



Fundação Educacional
"Dr. Raul Bauab" - Jahu



Faculdades Integradas de Jaú

Recredenciada pelo MEC através da Portaria nº 504 de 12/06/2013

ANA LAURA MODOLO DE CASTRO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CÂNCER DE
TIREOIDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Jaú - SP
2021**

ANA LAURA MODOLO DE CASTRO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CÂNCER DE
TIREOIDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao curso de Biomedicina,
das Faculdades Integradas de Jaú - FIJ,
para a obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina, sob a orientação do prof.^o
Dr. Thiago de Souza Candido.

**Jaú - SP
2021**

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: Associação entre tireoidite de Hashimoto e o câncer de tireoide: uma revisão de literatura.

AUTORES:

1. ANA LAURA MODOLO DE CASTRO

ORIENTADOR: DR. THIAGO DE SOUZA CANDIDO

Aprovado como parte das exigências para a obtenção do grau de **BACHAREL EM BIOMEDICINA**, pela Comissão Examinadora.

Prof. Dr. Thiago de Souza Candido – Orientador – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dra. Tanize do Espírito Santo Faulin – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Prof. Dr. André Luiz Ventura Savio – Faculdades Integradas de Jaú – FIJ

Jaú, 09 de Dezembro de 2021.

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CÂNCER DE TIREOIDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

O carcinoma papilífero tireoidiano é a neoplasia maligna mais comum da glândula tireoide. Sua associação com a tireoidite de Hashimoto é reconhecida e investigada há décadas no meio científico, pois os fatores que as relacionam permanecem inexplicados e controversos no meio científico. O objetivo deste trabalho foi avaliar a coexistência de associação entre o Carcinoma Papilífero de Tireoide e a Tireoidite de Hashimoto. Foi realizada uma análise descritiva de revisão da literatura, em artigos científicos inéditos e trabalhos de revisão nos idiomas inglês e português dos bancos de dados virtuais *Pubmed* e *Scielo*, abrangendo o período de 2000 a 2021, buscando a compreensão aprofundada dos trabalhos que elucidam a associação entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero de tireoide. Os dados reunidos nessa revisão reforçam a ideia que a associação entre carcinoma papilífero da tireoide e a tireoidite de Hashimoto é mais do que casual em indivíduos susceptíveis, pois ambas patologias possuem características morfológicas, imuno-histoquímicas e, ainda mais importante, moleculares em comum.

Palavras-chave: Tireoidite de Hashimoto; Carcinoma Papilífero Tireoidiano; Anatomia da Glândula Tireoidiana.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN HASHIMOTO'S THYROID AND THYROID CANCER: A LITERATURE REVIEW

Thyroid papillary carcinoma is the most common malignant neoplasm of the thyroid gland. Its association with Hashimoto's thyroiditis has been recognized and investigated for decades in the scientific environment, because the factors that relate them remain unexplained and controversial in the scientific environment. The objective of this work was to evaluate the coexistence of association between Papillary Thyroid Carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis. A descriptive analysis of a literature review was performed, reading the original and revised articles in English and Portuguese idioms on the virtual databases Pubmed and Scielo, published in the period from 2000 to 2021, seeking an in-depth understanding of the studies that elucidate association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. However, the data gathered in this review reinforce the idea that the association between papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's Thyroiditis is more than casual in susceptible individuals, since both pathologies have morphological, immunohistochemical and, even more importantly, molecular characteristics in common.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; Thyroid Papillary Carcinoma; Anatomy of the Thyroid Gland.

1 INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto, conhecida também como tireoidite linfocítica crônica, é uma doença autoimune caracterizada por infiltrado linfoplasmocitário no parênquima tireoidiano, elevação do hormônio tireoestimulante (TSH), e diminuição dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) (CAMANDARROBA et al., 2009). Já o carcinoma papilífero é considerado o tipo de câncer mais comum dos tumores endócrinos, apesar de ser uma patologia relativamente rara, sendo responsável por aproximadamente 1% dos novos casos de doença maligna e refere-se a um desenvolvimento excessivo anormal das células tireoidianas na glândula tireoide com transformação estrutural e ou funcional de alguma região da tireoide (ROBERT et al., 2006; TALINI et al., 2012).

