



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

**EPIDEMIOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS À RECIDIVA DO
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE EM UM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DA PARAÍBA**

ADRIANA DUARTE MIRANDA QUEIROZ

Santos, SP

Novembro, 2018

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

EPIDEMIOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS À RECIDIVA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DA PARAÍBA

ADRIANA DUARTE MIRANDA QUEIROZ

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Ambiente e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Amador Pereira

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes C. Martins

Santos, SP

Novembro, 2018

[Dados Internacionais de Catalogação]
Departamento de Bibliotecas da Universidade Católica de Santos

Q3e Queiroz, Adriana Duarte Miranda.
Epidemiologia e fatores associados à recidiva do câncer de tireoide em um Hospital de referência no Estado da Paraíba/ Adriana Duarte Miranda Queiroz; orientador Luiz Alberto Amador Pereira. - 2018.
75 f.; 30 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica de Santos, Programa de Mestrado em Saúde Coletiva.

Bibliografia:

1. Dissertação. 2. Epidemiologia. 3. Fatores de risco. 4. Neoplasia da Glândula tireoide. 5. Tireoide. I. Pereira, Luiz Alberto Amador. II. Universidade Católica de Santos. III. Título.

CDU 1997 - 614(043.3)

Maria Rita C. Rebello Nastasi - CRB 8/2240

À Rodrigo
pelo companheirismo, cumplicidade e apoio constante.

A Bruno e Aline,
filhos muito amados, luz e razão da minha vida.

Aos meus pais **Severino e Jaciara,**
exemplos de luta, caráter e coragem.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, *Prof. Dr. Luiz Alberto Amador Pereira* pela orientação, a paciência, a dedicação dispensadas durante todo esse percurso de aprendizado.

À minha co-orientadora *Prof^a. Dr^a. Lourdes Conceição Martins* pela disponibilidade, ajuda e apoio constante.

Aos docentes do Mestrado em Saúde Coletiva da UNISANTOS, em especial aos *Professores Doutores Alféio Luís Ferreira Braga, Denise Martin Coviello e Silvia Regina Viodres Inoue*.

Ao assistente de pesquisa *Antônio Fernandes de Oliveira Filho*, por ajudar na captação de dados

A *Túlio e Kelma*, pela iniciativa e a preocupação em aprimorar a formação acadêmica dos profissionais de saúde da Paraíba, através da SQualis.

A todos os colegas do Mestrado em Saúde Coletiva da UniSantos – turma 2017, com quem dividi momentos preciosos de aprendizado científico.

Aos funcionários da Fundação Assistencial da Paraíba - em especial ao *Diretor Hélder, Assunção, Wilma, Flávia e Geane* que foram colaboradores em muitos momentos.

Aos colegas de trabalho *Marciênio de Oliveira de Medeiros, Marcos Antônio Dantas de Farias e Ednaldo Marques Bezerra Filho*, por entenderem minhas ausências e me apoiarem nessa jornada a fim de melhorar o ensino dos residentes de Clínica Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande (HUAC/UFCG).

À professora *Marcia Candeia Rodrigues* da Unidade Acadêmica de Letras de UFCG pelo excelente curso de capacitação em Metodologia Científica, que ajudou na confecção do meu projeto.

Aos meus queridos pais – *Severino e Jaciara* e meus irmãos – *Sérgio e Eduardo*, que estão sempre em meu pensamento, como fonte segura de carinho e incentivo.

Ao meu marido *Cristiano Rodrigo* e aos meus filhos *Bruno e Aline*, fontes diárias de alegria e amor.

A *Deus*, como demonstração de gratidão por tudo o que recebo em todos os dias de minha vida.

“Cada dia que amanhece assemelha-se a uma página em branco, na qual gravamos os nossos pensamentos, ações e atitudes. Na essência, cada dia é a preparação de nosso próprio amanhã” Francisco Cândido Xavier

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação foi elaborada seguindo as seguintes normas:

Estrutura:

UniSantos - Manual do Aluno - Programa de Mestrado em Saúde Coletiva.

Norma Brasileira - ABNT NBR 6030 - © ABNT 1989 – abreviação de títulos de periódicos e publicações seriadas.

Norma Brasileira - ABNT NBR 14724 - © ABNT 2011 - Informação e documentação — Trabalhos Científicos — Apresentação.

Norma Brasileira - ABNT NBR 6024 - © ABNT 2012 - Informação e documentação – Numeração progressiva das seções de um documento – Apresentação.

Norma Brasileira - ABNT NBR 6027 - © ABNT 2012 - Informação e documentação - Sumário – Apresentação.

Referências:

Norma Brasileira - ABNT NBR 6023 - © ABNT 2002 - Informação e documentação — Referências — Elaboração.

RESUMO

Atualmente o carcinoma de tireoide (CT) vem apresentado um crescimento da taxa de incidência na maioria dos países (cerca de 1% ao ano). A incidência anual varia entre as populações, mas encontra-se entre 2-3 casos/100 mil homens e 4-9 casos/100 mil mulheres. Para a Paraíba, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o biênio 2018-2019 é de 5,88/100.000 para mulheres e 2,08/100.000 em homens.

Objetivo: Verificar a relação entre fatores clínico-epidemiológicos dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) atendidos em um hospital de referência no Estado da Paraíba e risco de recorrência da doença. **Métodos:** Tratou-se de um estudo transversal, realizado através da coleta de dados obtidos de prontuários dos pacientes com CDT atendidos na Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) entre abril de 2011 a abril de 2018. Foram considerados fatores de risco: história de exposição ocupacional a substâncias ou à radiação ionizante, tabagismo, presença de doença autoimune da tireoide (DAT), neoplasia maligna prévia e história familiar de câncer de tireoide. Foi utilizado o teste de Qui-quadrado para associação de variáveis qualitativas e para análise dos possíveis fatores associados foram utilizados modelos de regressão logística com nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram selecionados 284 pacientes, a maioria do sexo feminino (86,6%), com idade média de $46,3 \pm 14,4$ anos, cerca de 40% dos indivíduos eram agricultores, 70,6% não referiam exposição ocupacional e 97,6% não referiram exposição à radiação. Quarenta e três (20%) referiam história familiar de CT e 75,7% não apresentavam DAT. A variante papilífero clássica do CDT foi a mais prevalente (69,4%) e 32,7% dos CDT eram multifocais. Na avaliação de risco de recidiva, 98 (34,5%) apresentaram com risco intermediário e 43 (15,1%) com alto risco. A análise univariada identificou “idade” (OR=1,05; IC=1,046-2,723; p=0,031), “zona de moradia” (OR=1,87; IC=1,10-3,17; p=0,02), “exposição à agrotóxicos” (OR=2,03; IC=1,135-3,618; p=0,016), “DAT” (OR=5,63; IC=1,204-26,351; p=0,045), “subtipos histológicos de maior agressividade” (OR=5,12; IC=1,037-25,28; p=0,001) e “tumor multifocal” (OR=2,56; IC=1,527-4,278; p=0,001) como fatores de risco para recidiva, contudo na análise múltipla final, apenas subtipo histológico mais agressivo, exposição ocupacional e tumor multifocal mostraram-se estatisticamente significantes. **Discussão:** Alguns resultados desse estudo são concordantes com os dados encontrados na literatura como idade ao

diagnóstico, maior prevalência do sexo feminino e da variante papilífero clássica do CDT. Na regressão múltipla, tumores multifocais e variantes consideradas mais agressivas também foram concordantes. Apesar da exposição ocupacional mostrar associação estatisticamente significativa com risco de recidiva, esse estudo apresenta limitação quanto ao desenho pois exposição e doença não são condições contemporâneas e não foi mensurado o tempo de exposição e se há presença de contato atual ou passado com as substâncias. **Conclusão:** Variantes histológicas mais agressivas e tumores multifocais são fatores de risco para recidiva da doença. Exposição ocupacional a agrotóxicos apresenta controvérsias quanto a esse risco, portanto novos estudos são necessários para esclarecer essa relação.

Descritores: Epidemiologia, Fatores de risco, Neoplasia da glândula tireoide, Tireoide.

ABSTRACT

Currently thyroid carcinoma (TC) has shown an increase in the incidence rate in most countries (about 1% per year). The annual incidence varies among populations, however it is between 2-3 cases / 100,000 men and 4-9 cases / 100,000 women. In the context of Paraíba, the National Cancer Institute's estimate for the biennium 2018-2019 is 5.88 / 100,000 for women and 2.08 / 100,000 for men. **Objective:** To verify the relationship between clinical and epidemiological factors of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) treated at a reference hospital in the state of Paraíba, and risk of recurrence of the disease. **Methods:** The present paper presents a cross-sectional study, carried out through the collection of data obtained from the medical records of patients with DTC attended at Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) from April 2011 to April 2018. It were considered risk factors as: history of occupational exposure to substances or ionizing radiation, smoking, presence of autoimmune thyroid disease (AITD), previous malignant neoplasm, and family history of thyroid cancer. It was used the Chi-square test for the association of qualitative variables and it were used logistic regression models with a significance level of 5% for analysis of possible associated factors. **Results:** 284 patients were selected, most of them female (86.6%), with an average age of 46.3 ± 14.4 years; about 40% of the individuals were farmers; 70.6% did not report occupational exposure; and 97.6% did not report radiation exposure. Forty-three (20%) reported a family history of TC and 75.7% did not present DTC. The classical variant papillary of DTC was the most prevalent (69.4%) and 32.7% of DTCs were multifocal. In the evaluation of risk of relapse, 98 (34.5%) presented intermediate risk and 43 (15.1%) high risk. The univariate analysis identified "age" (OR=1,05; IC=1,046-2,723; p=0,031), "dwelling zone" (OR=1,87; IC=1,10-3,17; p=0,02), "pesticides exposure" (OR=2,03; IC=1,135-3,618; p=0,016), "AITD" (OR=5,63; IC=1,204-26,351; p=0,045), "histological subtypes of greater aggressiveness" (OR=5,12; IC=1,037-25,28; p=0,001) and "multifocal tumor" (OR=2,56; IC=1,527-4,278; p=0,001) as risk factors for recurrence, nevertheless in the final multiple analysis, only more aggressive histological subtype, occupational and multifocal tumor were statistically significant. **Discussion:** Some results of this study are consistent with the data found in the literature such as age at diagnosis, higher prevalence of females and the classical variant papillary of DTC. In the multiple

regression, multifocal tumors and variants considered more aggressive were also concordant. Regardless of occupational exposure shows a statistically significant association with risk of recurrence, this study has a limitation concerning the design since exposure and disease are not contemporary conditions, the time of exposure was not measured, and also if there is presence of current or past contact with the substances. **Conclusion:** More aggressive histological variants and multifocal tumors are risk factors for recurrence of the disease. Occupational exposure to agrochemicals presents controversies regarding this risk, therefore new studies are needed to clarify this relationship.

Keywords: Epidemiology, Risk factors, Thyroid neoplasm, Thyroid

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para 2018, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da glândula tireoide)	19
Figura 2 – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100.000 homens, estimadas para 2018, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da glândula tireoide)	20
Figura 3 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não-melanoma, INCA, 2018	20
Figura 4 – Recorrência pós-operatória nos primeiros 20 anos após a cirurgia definitiva para CDT realizado na Mayo Clinic de 1940 a 1997	38
Figura 5 – Mesorregiões da Paraíba	46
Figura 6 – Procedência dos pacientes com CDT atendidos na FAP, em valores percentuais	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Frequência aproximada dos tumores malignos de tireoide	23
Quadro 2 – Classificação dos tumores tireoidianos, segundo OMS, 2017	24
Quadro 3 – Classificação TNM 8ª Edição	28
Quadro 4 – Estadiamento da 8ª Edição - AJCC TNM	28
Quadro 5 – Sistema de Estratificação de Risco de Recorrência, SBEM, 2013	30
Quadro 6 – Variáveis que influenciam no risco de recidiva, metástase e morte por carcinoma diferenciado de tireoide	35
Quadro 7 – Variáveis, categorias e respostas utilizadas na regressão logística. Campina Grande, 2018	43
Quadro 8 – Classificação TNM 7ª Edição	45
Quadro 9– Classificação simplificada do carcinoma de tireoide, OMS	47
Quadro 10 – Distribuição das variantes e padrões tumorais entre os CDT	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide atendidos na FAP entre 2011-2018 (n=284) 51

Tabela 2 - Características anatomopatológicas do carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticados entre 2011-2018 (n=284) 53

Tabela 3 - Análise univariada dos fatores de risco para recidiva do carcinoma diferenciado da tireoide. Campina Grande, 2018 54

Tabela 4 - Modelo múltiplo dos fatores de risco para recidiva do carcinoma diferenciado de tireoide. Campina Grande, 2018 56

LISTA DE ABREVIATURAS

AATg – Anticorpo anti-tireoglobulina

Anti-TPO – Anticorpo anti-tireoperoxidase

AJCC-8 – *American Joint Committee on Cancer 8th*

ATA – *American Thyroid Association*

CDT – Carcinoma diferenciado da tireoide

CFT – Carcinoma folicular da tireoide

CMT – Carcinoma medular da tireoide

CNMT – Carcinoma não medular da tireoide

CPT – Carcinoma papilífero da tireoide

CPTF – Carcinoma papilífero da tireoide familiar

CT – Carcinoma da tireoide

DANT – Doenças e agravos não transmissíveis

DAT – Doença autoimune da tireoide

DNA – *Deoxyribonucleic acid* ou Ácido desoxirribonucleico

FAP – Fundação Assistencial da Paraíba

FDG-PET – *Fluodesoxiglucose pósitron emission*

I-131 – Iodo-131

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LATS – *Latin American Thyroid Society*

MS – Ministério da Saúde

NEM-2A – Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A

NEM-2B – Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B

NEPE/FAP – Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão da Fundação Assistencial da Paraíba

NIFTP – *Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

QT – Quimioterapia

RIT – Radioiodoterapia

RNM – Ressonância nuclear magnética

RT – Radioterapia

SIH – Sistema de informação hospitalar

SPSS-20.0 – *Statistical Package for the Social Sciences 20.0*

TC – Tomografia computadorizada

Tg – Tireoglobulina

TRAB – anticorpos anti-receptor de TSH

TSH – Hormônio tireoestimulante

US – Ultrassonografia

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	18
1 ASPECTOS CLÍNICOS DO CARCINOMA DE TIREOIDE	
1.1 Classificação do Carcinoma de Tireoide	22
1.2 Estadiamento e Estratificação de Risco de Recidiva	27
1.3 Fatores de Risco para o Carcinoma Diferenciado de Tireoide	31
1.4 Aspectos Terapêuticos, Prognósticos e Seguimento do Carcinoma Diferenciado de Tireoide	37
2 OBJETIVOS	41
3 METODOLOGIA	42
4 RESULTADOS	50
5 DISCUSSÃO	57
6 CONCLUSÃO	65
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE	
Formulário de Coleta de dados	76

INTRODUÇÃO

O carcinoma de tireoide (CT) vem apresentado um crescimento da taxa de incidência na maioria dos países (1% ao ano) e segundo uma análise publicada pela *International Agency for Research on Cancer (IARC)* da Organização Mundial de Saúde (OMS) em setembro de 2016 sobre câncer nas Américas Central e do Sul, os países como Argentina, Brasil, Chile e Costa Rica, tiveram os maiores aumentos na incidência de câncer colorretais, próstata e tireoide entre 1997 e 2008 (WHO, 2016).

