tireoidiano. 3. Tireoidite de Hashimoto

## **II OBJETIVOS**

### **II.1 Principal**

Investigar em um grupo de 49 pacientes submetidos à cirurgia, avaliados previamente pela PAAF-USG, se houve associação de carcinoma papilífero da tireóide com tireoidite de Hashimoto.

### **II.2 Secundários**

1. Avaliar a frequência de tireoidite dentre os pacientes estudados;
2. Conhecer o percentual de malignidade nos nódulos analisados pela histopatologia; e
3. Observar o valor diagnóstico da PAAF-USG nos 49 pacientes operados.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O câncer da tireoide é geralmente revelado pela constatação de um nódulo tireoidiano, muitas vezes diagnosticado incidentalmente. Entende-se por nódulo tireoidiano (NT) a porção da glândula que se sobressai, detectada à palpação clínica ou em exames de imagem. Chama-se bócio a qualquer aumento da glândula tireoide, podendo ser produtor (autônomo, tóxico) ou não (atóxicos) de hormônios tireoidianos, difuso ou nodular, e se nodular, único ou múltiplo<sup>1</sup>.

A apresentação clínica dos NTs é em geral insidiosa e assintomática, sendo que atualmente, com o recurso de métodos de imagem, estão sendo diagnosticados mais NTs, especialmente aqueles que possuem menos de um centímetro. A USG, por exemplo, pode revelar mais de 50% dos idosos com algum nódulo em sua glândula<sup>2</sup>.

Dentre as patologias benignas que podem se apresentar como NT há o bócio colóide, o bócio adenomatoso e as tireoidites (linfocítica ou de Hashimoto, granulomatosa, aguda ou de Riedel). As neoplasias (adenomas, carcinomas, linfomas, metástases) também podem se revelar através de NTs.

Rodrigues et al. sugerem, devido alta prevalência de doença nodular e baixa incidência de câncer de tireoide, avaliação tão seletiva quanto possível na recomendação para remoção cirúrgica<sup>1</sup>.

#### AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA NODULAR DA TIREOIDE

A patologia nodular tireoidiana é freqüente na população geral de área não endêmica, acometendo 4% a 7% das mulheres e 1% dos homens, sendo ainda maior em regiões carentes de iodo, onde é encontrada em 10% a 20% deste grupo<sup>2, 3, 4</sup>. Em indivíduos de ambos os gêneros, a freqüência de NTs aumenta com o avanço da idade. Assim, a freqüência de NTs é maior em mulheres, em idosos, e a maioria dos nódulos tende a abrigar uma patologia benigna.

A incidência anual de nódulo tireoidiano é de 0,1%<sup>1</sup>. Em necrópsia, alguns estudos mostraram uma prevalência superior a 50%<sup>1</sup>. O uso de métodos de imagem, mais freqüentemente, da USG veio mostrar que essa prevalência revela-se ainda maior, variando de 19% a 67%<sup>4</sup>. A USG de alta freqüência permitiu a identificação de nódulos de tireoide entre 13% e 35%, sendo que, em São Paulo, Brasil, eles estavam presentes em 17% dos pacientes<sup>3</sup>. Nos Estados Unidos, cerca de 40% da população com idade entre 30 e 60 anos possuem NT<sup>15</sup>.

A doença nodular da tireoide causa atenção clínica porque o nódulo pode crescer e dar sintomas compressivos ou porque pode albergar malignidade. A investigação para afastar malignidade dos NTs se faz pelo estudo anatômico e funcional da glândula. Cooper et al. reiteram a importância de avaliar a evolução inicial do nódulo, os critérios clínicos, ultrassonográfico e citológico<sup>4</sup>.

Para esta investigação, inclui-se uma história clínica completa, com anamnese e exame clínico cuidadoso, juntamente com testes de função tireoidiana. Os dados adquiridos com a história clínica não são sensíveis nem específicos, mas fatores como gênero, idade, sintomas locais, doenças associadas e principalmente a história familiar positiva para malignidade da tireoide, são importantes. Sugere-se que o tempo entre a exposição à radiação ionizante (se existir) e a expressão fenotípica do câncer seja de 10 anos, em média. A evolução do crescimento nodular também é fundamental a ser investigado.

A USG é o melhor exame de imagem para realizar detecção de nódulos. É um exame de baixo custo, operador dependente. Permite a avaliação de nódulos não palpáveis, podendo avaliar com precisão as características destes, como volume, números e conteúdo cístico.

Dentre os aspectos ultrassonográficos que podem sugerir malignidade em um NT estão a presença de conteúdo sólido, a hipoecogenicidade, margens irregulares, microcalcificações, halo periférico ausente ou descontínuo, aumento do diâmetro ântero-posterior em relação ao transversal, padrões de fluxo ao estudo com Doppler e, por fim, presença de adenomegalia cervical<sup>6</sup>. De acordo com a ecogenicidade, os nódulos sólidos podem ser classificados como isoecóicos (com amplitude de ecos igual ao do parênquima tireoidiano normal), hipoecóico (com amplitude de ecogenicidade menor do que o parênquima tireoidiano normal) ou hiperecóicos (amplitude de ecos maior que o parênquima tireoidiano normal).

Infelizmente a USG não é capaz de diferenciar lesões malignas de benignas, mesmo com toda essa riqueza de informações. Entretanto, a presença de um nódulo sólido hipoecóico, com contornos irregulares e microcalcificações em seu interior, é altamente sugestiva de malignidade. As calcificações podem estar presentes em lesões benignas, como bócio colóide adenomatoso e neoplasias benignas, assim como em malignidades tireoidianas, seja no carcinoma papilífero de tireoide (CPT), carcinoma medular ou carcinoma anaplásico. Quando encontradas em carcinoma papilífero, essas microcalcificações representam os corpos psamomatosos, que são formados pela calcificação de trombos intravasculares intratumorais, ou de extremidades infartadas das papilas malignas.

A punção aspirativa da tireoide com agulha fina (PAAF), quando guiada pela USG (PAAF-USG) é o melhor método para rastrear lesões benignas de malignas. É um método simples, de fácil realização ambulatorial, que tem valores médios de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico etiológico do nódulo de, respectivamente, 83% (68% a 98%) e 92% (72% a 100%). É dependente do operador da punção-biópsia, do intérprete da citologia, da dificuldade de diagnóstico diferencial da lesão folicular e dos falsos negativos<sup>1</sup>. Assim, uma amostra adequada depende não só da experiência do profissional que a realiza, mas também do número de aspirações em cada nódulo, tamanho, localização e tipo de nódulo.