O primeiro relato de coexistência entre câncer papilífero tireoidiano e a tireoidite de Hashimoto é mencionado em trabalhos científicos desde 1955 com o trabalho de Dailey et al. e desde então, a relação entre as patologias é intensamente questionada e debatida no meio científico que busca demonstrar que a associação entre essas doenças possui uma relação não apenas incidental. Há trabalhos baseados em dados retrospectivos que comprovam a associação entre as patologias e trabalhos onde a relação entre as doenças não fica evidente (CAMANDARROBA et al., 2009).

Foram encontradas várias mutações no DNA do câncer de tireoide papilífero e muitos deles com mudanças em partes específicas do gene RET. Do ponto de vista genético, os carcinomas papilíferos expressam rearranjos malignos, exibindo expressão do gene RET/PTC, sendo esses rearranjos também encontrados no tecido da tireoide dos pacientes com tireoidite de Hashimoto (ROBERTI, 2006). Respostas inflamatórias repetidas também podem causar danos no DNA no qual a ativação de genes ou de receptores ligados ao ciclo celular poderia desencadear transformações malignas (TALINI et al., 2012).

A correlação entre doenças inflamatórias e neoplásicas está bem estabelecida em certos tecidos, mas continua controverso e curioso na tireoide (ROBERTI et al., 2006) Embora ambas patologias compartilhem diversos aspectos morfológicos, imuno-histoquímicas e biomoleculares em comum, a associação entre as patologias ainda é intensamente questionada na comunidade científica. Contudo, vários estudos confirmam que há associação

significativa e não apenas incidental entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero de tireoide (RAMACCIOTTI, 2013, p.8).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA TIREOIDE

A tireoide é uma glândula endócrina muito importante para o organismo presente em ambos os sexos, localizada na região do antero-cervical. Atua no funcionamento de todos os órgãos e tem como principal função a produção de hormônios responsáveis pelo metabolismo do organismo, controlando a homeostasia das células do corpo humano (KUHNERT, 2013, p.1).

A glândula tireoidiana situa-se na base do pescoço, abaixo da laringe e anterior a traqueia. Possui o formato que se assemelha a uma borboleta, tendo dois lobos laterais (direito e esquerdo), cada um com cerca de 3cm a 5cm de comprimento, 2cm a 1,5cm de largura e 2cm a 3cm de espessura, cujos lobos são ligados por uma estreita faixa de tecido tireoidiano denominado istmo e possui intensa vascularização, o que lhe confere a cor avermelhada (KUHNERT, 2013, p.2).

Histologicamente, a tireoide apresenta inúmeras estruturas esféricas foliculares tireoidianas que medem no homem aproximadamente 0,2mm a 0,9mm de diâmetro. Os folículos são formados por epitélio simples e sua cavidade contém uma substância gelatinosa chamada coloide. Em cortes, as células dos folículos variam de achatadas a colunares e os folículos mostram diâmetros variados (SANTANA, 2016, p.18).

Os hormônios produzidos pela glândula tireoidiana são o T3 (Triiodotironina), T4 (Tiroxina) e a calcitonina. O T3 e o T4 agem praticamente em todas as células do organismo, sendo responsáveis pela replicação celular, crescimento celular e envolvidos em todas as questões metabólicas, já a calcitonina, trata-se de um hormônio proteico que atua na regulação da concentração de cálcio no sangue. (SANTANA, 2016, p.16).

O controle da secreção dos hormônios tireoidianos é exercido através da atividade hipotalâmica do hormônio liberador da tireotrofina que estimula a adenohipófise na produção do hormônio tireoestimulante (TSH), o qual atua

diretamente na estimulação da glândula na produção dos hormônios tireoidianos citados anteriormente (SANTANA, 2016, p.17).

Quando ocorre a diminuição dos hormônios T3 e T4 no organismo, a adenohipófise é ativada para que ocorra a liberação do TSH para que a glândula produza mais hormônios e, assim, estabeleça o equilíbrio dos níveis de concentração desses hormônios no organismo. O TSH é, portanto, o principal regulador da função tireoidiana. Anormalidades no funcionamento da hipófise e tireoide podem causar alterações nos níveis de concentração dos hormônios tireoidianos, que se sintetizados em excesso ou em quantidade não desejável para o organismo podem acarretar o desenvolvimento de patologias que são classificadas de acordo com a disfunção hormonal de hipotireoidismo, hipertireoidismo e carcinomas (SANTANA, 2016, p.18).