As doenças e agravos não transmissíveis (DANT) já são as principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo. Esse impacto afeta principalmente os países de baixo e médio desenvolvimentos, especialmente por mortes prematuras (WHO, 2016). As transições demográficas e epidemiológicas globais sinalizam um impacto cada vez maior da carga de câncer nas próximas décadas (FERLAY et al., 2013).

As maiores taxas de incidência são encontradas nos países de alta renda, quando comparados aos de baixa e média rendas. Essa diferença pode ser atribuída, em parte, à grande diversidade de padrões de assistência, uma vez que o diagnóstico precoce é altamente dependente de tecnologia e, portanto, de acesso aos serviços de saúde (BRASIL, 2018).

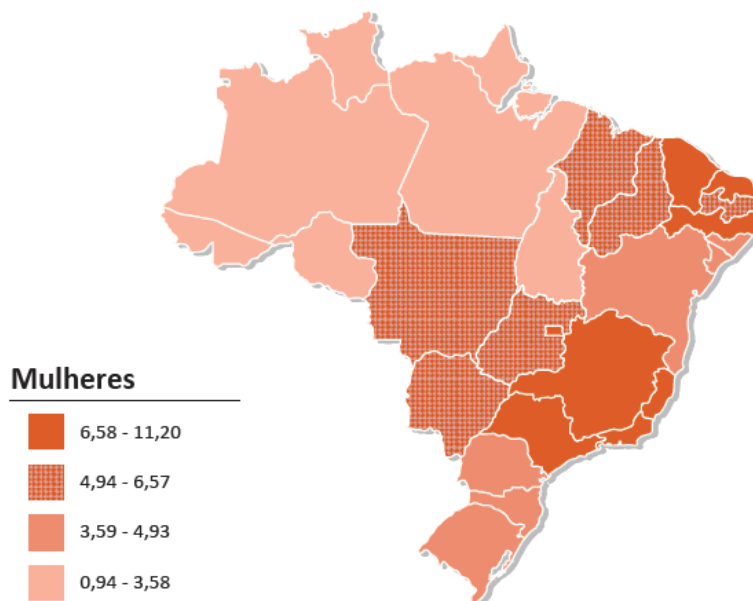
As explicações para a observação dessa tendência crescente da incidência são controversas; a hipótese de aumento do número de casos novos em virtude do aumento da intensidade diagnóstica é defendida por alguns autores, com um maior uso e sensibilidade das técnicas diagnósticas para avaliação da tireoide, como também no aumento da detecção de microcarcinomas em pacientes operados por doenças benignas (PELLEGRITI et al., 2013; VACCARELLA et al., 2015). Apesar disso, outros autores acreditam que o aumento observado na tendência da incidência possa ser consequência também das mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida, pois algumas análises apontam para um aumento do número de casos diagnosticados com tumores de todos os tamanhos, e de algumas diferenças nesta velocidade de crescimento em subgrupos étnicos e etários (CRAMER et al, 2010; CHEN et al, 2009).

A incidência anual do CT varia entre as populações, mas encontra-se na literatura uma taxa entre 2-3 casos/100 mil homens e 4-9 casos/100 mil mulheres (ROSÁRIO et al, 2016; BRASIL, 2018; PACINI et al, 2013). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), dos mais de 600 mil novos casos anuais de câncer estimados para o biênio 2018-2019 no Brasil, 9610 serão de CT sendo 8040 casos em mulheres (com risco estimado de 7,57/100 mil mulheres) e 1570 casos (1,49 casos/100 mil homens), ocupando a 5ª e 13ª posições na incidência de todos os cânceres, respectivamente (BRASIL, 2018) (Figura 1 e 2).

No Brasil é o quinto câncer mais prevalente em mulheres (em homens, não se configura entre os dez tipos mais frequentes), excetuando-se os tumores de pele não-melanoma. Nas regiões Nordeste e Sudeste, o CT apresenta a mesma prevalência nacional em mulheres (*versus* o sexto no Centro-Oeste e oitavo no Norte. Não se configura entre os dez tipos de câncer mais comuns na região Sul) (BRASIL, 2018) (Figura 3).

Figura 1

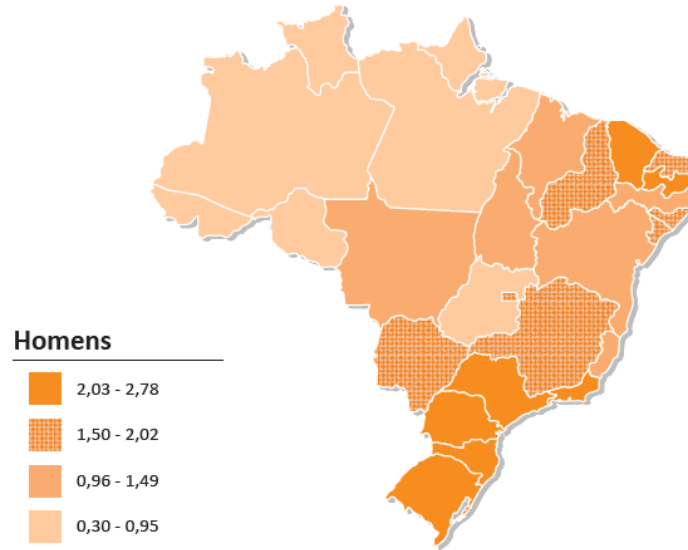
Representação espacial das taxas ajustadas^a de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da glândula tireoide)



Fonte: INCA, 2018.

Figura 2

Representação espacial das taxas ajustadas* de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da glândula tireoide)



Fonte: INCA, 2018.

Figura 3 – Região Nordeste

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	15.820	26,9%	Homens	Mulheres	Mama feminina	11.860	20,3%
Estômago	3.140	5,3%			Colo do útero	6.030	10,3%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	2.920	5,0%			Cólon e Reto	2.800	4,8%
Cólon e Reto	2.260	3,8%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	2.310	3,9%
Cavidade Oral	1.890	3,2%			Glândula Tireoide	2.220	3,8%
Laringe	1.550	2,6%			Estômago	2.110	3,6%
Esôfago	1.460	2,5%			Ovário	1.480	2,5%
Leucemias	1.380	2,3%			Corpo do útero	1.470	2,5%
Sistema Nervoso Central	1.290	2,2%			Sistema Nervoso Central	1.100	1,9%
Linfoma não Hodgkin	1.000	1,7%			Leucemias	1.090	1,9%

*Números arredondados para múltiplos de 10

Fonte: INCA, 2018.

Para o Estado da Paraíba, a estimativa do INCA é de 270 novos casos de CT para o biênio 2018-2019, destes, 210 casos em mulheres (5,88/100.000) e 60 casos em homens (2,08/100.000) (BRASIL, 2018) e, segundo dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do Ministério da Saúde (MS), entre os anos de 2012 e 2016, houve um aumento de 79% nos atendimentos de câncer de tireoide na Paraíba, principalmente por indivíduos provenientes da mesorregiões do Agreste e Borborema.

Diante do crescimento nas taxas de incidência do CT, aspectos relacionados à evolução clínica e seus fatores de risco despertam interesse.

Os CT são classificados de acordo com tipos histológicos em diferenciados, indiferenciados e medulares, sendo os tipos diferenciados responsáveis por 90 a 95% dos casos (HAUGEN et al, 2016). O quadro clínico dessa condição é bastante variável, com a maioria dos casos apresentando boa evolução principalmente nos casos de variantes menos agressivas e quando tratado adequadamente. Contudo, formas histológicas mais agressivas da doença intrigam o conhecimento atual, e reforçam a complexidade do manejo dessa condição.

Cabe esclarecermos nesse momento, que o presente estudo abordará principalmente os aspectos clínico-epidemiológicos e fatores de risco associados ao carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), uma vez que compreende a vasta maioria dos casos.

Dentre os fatores de risco para o CDT, encontram-se a exposição à radiação ionizante, obesidade, história familiar de CT e a presença de doença autoimune da tireoide. Outros fatores de risco envolvidos em sua patogênese, risco de recorrência, classificação do CT e tratamento serão discutidos detalhadamente no Capítulo 1.

1 ASPECTOS CLÍNICOS DO CARCINOMA DE TIREOIDE

Os nódulos tireoidianos são extremamente comuns, particularmente em mulheres. Em adultos, pode estar presente em cerca de 4% dos casos com maior proporção entre as mulheres (4:1). Em crianças e adolescentes, pode estar presente em menos de 1%, e em pessoas acima de 60 anos, cerca de 5%. No entanto, essa prevalência pode ultrapassar 50% se o método de detecção for a ultrassonografia, principalmente em mulheres a partir da 4-5ª década (GARDNER & SHOBACK, 2007).

Contudo, a vasta maioria dos nódulos tireoidianos (90-95%) são benignos, sendo importante identificar aqueles com maior probabilidade de malignidade para um manejo mais racional e custo-efetivo. Em 95% dos casos, o CT se apresenta através de um nódulo na glândula tireoide; raramente metástases à distância em pulmões ou osso é o primeiro sinal de apresentação da doença (GARDNER & SHOBACK, 2007).

1.1 Classificação do Carcinoma de Tireoide

A composição celular da glândula tireoide é diversificada, incluindo os seguintes tipos de células:

- Células foliculares (epiteliais), envolvidas na síntese dos hormônios da tireoide;
- Células endoteliais, que revestem os capilares responsáveis pelo suprimento sanguíneo dos folículos;
- Células parafoliculares ou células C, envolvidas na síntese da calcitonina, hormônio que atua no metabolismo do cálcio;
- Fibroblastos, linfócitos e adipócitos (MOLINA, 2014)

As células foliculares, que constituem a quase totalidade dos elementos celulares da tireoide, são responsáveis por cerca de 90% ou mais dos carcinomas tireoidianos. Entretanto, as neoplasias malignas tireoidianas podem se originar de outros diferentes tipos de células, como as parafoliculares e não-tireoidianas.

Baseado nas características das células acometidas, a classificação utilizada para caracterizar os carcinomas de tireoide são:

- Diferenciados: a maioria são derivados das células foliculares (mais de 90%), que por sua vez são subdivididos em dois grupos: os papilíferos (50-80%) e os foliculares (10-40%).
- Carcinoma medular de tireoide (CMT): são derivados das células parafoliculares produtoras de calcitonina, e representam cerca de 5% dos carcinomas tireoidianos, e podem ser esporádicos ou, menos comumente, familiares (isoladamente como o CMT familiar, ou associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 2 – NEM-2).
- Indiferenciados ou anaplásicos: constituem menos de 5% dos carcinomas tireoidianos e apresentam evolução mais agressiva.

Os tumores malignos de origem de células não tireoidianas não ultrapassam 5% do total. Entre eles, destacam-se os linfomas, os sarcomas, as lesões metastáticas, os teratomas e os hemangioendoteliomas (BRASIL, 2015; HAUGEN et al, 2016; ROSÁRIO et al, 2016; GARDNER & SHOBACK, 2007) (Quadro 1). Recentemente, a *World Health Organization* (WHO, 2017) publicou uma nova edição da classificação dos tumores da glândula tireoide que continua se baseando na origem da célula (Quadro 2).

Quadro 1 - Frequência aproximada dos tumores malignos de tireoide	
Papilífero (e variantes)	80%
Folicular (incluindo carcinoma de células de Hurthle)	10%
Carcinoma medular	5%
Carcinoma indiferenciado	3%
Miscelânea (incluindo linfoma, fibrossarcoma, carcinoma de células escamosas, hemangioendotelioma maligno, teratomas, metástases)	1%

Fonte: GARDNER & SHOBACK, 2007

<p>Quadro 2. Classificação dos tumores tireoidianos, segundo OMS, 2017</p> <p>Adenoma folicular da tireoide</p> <p>Tumor trabecular hialinizante</p> <p>Outros tumores foliculares encapsulados</p> <p>Tumor folicular de potencial maligno incerto</p> <p>Tumor bem diferenciado de potencial maligno incerto</p> <p>Neoplasia folicular não-invasiva com características nucleares papilífero-like</p> <p>Carcinoma papilífero da tireoide (CPT)</p> <p>Carcinoma papilífero</p> <p>Variante folicular do CPT</p> <p>Variante encapsulada do CPT</p> <p>Microcarcinoma papilífero</p> <p>Variante colunar do CPT</p> <p>Variante oncocítica do CPT</p> <p>Outras variantes: células altas; esclerosante difusa; sólida; células claras</p> <p>Carcinoma folicular da tireoide (CFT)</p> <p>CFT minimamente invasivo</p> <p>CFT encapsulado angioinvasivo</p> <p>CFT extensamente invasivo</p> <p>Tumor de células de Hurthle</p> <p>Adenoma de células de Hurthle</p> <p>Carcinoma de células de Hurthle</p> <p>Carcinoma de células insulares</p> <p>Carcinoma pouco diferenciado</p> <p>Carcinoma anaplásico</p> <p>Carcinoma de células escamosas</p> <p>Carcinoma medular de tireoide</p> <p>Carcinoma misto folicular e medular da tireoide</p> <p>Carcinoma mucoepidermoide</p> <p>Carcinoma mucoepidermoide esclerosante com eosinofilia</p> <p>Carcinoma mucinoso</p> <p>Timoma ectópico</p> <p>Tumor epitelial com diferenciação timo-like</p> <p>Carcinoma tímico intratireoidiano</p> <p>Paraganglioma e tumor mesenquimal/estromal</p> <p>Tumor hematolifoide</p>

Tumor células germinativas
Tumores secundários

Fonte: WHO, 2017

Carcinoma papilífero de tireoide (CPT)

Os CPT são a maioria e costumam ser multicêntricos em 20 a 80% das vezes, sua disseminação metastática mais comum é locorregional (têm envolvimento linfonodal macroscópico em 33%, e microscópico em até 60% das vezes) e ocorrem principalmente em mulheres entre a 3ª e 4ª décadas. Trinta por cento têm menos de 1 cm ao diagnóstico e são chamados de microcarcinomas. Apresentam crescimento muito lento e permanecem confinados à glândula tireoide e linfonodos locais por muitos anos (HAUGEN et al, 2016; ROSÁRIO et al, 2016; GARDNER & SHOBACK, 2007).