Os resultados citopatológicos são divididos de acordo com a celularidade que apresentam, podendo ser satisfatório ou insatisfatório. As amostras insatisfatórias não permitem o diagnóstico e podem ser assim definidas pela baixa celularidade, esfregaços espessos, ressecados ou extremamente hemorrágicos. Geralmente são insatisfatórias também lesões císticas ou muito vascularizadas. As amostras suspeitas ou indeterminadas são satisfatórias quanto à celularidade e são representadas pelas neoplasias foliculares e neoplasias de células de Hurthle, que podem se tratar de adenomas ou carcinomas, diferenciados apenas no exame histopatológico. As amostras indeterminadas correspondem a 10% a 20% de material obtido por punção, sendo que 20% deles são realmente malignos quando avaliados na histopatologia<sup>5</sup>.

Entre as lesões malignas, o CPT é o mais comum e mais facilmente diagnosticado pelo exame citológico por suas características nucleares muito específicas. Dentre os resultados citopatológicos, a ocorrência dos resultados benignos varia de 60% a 70%, enquanto os malignos estão entre 5% e 10%, indeterminados entre 10% a 20%, quando avaliados pela histopatologia e cerca de 5 a 10% são de material insatisfatório para diagnóstico<sup>1,2,5</sup>.

Antes da utilização da PAAF como método diagnóstico, cerca de 90% dos nódulos excisados eram classificados como benignos<sup>2</sup>. Com a PAAF observou-se redução do número de pacientes que necessitam de cirurgia, variando de 35% a 75%. Por outro lado, houve um aumento de 2 a 3 vezes no número de casos de malignidade ao exame histopatológico, refletindo essa importante detecção pré-cirúrgica da citologia, oferecida pela PAAF. Assim, apesar das limitações, a efetividade da PAAF como método diagnóstico de lesões malignas e benignas chega em torno de 70% a 80% .

A sensibilidade da USG para o diagnóstico de malignidade em NTs alcança 95%. Peccin et al. encontraram, em um de seus estudos, respectivamente, sensibilidade e especificidade da ultrassonografia de 81% e 71%. A PAAF apresentou nesse estudo uma sensibilidade de 81% e especificidade de 70%. Quando combinada a PAAF com a USG, atingiu-se valores de sensibilidade e especificidade de respectivamente 91% e 94%<sup>6</sup>.

A cintilografia atualmente tem seu valor para diagnóstico de câncer limitado. Este exame está especialmente indicado nos casos de TSH suprimido, para estabelecer o diagnóstico de nódulos “quentes” (hiperfuncionantes), que na maioria dos casos são nódulos benignos. Apenas quando o nódulo está pouco captante, nessa situação, pode-se sugerir a presença de um câncer.

O tratamento dos nódulos se faz de diversas formas, como a terapia supressiva com levotiroxina, a injeção percutânea de etanol ou "escleroterapia com etanol", radioiodoterapia com o iodo 131, que inclui ou não o uso de hormônio estimulante de tireoide (TSH) recombinante, fotocoagulação com laser guiada por ultrassonografia (USG) e cirurgia (tireoidectomia total).



## TIREOIDITE DE HASHIMOTO

As tireoidites consistem em uma variedade de patologias caracterizadas por processo inflamatório ou infeccioso da tireoide, sendo algumas delas muito comuns na prática clínica. Geralmente são classificadas em tireoidites subagudas (granulomatosa ou de De Quervain, linfocítica ou indolor, pós-parto), aguda ou supurativa, e crônicas (tireoidite de Hashimoto, tireoidite de Riedel).

A forma mais comum de tireoidite crônica é a tireoidite linfocítica de Hashimoto (TH), a mais prevalente alteração autoimune tireoidiana e principal causa de hipotireoidismo em áreas com disponibilidade de iodo suficiente na dieta<sup>7</sup>.

Foi inicialmente descrita por Hakaru Hashimoto, em 1912 e atualmente apresenta uma prevalência de 1% a 4%, na população geral, e uma incidência anual de 30 a 60 casos por cada 100.000 indivíduos<sup>8</sup>.

Quanto à faixa etária e gênero acometidos, a TH é diagnosticada mais comumente entre a 3ª e 5ª décadas de vida e tem maior frequência nas mulheres, acometendo-as de dez a vinte vezes mais do que nos homens<sup>9,11</sup>.

Além disso é a mais comum tireoidite em crianças. Ozen, em 2011, identificou em seus pacientes pediátricos uma frequência de 5,7 meninas acometidas para cada menino, bócio em 57,8%, eutireoidismo em 36,7%, hipotireoidismo subclínico em 32,7% e evolução para franco hipotireoidismo em 16,6%<sup>10</sup>.

A TH é também vista associada ao linfoma não-Hodgkin de tireoide, patologia importante também nas mulheres entre os 40 e 60 anos<sup>32</sup>.

Os fatores ambientais mais frequentemente relacionados são as infecções, consumo alterado de iodo e alguns medicamentos<sup>7</sup>. Pode haver também influência dos fatores hormonais, principalmente do estrógeno, o que explicaria a existência de uma maior prevalência de doença tireoidiana em mulheres, especialmente pelo seu poder de alterar a resposta imune.

A fisiopatogênese da TH ainda não está totalmente esclarecida, mas se sabe que essa patologia se associa a uma ativação da resposta imune, tanto celular quanto humoral. Suspeita-se que haja um defeito na tolerância individual aos antígenos tireoidianos e um aumento da apresentação de antígenos, que favorece uma maior interação entre a célula tireoidiana e os linfócitos.

A TH resulta da incapacidade de linfócitos T supressores em destruir clones de linfócitos sensibilizados por antígenos tireoidianos, com conseqüente citotoxicidade mediada por células natural killer e interação de linfócitos T auxiliares com linfócitos B, produzindo anticorpos contra o componente tireoidiano<sup>11</sup>.

O processo inflamatório crônico leva à fibrose e destruição do tecido folicular, com presença de hiperplasia das outras células tireoidianas, aumento de TSH e quadro subclínico ou clínico de hipotireoidismo. Essas alterações inicialmente são causadas pela combinação de susceptibilidade genética e fatores ambientais. A ocorrência familiar de TH sugere uma predisposição genética e tem sido relatada a existência de associação com diversos genes, como por exemplo, gene do antígeno leucocitário humano e antígeno-4 de linfócito T citotóxico<sup>7</sup>. Há estudos que demonstram, com confirmação fenotípica, a expressão de oncogenes RET/PTC-1 e RET-PTC-3 em portadores de TH<sup>12</sup>.

O exame histopatológico na TH mostra que o tecido folicular normal é substituído por um acentuado infiltrado linfocitário, com formação de centro germinativo linfóide. Os folículos tireoidianos são pequenos, ou atrofícos, e possuem pouco colóide. As células de Askanazy estão presentes e representam, provavelmente, um estágio de lesão das células epiteliais do folículo tireoidiano.