2.2 NÓDULOS TIREOIDIANOS

Entende-se por nódulo tireoidiano a porção da glândula que se sobressai, detectada através de palpação clínica ou em exames de imagem. É chamado de bócio, qualquer aumento da glândula da tireoide, podendo ser ou não produtor de hormônios tireoidianos, difuso ou nodular, e se nodular, único ou múltiplo (SANTANA, 2014, p.6)

A patologia nodular tireoidiana é frequente na população geral de área não endêmica, acometendo 4% a 7% das mulheres e 1% dos homens, sendo ainda maior em regiões carentes de iodo, onde é encontrada em 10% a 20% deste grupo. Em indivíduos de ambos os gêneros, a frequência de nódulos tireoidianos aumenta com o avanço da idade. Portanto, a frequência de nódulos tireoidianos é maior em mulheres, em idosos, e a maioria dos nódulos apresenta uma patologia benigna. A apresentação clínica dos nódulos tireoidianos é em geral imperceptível ao paciente e assintomático, sendo atualmente utilizados exames de imagem, além da avaliação clínica, para diagnosticar mais nódulos tireoidianos, especialmente aqueles que possuem menos de um centímetro (SANTANA, 2014, p.7)

A maioria dos tumores tireoidianos, com exceção do carcinoma medular, deriva-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características fenotípicas, biológicas e clínicas (TALINI et.al., 2012). Dentre as patologias benignas que podem se apresentar através de nódulos

tireoidianos há o bócio coloide, o bócio adenomatoso e as tireoidites (de Hashimoto, granulomatosa, aguda ou de Riedel). As neoplasias (adenomas, carcinomas, linfomas, metástases) são geralmente reveladas pela constatação de um nódulo tireoidiano, muitas vezes diagnosticado secundariamente em exames de rotina. A doença nodular da tireoide causa atenção clínica porque o nódulo pode crescer e causar sintomas compressivos ou porque pode envolver malignidade (SANTANA, 2016, p.21).

O carcinoma papilífero é a forma mais comum de câncer da tireoide e apresenta o melhor prognóstico dentre as demais neoplasias malignas tireoidianas. Sua incidência é maior nas mulheres, entre os 20 e os 50 anos de idade e em crianças, o carcinoma papilífero corresponde a 90% dos casos de câncer da tireoide. A incidência de carcinoma papilífero da tireoide vem aumentando em todo o mundo e no Brasil, esses números são proporcionais, ocorrendo 66 novos casos em cada 100.000 habitantes por ano (TALINI et.al., 2012). Fatores ambientais, em especial a deficiência de iodo, têm importante papel na patogênese desse tumor. Outros fatores, como a exposição à radiação na região da cabeça e pescoço, o histórico pessoal de bócio e nódulo tireoidiano e fatores genéticos, estão associados com o aumento do desenvolvimento do carcinoma papilífero (CAMANDAROBA et al., 2009).

Contudo, a carcinogênese do carcinoma papilífero tireoidiano se apresenta como um processo complexo caracterizado por alterações genéticas diferentes como rearranjos no gene RET e também, mutações BRAF, RAS e P53. Porém, o rearranjo do gene RET é encontrado também no tecido tireoidiano de pacientes com tireoidite de Hashimoto, sendo então a alteração molecular mais importante em questão, pois ambas patologias descritas compartilham o mesmo perfil molecular (RAMACCIOTTI, 2013, p.9).

2.3 TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SEU DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As tireoidites consistem em uma variedade de patologias caracterizadas por processo inflamatório ou infeccioso da tireoide, sendo algumas delas muito comuns na prática clínica (SANTANA, 2014, p.7). A forma mais comum de tireoidite crônica é a tireoidite de Hashimoto e está associada com um risco aumentado do desenvolvimento de nódulos. Foi descrita pela primeira vez em 1912 por Hakaru Hashimoto e afeta 5% da população mundial. É a causa mais

comum de hipotireoidismo em áreas do mundo onde os níveis de iodo são adequados sendo 15 vezes mais comum em mulheres do que em homens e geralmente é diagnosticada entre os 30 e 50 anos de idade além de ser a tireoidite mais comum quando encontrada em crianças (TALINI et.al., 2012). O iodo é elemento essencial à biossíntese dos hormônios da tireoide. A ingestão diária deste elemento vem dos alimentos e da água, e considera-se como ideal para o homem uma ingestão de 150 a 300 µg/dia. Valores muito abaixo do desejado podem ocasionar distúrbios por deficiência de iodo, podendo causar cretinismo em crianças, anomalias congênitas, bem como a manifestação clínica mais visível, o bócio (KUHNERT, 2013, p.7).