Em pacientes idosos, podem se tornar mais agressivos e invadir localmente músculos e traqueia e, em estágios avançados, pulmão e osso. Também pode ser comum nessa população à conversão em carcinoma indiferenciado, sendo motivo de alta mortalidade (GARDNER & SHOBACK, 2007).

Uma pesquisa realizada por Nikiforov e cols. (2016) propôs reclassificar um dos tipos de tumor de tireoide com prognóstico mais favorável ao que se vinha praticando na comunidade médica internacional. Trata-se da variante folicular encapsulada do CPT (*Noninvasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer*), pertencente ao grupo de tumores que estão em segundo lugar na incidência de câncer de tireoide e cuja nova nomenclatura sugerida é neoplasia tireoidiana folicular não-invasiva com características nucleares papilífero-símile (NIFTP, *Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features*). O estudo sugere que deixe de ser classificado como uma neoplasia maligna e sejam adotados tratamentos mais conservadores, não invasivos.

A reclassificação desse tipo específico de tumor só deve se refletir nas estatísticas brasileiras a partir de 2020. No caso do Brasil, além da publicação pela WHO (que ocorreu no início de 2018), devemos aguardar ainda a divulgação dessa

informação pelos centros responsáveis por classificar e codificar doenças para a devida incorporação pelos registros hospitalares de câncer e os registros de câncer de base populacional (BRASIL, 2016). Adotada por sociedades e entidades médicas, deverá reduzir tratamentos desnecessários, gastos em saúde e aliviar o estigma que o diagnóstico de câncer ainda carrega, apesar dos avanços em pesquisa e tratamento vistos nas últimas décadas.

Carcinoma Folicular da Tireoide (CFT)

Os CFT são mais comuns em mulheres acima dos 50 anos, e principalmente em áreas em que há deficiência de iodo (raro no Brasil atualmente). Costumam ser maiores do que os papilíferos (raramente encontra-se microcarcinomas foliculares), e o comprometimento linfonodal é raro. As metástases à distância são comuns (pulmonar e óssea), ocorrendo por disseminação hematogênica.

Uma variante do carcinoma folicular é o carcinoma de células de Hurthle, caracterizado por grandes células individuais com citoplasma de coloração rosa preenchido com mitocôndrias de comportamento semelhante ao CFT (GARDNER & SHOBACK, 2007). Os carcinomas mistos – que apresentam focos de CPT e CFT - se comportam de forma semelhante ao CPT.

Como relatado anteriormente, o presente estudo analisará apenas os CDT e dentro desse aspecto, pretendemos analisar algumas variantes histológicas consideradas de maior agressividade como os CPT variante de células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa; carcinoma de células de Hurthle; CPT ou CFT moderadamente diferenciado; insular ou pouco diferenciado (GIRARDI et al, 2013). Os de menor potencial de agressividade são os CPT clássico e as variantes folicular, oxifílica e células claras, além CFT.

1.2 Estadiamento e Estratificação de Risco de Recidiva

A necessidade de se classificar os casos de câncer em estádios baseia-se na constatação de que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando ela se estende a outros órgãos.

Estadiar um caso de neoplasia maligna significa avaliar o seu grau de disseminação. Para tal, há regras internacionalmente estabelecidas, as quais estão em constante aperfeiçoamento. Diversos sistemas de estadiamento podem ser concebidos, tendo por base uma ou mais das variáveis mencionadas.

O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Este sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (BRASIL, 2014).

Além das graduações numéricas, as categorias T e N podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (a, b, c). Tanto as graduações numéricas como as alfabéticas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos comprometidos. O símbolo "X" é utilizado quando uma categoria não pode ser devidamente avaliada (Quadro 3).

A 8ª edição do sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC-8) para câncer de tireoide foi publicada recentemente (TUTTLE et al. 2017) e foi implementada em 1º de janeiro de 2018. A revisão do sistema foi realizada para abordar algumas limitações identificadas na 7ª edição (AJCC-7), em uso desde 2009 (LAMARTINA et al, 2017; KIM et al 2017) (Quadro 4).

A indicação terapêutica do câncer depende do estadiamento da doença. Assim é que um estadiamento bem conduzido leva a condutas terapêuticas corretamente aplicadas. Metástases linfonodais no compartimento lateral (N1b), doença extratireoidiana maciça (T4) e metástases à distância (M1) são fatores independentes que já forma correlacionados com mau prognóstico nesses pacientes (ITO et al. 2007).

Quadro 3. Classificação TNM 8ª Edição	
Categoria	Critérios
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1 cm, limitado à tireoide
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm, limitado à tireoide
T2	Tumor entre > 2 cm e ≤ 4 cm, limitado à tireoide
T3a	Tumor com > 4 cm restrito à tireoide
T3b	Tumor de qualquer tamanho com invasão de musculatura esterno-hioídea, esternotireoídea ou omo-hioídea
T4a	Tumor com EEC ¹ e invasão de tecido subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
T4b	Tumor com invasão de fáscia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou artéria carótida
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1a	Metástases linfáticas em nível VI (compartimento central) ou mediastino superior
N1b	Metástases em outros linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou em linfonodo retrofaríngeo
M0	Ausência de metástase(s) à distância
M1	Presença de metástase(s) à distância

¹ Extensão extracapsular

Fonte: TUTTLE et al, 2017

Quadro 4. Estadiamento da 8ª Edição - AJCC TNM			
Idade < 55 anos			
I	Tumor de qualquer tamanho	Qualquer status linfonodal	Ausência de metástases à distância (M0)
II	Tumor de qualquer tamanho	Qualquer status linfonodal	Presença de metástases à distância (M1)

Idade ≥ 55 anos		
I	Ausência de metástases linfonodais (Nx/N0)	Ausência de metástases à distância (M0)
II	Tumor de qualquer tamanho com metástases linfonodal (N1) <i>ou</i> tumor com EET ¹ grosseira invadindo músculos com/sem metástases linfonodais (T3b)	Ausência de metástases à distância (M0)
III	Tumor com EET ¹ grosseira invadindo tecido subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laringeo recorrente (T4a)	Qualquer status linfonodal
IVa	Tumor com EET ¹ grosseira invadindo fáscia paravertebral ou artéria carótida interna ou veias mediastinais (T4b)	Qualquer status linfonodal
IVb	Tumor de qualquer tamanho	Qualquer status linfonodal
		Presença de metástases à distância (M1)

¹ Extensão extratireoidiana

Fonte: AJCC, 2017

O sistema de estratificação para o risco de recidiva da doença é composto pelo sistema TNM e leva em consideração também outros dados anatomopatológicos (subtipo histológico, invasão vascular, margens livres ou comprometidas) e a avaliação pós-operatória (ROSÁRIO et al, 2013), pois apenas o estadiamento TNM tem limitada capacidade de prever persistência e recorrência desses tumores, sendo mais útil para determinar a taxa de mortalidade relacionada a doença. Sendo assim, podemos ter quatro categorias de risco de doença persistente ou recorrente, que estão definidas no Quadro 5.

Quadro 5. Sistema de Estratificação de Risco de Recorrência, SBEM, 2013			
Muito Baixo Risco	Baixo Risco	Risco Intermediário	Alto Risco
Tumores intratireoidianos < 2cm	Tumores intratireoidianos entre 2-4 cm sem metástases para LN ²	Tumores > 2cm e N1	Invasão locorregional macroscópica ou tecidos peritireoidiano
Histologia não agressiva	Tumores ≤ 2 cm e N1 (< 3 LN ²)	Tumores > 2cm e EET ¹ mínima	Ressecção incompleta
Ausência de EET ¹ ou acometimento de LN ²	Tumores ≤ 2 cm com EET microscópica N0	Tumores > 4 cm	LN ² > 10 ou > 3 com EEC ³
Ausência de invasão vascular	Ausência de metástases à distância ou invasão vascular	Qualquer N (4-10 LN ² ou < 3 LN) com EEC ³	Metástases à distância
Ressecção tumoral completa	Ressecção tumoral completa	Histologia agressiva ou invasão vascular	

¹Extensão extratireoidiana; ²Linfonodos; ³Extensão extracapsular

Fonte: ROSÁRIO et al, 2013

Para a faixa etária pediátrica, é utilizado o sistema de classificação do AJCC TNM para descrever a extensão da doença e segundo a *American Thyroid Association* (ATA, 2015), devem ser estratificadas em níveis de risco (baixo, intermediário ou alto risco) com base na apresentação clínica, tamanho do tumor e evidência de invasão regional e metástase:

Baixo Risco: Doença confinada à tireoide com N0 ou NX ou pacientes com metástase incidental N1a em que "incidental" é definida como a presença de metástase microscópica para um pequeno número de linfonodos cervicais;

Risco Intermediário: acometimento de linfonodos N1a extensa ou doença mínima de N1b.

Alto risco: Doença linfonodal extensa (N1b extensa) ou tumor localmente invasivo (T4), com ou sem metástases à distância (FRANCIS et al, 2015).

1.3 Fatores de Risco para Carcinoma de Tireoide

Para o câncer de tireoide, o único fator de risco consolidado na literatura é a exposição à radiação ionizante durante a infância, podendo ocorrer através de radiação externa (radioterapia em regiões cervicais e torácica para tratamento de algumas neoplasias) e através da exposição à radiação nuclear. Quando essa exposição é iniciada na infância, principalmente antes dos cinco anos de idade, seu efeito carcinogênico parece ser maior, o que evidencia uma relação do efeito com a idade, fazendo com que as crianças sejam mais vulneráveis aos efeitos da radiação (BRASIL, 2015; IGLESIAS et al, 2017). Alguns estudos prospectivos corroboraram com essa associação ao seguirem indivíduos sobreviventes ao acidente de Chernobyl e ao bombardeio em Hiroshima e Nagasaki (FURUKAWA et al, 2013; LITTLE et al, 2014). Além disso, a exposição à radiação vem aumentando muito por indicações médicas e odontológicas. Enquanto nos anos de 1980 um cidadão americano recebia a dose média de 3mSv, em pouco mais de duas décadas tal exposição passou a 5,6 mSv (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

Os demais fatores de risco estudados, como nível de hormônio tireoestimulante (TSH) sanguíneo, hormônios sexuais, fatores reprodutivos, histórico de nódulos benignos e bócio, hipertireoidismo, padrões dietéticos, obesidade, tabagismo e etilismo ainda não estão bem estabelecidos (LIU et al, 2017; WANG et al 2014; ASCHERBROOK-KILFOY et al, 2015; LERRO et al, 2015; ZENG et al, 2017; NOURELDINE et al, 2015; CHO et al, 2016; LIU et al, 2014; PACINI et al, 2013; CAINI et al, 2015; ZAHID et al, 2013; CAO et a, 2015; ZHU et al, 2016; ZAMORA-ROS et al, 2015; SHIN et al, 2017; JING et al, 2015; OBERMAN et al, 2015; SCHMID et al, 2015; XHAAR et al, 2015; PAPPA et al, 2014; PAZAITOU-PANAYIOTOU et al, 2013; SCHMID et al, 2013; KITAHARA et al, 2011; STANSIFER et al, 2015). Esses fatores de risco serão abordados a seguir:

Exposição prévia ao Iodo-131 (I-131): O I-131 induz anormalidades na glândula tireoide que persistem por muitos anos e parece razoável que essas mudanças nucleares possam levar a degeneração carcinomatosa principalmente se a exposição ocorrer em idade precoce porém ainda permanece controversa sua relação com o

risco para desenvolvimento para o câncer de tireoide. Há relatos de surgimento de nódulos e câncer de tireoide em pacientes com doença de Graves submetidos previamente à terapia de I-131, mas não provaram que a maior incidência tem sido entre aqueles tratados durante a infância (PACINI et al, 2013).

Consumo de iodo: seus níveis interferem nas funções da tireoide, levando à hiperplasia e à hipertrofia dos folículos (secundário ao excesso de TSH) (BRASIL, 2015), entretanto os mecanismos que se ligam ao câncer de tireoide não estão totalmente esclarecidos. Estudos na Polinésia Francesa e na Dinamarca relacionaram a maior ingestão de iodo com menor risco para câncer de tireoide, ao contrário do que foi encontrado em populações do Hawai (LIU et al, 2017). Wang e cols (2014) encontraram associação entre câncer de tireoide e níveis aumentados de iodúria. Como o papel do status iódico no desenvolvimento do câncer de tireoide difere entre as populações, sugere-se que novos estudos avaliem essa associação para populações iododeficientes e iodossuficientes.

Desreguladores endócrinos: O crescente interesse pelo estudo do expossoma, fizeram dos DE uma das categorias mais intrigantes da atualidade. Trata-se de uma categoria recente de poluentes ambientais que interferem nas funções do sistema endócrino e suspeitos de causarem efeitos adversos à saúde humana e animal. No entanto, a importância dos DE é controversa, já que não há como fazer estudos de causa-efeito em humanos e tudo o que se pode utilizar são estudos de associação. Os estudos de Aschebrook-Kilfoy e cols, 2015; Lerro e cols, 2015; Zeng e cols, 2017, encontraram associação entre exposição ocupacional a pesticidas e organofosforados e câncer de tireoide.