As manifestações clínicas e alterações laboratoriais permitem o diagnóstico de TH. Boa parte dos pacientes é assintomática. Os sintomáticos raramente apresentarão hipertireoidismo, que quando ocorre é auto-limitado. O hipotireoidismo é a apresentação clínica mais frequentemente encontrada. Nos casos de crescimento rápido da glândula, pode também evoluir com disfagia, dispnéia e rouquidão por compressão de estruturas cervicais. Quando o bócio da TH está presente, este costuma ser difuso, indolor, de consistência firme, com superfície irregular ou lobulada e com tamanho variado. Finalmente existe ainda a tireoide atrofíca, que seria a evolução tardia da TH, com anticorpos positivos, hipotireoidismo, porém sem bócio.

A principal alteração laboratorial da TH é a presença de auto-anticorpos tireoidianos, principalmente o anticorpo anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e auto-anticorpo antitireoglobulina (anti-Tg), mais encontrados em mulheres, em idade mais avançada<sup>7</sup>. O anticorpo anti-TPO está elevado em mais de 80% dos pacientes, enquanto que o anti-Tg é detectado em até 60% deles. Boi et al. concluíram, em 2005, ao avaliarem a presença dos anticorpos antitireoidianos, a existência de um risco aumentado para citologias suspeitas e malignas<sup>29</sup>.

Quanto aos métodos de imagem, a captação de iodo radioativo pode estar normal, baixa ou elevada, possuindo pouca utilidade diagnóstica, assim como a cintilografia. A USG pode mostrar uma glândula de textura normal, com aspecto característico de hipoecogenicidade muito baixa, ou presença de múltiplos nódulos mal definidos.

A avaliação citológica para a TH se confirma pela punção aspirativa guiada pela ultrassonografia (PAAF-USG), que possui alta sensibilidade e uma acurácia diagnóstica de 92%<sup>8</sup>. Este exame torna-se mandatório nos casos de dor local, crescimento rápido ou palpação de nódulos para investigação de neoplasias associadas.

A constatação de TH não exige tratamento enquanto a função tireoidiana permanecer normal. O acompanhamento sistemático do paciente se faz necessariamente para não permitir a evolução do hipotireoidismo esperado, no grande percentual de casos, principalmente quando o paciente é do gênero feminino e está em idade fértil, o que obrigaria ao planejamento de sua gravidez e permanência dos níveis de TSH entre valores de 2,0 a 2,5 mIU/L<sup>34</sup>.

Resultados satisfatórios são observados em 30% dos pacientes jovens tratados. Glicorticóides podem ser úteis nos raros casos acompanhados de dor e crescimento rápido com sintomas compressivos. Cirurgia também é indicada diante dos sintomas compressivos e dor refratária ao tratamento medicamentoso.

## CARCINOMA DE TIREOIDE

O câncer de tireoide, apesar de ser uma doença considerada rara quando comparada com todos os cânceres existentes, representando 1% destes casos, apresenta-se como a patologia maligna endócrina mais frequente, e é o quinto da lista quando se avalia indivíduos entre 15 a 39 anos de idade<sup>13, 14</sup>.

Em 2009, foram identificados nos EUA 37.200 novos casos de câncer de tireoide<sup>4</sup>. A incidência dos cânceres de tireoide dobrou nas últimas três décadas, principalmente devido a maior detecção de CPT menores e de mais baixo risco<sup>14 17</sup>. No Brasil, ocorrem 66 novos casos de CPT a cada 100.000 indivíduos por ano, com alguns dados sugerindo o início da doença entre os 20 e 40 anos de idade<sup>11</sup>.

Dentre os fatores que indicam que um NTs pode ser maligno estão: presença de história familiar de câncer de tireóide, idade menor que 20 ou maior que 60 anos, história de irradiação do pescoço, ser do gênero masculino, ter crescimento tumoral rápido, linfadenopatia regional, metástase à distância, nódulo endurecido e fixado em estruturas cervicais adjacentes. Este último pode ocasionar sintomas compressivos como disfagia, disfonia, rouquidão, dispnéia ou tosse.

Em portadores de NTs malignos, consideram-se fatores de baixo risco: indivíduos que apresentam idade inferior a 45 anos, ser do gênero feminino, ausência de história familiar de câncer de tireoide ou irradiação cervical, tumores papilíferos menores de 2 cm que diâmetro, unifocais, distantes da cápsula, da traquéia e da carótida, e ausência de acometimento linfonodal.

Dois tipos celulares formam a tireoide: a célula folicular e a parafolicular. Esta última célula é responsável pela formação do carcinoma medular, que representa cerca de 5% dos cânceres de tireoide e é classicamente um câncer produtor de calcitonina. Os carcinomas medulares podem ser esporádicos ou, menos comumente, familiares, o que se associa neste último caso à neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

As células de origem não tireoidiana e não parafolicular, que também aparecem na tireoide, representam menos de 5% do total dos carcinomas e entre eles se destacam os linfomas, carcinosarcomas, lesões metastáticas, teratomas e hemangioendoteliomas.

Os carcinomas de origem folicular podem ser divididos de acordo com a diferenciação celular. Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos constituem apenas 5% dos carcinomas tireoidianos. Os carcinomas bem diferenciados (CDT), que respondem por aproximadamente 94% de todos os carcinomas tireoidianos, possuem quase 90% de componente celular folicular e são subdivididos em papilíferos e em foliculares. São caracterizados por uma boa evolução clínica, diferente de outros tipos de neoplasias que acometem a tireoide<sup>1</sup>.

O CPT é o carcinoma mais comum, apresentando crescimento lento, excelente prognóstico, com cerca de 80% dos pacientes acometidos permanecendo vivos, cerca de 10 anos após diagnóstico<sup>19</sup>. Costuma ocorrer principalmente entre a 3ª e 5ª décadas de vida e acomete especialmente o gênero feminino<sup>1</sup>.

O CPT geralmente se apresenta como um nódulo palpável, “frio” à cintilografia e devido sua característica diferenciada, a maioria dos pacientes apresentar-se-ão eutiróideos, no momento de seu diagnóstico<sup>19</sup>.

A etiologia do CPT está relacionada a fatores genéticos, ambientais e hormonais, assim como a exposição à radiação, a exemplo do aumento da incidência de PTC vista anos após o acidente nuclear de Chernobyl<sup>19</sup>.

Suas principais variantes histopatológicas são a clássica, a folicular, de células altas, de células colunares e sólida (esclerosante), sendo as três últimas mais agressivas e de pior prognóstico<sup>1</sup>. Loyd, em 2011, identificou dezesseis variantes do carcinoma papilífero de tireoide, sendo o clássico e o folicular os mais diagnosticados<sup>19</sup>.

O diagnóstico citopatológico de CPT é feito analisando a morfologia nuclear do tumor em um número adequado de células. Al-Brahim apresentou como principais alterações morfológicas a presença de núcleos aumentados e alongados, com aglomeração e sobreposição nuclear, contorno nuclear irregular, cromatina de compensação com marginação periférica, que originam os núcleos dos “olhos da órfã Annie”, micronúcleolos múltiplos localizados imediatamente abaixo a membrana nuclear, sulcos intranucleares resultantes da irregularidade nuclear (*grooves*), pseudoinclusões citoplasmáticas intranucleares e, por fim, acúmulo de citoplasma nos proeminentes *grooves* nucleares<sup>1,13</sup>.