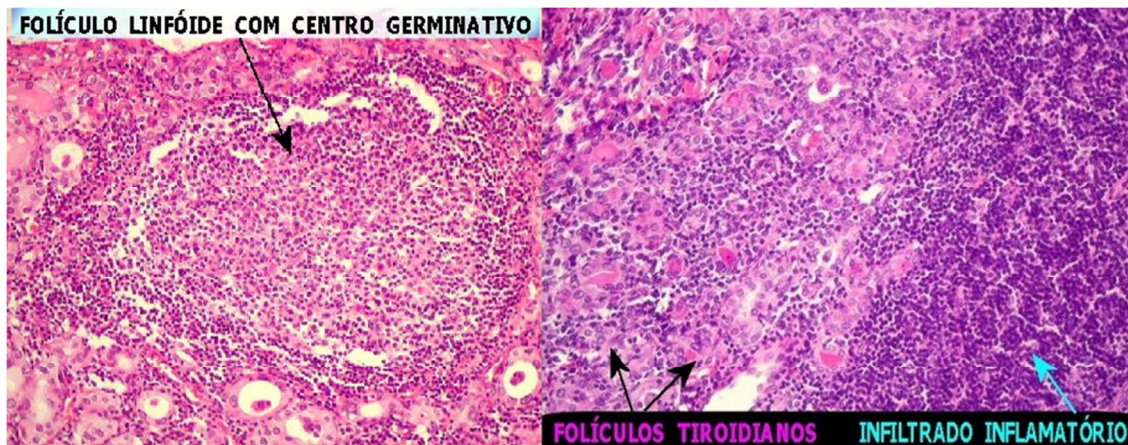
A tireoidite de Hashimoto é caracterizada como uma doença autoimune associada a incapacidade de linfócitos T de destruírem clones de linfócitos sensibilizados por antígenos tireoidianos gerando destruição imunomediada de folículos tireoidianos (BRITO et.al., 2016). As manifestações clínicas e alterações laboratoriais permitem seu diagnóstico. Células da tireoide de pacientes com tireoidite de Hashimoto não são individualmente normais e expressam alterações de genes, entre eles: RET, RAS e FAS, implicado como mediador da morte das células apoptóticas, levando à depleção dos folículos, ao hipotireoidismo e ao processo destrutivo. O gene RET é também encontrado e necessário para o desenvolvimento, maturação e manutenção de demais tecidos, como dos rins, do sistema nervoso. (CAMANDARROBA et al., 2009).

Boa parte dos pacientes são assintomáticos e os sintomáticos raramente apresentarão hipertireoidismo e quando ocorre é autolimitado (SANTANA, 2014, p.10). O hipotireoidismo é a apresentação clínica mais frequentemente encontrada, pois a tireoidite de Hashimoto está relacionada à ativação da resposta imune celular e humoral com ativação anormal de linfócitos T, conseqüente ocorre a destruição de células epiteliais da tireoide por quimiotaxia de linfócitos com produção de autoanticorpos e resposta inflamatória crônica persistente. Na suspeita de hipotireoidismo, o TSH é o primeiro exame a ser solicitado. Se o TSH estiver elevado e a medida de T4 livre ou total diminuído, é indicativo de diagnóstico de hipotireoidismo e a principal alteração imunológica laboratorial da tireoidite de Hashimoto é a presença de autoanticorpos tireoidianos, principalmente os anticorpos tireoperoxidase e tiroglobulina. Esses

autoanticorpos estão presentes em cerca de 90% dos pacientes (RAMACCIOTTI, 2013, p.7).

A análise histopatológica também pode ser solicitada. A tireoidite de Hashimoto, do ponto de vista histopatológico, é caracterizada por folículos atrofiados, alterações oxifílicas das células epiteliais e folículos linfóides com centros germinativos, como mostra a figura 1. A reação autoimune e inflamatória crônica estimula tanto a formação de anticorpos contra vários antígenos tireoidianos, como a destruição de células foliculares por linfócitos T citotóxicos (SANTANA, 2016, p.25).