Doença autoimune da tireoide: é considerada fator de risco clássico para câncer de tireoide corroborado por vários trabalhos (NOURELDINE, S. I.; TUFANO, 2015; CHO et al, 2016; LIU et al, 2014). A tireoidite de Hashimoto e o CPT compartilham em diversos aspectos morfológicos, imuno-histoquímicos e biomoleculares, como a expressão do RET/PTC e fusão de proteínas. Um fato relevante é que em pacientes que foram expostos à radiação atômica, como a que foi observada em Chernobyl, desenvolveram não somente RET/PTC com CPT, mas também tireoidite de Hashimoto (CAMANDAROBA et al, 2009). Além disso, a

deficiência de iodo e o hipotireoidismo subclínico maximizam o efeito dos disruptores endócrinos (DUNTAS, 2015).

A chance de malignidade de um nódulo em portadores de tireoidite de Hashimoto é 9 a 40% maior do que em nódulo não associado com autoimunidade da tireoide. Uma possível explicação para este achado pode ser que os pacientes com tireoidite autoimune tendem a ter níveis mais elevados de TSH em comparação com pacientes sem autoimunidade. Relatos sobre a doença de Graves são divergentes quanto ao risco de desenvolver câncer de tireoide. A ideia de que o anticorpo TRAb pode induzir alteração maligna é defensável, mas não comprovada (PACINI et al, 2013).

Neoplasia maligna prévia: A presença de câncer de mama prévio ao câncer de tireoide como fator de risco para o desenvolvimento desse último, foi estudada através de uma metanálise realizada por Joseph e cols (2015). Os autores encontraram um risco maior de desenvolver câncer de tireoide após um câncer de mama do que o risco de desenvolver câncer de mama como uma segunda doença maligna após o câncer de tireoide. Por sua maior prevalência e morbimortalidade, consideramos fundamental o rastreamento do câncer de mama, segundo as diretrizes atuais, das pacientes com câncer de tireoide. Até o momento, não há forte nível de evidência para rastreamento de câncer de tireoide em pacientes com câncer de mama.

Fatores menstruais e reprodutivos: Por se tratar de um câncer com predominância no sexo feminino, alguns autores avaliaram essa associação. Foram encontrados a presença de alfa receptores para estrogênio em tumores tireoidianos porém a importância desses receptores no prognóstico do CT não foi estudado (ALMEIDA & COSTA; 2015).

É possível que esses fatores possam desempenhar um papel na etiologia do câncer de tireoide, através da mediação de receptores de estrogênio, como encontrado na meta-análise de estudos prospectivos de Caine e cols (2015), e caso-controle de Zhaid e cols (2013). Uma metanálise realizada por Cao e cols. (2015) encontrou que a idade mais avançada na menopausa e paridade estão associadas ao aumento do risco de câncer de tireoide, demonstrando a relação com o maior tempo de exposição ao estrogênio. O achado de paridade e risco de câncer de tireoide

também foi encontrado por Zhu e cols (2016). No entanto, Zamora-Ros e cols. (2015), em uma coorte prospectiva encontrou pouca evidência dessa associação. A fraca associação pode ser real ou não, pelo aumento da vigilância em mulheres que tiveram problemas de infertilidade, gravidez recente ou menopausa cirúrgica. Novos estudos epidemiológicos são necessários para corroborarem com essa relação.

História familiar: o CPT familiar (CPTF) é definido quando há pelo menos dois parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) com CPT sem outra síndrome familiar. Estão mais frequentemente associados a uma idade de apresentação mais jovem, tendem a ser mais agressivos do que os esporádicos e associados à recorrência (LEI et al, 2015). As famílias, geralmente, vivem na mesma área, e poderiam compartilhar dos mesmos fatores de risco, embora a falta de correlação com o cônjuge compartilhada na idade adulta possa questionar essa afirmação. Um estudo de coorte retrospectiva com 11.206 pacientes com carcinoma não-medular da tireoide (CNMT) avaliou 63.495 parentes de 1º grau, encontrou um alto risco familiar para carcinoma papilífero (3-400 vezes) e folicular (5 vezes). O componente familiar do CNMT parece ser poligênico pois foi encontrado diferentes riscos familiares para diferentes subtipos histológicos (FALLAH et al, 2013).

Para os CMT, existe uma forte associação do desenvolvimento desse tipo de câncer sobretudo nas formas familiares (ROSÁRIO et al, 2016; BRASIL, 2015).

Obesidade: uma avaliação realizada pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) da *WHO* concluiu que o peso corporal adequado contribui para redução do risco de desenvolver 13 tipos de câncer: corpo uterino, esôfago, estômago, fígado, rim, mieloma múltiplo, meningioma, pâncreas, colorretal, vesícula, mama na pós-menopausa, ovário e tireoide. Essas conclusões tiveram como base uma revisão sistemática da literatura científica feita por um grupo de trabalho de 21 pesquisadores internacionais independentes (LAUBY-SECRETAM et al, 2016). Especificamente ao carcinoma de tireoide, diversos estudos encontraram associação (SHIN et al, 2017; JING et al 2015; OBERMAN et al 2015; SCHMID et al 2015; XHAAR et al 2015; PAPPA et al 2014; PAZAITOU-PANAYIOTOU et al, 2013; SCHMID et al 2013; KITAHARA et al, 2011).

A confirmação da relação entre o excesso de peso e o risco de câncer reafirma a importância do reconhecimento dessa relação e da manutenção do peso corporal adequado para a prevenção da doença.

Tabagismo: contrariamente aos demais fatores referidos, o tabagismo é conhecido por ter uma associação negativa com o risco de câncer de tireoide possivelmente exercendo efeitos anti-estrogênicos ou afetando o sistema imunológico através de caminhos anti-inflamatórios nicotínicos. Além disso, o consumo de tabaco é conhecido por diminuir os níveis de TSH e a positividade dos auto-anticorpos tireoidianos (CHO et al, 2014; MACK et al, 2003).

Em um estudo caso-controle composto 467 casos e 255 controles, não houve correlação entre consumo de tabaco, consumo de álcool ou obesidade e risco de câncer de tireoide. Inclusive, o consumo de tabaco e o consumo leve de álcool esteve associados a um risco ligeiramente reduzido de câncer de tireoide (STANSIFER et al, 2015).

Além do interesse nos fatores de risco para o desenvolvimento de CT, outros estudos têm buscado identificar fatores de prognóstico que possam dividir os pacientes com CDT em baixo risco e alto risco, na tentativa de otimizar a abordagem cirúrgica e o seguimento desses pacientes (CAPELLI et al, 2006; HADJIEVA, 2001; HUNDAHL et al, 1998) (Quadro 6):

Quadro 6. Variáveis que influenciam no risco de recidiva, metástase e morte por CDT
Fatores de risco elevado
<p>1. Paciente Idade abaixo 15 anos ou acima de 45 anos Sexo masculino História familiar de câncer de tireoide</p> <p>2. Tumor Tumor acima de 4 cm Tumor multifocal Extensão extratireoidiana Invasão vascular Acometimento de linfonodos cervicais ou mediastinais</p>

Subtipos histológicos agressivos¹

Baixo grau de diferenciação histológica

Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases

Metástases à distância

Fatores de risco moderado ou baixo

1. Paciente

Idade entre 15 e 45 anos

Sexo feminino

Sem história familiar de câncer de tireoide

2. Tumor

Tumor com menos de 2 cm

Tumor unilateral

Sem extensão extratireoidiana

Sem invasão vascular

Sem acometimento de linfonodos cervicais ou mediastinais

Subtipos histológicos com menor potencial de agressividade²

Alto grau de diferenciação histológica

Captação de iodo no tumor ou nas metástases

Sem metástases à distância

¹Carcinoma papilífero variante células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa; Carcinoma de células de Hurthle, Carcinoma papilífero ou Folicular moderadamente diferenciado, Insular ou pouco diferenciado

²Carcinoma papilífero e Folicular formas clássicas, Carcinomas papilíferos variantes folicular, oxifílica, células claras

Fonte: WARD, L. S.; ASSUMPÇÃO, 2004.

1.4 Aspectos Terapêuticos, Prognósticos e Seguimento

A abordagem terapêutica desses pacientes envolve a cirurgia (tireoidectomia total para quase todos os pacientes) e terapia ablativa com Iodo-131 (I-131) (para casos selecionados). Atualmente existe uma tendência em ser menos agressivo no tratamento do CDT de baixo risco de recorrência, que inclui tireoidectomias parciais, baixas doses ou não necessidade de radioiodoterapia (RIT).

Atualmente, a *American Thyroid Association* (ATA) indica terapia ablativa para quase todos os pacientes com CDT, exceto para aqueles com microcarcinoma papilífero mesmo que multifocal (HAUGEN et al, 2016). Entretanto, o Consenso Brasileiro indica a terapia ablativa apenas para pacientes de risco intermediário ou alto de recidiva, ou nos casos de baixo risco de recidiva, mas com Tireoglobulina (Tg) pós-operatória > 1 ng/ml (SALES et al, 2016; ROSÁRIO et al, 2013).

Para a doença metastática, deve-se procurar fazer o tratamento cirúrgico das metástases sempre que possível. Em casos não submetidos à terapêutica cirúrgica, pode ser realizada terapia ablativa com I-131, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) ou uso de novas drogas, como os inibidores da tirosina quinase.

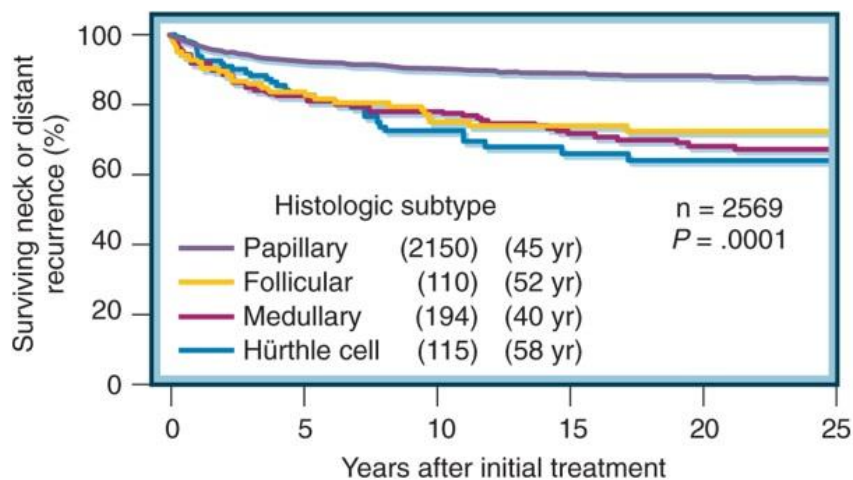
Quanto ao seu prognóstico, sabemos que as taxas de mortalidade do CT apresentam queda continuada na maioria das populações, tal fato se deve provavelmente, à melhoria do tratamento. É um dos tumores malignos que apresenta maior taxa de sobrevida – aproximadamente 90% dos pacientes adultos tratados permanecem vivos após um acompanhamento de 10 anos (BRASIL, 2015; ROSÁRIO et al, 2016).

Nos CDT, a idade parece ser o mais relevante em termos prognósticos. A mortalidade aumenta a partir dos 40 anos e a taxa de recorrência é maior nos extremos de idade (abaixo de 20 anos e acima de 60 anos). Globalmente, a taxa de recidiva e mortalidade em 30 anos para o CPT é de 31 e 6%, respectivamente, e para o CFT de 24 e 15%.

O tempo de seguimento do câncer de tireoide dependerá da presença ou não de recorrência da doença. Quanto maior o tempo sem evidência de recorrência, maior

a chance de cura. Sabe-se que os primeiros cinco anos de seguimento são de fundamental importância para o prognóstico a longo prazo pois permitem o diagnóstico e tratamento de recidivas, diminuindo a morbi-mortalidade e aumentando a sobrevivência dos pacientes (Figura 4) (ROSÁRIO, et al, 2016).

Figura 4



Recorrência pós-operatória (qualquer local) nos primeiros 20 anos após a cirurgia definitiva para CDT realizado na Mayo Clinic de 1940 a 1997. Os números são baseados em 2569 pacientes consecutivos que tiveram ressecção completa do tumor e não apresentaram metástases à distância na apresentação. As idades entre parênteses representam a idade mediana no diagnóstico para cada um dos quatro subtipos histológicos.

Fonte: Kronenberg et al, 2008

Habitualmente são utilizados Ultrassonografia (US) cervical, TSH, Tg e Anticorpo Anti-Tireoglobulina (AATg) a cada 6-12 meses dependendo do risco de recidiva do tumor. Exames adicionais (por exemplo, a ressonância nuclear magnética [RNM], tomografia computadorizada [TC], tomografia por emissão de fluodesoxiglicose-pósitron [FDG-PET]) são geralmente reservados apenas para casos específicos (HAUGEN et al, 2016; ROSÁRIO, et al, 2016; PITOIA, et al, 2009).

Pacientes que alcançam remissão completa (Tg, AATg e métodos de imagem negativos) exibem baixo risco de recidiva em longo prazo. Desse modo, eles podem ter seguimento anual com exame clínico, dosagens séricas da Tg e AATg. Nos primeiros cinco anos US cervical pode ser realizada anualmente em pacientes de

intermediário ou alto risco, sendo opcional ou realizada com intervalos maiores naqueles de baixo risco. (ROSÁRIO, et al, 2013). Segundo as recomendações da *Latin American Thyroid Society* (LATS), os pacientes de baixo risco considerados livres da doença após três a cinco anos de seguimento, não necessitam de controle ultrassonográfico anual (PITOIA, et al, 2009).

Justificativa

Dentro do conceito epidemiológico da Saúde Coletiva, propomo-nos a estudar esse tema através da análise clínico-epidemiológica dos indivíduos com diagnóstico de CT na Paraíba, com o propósito de reconhecer essa condição na realidade local e inferir algumas considerações que poderão embasar novos estudos nessa área do conhecimento.