A avaliação geral inclui as dosagens de TSH e T4 livre, identificação de anticorpos antitireoidianos, tireoglobulina, USG, cintilografia e PAAF-USG.

Importantes marcadores moleculares, sensíveis na distinção de malignidade nodular, como a tireoglobulina e a tireoperoxidase, e algumas mutações genéticas, a exemplo dos rearranjos RET/PTC, oncogene RAS, mutação em p63, alterações epigenéticas, e em especial, no carcinoma medular, mutações do ret-proto-oncogene, já foram identificados em NTs malignos e são atualmente bastante estudados<sup>15, 17, 16, 20</sup>. Neste último, em casos familiares de carcinoma medular, com confirmação da mutação conhecida do ret-proto-oncogene em algum indivíduo, indica-se realização o teste genético nos demais familiares de 1º grau, para tratamento profilático da neoplasia.

A PAAF-USG permite o diagnóstico de carcinoma papilífero, medular, anaplásico e linfoma, com dificuldade de diferenciar o carcinoma folicular do adenoma folicular da tireoide. A literatura mostra uma sensibilidade e especificidade da PAAF-USG para diagnóstico de carcinoma de mais de 95%<sup>33</sup>.

As metástases, quando ocorrem, costumam ser por via linfática e principalmente para linfonodos peri-capsulares e cervicais. Pacientes com formas variantes agressivas apresentam maior risco de desenvolver uma doença metastática<sup>18</sup>. Por serem comuns, as lesões multicêntricas do CPT podem gerar metástase cervicais em 25% dos pacientes, 20% de invasão extra-tireoidiana e 5% de metástase à distância, especialmente no pulmão. Curiosamente, a presença de metástases em linfonodos cervicais não está associada a um pior prognóstico em indivíduos mais jovens. As metástases pulmonares podem ter distribuição miliar ou apresentação numular.

Sobre o prognóstico em pacientes portadores das duas patologias, a literatura revela que a existência do CPT em um paciente com TH lhe confere quadros mais brandos da doença sem TH.

A tireoidectomia total é a melhor opção para o tratamento de todos os carcinomas papilíferos, independente do tamanho inicial do tumor, e é considerada curativa na maioria dos casos. Os dados que apóiam essa conduta dizem que 20% a 80% dos tumores papilíferos são multicêntricos, possuindo, alguns, muita importância clínica, dos quais um terço é bilateral e 10% dos doentes apresentam recorrência do tumor no lobo contralateral. Além de que, atualmente, nenhum fator clínico, cirúrgico, anatomopatológico, laboratorial ou molecular é capaz de prever com segurança o comportamento do tumor.

A tireoidectomia total realizada num paciente bem avaliado, inclusive com USG cervical com Doppler colorido, indica se haverá necessidade de esvaziamento cervical, durante a cirurgia, que é realizada em um só tempo, eliminando a necessidade de eventual re-intervenção cirúrgica. O seguimento do paciente é feito através da dosagem de tireoglobulina cuja elevação posterior faz supor recrudescimento da doença.

Complementa o tratamento, o controle dos níveis hormonais tireoidianos com o uso da levotiroxina (L-T4), que deverá ser administrada em doses supressivas, posto que o carcinoma

papilífero se mantém suprimido com níveis muito baixos de TSH. Deve-se investir na educação do paciente quanto ao uso contínuo da medicação para evitar recorrência da moléstia, causado, por exemplo, pela elevação dos valores de TSH, o que promoveria o crescimento do tecido tireoidiano metastático.

O tratamento pós-cirúrgico dos carcinomas papilíferos com radioiodo permite a ablação dos remanescentes tireoidianos. Acaba por destruir os focos microscópicos de câncer e trata as metástases quando utilizado em altas doses. A indicação é para todo caso de ressecção tumoral incompleta, metástases clinicamente detectáveis, ou com alto risco de recidiva, mesmo que em cirurgia aparentemente curativa. O consenso brasileiro recomenda terapia com I131 para todos os pacientes submetidos à tireoidectomia total, exceto nos de baixo risco (T1NOMO, único, com ressecção completa)<sup>34</sup>. A terapia ablativa é contra-indicada durante a gravidez e amamentação.

#### ASSOCIAÇÃO ENTRE TH E CPT.

A existência ou não de associação entre a TH e o CPT instiga diversos estudos a responder esse enigma, especialmente pelo fato do CPT e da TH compartilharem várias características morfológicas, imunohistoquímicas e moleculares em comum<sup>9, 11 12, 16, 21-30</sup>.

Tanto na TH como no CPT há expressão do oncogene RET/PTC<sup>16, 22</sup>. Este rearranjo cromossômico, RET/PTC, é um marcador útil para ativação oncogênica das células foliculares tireoidianas. Rhoden et al. relataram, analisando 22 pacientes com TH, a presença deste rearranjo em 68% , ou seja, cerca de 15 pacientes<sup>31</sup>.

Em 1955, Dailey et al. propuseram pela primeira vez a existência dessa associação através de um valor estimado de 17,7% de associação de CPT em 278 pacientes com TH, o que é um numero de malignidade maior do que aquele observado na população geral<sup>12, 26</sup>. Há autores, como Holm, Crile e Hazard, que acreditam o contrário, além daqueles que não acharam significância estatística em seus estudos<sup>12, 25, 26, 30</sup>. Há na literatura resultados associativos que variaram entre 0,3 a 38% de taxa de associação<sup>21</sup>.

Além do RET/CPT, foi demonstrada uma elevada frequência, de até 80%, da expressão concomitante do p63 (proteínas que regulam as células escamosas, homólogas do p53), em CPT e em algumas células sugestivas de TH (sem neoplasia concomitante) porém ainda sem importante significado<sup>22</sup>. Esse resultado contrasta, segundo o próprio autor, com a maior negatividade da expressão p63 em neoplasias tireoidianas não papilares.

O processo inflamatório, presente também em outras condições como predisponentes de neoplasias, estaria relacionado principalmente com a produção de radicais livres e o acúmulo de danos oxidativos no DNA celular. Na tireoide com CPT, há relatos na literatura que identificaram

processo de infiltração linfocitária, fibrose e atrofia glandular, similares ao que ocorre na TH, como se houvesse a tentativa do organismo em limitar o processo patológico<sup>24</sup>.

Larson, investigando a via do pi3k/akt (enzima fosfatidilinositol-3-cinase/cascata de sinalização celular da proteína cinase específica de serina/treonina), encontrou naqueles que apresentavam TH, três vezes mais chances de ter CPT em relação aos pacientes sem TH, sugerindo uma ligação entre a reação inflamatória e o desenvolvimento do câncer<sup>28</sup>. A expressão do pi3k/akt esteve aumentada na TH com CPT, sugerindo um provável mecanismo vinculado à carcinogênese tireoidiana.