Figura 1. Citologia tireoidiana com intenso infiltrado linfocitário formando folículos linfóides com centros germinativos. Grande parte da área do corte é constituída por reação inflamatória.



Fonte: Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lamendo12>. Acesso em: 28/10/2021.

Portanto, o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto é feito através do quadro clínico, alterações nos hormônios tireoidianos e no tecido tireoidiano e presença de autoanticorpos. O exame laboratorial de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e a avaliação histopatológica, devem ser solicitados inicialmente para identificar se há disfunção tireoidiana e as dosagens dos anticorpos tireoperoxidase e tiroglobulina devem ser solicitados posteriormente para confirmação do diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto.

2.4 CARCINOMA PAPILÍFERO E SEU DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os nódulos tireoidianos são comuns na população entre vinte e sessenta anos. Cerca de 40% dos nódulos diagnosticados são benignos e cerca de 5% a 10% dos nódulos são malignos, sendo o carcinoma papilífero responsável por 90% dos casos malignos. Devido ao aumento da detecção de nódulos através dos métodos diagnósticos precisos, a incidência de câncer de tireoide aumentou nos últimos anos e o carcinoma papilífero da tireoide passou a ser identificado mais frequentemente e em fases iniciais da doença (RAMACCIOTTI, 2013, p.8).

A etiologia do carcinoma papilífero está relacionada a fatores, como a radioterapia externa na infância e adolescência, exposição à radiação ionizante, doença tireoidiana preexistente e fatores genéticos, entre eles mutações no DNA e principalmente, rearranjos do RET/PTC (CAMANDAROBÁ et al., 2009). Os carcinomas bem diferenciados, que respondem por aproximadamente 94% de todos os carcinomas tireoidianos, possuem quase 90% de componente celular folicular e são subdivididos em papilíferos e em foliculares sendo o carcinoma papilífero da tireoide a apresentação mais comum e de melhor prognóstico. São neoplasias caracterizadas por alterações genéticas entre as quais rearranjos de oncogenes RET e mutações em BRAF, RAS e P63 (RAMACCIOTTI, 2013, p.7). São caracterizados por uma boa evolução clínica, diferente de outros tipos de neoplasias que acometem a tireoide, apresentando crescimento lento, excelente prognóstico, com cerca de 80% dos pacientes acometidos permanecendo vivos. Costuma ocorrer principalmente entre a 3ª e 5ª décadas de vida e acomete especialmente o gênero feminino (SANTANA, 2014, p.6).

Para a investigação de carcinoma papilífero tireoidiano, inclui-se uma história clínica completa, com anamnese e exame clínico cuidadoso, juntamente com testes de função tireoidiana. Os dados adquiridos com a história clínica não são sensíveis nem específicos, mas fatores como gênero, idade, sintomas locais, doenças associadas e principalmente a história familiar positiva para malignidade da tireoide são importantes. Para a detecção destes nódulos, a ultrassonografia é o melhor exame de imagem para realizar detecção de nódulos. É um exame de baixo custo com operador dependente e permite a avaliação de nódulos não palpáveis, podendo avaliar com precisão as características destes, como o volume, os números e o conteúdo cístico