Além do aumento da incidência dessa condição em diversas partes do mundo, a sua apresentação clínica se faz por meio da detecção de um nódulo tireoidiano – achado clínico extremamente comum, cuja prevalência é de 4 a 7% à palpação em mulheres e 1% em homens, moradores de regiões iodossuficientes; e de 20 a 68% à ultrassonografia - com maior frequência em mulheres e idosos (WHO, 2016; ROSÁRIO et al, 2016; HAUGEN et al, 2016). A importância clínica dos nódulos tireoidianos é a necessidade de excluir câncer que podem ocorrer em 7 a 15% dos casos, dependendo da idade, sexo e fatores de risco (HAUGEN et al, 2016).

Por fim, pretendemos que os achados desse estudo ampliem o conhecimento acerca do CDT e auxiliando o monitoramento da morbimortalidade, fornecendo informações oportunas para análises epidemiológicas e tomadas de decisões, como ações de prevenção e controle do câncer e seus fatores de risco. Além disso, reconhecer e diferenciar os casos de CDT de maior ou menor risco de recidiva e agressividade, melhora a sobrevida e otimiza a distribuição de recursos financeiros, reduzindo a realização de exames desnecessários e priorizando-os para os casos de maior risco.

Hipótese

Encontrar relação entre fatores clínico-epidemiológicos dos pacientes com CDT com a classificação de risco de recorrência da doença proposto pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2013.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a relação entre fatores clínico-epidemiológico dos pacientes com CDT atendidos em um hospital de referência no Estado da Paraíba e risco de recidiva doença proposto pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2013.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento do CDT atendidos em um hospital de referência no Estado da Paraíba;
- Investigar a prevalência dos fatores de risco de recidiva do CDT e as variantes histológicas presentes nessa população;
- Relacionar os fatores associados à recidiva do CDT e características clínico-epidemiológicas com o risco de recorrência da doença.

3 METODOLOGIA

O estado da Paraíba conta com 2 polos especializados em Oncologia, um localizado na capital João Pessoa e o outro, em Campina Grande, maior cidade do interior do Estado, localizada no Agreste Paraibano.

Esse trabalho foi realizado na Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) - uma entidade filantrópica, fundada em abril de 1965, na cidade de Campina Grande. Em fevereiro de 1999, ampliou o seu atendimento ao paciente acometido de câncer, quando foi inaugurado o “Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto”, passando a oferecer um serviço para o diagnóstico e tratamento do câncer.

Diante da percepção do crescente número de casos de câncer de tireoide, em abril de 2011 foi criado o ambulatório de Câncer de Tireoide, composto pelas equipes de Endocrinologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do referido serviço, no intuito de facilitar o acesso dos pacientes ao tratamento e sem prejuízos ao seguimento. Após sete anos de existência, o ambulatório conta atualmente, com cerca de 300 pacientes provenientes de vários municípios do Estado.

Tratou-se de uma pesquisa quantitativa e transversal, realizada através da coleta de dados obtidos de prontuários dos pacientes submetidos a tratamento clínico-cirúrgico de CDT e atendidos no ambulatório especializado da FAP no período compreendido entre abril de 2011 a abril de 2018.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes submetidos a procedimento cirúrgico realizado ou não por cirurgiões do próprio serviço, com resultado histopatológico confirmado para câncer de tireoide.

Para os critérios de exclusão, foram considerados os casos de CMT ou indiferenciado de tireoide, pacientes oriundos de outros Estados e indivíduos com dados incompletos no prontuário.

Todos os dados foram coletados pelo mesmo pesquisador utilizando uma ficha contendo um roteiro para coleta e após os mesmos foram inseridos em planilha

eletrônica do programa *Statistical Package for the Social Sciences 20.0* (SPSS-20.0) for Windows.

As variáveis clínico-epidemiológicas utilizadas foram: idade ao diagnóstico, sexo, procedência, ocupação, subtipo histológico do câncer de tireoide e risco de recorrência da doença. Os fatores de risco considerados foram: história de exposição ocupacional à substâncias ou à radiação ionizante prévia, tabagismo, presença de doença autoimune da tireoide (DAT), história familiar de câncer de tireoide e neoplasia maligna prévia (Quadro 7).

Quadro 7. Variáveis, categorias e respostas utilizadas na regressão logística. Campina Grande, 2018	
Variável	Categoria e significado
Sexo	1 - Masculino 2 - Feminino
Faixa etária	1 - 20 a 50 anos 2 - Abaixo de 20 anos 3 - Acima de 50 anos
Faixa etária de risco	0 - Baixo risco (20 a 50 anos) 1 - Alto risco (Abaixo de 20 anos ou Acima de 50 anos)
Zona de moradia	1 - Rural 2 - Urbana
Procedência	2 - Litoral 3 - Agreste 4 - Borborema 5 - Sertão
Ocupação	0 - Forças armadas, policiais, bombeiros militares 1 - Trabalhadores do poder público 2 - Profissionais das ciências e das artes 3 - Técnicos de nível médio 4 - Trabalhadores de serviços administrativos / gerentes 5 - Trabalhadores do comércio e serviços 6 - Trabalhadores da agropecuária, caça, pesca, florestais 7 - Trabalhadores da produção de bens / serviços industriais 8 - Trabalhadores de manutenção e reparação 9 - Do lar, Estudantes
Ocupação com risco de exposição ocupacional	1 - Ocupação com maior risco 3 - Ocupação com menor risco

Tabagismo	1 - Não 2 - Sim 3 - Ex-tabagista
Exposição à radiação	0 - Não 1 - Sim
Exposição ocupacional	0 - Não 1 - Sim
Neoplasia prévia	1 - Sim 2 - Não
Presença de DAT ¹	1 - Não 2 - Sim 3 - Desconhecido
História familiar de CT ²	1 - Não 2 - Sim 3 - Desconhecido
Subtipos histológicos	1 - <i>Grupo 1</i> (Papilífero clássico) 2 - <i>Grupo 2</i> (Papilífero variantes: folicular, oxifílica, células claras. Folicular) 3 - <i>Grupo 3</i> (Papilífero variantes: células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa. Carcinomas de células de Hurthle, Papilífero ou Folicular moderadamente diferenciado, Insular ou Pouco diferenciado)
Tumor multifocal	0 - Não 1 - Sim 3 - Desconhecido
Risco de recidiva	1 - Muito baixo risco 2 - Baixo risco 3 - Risco intermediário 4 - Alto risco
Risco de recidiva (Recategorização)	0 - Baixo risco (muito baixo e baixo risco) 1 - Alto risco (risco intermediário e alto)

¹Doença autoimune da tireoide; ²Câncer de tireoide

A idade foi categorizada em “faixa etária” e em “faixa etária de risco” - sendo a última considerada as faixas etárias: abaixo de 20 anos e acima de 50 anos.

O estadiamento da AJCC utiliza o sistema TNM e a idade, que na sua 7ª Edição (utilizada de 2009 até 2017) a faixa etária adotada era abaixo de 45 anos e acima de

45 anos para classificação dos estádios. Percebendo a tendência de ampliar a faixa etária diante da boa evolução da maioria dos casos – como de fato ocorreu em 2017 com a 8ª edição do AJCC (abaixo e acima de 55 anos) (Quadro 3) (AJCC, 2017), optamos por utilizar a idade acima de 50 anos para dividir o grupo de risco assim como aqueles com menos de 20 anos de idade. A classificação TNM utilizada nesse trabalho foi a 7ª edição (Quadro 8).

Quadro 8. Classificação TNM 7ª Edição	
Categoria	Crítérios
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidencia de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1 cm, limitado à tireoide
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm, limitado à tireoide
T2	Tumor entre > 2 cm e ≤ 4 cm, limitado à tireoide
T3	Tumor com > 4 cm restrito à tireoide ou com EET ¹ mínima
T4a	Tumor de qualquer tamanho com EEC ² e tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
T4b	Tumor com invasão de fáscia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou artéria carótida
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1a	Metástases linfáticas em nível VI (compartimento central)
N1b	Metástases em outros linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou em linfonodo retrofaríngeo ou mediastinal superior
M0	Ausência de metástase(s) à distância
M1	Presença de metástase(s) à distância

1 Extensão extratireoidiana; ² Extensão extracapsular

Fonte: UICC, 2009

Para o risco de recidiva da doença, foi utilizada a classificação do Consenso Brasileiro de Câncer de Tireoide (ROSÁRIO et al, 2013) (Quadro 5). Houve a necessidade de recategorização para fins de cálculos estatísticos em “Menor risco de recidiva” que incluiu as categorias de muito baixo e baixo risco de recidiva e “Maior risco de recidiva”, incluindo os riscos intermediário e alto (Quadro 7). Na classificação do risco de recidiva, as variantes histológicas foram consideradas variáveis à parte, ou seja, foram consideradas variáveis independentes.

O Estado da Paraíba é dividido em quatro mesorregiões geográficas – Litoral ou Zona da Mata, Agreste, Borborema e Sertão. Foi utilizada essa divisão para categorizar a procedência dos casos, conforme ilustrado na Figura 5.



Figura 5. Mesorregiões da Paraíba

Fonte: <http://brasilchannel.com.br/municipios/index.asp?nome=Paraiba>

Para a classificação de ocupação foi utilizado o Código Brasileiro de Ocupação do Ministério do Trabalho e Emprego (BRASIL, 2010) (Quadro 5).

Foi considerado “ocupação com risco de exposição ocupacional”, os trabalhadores da agricultura ou aqueles com relato de exposição a agrotóxicos. A presença de exposição à agrotóxicos foi categorizada em uma variável dicotômica (“sim” ou “não”), assim como as variáveis “tabagismo”; “neoplasia maligna prévia” e “exposição à radiação” (Quadro 5). Para exposição à radiação, foi considerada a realização de tratamento de radioterapia.

Para definição de doença autoimune da tireoide (DAT), foi considerada a presença de elevação dos títulos de anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) ou a impressão diagnóstica de tireoidite linfocítica crônica ou tireoidite de Hashimoto ao histopatológico.

Foram considerados com história familiar de carcinoma de tireoide aqueles pacientes com parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) afetados. Indivíduos que desconhecem a história familiar biológica foram categorizados como “desconhecido”.

Os subtipos histológicos do CDT e suas variantes foram classificados de acordo com o padrão de diferenciação proposto pela OMS conforme descrito no Quadro 9.

Quadro 9. Classificação simplificada do carcinoma de tireoide, OMS.
Malignos
<u>Carcinoma diferenciado de tireoide</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenocarcinoma papilífero <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma papilífero clássico ▪ Carcinoma papilífero variante folicular ▪ Outras variantes: células altas; células colunares; esclerosante difusa; sólida; oxifílica; células claras; encapsulada; macrofolicular; outras ▪ Adenocarcinoma folicular e suas variantes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma de células de Hurthle ▪ Carcinoma de células insulares
<u>Carcinoma medular</u>
<u>Carcinoma indiferenciado</u>
<u>Miscelânea</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfoma primário; Sarcoma; Carcinoma de células epidermóides; Fibrossarcoma; Carcinoma mucoepitelial; Tumor Metastático

Fonte: adaptado de ROSÁRIO et al, 2016

Os casos de tumores complexos com zonas ou nódulos tumorais classificados nas categorias de maior agressividade foram agrupados aos demais casos semelhantes. O mesmo se deu entre os casos com baixo potencial de agressividade

Para fins de cálculo estatístico, padrões de diferenciação e variantes tumorais foram separados em grupos (Quadro 9). Pacientes submetidos à nova cirurgia por recidiva tumoral cujo primeiro anatomopatológico era desconhecido, foram classificados como de alto risco.

Quadro 10. Distribuição das variantes e padrões tumorais entre os CDT
Grupo 1 CPT forma clássica
Grupo 2 CPT variantes: folicular, oxifílica, células claras CFT
Grupo 3 CPT variantes células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa Carcinoma de células de Hurthle CPT ou CFT moderadamente diferenciado Insular ou pouco diferenciado

CPT: carcinoma papilífero da tireoide; CFT: carcinoma folicular da tireoide

Os Grupos 1 e 2 foram considerados como os de menor potencial de agressividade e o Grupo 3, os de maior.

Os tumores foram considerados multifocais quando dois ou mais focos foram encontrados em um ou ambos os lobos.

Essa pesquisa foi realizada através de recurso próprios e respeitou a Resolução 422/2012, garantindo a preservação dos dados e a confidencialidade do material obtido. Como não foram realizadas intervenções, não foi aplicado termo de consentimento. O estudo foi aprovado pelo Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão da FAP (NEPE/FAP) e cadastrado na Plataforma Brasil sob CAAE nº 68773617.6.0000.5536.

Foi considerada como variável dependente, o maior risco de recidiva da doença e como variáveis independentes, sexo, faixa etária, procedência, ocupação, exposição ocupacional ou à radiação, tabagismo, neoplasia maligna prévia, presença de doença autoimune da tireoide, história familiar de CT, subtipos histológicos e presença de tumor multifocal.

A análise descritiva foi utilizada para sumarizar os dados. Foi realizada análise comparativa de variáveis clínicas e histopatológicas entre os subtipos e variantes de menor e maior potencial de agressividade, conforme estabelecido previamente.

As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de seus valores de tendência central e de dispersão e as variáveis qualitativas em termos de seus valores absolutos e relativos. Para os possíveis fatores de risco, foram utilizados modelos de regressão logística com nível de significância de 5% (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

4 RESULTADOS

O número de pacientes diagnosticados com câncer de tireoide na Paraíba segundo o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) foi de 143 em 2012 para 256 casos em 2016, um aumento de 88%, principalmente nas mesorregiões do Agreste e Borborema. Em 2016, a região do Agreste do Estado, registrou um aumento de 156% nos casos (passando de 25 casos registrados em 2012 para 64 casos) e na região da Borborema, o aumento foi de 275% (de 04 em 2012 para 15 casos em 2016). Particularmente em Campina Grande, o número passou de 06 em 2012 para 32 casos em 2016 (aumento 433%). As regiões da Zona da Mata e do Sertão também apresentaram aumento do número de casos, porém em menor proporção se comparado com as regiões de Agreste e Borborema - com um aumento de 53% dos casos (de 63 casos em 2012 para 97 em 2016), e de 50% (de 51 para 77 casos), respectivamente.