Royer et al. identificaram, via PCR, o gene hOGG1 produtor de uma enzima reparadora de DNA cuja perda de sua heterozigosidade ocorre em 94% dos pacientes com CPT, em 73% nos pacientes com TH e em 8% nos pacientes com lesão benigna. Segundo o autor, isso reforça a ação lesiva acumulada no DNA<sup>24</sup> e faz supor que alterações genéticas aberrantes se acumulam no epitélio folicular tireoidiano por um longo tempo, podendo ser um precursor do CPT.

#### IV. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de casos de portadores de bócio nodular tireoidiano, diagnosticados por punção aspirativa da tireoide com agulha fina guiada por ultrassonografia (PAAF-USG), para avaliar o percentual dos que albergavam malignidade e tireoidite. Para diagnóstico de TH em toda a amostra estudada, consideraram-se os aspectos característicos da citopatologia. Para avaliar a associação entre as patologias, levou-se em conta a presença de aspectos histopatológicos clássicos: folículos atróficos, metaplasia oncocítica e folículos linfóides com centro germinativo.

Dos pacientes portadores de bócio nodular, avaliados por PAAF-USG, foram selecionados todos os casos com CPT, com e sem TH, diagnosticados em 2011, em punções realizadas por um único observador<sup>33</sup>.

A análise dos dados levou em consideração os resultados citopatológicos e anatomopatológicos dos lobos (direito, esquerdo e istmo) e não dos nódulos individualmente. Nos casos de bócio uninodular, o estudo do material referiu-se ao nódulo.

A PAAF-USG foi realizada em nível ambulatorial, com o paciente sentado em poltrona reclinada a 45 graus e em decúbito dorsal. Utilizou-se a técnica de aspiração à mão livre, usando seringa BD Plastipak Luer – Lok Tip -10 ml e agulhas BD (22G x 11/4”) (0,7 x 30 mm), para a realização da PAAF-USG em todos os casos. Foram sempre realizadas por um único observador (DMAJ) e um ultrassonografista que fixava o nódulo com o transdutor do aparelho de USG, enquanto o outro fazia a aspiração.

O objetivo era sempre alcançar áreas de diferentes padrões ecográficos, e nos nódulos cistificados, manter-se afastado das áreas císticas. Nódulos pequenos, menores que 1cm, foram assim aspirados, uma a duas vezes. Nódulos maiores foram aspirados pelo menos três vezes, visando avaliar o seu terço superior, médio e inferior, fazendo movimentos radiados.

Quando o paciente tinha um só nódulo em um dos lobos, especificava-se na lâmina “LD” se estivesse no lobo direito, “LE” se estivesse no lobo esquerdo e “I” se estivesse no istmo. Puncionavam-se duas ou mais vezes o nódulo, fazendo-se trajetos radiados dentro do mesmo, a depender da adequação (a olho nu), do material obtido.

Quando havia mais de um nódulo dentro do mesmo lobo, começava-se a puncionar os nódulos maiores, hipocogênicos, se tivessem microcalcificações, contornos irregulares ou estivessem na transição com o istmo.

As USG foram realizadas com aparelho de marca ALOKA, modelo SSD 1.700 com Doppler colorido, usando-se transdutor de 7,5 MHz.



Considerou-se haver relação do NT com TH no exame citopatológico quando havia quadro ultrassonográfico sugestivo deste processo inflamatório ou quando houve o diagnóstico à citopatologia.

Em média, eram feitas seis lâminas por nódulo aspirado, que eram imediatamente fixados em uma solução de álcool etílico a 96%, e corado posteriormente pelo método de Papanicolaou.

Uma nova punção foi realizada quando o material foi considerado não satisfatório para diagnóstico e quando a PAAF repetida foi satisfatória, esta foi usada como resultado final.

O diagnóstico citopatológico foi realizado por diversos observadores, todos especialistas do serviço de citopatologia do HSR, que analisavam ao acaso uma determinada quantidade de exames, na sua rotina de trabalho. Quando havia dúvida quanto ao diagnóstico citopatológico, o material era visto por outro citopatologista do serviço, buscando-se chegar a um consenso. Considerava-se material satisfatório para diagnóstico, aquele que possuía em pelo menos duas lâminas, seis ou mais grupos de células foliculares bem preservadas e cada grupo constituído por pelo menos dez células (Kini 9) ou mesmo que em pequeno número de células, houvesse atipia celular<sup>3</sup>. Os citopatologistas ficaram livres para usar ou não a classificação de Bethesda e isso foi considerado em análise.

Para o estudo histopatológico, utilizou-se a coloração de hematoxilina-eosina.

Os critérios de exclusão foram casos com dados perdidos ou incompletos. O estudo baseou-se na revisão dos prontuários médicos desses pacientes visando coletar dados como idade, sexo, data do diagnóstico, e suas variantes encontradas no anatomopatológico. Dentre as variantes histológicas do carcinoma papilífero, foram consideradas na pesquisa as variantes clássica, folicular, células clara, células altas e variante sólida.

Os resultados foram analisados após confecção do banco de dados utilizando o software Epidata. Foi procedida análise descritiva de todas as variáveis e calculado a associação entre as duas patologias utilizando o teste de Fisher através do programa estatístico SPSS. Considerou-se como significativo a associação quando  $p < 0,05$ .

Foi calculada a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da PAAF-USG, tendo o diagnóstico histopatológico como padrão ouro. A sensibilidade é calculada pela razão entre o número de diagnósticos verdadeiramente positivos sobre os malignos, vezes 100. A especificidade é calculada pela razão entre o número de diagnósticos verdadeiramente negativos sobre o número de nódulos benignos, vezes 100. Nestes cálculos, não foram computados os diagnósticos “indeterminados”. O Valor Preditivo positivo foi calculado considerando a razão dos verdadeiros positivos pelos casos positivos ao exame da PAAF-USG, multiplicado por 100. O Valor preditivo negativo foi calculado considerando a razão dos verdadeiros negativos pelos casos negativos ao exame da PAAF-USG, multiplicado por 100.

Resultados citopatológicos foram dados utilizando a classificação de Bethesda na maioria das vezes. Quando o patologista não referia a que nível de classificação o diagnóstico pertencia, foi registrado a classe segundo esta classificação (Bethesda). Assim, classificando a amostra como "material insuficiente", foi lançado no banco de dados Bethesda I. Se foi diagnosticado "bócio colóide" ou "bócio adenomatoso", foi classificado como Bethesda II. "Nódulo folicular com atípias de significado incerto" teve classificação Bethesda III. "Nódulos foliculares" onde não se diferenciava entre adenoma ou carcinoma folicular, chamou-se Bethesda IV. Por fim, "neoplasia folicular com atípias" foi Bethesda V, e "carcinoma papilífero", Bethesda VI.