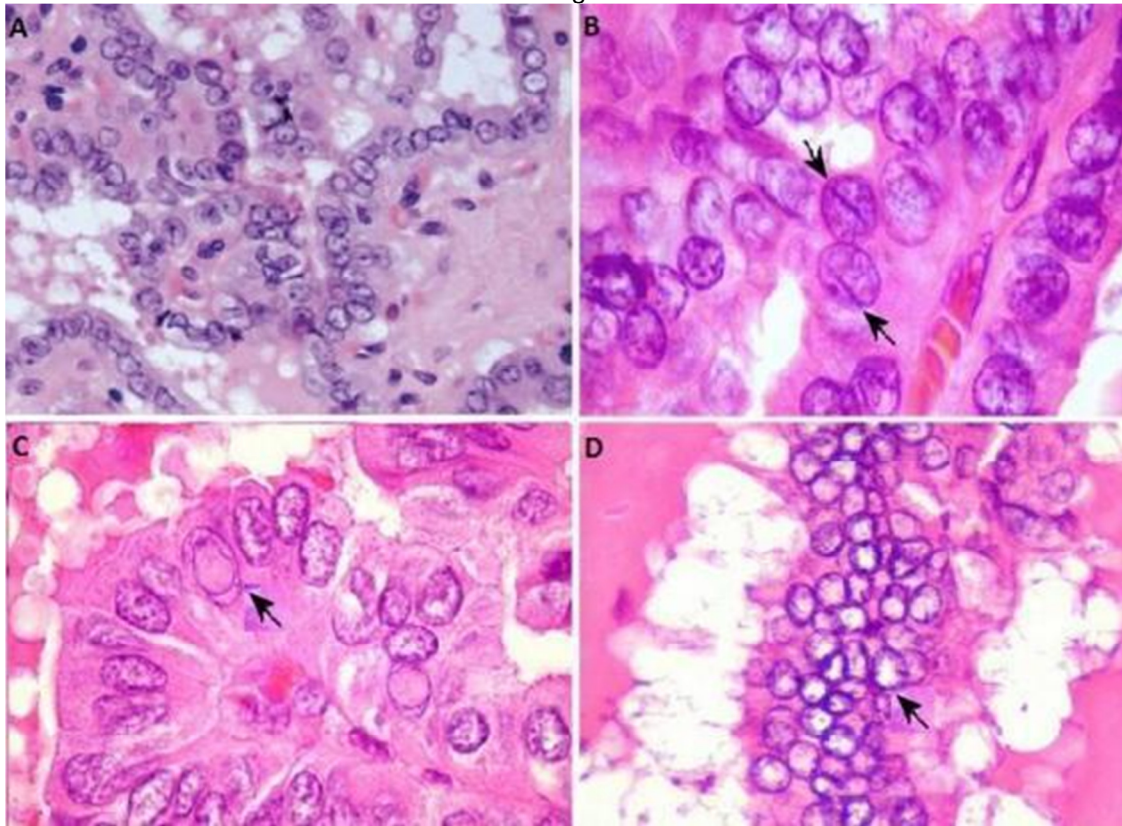
(SANTANA, 2014, p.12).

Dentre os aspectos ultrassonográficos que podem sugerir malignidade em um nódulo tireoidiano estão a presença de conteúdo sólido, a hipoeogenicidade, margens irregulares, microcalcificações, halo periférico ausente ou descontínuo, aumento do diâmetro anteroposterior em relação ao transversal, padrões de fluxo ao estudo com Doppler e, por fim, presença de adenomegalia cervical, e mesmo com toda essa riqueza de informações, a ultrassonografia não é capaz de diferenciar lesões malignas de benignas, entretanto, a presença de um nódulo sólido, com contornos irregulares e microcalcificações em seu interior, é altamente sugestiva de malignidade (RAMACCIOTTI, 2013, p.8).

Atualmente, a punção aspirativa da tireoide com agulha fina (PAAF), quando guiada pela ultrassonografia (PAAF-USG) é o melhor método para rastrear lesões benignas de malignas. É um método simples, de fácil realização ambulatorial, que tem valores médios de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico etiológico do nódulo. O carcinoma papilífero tireoidiano tem características nucleares bem definidas e específicas identificadas no exame citológico através da PAAF e essas, possibilitam um diagnóstico preciso. O diagnóstico citopatológico do carcinoma papilífero de tireoide é feito analisando a morfologia nuclear do tumor em um número significativo de células observando a presença de estruturas papilares e aspectos nucleares característicos, incluindo sobreposição e alongamento dos núcleos, núcleos claros com aspecto de vidro fosco, pseudoinclusões e pregas nucleares como mostra a figura 2 (JUNIOR, 2012, p.21; RAMACCIOTTI, 2013, p.8).

A característica nuclear clara e vazia, também chamada de “vidro fosco” são consideradas mais importantes para o diagnóstico de carcinoma papilífero que a própria arquitetura papilífera. Contudo, podemos concluir que para um diagnóstico preciso de carcinoma papilífero de tireoide é necessário uma avaliação geral que incluem as dosagens dos hormônios tireoidianos, identificação de anticorpos antitireoidianos, tireoglobulina, USG e PAAF-USG.

Figura 2. Citologia específica do carcinoma papilífero tireoidiano. A. Núcleos claros “vidro fosco”, alargados e sobrepostos; B. Fenda na membrana nuclear; C. Pseudo inclusões citoplasmáticas intranucleares; D. Núcleo com aspecto claro “vidro fosco” e relativamente homogêneo.