Entre abril de 2011 e abril de 2018, foram atendidos 295 indivíduos com CT em nossa instituição. Destes, 11 casos foram excluídos (01 caso de carcinoma medular, 03 casos de carcinomas indiferenciados, 03 casos com dados anatomopatológicos incompletos, 04 pacientes provenientes de outro Estado), restando 284 pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

Do total, 246 (86,6%) dos casos eram mulheres, a relação homem/mulher foi de 1:6,5. Cento e sessenta e nove pacientes (59,5%) tinham entre 20 e 50 anos de idade e 112 (39,4%), acima de 50 anos. A média de idade foi de 46,3 ($\pm 14,4$) anos, com variação de 13 a 87 anos. As características clínicas e histopatológicas dos 284 pacientes estão sumarizadas na Tabela 1.

Duzentos e quatro indivíduos (71,8%) eram provenientes do Agreste paraibano, 57 (20,1%) da Borborema e 23 (8,1%) do Sertão do Estado. Duzentos e três (72%) moravam em zona urbana (Figura 6).

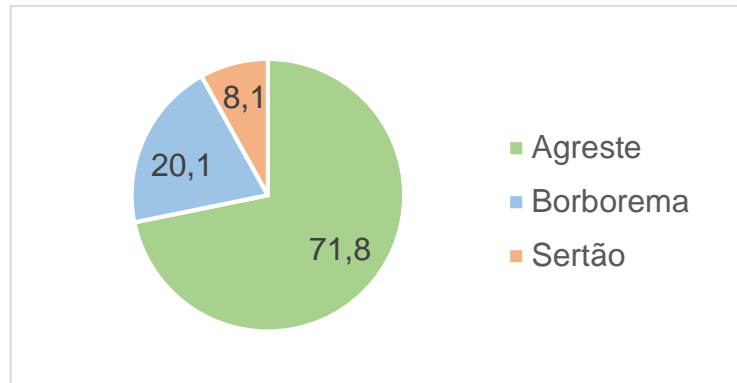


Figura 6. Procedência dos pacientes portadores de CDT atendidos na FAP, em valores percentuais

Noventa e nove (39,3%) eram agricultores e 68 (27%) eram trabalhadores de comércio e serviços. Sessenta e dois (24,6%) não exerciam atividade remunerada.

A maioria dos indivíduos nunca fumou (74,2%), não referiu exposição ocupacional a agrotóxicos (70,6%), não referiu exposição à radiação (radioterapia) (97,6%) e não possuía história familiar de câncer de tireoide (80%).

Apenas 12 indivíduos (4,2%) tiveram uma neoplasia maligna prévia (4 casos de câncer de mama; 4 casos de câncer de pele não-melanoma; 2 casos de câncer gástrico; 1 caso de câncer de laringe e 1 de linfoma de Hodgkin).

Tab. 1 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide atendidos na FAP entre 2011-2018 (n=284)

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	246	86,6
Masculino	38	13,4
Faixa etária		
Abaixo de 20 anos	3	1,1
Entre 20 e 50 anos	169	59,5
Acima de 50 anos	112	39,4
Região de procedência		
Agreste	204	71,8
Borborema	57	20,1
Sertão	23	8,1

Zona de moradia		
Urbana	203	72,0
Rural	79	28,0
<i>Missing</i>	2	
Ocupação		
Agricultor	99	39,3
Comércio e serviços	68	27,0
Ciências e artes	10	4,0
Serviços administrativos	9	3,6
Técnicos de nível médio	3	1,2
Indústria	1	0,4
Do lar, Estudantes	62	24,6
<i>Missing</i>	32	
Tabagismo		
Sim	5	2,4
Não	155	74,2
Ex-tabagista	49	23,4
<i>Missing</i>	75	
Exposição ocupacional		
Sim	67	29,4
Não	161	70,6
<i>Missing</i>	56	
Exposição à radiação		
Sim	6	2,4
Não	242	97,6
<i>Missing</i>	36	
Neoplasia prévia		
Sim	12	4,2
Não	272	95,8
Presença de DAT¹		
Sim	53	19,9
Não	202	75,7
Desconhecido	12	4,5
<i>Missing</i>	17	
História familiar de CT²		
Sim	43	20,0
Não	165	76,7
Desconhecido	7	3,3
<i>Missing</i>	69	

¹DAT: doença autoimune da tireoide; ²CT: câncer de tireoide

Duzentos e dois pacientes (75,7%) não apresentavam DAT, 53 (19,9%) apresentavam DAT e 07 casos (3,3%) não havia registro no prontuário de dosagem de anticorpo ou referência à ausência de DAT no anatomopatológico.

A variante papilífero clássica foi a mais prevalente, com 197 casos (69,4%), seguida pelas variantes folicular e CFT, com 47 casos (16,5%) e 20 (7,0%) casos, respectivamente. De 276, 93 (32,7%) eram multifocais (Tabela 2).

Dentre a classificação de risco de recidiva, 51 (18%) foram classificados como muito baixo risco, 92 (32,4%) com baixo risco, 98 (34,5%) com risco intermediário e 43 (15,1%) com alto risco de recorrência (Tabela 2).

Tab. 2 - Características anatomopatológicas do carcinoma diferenciado de tireoide diagnosticados entre 2011-2018 (n=284)

	n	%
Subtipo histológico		
Papilífero clássico	197	69,4
Papilífero variante folicular	47	16,5
Papilífero variante oxifílica	4	1,4
Papilífero variante células claras	1	0,4
Papilífero variante células altas	3	1,1
Papilífero variante células colunares	2	0,7
Papilífero variante sólida	1	0,4
Folicular	20	7,0
Células de Hurthle	4	1,4
Papilífero/Folicular moderadamente diferenciado	3	1,1
Insular / Pouco diferenciado	2	0,7
Recategorização dos Subtipos Histológicos		
Grupo 1 ¹	197	69,4
Grupo 2 ²	72	25,4
Grupo 3 ³	15	5,3
Multifocal		
Sim	93	32,7
Não	183	64,4
Desconhecido	8	2,8
Risco de recidiva		
Muito baixo risco	51	18,0
Baixo risco	92	32,4
Intermediário	98	34,5

Alto risco	43	15,1
------------	----	------

¹Grupo 1: Papilífero clássico
²Grupo 2: Papilífero variantes: folicular, oxifílica, células claras. Folicular
³Grupo 3: Papilífero variantes: células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa. Folicular células de Hurthle, Papilífero ou Folicular moderadamente diferenciado, Insular ou Pouco diferenciado

3.1 A regressão logística

Na análise univariada, as variáveis “faixa etária”, “zona de moradia”, “exposição ocupacional ou ambiental”, “doença autoimune da tireoide”, “subtipos histológicos” e “tumor multifocal” mostraram significância estatística, ou seja, apresentaram-se como fator de risco para maior risco de recidiva da doença (Tabela 3).

Tab. 3 - Análise univariada dos fatores associados à recidiva do carcinoma diferenciado da tireoide. Campina Grande, 2018.

Variáveis	Respostas	Modelo Uni variado		
		OR ¹	IC ² 95%	p
Sexo	Feminino	1,00	-	0,457
	Masculino	0,77	0,388 - 1,532	
Idade	Entre 20 e 50 anos	1,00	-	0,031
	Abaixo de 20 anos ou acima de 50 anos	1,05	1,046 - 2,723	
Zona de moradia	Zona urbana	1,00	-	0,02
	Zona rural	1,87	1,10 - 3,17	
Ocupação	Outras ocupações	1,00	-	0,293
	Agricultor	1,31	0,79 - 2,177	
Tabagismo	Não	1,00	-	0,392
	Sim	0,25	0,027 - 2,258	
	Ex-tabagista	0,87	0,459 - 1,662	
Exposição à radiação	Não	1,00	-	0,364
	Sim	2,17	0,391 - 12,084	
Exposição ocupacional ou ambiental	Não	1,00	-	0,016
	Sim	2,03	1,135 - 3,618	
Neoplasia prévia	Não	1,00	-	

	Sim	1,44	0,447 - 4,655	0,539
História familiar de CT ³	Não	1,00	-	
	Sim	0,25	0,027 - 2,258	
	Desconhecido	0,87	0,459 - 1,662	0,869
DAT ⁴	Não	1,00	-	
	Sim	5,63	1,204 - 26,351	
	Desconhecido	1,26	0,688 - 2,312	0,045
Subtipos histológicos	Grupo 1 ⁵	1,00	-	
	Grupo 2 ⁶	0,58	0,307 - 1,109	
	Grupo 3 ⁷	5,12	1,037 - 25,28	0,001
Tumor multifocal	Não	1,00	-	
	Sim	2,56	1,527 - 4,278	0,001

¹Odds ratio; ²Intervalo de confiança; ³Câncer de tireoide; ⁴Doença autoimune da tireoide

⁵Grupo 1: Papilífero clássico

⁶Grupo 2: Papilífero variantes: folicular, oxifílica, células claras. Folicular

⁷Grupo 3: Papilífero variantes: células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa. Folicular células de Hurthle, Papilífero ou Folicular moderadamente diferenciado, Insular ou Pouco diferenciado

Considerando-se esse modelo, indivíduos que tinham DAT tiveram 5,63 vezes maior risco de recidiva do que aqueles que não apresentavam a doença.

Dentre as características epidemiológicas, indivíduos que moravam em zona rural tiveram 1,87 vezes o risco de recidiva, e aqueles com história de exposição ocupacional ou ambiental à substâncias tiveram 2,03 vezes mais risco de recidiva da doença. Fatores relacionados ao tumor também foram associados a um maior risco, como subtipo histológico mais agressivo (5,13 vezes) e tumor multifocal (2,56 vezes).

As variáveis com significância estatística na análise univariada foram selecionadas para o modelo múltiplo (Tabela 4).

No modelo final, após ajuste para idade, zona de moradia e presença de DAT, os pacientes com subtipo histológico mais agressivo apresentaram 5,12 mais chance de recidiva enquanto, exposição ocupacional e tumor multifocal mostraram, respectivamente, 2,11 e 2,37 mais chances.

Tab. 4 - Modelo múltiplo dos fatores associados à recidiva do carcinoma diferenciado de tireoide. Campina Grande, 2018.

Variáveis	Respostas	Modelo múltiplo	
		OR ¹	IC ² 95%
Subtipo histológico	Grupo 1 ³	1,00	-
	Grupo 2 ⁴	0,58	0,307 - 1,109
	Grupo 3 ⁵	5,12	1,037 - 25,28
Exposição ocupacional	Não	1,00	-
	Sim	2,11	1,154 - 3,873
Tumor multifocal	Não	1,00	-
	Sim	2,37	1,313 - 4,273

¹Odds ratio; ²Intervalo de confiança

³Grupo 1: Papilífero clássico

⁴Grupo 2: Papilífero variantes: folicular, oxifílica, células claras. Folicular

⁵Grupo 3: Papilífero variantes: células altas, colunares, sólida, esclerosante difusa. Folicular células de Hurthle, Papilífero ou Folicular moderadamente diferenciado, Insular ou Pouco diferenciado

5 DISCUSSÃO

O carcinoma de tireoide vem apresentando um aumento na incidência e diante dessa situação, há o crescente interesse na avaliação dessa condição. Assim, o primeiro achado do nosso estudo foi o significativo crescimento no número de pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide na Paraíba entre os anos de 2012 e 2016, principalmente no sexo feminino e nas mesorregiões do Agreste e Borborema.

O aumento expressivo no número de casos, particularmente nessa região, pode ter sido ocasionado por uma demanda reprimida secundária à dificuldade de acesso aos serviços especializados no interior da Paraíba em meados de 2010. Acreditamos que não se tratou apenas de algum fator de risco local ou regional que acarretou esse aumento, mas a melhoria ao acesso aos serviços médicos no interior do Estado; pois até meados de 2012 haviam apenas dois cirurgiões de cabeça e pescoço que atendiam na região, além de alguns cirurgiões gerais que realizavam cirurgias tireoidianas.

Essa hipótese pode ser reforçada se compararmos com a incidência dessa condição na mesorregião da Zona da Mata paraibana - região onde se localiza a capital do Estado e conseqüentemente possui melhor acesso aos serviços médico-hospitalares - onde não houve grandes aumentos de casos. Além disso, após esse incremento de novos casos, houve uma percepção subjetiva de redução nos atendimentos dos mesmos pelos profissionais do serviço onde o estudo foi desenvolvido. Um maior tempo de seguimento será necessário para confirmar ou não essa hipótese.

Apesar da sobrevida geral do CPT e CFT atingir cerca de 93-98% e 85-92%, respectivamente, e o índice de recidiva é relativamente elevado. Indivíduos com CPT apresentam recorrências em 15 a 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano na primeira década após o tratamento. Cerca de 85% dessas recorrências envolvem linfonodos cervicais e 12% à distância e o tempo médio para diagnóstico de recidiva costuma ser em torno de 4,6 a 5,0 anos para metástases locorregionais, e 7,6 anos para metástases à distância (MAZZAFERRI & JHIANG, 1994; SCHLUMBERGER, 1999; MAZZAFERRI & YOUNG, 1981).

A prevalência de nossa variável dependente - risco de recidiva da doença - foi de 18; 32; 34,5 e 15,1% para muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário e alto risco respectivamente. Entretanto, esse achado pode ser variável tanto intra como interestudos. Pitoia e cols (2018) reanalisaram o risco de recidiva em 63 pacientes classificados como riscos baixo e intermediário e houve uma mudança na categoria de risco de recidiva observada em 16 dos 63 casos (25,4%), seja para categorias de menor ou de maior risco após o anatomopatológico ser avaliado por um segundo patologista.

Alguns resultados desse estudo são concordantes com os encontrados na literatura, como a idade ao diagnóstico ($46,3 \pm 14,4$ anos) e predominância no sexo feminino (86,6%) (SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E. et al, 2018; STOJANOVIC, M et al, 2017; LA VECCHIA, C. et al, 2015). Sistemas de estadiamento baseados principalmente na idade do paciente e nas características histopatológicas mostram a importância da idade sobre os índices de sobrevida, mostrando sobrevidas de 95 a 100% em 5 anos para pacientes abaixo de 45 anos de idade em estádios I e II, em contraste com pacientes entre 60 e 69 anos, com queda da sobrevida para 65 e 57% em 10 anos para CPT e CFT, respectivamente (JEMAL et al, 2003; HUNDAHL et al, 1998). Considerada como fator isolado em uma análise univariada, a idade expõe os pacientes acima de 50 anos a um risco maior de recidiva (OR=1,05; IC95% 1,046-2,723; $p=0,031$), comparado com indivíduos entre 20 e 50 anos. Isso significa que, em termos de risco, o fator idade, embora estatisticamente significativa, não tem grande impacto sobre um determinado paciente, quando considerado isoladamente.