O trabalho, aprovado no Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael, utilizou material cito e histopatológico diagnosticado no serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital São Rafael, de janeiro a dezembro de 2011. O número do parecer do CEP é 55/2011, de data 27/12/2011.

## V. RESULTADOS

Neste trabalho foram estudados 1.049 pacientes portadores de bócios uni ou multinodulares (1.521 nódulos avaliados por PAAF-USG), no HSR, média de idade 49 anos (idade mínima: 7 anos, idade máxima: 88 anos), sendo 903 (86,1%) do gênero feminino. Trinta e um pacientes foram tireoidectomizados no HSR e 18 em outros hospitais, sendo avaliados 93 nódulos tireoidianos, pela histopatologia.

Das PAAF-USG realizadas, 7,8% resultaram em material insatisfatório. Entre os paciente operados, houve 2,1% de punções com material insatisfatório para diagnóstico. Os dois pacientes registrados neste grupo se referem a pacientes com bócios multinodulares em que houve diagnóstico citopatológico de Bethesda IV e V em um dos lobos e no lobo contralateral. Os pacientes que foram levados à cirurgia tendo em vista o tamanho do nódulo (17 casos) não apresentaram material insatisfatório.

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da PAAF-USG, neste estudo, foi respectivamente; 80%; 100%; 100% e 89,5%. Acurácia do exame: 92%.

Dois casos de carcinoma medular da tireoide foram diagnosticados pela PAAF-USG e confirmados pela histopatologia, em que pese a literatura referir que a PAAF-USG não é um bom método para diagnóstico deste carcinoma.

Dos 1.049 pacientes estudados pela PAAF-USG, onde presume-se que a maioria deva ser constituído por nódulos benignos, a citologia ou o padrão ultrassonográfico da glândula revelaram 11,4% de TH.

Nos pacientes operados por suspeita de malignidade 27,3% tinham TH concomitante. Entretanto, quando se compara a frequência de TH no exame histopatológico constata-se que não houve associação estatisticamente significativa entre as duas patologias, neste estudo, onde a TH estava presente em 31,1% dos NTs benignos e em 27,3% dos NTs malignos ( $p=0,8$ ).

Dos 49 casos operados, foram identificados CPT em 33 (67,4%) casos, dos quais 9 (27,3%) tinham concomitantemente quadro histopatológico de TH

Dentre os operados apenas 5 (10,2%) casos tiveram isoladamente o diagnóstico de TH na histopatologia. Nos 32 casos de nódulos benignos avaliados por punção, 5 (31,3%) exibiam também TH.

Nos grupos TH / CPT / CPT+TH, a proporção de acometimento do gênero feminino foi, respectivamente: 100% / 91,6% / 77,8%. A distribuição da média da idade (anos) nos três grupos foi respectivamente: 41,5 / 43,3 / 48,5.

**Tabela 1. Características citopatológicas e histopatológicas de 93 nódulos (49 pacientes), 2011.**

<b>DIAGNÓSTICOS CITOPATOLÓGICOS</b>	<b>N (%)</b>
<b>Material insatisfatório (Bethesda I)</b>	<b>119 (7,8)</b>
<b>Negativo de malignidade (Bethesda II)</b>	<b>1.203 (79,1)</b>
<b>Suspeito de malignidade (Bethesda III)</b>	<b>48 (2,5)</b>
<b>Suspeito de malignidade (Bethesda IV)</b>	<b>81 (5,0)</b>
<b>Suspeito de malignidade (Bethesda V)</b>	<b>39 (2,1)</b>
<b>Positivos para malignidade (Bethesda VI)</b>	<b>31 (2,1)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1.521 (100)</b>
<b>DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS</b>	
<b>Bócio adenomatoso</b>	<b>43 (46,2)</b>
<b>Tireoidite de Hashimoto</b>	<b>5 (5,3)</b>
<b>Tumor Hürthe benigno</b>	<b>3 (3,2)</b>
<b>Carcinoma papilífero</b>	<b>40 (43)</b>
<b>Carcinoma medular</b>	<b>2 (2,1)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>93 (100) nódulos</b>

**Tabela 2. Relação entre patologias, gênero e médias de idade em anos.**

<b>GRUPOS</b>	<b>(%)</b>	<b>MÉDIA DE IDADE</b>
<b>TH e gênero feminino</b>	<b>100%</b>	<b>41,5</b>
<b>CPT e gênero feminino</b>	<b>91,6%</b>	<b>43,3</b>
<b>CPT + TH e gênero feminino</b>	<b>77,8%</b>	<b>48,5</b>

**(p=0,8)**

## VI. DISCUSSÃO

Desde o final do século XX, surgiram estudos que buscavam demonstrar a coexistência entre TH e CPT, e, não muito diferente, este estudo evidenciou uma coexistência de 27,3%, resultado que pode concordar com dados de estudos anteriormente relatados, e vir sugerir uma relação não apenas casual, mas fortemente associada à presença de processo inflamatório crônico, como um fator para a transformação maligna<sup>21, 31</sup>. Este resultado, apesar de interessante, não apresentou significância estatística.

Foi evidenciada predominância do gênero feminino, tanto no grupo de casos de TH / CPT / CPT+TH. Essa maior frequência em mulheres pode ser explicada por uma série de fatores, sendo os principais, já citados, a maior prevalência de doenças autoimunes, flutuações hormonais e gravidez. Nesta última, a ocorrência de acúmulo de células fetais na tireoide materna, pode estar envolvida no desencadeamento do processo autoimune. Além disso, o maior número de casos em mulheres no grupo com TH poderia sugerir uma gradual evolução, na qual, inicialmente, ocorrem alterações autoimunes com posterior surgimento da neoplasia de células tireoidianas.

Apesar de tentadora, essa hipótese não pode ainda ser confirmada, pois não existem dados suficientes para elucidar se há fatores genéticos, ambientais, hormonais ou inflamatórios ainda não descritos.

A despeito da controvérsia existente da associação entre as duas patologias, parece claro que a coexistência das duas entidades confere melhor prognóstico em relação a pacientes com CPT mais TH, do que sem TH associada, como já citado anteriormente<sup>30</sup>.

Diversas associações, sem valor estatisticamente significante, já foram relatadas na literatura. Campos em seu estudo identificou uma associação de 26,8%, sem significância estatística<sup>12</sup>. Loh et al., ao avaliarem a influência da TH no prognóstico do CPT, demonstraram uma relativa ocorrência de TH nos pacientes com CPT, mostrando-se também adepto da teoria inflamatória que une essas duas entidades<sup>21</sup>.

Outro resultado afirmam mais enfaticamente a existência de associação, como, por exemplo, Camboim, que estudou 95 casos do período de 1995 a 2005, em Recife-PE, identificando 12 pacientes com as duas doenças. Seu resultado de 2,5%,  $p < 0,05$ , mostrou significância estatística sem haver diferença significativa quanto a idade, gênero, existência de outra patologia, tamanho, invasão capsular, multifocalidade e variação histológica. Identificou apenas a invasão capsular de maior significância estatística em CPT isolado que os associados à TH<sup>23</sup>.

Anil et al. identificaram ausência de significância estatística tanto em nódulos sem TH (grupo controle) quanto com TH<sup>25</sup>. Mazokopakis não achou associação estatisticamente significante em seu resultado, 8,6%<sup>9</sup>.

Junior et al. identificaram, entre os anos de 2000 a 2008 no Hospital São Rafael, em Salvador-BA, uma associação de 30% e um maior número de casos em mulheres, sugerindo também, uma associação entre as patologias, e não algo simplesmente casual<sup>16</sup>. Igualmente, Replinger identificou em seu estudo, afirmando uma ocorrência de até 30% de CPT nos pacientes com TH, quando comparados com os sem TH<sup>27</sup>.

Chama à atenção a ausência de carcinoma folicular nesta mostra de pacientes portadores de bócios nodulares, que na maioria das séries surge numa frequência de 20%. Presume-se que muitos dos carcinomas antes nominados de carcinoma folicular, atualmente, passaram a serem nominados carcinoma papilífero variante folicular. Estudo similar foi realizado por Coorough et al. que em 3.981 casos analisados não foi constatado carcinoma folicular e houve também redução acentuada do número de casos de neoplasia de células de Hurthle (benigna ou maligna)<sup>35</sup>.

Dentre as fraquezas deste trabalho, tem-se o pequeno número de pacientes com doença nodular tireoidiana benigna sem TH que, caso fosse maior, poderia contrastar melhor o valor da associação encontrado e promover assim a significância estatística desejada. Outro limite do trabalho foi não associar a TH com cada variante do CPT, o que sem dúvida forneceria mais informações para a vasta literatura que aborda essas duas patologias.

Sendo um assunto controverso na literatura, resta a possibilidade de pensar que o CPT e a TH são patologias frequentes na população, onde pode haver concomitância entre as duas sem que haja efetivamente um fator causal, entre elas, que justificasse a associação.

## VII. CONCLUSÕES

1. A série de casos apresentada mostrou frequência de 27,3% de TH nos casos de carcinoma papilífero da tireoide, sugerindo uma possível associação, embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo.

2. Conclui-se que são necessários mais estudos para comprovar melhor a associação das duas patologias. Sugere-se ao próximo estudo a associação entre TH e cada variantes histopatológicas do CPT, não citadas neste trabalho, mas de extrema importância no estudo dessas duas patologias.



## VIII. SUMMARY

The coexistence of Hashimoto's thyroiditis (HT) and papillary thyroid carcinoma (PTC) in the same patient has been reported and should be considered whenever there is clinical data that increase the risk for neoplasia, like male individuals, patients who underwent irradiation of head and neck, extreme age and family history of thyroid cancer. **Objectives:** To investigate in a group of 49 Patients who underwent surgery, previously Evaluated by USG-FNA, if there was an association of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis. **Methods:** It was used a consecutive sample of patients with uni and multinodular goiters, studied by needle aspiration guided by ultrasound, to assess the percentage of patients harboring malignancy and thyroiditis in association. For the diagnosis of HT in the entire study sample, we considered the characteristic aspects of cytopathology, according to the Bethesda classification. To evaluate the association between the diseases, we considered the presence of classical histopathological features: atrophic follicles, hepatocyte metaplasia and lymphoid follicles with germinal center. **Results:** From 1,049 patients with nodular goiters (903 F / 146 M), assessed by USG-FNA at São Rafael Hospital, 173 (16.4%) had cytopathological thyroiditis presentation. From the 49 operated patients, 5 (10.2%) were diagnosed with histologically HT, 32 (67.4%) revealed PTC of which 9 (27.3%) had concomitant histopathological HT. In cases of benign nodules 5 (31.3%) also displayed HT presentation, and in 2 of them there were other associated pathologies. In the HT / PTC / PTC + HT groups, the proportion of female involvement was respectively: 100% / 91.6% / 77.8%. The distribution of age (years), the average in those three groups was: 41.5 / 43.3 / 48.5. There was no association between the two diseases, in this study, where HT was present in 31.1% of benign cases and in 27.3% of malignant (Fisher's exact test  $p = 0.8$ ). **Discussion:** Recently, it has drawn attention to the frequent association of thyroiditis with PTC, which finds support in a study with molecular markers. Evaluated in other series, we highlight the greater proportion of benign nodules operated while in this study it were selected 67.4% of malignant nodules. **Conclusion:** In our study, there was no association between HT and thyroid cancer, but the possibility of malignancy in HT should always be remembered because of the concurrence of the two diseases, as revealed in the literature.

**Keywords:** 1. Thyroid cancer. 2. Thyroid nodule. 3. Hashimoto's thyroiditis

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Rodrigues HGC, Pontes AAN, Adan LFF. Uso de marcadores moleculares em amostras obtidas de punção aspirativa pré-operatória de tireoide: análise secundária de dados. Salvador; 2012. Doutorado. Universidade Federal da Bahia.
2. Alcântara-Jones DM, Miranda JS, Matos SS, Queiros CMP, Araujo LMB, Rêgo MAV. Padrão citológico de punção aspirativa do tecido tireoidiano morfológicamente normal. J. bras. patol. med. lab. 2006 fev; 42( 1): 45-50.
3. Furlanetto TW, Peccin S, Schneider MAO, Zimmer AS, Reis PSD, Genro SK, et al. Prevalência de nódulos de tireóide detectados por ecografia em mulheres após os 40 anos. AMB rev. Assoc. Med. Bras. 2000; 46(4): 331-4.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009 nov; 19(11): 1167-214.
5. Vierlinger K, Mansfeld MH, Koperek O, Nöhammer C, Kaserer K, Leisch F. Identification of SERPINA1 as single marker for papillary thyroid carcinoma through microarray meta analysis and quantification of its discriminatory power in independent. BMC Med. Genomics. 2011 Apr; 6(4): 30.
6. Peccin S, Furlanetto TW, Castro JASD, Porto Alegre AF, Brasil BA, Czepielewski MA. Nódulos de tireóide: valor da ultra-sonografia e da biópsia por punção aspirativa no diagnóstico de câncer. AMB rev. Assoc. Med. Bras. 2003; 49(2): 145-9.
7. Zaletel K. & Gaberek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. Current Genomics 2011; Vol. 12 (8): 577.
8. Gayathri BN, Kalyani R, Harendra KML, Krishna PK. Fine needle aspiration cytology of Hashimoto's thyroiditis – a diagnostic pitfall with review of literature. Journal of cytology 2011 Oct; 28(4): 210-13.
9. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros<sup>1</sup> PK, Karefilakis CM, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. a retrospective study. Hormones 2010 jul; 9(4):312-17.
10. Özen S, Berk O, Şimşek DG, Darcan S. Clinical Course of Hashimoto's Thyroiditis and Effects of Levothyroxine Therapy on the Clinical Course of the Disease in Children and Adolescents. J. Clin. Res. Ped. Endoc. 2011 nov; 3(4):192-7.
11. Camandaroba MPG, Mata LS, Almeida LBD, Miranda JS, Junior MPN. Carcinoma Papilífero da Tireoide Associado à Tireoidite de Hashimoto: uma Série de Casos. Rev. bras. cancerol. 2009 mar; 55(3): 255-61.