A prevalência dos subtipos histológicos e suas variantes [carcinoma papilífero clássico (69%); carcinoma papilífero variante folicular (16,5%) também foi concordante com a literatura (SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E. et al, 2018; STOJANOVIC, M et al, 2017; ROSÁRIO et al, 2016)]. Obtivemos uma menor proporção de carcinoma folicular (7%), se comparado ao encontrado por outros autores (13,9%) (SALAMANCA-FERNÁNDEZ et al., 2018). Tradicionalmente, o carcinoma folicular é mais frequente em regiões iododeficientes e podemos assim, supor que nosso Estado possa estar suficiente nesse mineral e contribuindo para esta mudança na prevalência de CFT na nossa amostra.

Sabe-se também que o CFT tende a ocorrer em faixas etárias mais elevadas do que o CPT e que populações com maior acesso aos cuidados de saúde terão maior número de CPT diagnosticados. Um aspecto limitante do nosso estudo foi a análise de laudos anatomopatológicos realizados por patologistas de diferentes serviços, o que pode causar divergências entre os diagnósticos.

Não pudemos nesse trabalho avaliar a nova nomenclatura para variante folicular encapsulada do carcinoma papilífero de tireoide (VFCPT), modificada recentemente pela OMS (2018) pela nomenclatura “neoplasia tireoidiana folicular não-invasiva com características nucleares papilífero-símile” (NIFTP, *Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features*), uma vez que se a coleta dos dados abrangia de abril de 2011 a abril de 2018. Devemos aguardar ainda a divulgação dessa informação pelos centros responsáveis por classificar e codificar doenças para a devida incorporação pelos registros hospitalares de câncer e os registros de câncer de base populacional (BRASIL, 2016). Adotada por sociedades e entidades médicas, deverá reduzir tratamentos desnecessários, gastos em saúde e aliviar o estigma que o diagnóstico de câncer ainda carrega, apesar dos avanços em pesquisa e tratamento vistos nas últimas décadas.

Os casos reconhecidos por pior potencial prognóstico foram raros, e somaram uma pequena parte do total de CT (5,3%), o que torna difícil a comparação dos dados clínicos e histopatológicos entre cada variante separadamente. Por essa razão, essas variantes foram agrupadas (grupo 3) e a sua associação com risco de recidiva foi estatisticamente significativa (OR=5,12; IC95% 1,037-25,28; p=0,045). Esse achado deve alertar o profissional para um acompanhamento mais minucioso para detecção precoce de recidiva.

Outro aspecto encontrado em nosso estudo foi uma proporção significativa de moradores de zona rural (28%) e de agricultores (39,3%), no entanto não observamos associação entre a ocupação do paciente e risco de recidiva da doença (IC95% 0,79-2,177; p=0,293). A associação com a zona de moradia rural foi positiva, contudo apenas na análise univariada (OR=1,87; IC95% 1,10-3,17; p=0,02). Acreditamos que os moradores de zona rural estejam mais expostos ao uso de agrotóxicos – cuja variável foi estatisticamente significativa em nosso trabalho (OR=2,11; IC95% 1,154-3,873; p=0,015).

É conhecida a ação carcinogênica de muitos organofosforados e outras substâncias utilizadas na agricultura, contudo não encontramos estudos associando à exposição a esses agentes ao risco de recidiva da doença. Nesse trabalho não será possível aprofundar a discussão desse tema, pois o número de substâncias consideradas desreguladoras é amplo e necessitaria de uma pesquisa específica para esse fim. Os achados sugestivos, alguns inconsistentes, para muitas das exposições ocupacionais, indicam que são necessários mais estudos com maior número de casos e uma melhor avaliação da exposição, particularmente para exposições conhecidas por perturbar a homeostase tireoidiana.

Cabe aqui a discussão sobre as limitações dessa variável em nosso trabalho. Por se tratar de um estudo transversal, devemos considerar que doença e fatores de risco ou exposição sejam contemporâneos. Em alguns indivíduos essa condição ocorreu, mas não foi a maioria. Ou seja, havia indivíduos com exposição atual, contudo muitos deles não apresentavam mais a exposição, e dentre esses, a variação do tempo de ausência de contato com a substância era muito variável e não foi considerado. Portanto, por se tratar de um evento anterior à doença, esse achado deveria ser avaliado através de estudo apropriado (caso-controle) para melhor definição dessa relação.

A presença de tumores multifocais em nossa amostra identificou 93 de 284 casos (32,7%) - prevalência semelhante ao descrito tradicionalmente na literatura (ROSÁRIO et al, 2016). A multifocalidade no câncer de tireoide é um fator de risco para a progressão e recorrência da doença e nesse estudo encontramos associação com risco de recidiva da doença estatisticamente significante tanto na análise univariada (OR=2,56; IC95% 1,527-4,278; p=0,001) como no modelo múltiplo (OR=2,37; IC95% 1,313-4,273; p=0,004). Dados de uma recente metanálise realizada por Joseph e cols. (2018) confirmaram essa associação (OR=2,81; IC95%=1.07–7.36; p<0,001), sugerindo que pacientes portadores de doença multifocal devem ser abordados de forma mais agressiva a partir de uma perspectiva cirúrgica e pós-operatória.

Considerado um fator de risco para CDT, a DAT esteve presente em 19,9% da nossa amostra. Dailey et al (1955), os primeiros a afirmarem a associação, encontraram 17,7% de casos de CPT em 278 pacientes com tireoidite de Hashimoto,

o que é um número de malignidade maior do que o observado na população geral e confirmado por outros autores em uma revisão sistemática (JANKOVIC et al, 2013).

A limitação nesse aspecto em nosso trabalho foi a avaliação da prevalência de DAT em CPT, e não o contrário. Outra observação que podemos sugerir é que a nossa prevalência possa ser maior que a encontrada, uma vez que a informação sobre ter DAT foi através de dosagem de anticorpos (anti-TPO) e muitos pacientes desconheciam doenças tireoidianas antes da cirurgia ou não tinham esse marcador registrado em prontuário. Outra forma de identificar a DAT era pelo anatomopatológico cujo laudo é dependente do médico patologista e em nosso estudo, os resultados foram fornecidos por patologistas variados.

A despeito da controvérsia existente quanto à associação entre as duas doenças, parece claro que a coexistência das duas entidades confere melhor prognóstico em relação a pacientes com CPT e DAT do que CPT sem DAT associada, evidenciado por menor número de cirurgias adicionais ao tratamento cirúrgico inicial, menor dose acumulada de RIT e persistência da doença, como já referido anteriormente (JANKOVIC et al, 2013; DVORKIN et al 2013).

Souza e cols (2003), demonstrou-se que a presença de anticorpos, assim como a ocorrência de DAT anterior, indicava melhor evolução nos pacientes com CDT. A chance de um paciente com ATPO negativo é 17 vezes mais elevada (OR=17,053; IC95%=2,057-141,34; $p < 0,02$) do que a do paciente com ATPO positivo de apresentar recorrência, metástase ou morte pelo CDT. Os pacientes com antecedentes de DAT tiveram uma chance 3 vezes maior de evoluir livres da doença, enquanto que nos pacientes com ATPO positivos, essa chance era 12 vezes maior do que nos pacientes com ATPO negativos, sugerindo que a lesão autoimune concomitante ou prévia exerce um efeito protetor na glândula acometida.

Partindo dessa perspectiva, podemos inferir que os portadores DAT tenham um menor risco de recidiva da doença, o que foi confirmado pelo nosso trabalho, não encontrando tal associação, apenas como fator isolado na análise univariada.

Não está claro se o carcinoma não-medular da tireoide familiar (CNMT familiar) é mais agressivo e tem pior prognóstico do que os esporádicos, portanto, a abordagem clínica ideal ainda está por ser estabelecida. Lee e cols (2014) investigaram em um

estudo retrospectivo com 1.262 pacientes, o comportamento biológico e prognóstico de CNMT familiar comparado com a forma esporádica. O CNMT familiar foi significativamente mais multifocal do que esporádico e a história familiar em si era um fator de risco independente recorrência. Além disso, a sobrevida livre de doença no grupo familiar foi significativamente menor do que no grupo esporádico nos subgrupos nos quais a idade foi inferior à 45 anos.

Nosso estudo identificou 20% de pacientes com relatos de história familiar em parentes de 1º grau, porém não encontramos associação significativa (IC95% 0,027-2,258; $p=0,869$) com risco de recidiva. Acreditamos que uma importante limitação foi o viés de memória, ou ainda, casos não diagnosticados na família ou ausência de contato com os mesmos.

Segundo o *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) nos Estados Unidos, os cânceres com as maiores taxas de sobrevivência incluem: mama, linfoma de Hodgkin, melanoma, próstata, testículo e tireoide. Por causa da alta chance de cura, esses pacientes se tornam de risco para desenvolvimento de uma segunda neoplasia maligna (FOURNIER & BAZZELL, 2018). Segundo as autoras, houve maior risco de desenvolver câncer de tireoide, as seguintes neoplasias: mama, próstata, testículo, linfoma de Hodgkin e melanoma. O próprio câncer de tireoide apresenta risco de segunda neoplasia para mama, cólon, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia, mieloma, melanoma, glândula salivar e estômago.

A principal causa do desenvolvimento do segundo câncer está associada principalmente à exposição à radiação. A partir do final da década de 80, com o avanço das técnicas de radioterapia, os pacientes têm recebido doses mais limitadas de radiação para tratar sua doença, pois o risco para um segundo câncer está correlacionado com o tamanho do campo de radiação e dose total de radiação recebida (FOURNIER & BAZZELL, 2018).

Dentre os pacientes do nosso estudo, 12 de 272 (4,2%) tiveram uma neoplasia maligna prévia ao CT (4 casos de câncer de mama; 4 de câncer de pele não-melanoma; 2 de câncer gástrico; 1 de câncer de laringe e 1 de linfoma de Hodgkin), porém diante do pequeno número de pacientes da amostra, não foi evidenciado significância estatística entre associação dessa condição com o risco de recidiva. E

dentre os indivíduos com neoplasia prévia, tivemos uma baixa prevalência de exposição à radiação [06 casos em 242 pacientes (2,4%)] talvez por essa razão, também não foi encontrada associação.

Por fim, como se tratou de um estudo transversal, sabemos da limitação desse tipo de estudo para analisar condições de causa e efeito, pois a relação temporal da ocorrência da doença com certas exposições não é conhecida, podendo apenas inferir associação entre as condições dependendo da janela de tempo adotada. Dados de exposição atual podem não representar a exposição passada, e, portanto, a temporalidade não pode ser estabelecida.

Os grupos de expostos ou não expostos não apresentavam tamanho semelhante - o que observamos por exemplo no grupo exposto à radiação, tabagismo e naqueles que tiveram neoplasia maligna prévia – o que pode prejudicar a eficiência estatística.

Também não é possível assegurar que os fatores de confusão estavam igualmente distribuídos além de ser provável a presença de viés de memória no nosso estudo como, por exemplo, para relato de história familiar de câncer de tireoide.

Outro aspecto limitante do trabalho é a coleta de dados a partir de prontuários, o que expõe o estudo a ausência de dados registrados e conseqüentemente, um número maior de *missing* em algumas variáveis (Tabela 1).

Não houve seguimento para avaliar de fato, os pacientes que realmente apresentaram recorrência da doença e, por isso optamos por tentar associar algumas características clínico-epidemiológicas ao risco de recidiva adotado pela SBEM. Cabe aqui mais uma limitação pois, é possível que algum indivíduo classificado como “alto risco de recidiva”, não apresente a recidiva da doença, assim como o contrário. Se ainda não podemos ter segurança no uso destes indicadores clínicos de risco de recidiva para poupar nossos pacientes de cirurgias mais radicais ou dos controles periódicos, seguramente eles nos permitem aumentar a vigilância sobre os casos de maior risco.

Na verdade, é difícil avaliar o impacto de todos os fatores clínicos e patológicos que, reconhecidamente, influem na sobrevida livre de doença (como sexo, tamanho e extensão do tumor, tipo histológico) por causa do diagnóstico precoce e excelente

sobrevida da maior parte dos pacientes com CDT. Tem-se buscado parâmetros que possam, com maior segurança do que os clínico-patológicos, indicar já ao diagnóstico uma abordagem cirúrgica mais ou menos agressiva e que permitam estabelecer risco maior ou menor de recidiva para cada indivíduo, o que implicaria em maior atenção e rigor no seguimento de alguns pacientes em relação à grande maioria dos casos como análise de mecanismos moleculares (marcadores moleculares) que envolvem a patogênese do câncer.

6 CONCLUSÃO

Apesar de se tratar de uma condição maligna, o carcinoma de tireoide apresenta excelente sobrevida. Contudo, o desafio consiste em detectar quais indivíduos evoluirão de forma desfavorável para uma maior atenção na abordagem terapêutica e de seguimento. Algumas variantes histológicas consideradas mais agressivas e tumores multifocais estão associados a piores desfechos e foram confirmados por nosso estudo.

Sabemos que agrotóxicos e outras substâncias consideradas disruptores endócrinos apresentam potencial carcinogênico mas não há evidência na literatura se a doença tende a ser mais agressiva ou apresenta maior risco de recidiva. Em nosso estudo, a exposição a agrotóxicos foi associada a um maior risco de recidiva porém novos estudos são necessários para encontrar essa relação causa e efeito.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de tireoide vem apresentando aumento crescente no número de casos em várias regiões do mundo. Há controvérsias sobre o que esteja desencadeando esse aumento, sejam novos fatores de risco ou sobrediagnóstico secundário a maior realização de exames de imagem. A fim de evitar o contínuo aumento do câncer de tireoide, os esforços devem ser direcionados às causas dessa tendência, identificando outros fatores contribuintes, como estilo de vida ou fatores de risco.