12. Campos LA, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto thyroiditis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2012 dec; 78(6): 77-80.
13. Al-Brahim & Asa SL. Papillary Thyroid Carcinoma: An Overview. *Arch. pathol. lab. med.* 2006 Jul; 130 (7): 1057-62.
14. Vriens MR, Moses W, Weng J, Peng M, Griffin A, Bleyer A, et al. Clinical and Molecular Features of Papillary Thyroid Cancer in Adolescents and Young Adults. *Cancer* 2011 Jan; 117(2): 259-67.
15. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn. pathol.* 2010 jan; 5:9.
16. Junior MPN, Camandaroba MPG, Almeida MAC; Miranda JS. Carcinoma papilífero da tireoide e suas variantes histológicas associados à tireoidite de Hashimoto. *J. bras. patol. med. lab.* 2009 out; 45(5): 389-93.
17. Eze OP, Starker LF, Carling T. The Role of Epigenetic Alterations in Papillary Thyroid Carcinogenesis. *J. Thyroid Res.* 2011 apr; Article ID 895470.
18. Chrisoulidou A, Boudina M, Tzemailas A, Doumala E, Iliadou PK, Patakiouta F, et al. Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer. *Thyroid Res.* 2011; 4:12.
19. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head and Neck Pathol* 2011; 5(1): 51-6.
20. Demellawy DE, Nasr A, Alowami S. Application of cd56, p63 and ck19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn. pathol.* 2008, 3:5.
21. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of Lymphocytic Thyroiditis on the Prognostic Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J. clin. endoc. metabol.* 1999 mar; 84(2): 458-63.
22. Burstein DE, Nagi C, Wang BY, Unger P. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: a stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis. *Human. pathol.* 2004 abr; 35(4).
23. Camboim DC, Figueirôa VMSM, Lima DNO, Abreu-e-Lima P, Abreu-e-Lima MCCD. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto: frequência e aspectos histopatológicos. *Bras. patol. med. lab.* 2009 fev; 45(1): 75-82.

24. Royer MC, Zhang H, Fan CY, Kokoska MS. Genetic alteration in papillary thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis. *Arch. otolaryngol. head. neck surg* 2010 mar; 136(3): 240-2.
25. 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 jun. 20(6):601.
26. Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, Ersoy PE, Ugras NS, Ersoy E, et al. The Association Between Thyroid Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis: The Ultrasonographic and Histopathologic Characteristics of Malignant Nodules. *Thyroid*. 2010 aug, 20(8): 873-878
27. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J. Surg. Res.* 2008 nov ; 150(1): 49–52.
28. Larson SD, Jackso LN, Evers BM. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of the pi3k/akt pathway. *J. am. coll. surg.* Jun 2007 May; 204(5): 764-775.
29. Boi F, Lai ML, Marziani B, Minerba L, Faa G, Mariotti S. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur. j. endoc.* 2005 dec; 153(5): 637–42.
30. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation? *J. clin. endocrinol. metab.* Feb 2013; 98(2):474–82.
31. Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, Yilmaz Y, Vovk V, Chiappetta G, et al. RET/Papillary Thyroid Cancer Rearrangement in Nonneoplastic Thyrocytes: Follicular Cells of Hashimoto's Thyroiditis Share Low-Level Recombination Events with a Subset of Papillary Carcinoma. *J. clin. endocrinol. metab.* 2006 Jun; 91(6): 2414-23.
32. Fernandes RRR & Almeida ICP. Linoma não-hodgkin tireidiano:Relato de Caso. *Rev. bras. canc.* 2008 set; 54 (3):251-55.
33. Alcântara-Jones DM, Lavinias-Jones JM, Daltro R, Pitangueira AC, Alcântara FT, Cardeal M, et al. Valor diagnóstico da punção aspirativa da tireoide (PAAF): estudo comparativo da técnica com e sem ultrassonografia. In: *Anais do XV congresso latino americano de tireoide (LATS)*. Florianópolis, Santa Catarina, .p, 2013.
34. Paz-Filho G, Graf H, Ward LS. Análise comparativa das novas diretrizes e consenso para o manejo do hipotireoidismo, nódulos tireoidianos e câncer diferenciado da tireoide. *Arq. bras. endocrinol. metabol.* 2013 junho; 57 (4): 233-9.

35. Coorough N, Hudak K, Buehler D, Selvaggi S, Sippel R, Chen H. Fine needle aspiration of the thyroid: a contemporary experience of 3981 cases. *J. Surg. Res.* 2011; 170: 48-51.

## X. Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas

	<b>COMUNICAÇÃO INTERNA</b>		Data: 27/12/11
			Nº: 66/11
De:	CEP - Comitê de Ética em Pesquisa	Para:	Dayse Maria de Alcântara Jones
Ref.	Resultado apreciação CEP		Pesquisador(a) Responsável

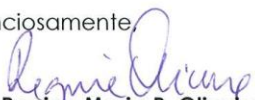
Ref.: Aprovação do Projeto de pesquisa nº 55/11, intitulado "Correlação cito-patológica de material aspirado por punção aspirativa de nódulos tireoidianos guiada pela ultrassonografia, no Hospital São Rafael, de janeiro de 2007 a dezembro de 2011".

Prezada pesquisadora:

Cumpre-nos cientificá-la que o estudo supracitado, que tem V.Sª como pesquisadora responsável, foi apreciado, na 144ª reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa – Monte Tabor / Hospital São Rafael, de 23/11/2011, e considerado **aprovado ad referendum**.

**Reiteramos a necessidade de serem encaminhados os relatórios periódicos, a cada seis meses, a partir da data da aprovação. Caso o projeto seja concluído antes do vencimento de novo período semestral, favor encaminhar o relatório final, o mais breve possível. Estamos à disposição para os esclarecimentos que se fizerem necessários, através do telefone 3281-6484 e 3281-6259 ou pelo e-mail [cep@hsr.com.br](mailto:cep@hsr.com.br).**

Atenciosamente,

  
**Dra. Regina Maria P. Oliveira**  
 Coordenadora do CEP / HSR

Dra. Regina Oliveira  
 Coordenadora do CEP  
 Monte Tabor/ HSR