Acreditamos que o nosso estudo vem somar ao conhecimento atual, especialmente como substrato para estudos posteriores, visto a baixa ocorrência de algumas dessas variantes histológicas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. B. S.; COSTA, G. J. C. P. Nódulo tireoidiano e câncer de tireoide em gestantes. In: Bandeira, F. Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes 1ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Gen; 2015.p. 93.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2018-2019: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro. 2018. [capturado em maio de 2018]. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Nova abordagem para tumor de tireoide*. Rede Câncer. Julho 2016(34). [capturado em novembro de 2017]. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/3e4e4c004dff1f45870fff4cb154e06/1_RC34_epidemiologia.pdf?MOD=AJPERES>

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estadiamento das Neoplasias. [capturado em setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=54>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. *Carcinoma Diferenciado de Tireoide*. Brasília, 2014; p.19-38.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *IARC relaciona sobrepeso e obesidade a mais oito tipos de câncer*. Ago 2016 [capturado em novembro de 2017]. Disponível:<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2016/iarc-relaciona-sobrepeso-e-obesidade-a-mais-oito-tipos-de-cancer>>

BRASIL, Ministério da Saúde. *Sistema de Internação Hospitalar (SIH)*, 2016. Capturado em junho de 2017.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. *Classificação Brasileira de Ocupações*. 3ª Ed., Brasília, 2010.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2003.

CAPPELLI, C.; PIROLA, I.; BRAGA, M.; DE MARTINO, E.; MORASSI, M. L.; GANDOSSO E et al. *Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma in patients treated and followed in the same institution*. Ann Ital Chir. 2006 Mar-Apr;77(2):107-13.

CHEN, A. Y.; JEMAL, A.; WARD, E. M. *Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005*. Cancer. 2009;115(16):3801-7.

CHO, Y.A.; KONG, S.Y.; SHIN, A. et al. *Biomarkers of thyroid function and autoimmunity for predicting high-risk groups of thyroid cancer: a nested case-control study*. BMC Cancer. 2014 Nov 24; 14: 873.

CRAMER, J.D.; FU, P.; HARTH, K. C.; MARGEVICIUS, S.; WILHELM, S. M. *Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry*. Surgery. 2010; 148(6):1147-1152.

DAILEY, M. E.; LINDSAY, S.; SKAHEN, R. *Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland*. Arch Surg. 1955;70:291-297.

DVORKIN, S.; ROBENSHTOK, E.; HIRSCH, D. et al. *Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2409-2414.

FALLAH, M.; PUKKALA, E.; TRYGGYADOTTIR, L.; OLSEN, J. H. et al. *Risk of thyroid cancer in first-degree relatives of patients with non-medullary thyroid cancer by histology type and age at diagnosis: a joint study from five Nordic countries*. Med Genet 2013;50: 373-382.

FERLAY, J. et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide*. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC Cancer Base, 11). Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 14 set. 2017.

FOURNIER, D. M.; BAZZELL, A. F. *Second Primary Malignancies in Cancer Survivors*. *Journ Nurse Pract*, Vol 14(4), Apr 2018. P. 238-244.

FURUKAWA, K.; PRESTON, D.; SACHIYO FUNAMOTO, S. et al. *Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic bomb survivors: 60 years after exposure*. *Int J Cancer*. 2013 March 1; 132(5): 1222–1226.

FRANCIS, G. L.; WAGUESPACK, S. G.; BAUER, A. J.; ANGELOS, P.; BEVENGA, S.; CERUTTI, J. M. et al. *Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*. 2015 Jul; 25 (7): 716-759.

GARDNER, D. G.; SHOBACK, D. Greenspan's. *Basic & Clinical Endocrinology. The Thyroid Gland*, Chapter 08, 8ªEd, Lange, Mc Graw Hill, 2007.

GIRARDI, F. M.; BARRA, M. B.; ZETTLER, C. G. *Variants of papillary thyroid carcinoma: association with histopathological prognostic factors*. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79(6):738-744.

HADJIEVA, T. *Scoring patients' risk in differentiated thyroid cancer*. *Onkologie* 2001; 24: 561-568.

HAUGEN, B.R. et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. The ATA Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan; 26(1): 1-133.

HUNDAHL, S. A.; FLEMING, I. D.; FREMGEN, A. M.; MENCK, H. R. *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995*. *Cancer* 1998; 83: 2638-2648.

IGLESIAS, M.L.; SCHMIDT, A.; AL GHUZLAN, A. et al. *Radiation exposure and thyroid cancer: a review*. Arch Endocrinol Metab. 2017;61/2:180-187.

ITO, Y.; MIYAUCHI, A.; JIKUZONO, T.; HIGASHYMA, T.; TAKAMURA, Y.; MYIA, A. et al. *Risk factors contributing to a poor prognosis of papillary thyroid carcinoma: validity of UICC/AJCC TNM classification and stage grouping*. World J Surg. 2007;31(4):838-848.

JANKOVIC, B.; LE, K. T.; HERSHMAN, J. M. *Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:474–482.

JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A, GHAFOR A, WARD E, THUN MJ. *Cancer statistics, 2003*. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.

JOSEPH, K. R.; EDIRIMANNE, S.; ESLICK, G. D. *The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat. 2015 Jul;152(1):173-181.

JOSEPH, K. R.; EDIRIMANNEA, S.; ESLICK, G. D. *Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis*. International Journal of Surgery 50 (2018) 121–125.

KIM, M.; KIM, W. G.; OH, H. S.; PARK, S.; KWON, H.; SONG, D. E.; KIM, T. Y., et al. *Comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Committee on cancer/union for international cancer control tumor-node-metastasis staging system for differentiated thyroid cancer*. Thyroid 2017, 27 1149–1155.

KITAHARA, C. M.; PLATZ, E. A.; FREEMAN, L.E. et al. *Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011, 20: 464–472.

KRONENBERG, H. M.; MELMED, D.; POLONSKY, K. S.; LARSEN, P. R. In: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Management of malignant nodular goiter. Ed. Saunders, 2008. An Imprint of Elsevier

LA QUAGLIA, M. P.; BLACK, T.; HOLCOMB, G. W. 3RD.; SKLAR, C.; AZIZKHAN, R. G.; HAASE, G. M. et al. *Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group.* J Pediatr Surg 2000; 35: 955-959.

LA VECCHIA, C.; MALVEZZI, M.; BOSETTI, C.; GARAVELLO, W.; BERTUCCIO, P.; LEVI, F. et al. *Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview.* Int. J. Cancer, 2015; 136, 2187–2195.

LAMARTINA, L.; GRANI, G.; ARVAT, E.; NERVO, A.; ZATELLI, M. C.; ROSSI, R. et al. *8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect.* Endocrine-Related Cancer. 25:3; L7-L11.

LAUBY-SECRETAM, B.; SCOCCIANTI, C.; LOOMIS, D.; GROSSE, Y. et al. for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. *Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group.* N Engl J Med. 2016 Aug 25; 375 (8): 794-798.

LEE, Y.; YOON, J. H.; YI, O.; SUNG, T.; CHUNG, K.; KIM, W. B et al. *Familial history of non-medullary thyroid cancer is an independent prognostic factor for tumor recurrence in younger patients with conventional papillary thyroid carcinoma.* Journal of Surgical Oncology 2014;109: 168–173.

LEI, S.; WANG, D.; GE, J.; LIU, H. et al. *Single-center study of familial papillary thyroid cancer in China: surgical considerations.* World Journal of Surgical Oncology 2015 (13): 115.

LERRO, C. C.; KOUTROS, S.; ANDREOTTI, G. et al. *Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study*. *Occup Environ Med*. 2015 Oct; 72(10): 736-744.

LIRA, R. B. et al. *Evolução no perfil dos casos de câncer de tireoide tratados em um serviço de referência em oncologia: o que mudou nos últimos 20 anos*. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2014; 41(5): 320-324.

LIU, C.L.; CHENG, S. P.; LIN, H.W. et al. *Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: a population-based cohort study*. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar; 21(3): 843-849.

LIU, Y.; SU, L.; XIAO, H. *Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic*. *Int J Endocrinol*. 2017;p.1-9.

MACK, W.J.; PRESTON-MARTIN, S.; DAL MASO, L. et al. *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea*. *Cancer Causes Control* 2003, 14:773–785]

MAZZAFERRI, E. L.; JHIANG, S. M. *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.

MAZZAFERRI, E. L.; YOUNG, R. L. *Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients*. *Am J Med* 1981; 70: 511-518.

MOLINA, P. E. *Fisiologia endócrina* [recurso eletrônico], [tradução: Patricia L. Voeux; revisão técnica: Rubens Antunes da C. Filho]; *Glândula tireoide*. 4. Ed.; Porto Alegre, ArtMed, 2014. P.73-75. ISBN 978-85-8055-392-5.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *The Downside of Diagnostic Imaging*. [página da internet]. 2010. [capturado em maio/2018]. Disponível em: <<https://cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/research/downside-diagnostic-imaging>>

NIKOFOROV, Y. E.; SHEETALA, R. R.; TALLINI, G.; BALOCH Z. W. 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):1023-1029.

NOURELDINE, S. I.; TUFANO, R.P. *Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer*. Curr Opin Oncol. 2015 Jan;27(1):21-25.

PACINI, F.; DE GROOT, L. J. *Thyroid Cancer*. *Thyroid Disease Manager* [online]. Italy, 2013. [capturado em 10 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-cancer>

PELLEGRITI, G. et al. *Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors*. Journal of Cancer Epidemiology, Cairo, 2013. No prelo. [capturado em maio 2018] Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jce/2013/965212/>>

PITOIA, F. et al. *Recommendations of the Latin American Thyroid Society (LATS) on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer*. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53/7: 884-897.

PITOIA, F.; JERKOVICH, F.; URCIUOLI, C.; FALCÓN, F.; LIMA, A. P. *Impact of historic histopathologic sample review on the risk of recurrence in patients with differentiated thyroid cancer*. Arch Endocrinol Metab. 2018;62 (2):157-163.

PUSZTASZERI, M. P.; AUGER, M.; STELOW, E. B.; YANG, G. C. H. et al. *Papillary Thyroid Carcinoma, Variants, and Related Tumors*. In: ALI, S. Z.; CIBAS, E. S. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. Springer International Publishing, 2ª Edition, 2017. P. 131-150.

ROSÁRIO, P. W. S. et al. *Câncer de tireoide – Classificação e Diagnóstico*. In: Vilar L. *Endocrinologia Clínica* 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 272-273.

ROSÁRIO, P. W. S. et al. *Nódulo Tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide: Atualização do Consenso Brasileiro*. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4): 240-264.

SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E.; RODRIGUEZ-BARRANCO, M.; CHANG-CHAN, Y.; REDONDO-SÁNCHEZ, D.; DOMÍNGUEZ-LÓPEZ, S.; BAYO, E. et al. *Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study*. Endocrine 24 July 2018.

SALES, P. et al. *Carcinoma Diferenciado de Tireoide*. In: SALES, P. et al. *O Essencial em Endocrinologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 419-428.

SCHLUMBERGER, M. J. *Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status*. J Endocrinol Invest 1999; 22(11 Suppl):3-7.

SOUZA, S. L.; MONTALLI DA ASSUMPÇÃO, L. V.; WARD, L. S. *Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer*. Thyroid 2003;13: 491-495.

STANSIFER, K. J.; GUYNAN, J. F.; WACHAL, B. M. et al. *Modifiable risk factors and thyroid cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Mar;152(3):432-437.

STOJANOVIC, M.; STOJANOVIC, D.; RANČIĆ, N.; IGNJATOVIC, A.; ANTIC, Z.; SNEZANA, M. et al. *Trends in thyroid cancer incidence and mortality in Central Serbia, 1999-2014*. Ann Ist Super Sanita 2017, Vol. 53(4): 299-304.

TUTTLE, M.; MORRIS, L. F.; HAUGEN, B.; SHAH, J.; SOSA, J. A.; ROHREN, E. et al. *Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma (Chapter 73)*. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. Eds MB Amin, SB Edge, F Greene, D Byrd, RK Brookland, MK Washington, CC Compton, KR Hess, DC Sullivan, JM Jessup, et al. New York, NY, USA: Springer International Publishing, 2017.

VACCARELLA, S. et al. *The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries*. *Thyroid*, New York, v. 25, n. 10, p. 1127-1136, 2015.

WANG, F.; WANG, Y.; WANG, L. et al. *Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer*. *Tumor Biology*, 2014, 35(11): 11375-11379.

WARD, L. S.; ASSUMPÇÃO, L. V. M. Câncer diferenciado de tireoide: fatores prognósticos e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2004, 48(1): 126-136.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Classification of tumors of thyroid gland*. Edited LLOYD, R. V.; OSAMURA, R. Y.; KLOPPEL, G.; ROSAI, J. 4th Ed, 2017(10): 66.

ZENG, F.; LERRO, C.; LAVOUÉ, J. et al. *Occupational exposure to pesticides and other biocides and risk of thyroid cancer*. *Occup Environ Med*. 2017 Jul;74(7):502-510.

ZHU, J.; ZHU, X.; TU, C.; LI, Y. et al. *Parity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies*. *Cancer Medicine*, 2016; 5(4):739–752.

APÊNDICE

Formulário de coleta de dados

Data: _____ Prontuário: _____

Idade: _____ DN: _____

Procedência: _____ () Zona Rural () Zona Urbana

Ocupação: _____

1) Antecedentes

- Doença autoimune da tireoide: () Não () Sim (Anti-TPO ou AP)
- Exposição à substâncias _____
- Radiação Ionizante/RT prévia: () Não () Sim (há quanto tempo? _____)
- Tabagismo: () Não () Sim (tempo; qtde _____)
- História Familiar de câncer de tireoide: () Não () Sim (grau de parentesco _____)
- Outras comorbidades _____

▪ Medicamentos em uso: _____

3) Cirurgia (data/local): _____ **Cirurgião responsável:** _____

AP (___/___/___): _____

Cirurgia cervical prévia (data/tipo) _____

AP: _____

Estadiamento atual: _____ Risco de recidiva: _____

Complicações pós-operatória: _____

4) RIT prévia: () Não () Sim (Dose? _____)