Fonte: AL-BRAHIM e ASA, 2006.

2.5 CORRELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CARCINOMA PAPILÍFERO

O câncer de tireoide é a neoplasia endócrina com maior recorrência, sendo o carcinoma papilífero a neoplasia maligna mais comum a se originar em tecido tireoidiano (BRITO, 2016). A associação de carcinoma da tireoide e tireoidite de Hashimoto foi relatada pela primeira vez por Dailey et al. (1955), onde os autores encontraram uma incidência de 17,7% de carcinoma da tireoide com tireoidite de Hashimoto coexistente, demonstrando uma correlação significativa entre as duas doenças e desde então, essa coexistência tem sido constantemente documentada na literatura. No entanto, a relação etiopatogênica entre elas ainda não está completamente esclarecida, sendo intensamente questionada na comunidade científica que busca demonstrar que a associação entre essas doenças possui uma relação não apenas incidental (ALCÂNTARA-JONES et al., 2015).

Ambas as patologias compartilham várias características morfológicas, imuno-histoquímicas e moleculares em comum (CAMANDARROBA et al., 2009). Do ponto de vista genético, os carcinomas papilíferos expressam frequentemente rearranjos durante a transformação maligna, exibindo expressão do gene RET/PTC e fusão de proteínas, sendo que, também, podem ser encontrados no tecido da tireoide dos pacientes com a doença inflamatória crônica como a tireoidite de Hashimoto (ROBERTI, 2006).

A presença da inflamação crônica presente na tireoidite de Hashimoto poderia ser o fator desencadeante, pois a resposta inflamatória repetida pode causar danos no DNA no qual a ativação de genes ou de receptores ligados ao ciclo celular poderia desencadear transformação maligna. O rearranjo cromossômico RET/PTC é um mecanismo fundamental para a ativação de oncogenes nas células tireoidianas induzindo a transformação neoplásica. Esse rearranjo tem sido encontrado em até 68% dos tecidos de tireoide de pacientes com tireoidite de Hashimoto (TALINI et al., 2012).

O RET/PTC leva à expressão de uma proteína quimérica que é considerada o principal marcador genético do carcinoma papilífero da tireoide e poderia ser responsável pelo recrutamento de células inflamatórias que levaria a infiltração dos tecidos por monócitos e linfócitos. Outro fator importante é a frequente detecção de p63 (proteínas que regulam as células escamosas, homólogas do p53) na tireoidite de Hashimoto e no carcinoma papilífero da tireoide (RAMACCIOTTI, 2013, p.8).

Roberti et al. (2006) selecionou 120 casos de carcinomas diferenciados da tireoide sendo 27 foliculares e 93 papilíferos da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia para estudar a associação entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma diferenciado da tireoide e concluiu que existe uma relação de frequências quatro vezes maior da tireoidite de Hashimoto com o carcinoma papilífero da tireoide em comparação com outras doenças tireoidianas, resultados estes que permitem inferir que a associação entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma da tireoide é mais que casual.

Camboim et al. (2008) realizou um estudo retrospectivo com 95 casos de pacientes submetidos à tireoidectomia a partir dos dados do arquivo do Serviço de Patologia do Hospital Barão de Lucena, SUS (Recife-PE). Houve 35 casos (7,4%) de tireoidite de Hashimoto, 48 casos (10,2%) de carcinoma papilífero e

12 casos (2,5%) de associação significativa dessas doenças, representando 20% dos casos de carcinoma papilífero, o que foi compatível com os achados de vários outros investigadores concluindo que a presença de tireoidite de Hashimoto deve alertar para o risco de desenvolvimento de carcinoma papilífero da tireoide, pois essas duas doenças estão significativamente associadas no estudo.

Camandaroba et al. (2009) apresentou em seu estudo uma coexistência de 31,4% de tireoidite de Hashimoto em pacientes com carcinoma papilífero da tireoide sugerindo uma associação não apenas casual, mas que levanta a possibilidade de uma relação de causa e efeito entre a tireoidite e o desenvolvimento do carcinoma.

Talini et.al. (2012) analisou 125 prontuários de pacientes submetidos à tireoidectomia por doenças benignas e malignas da tireoide, no período de 8 anos e neste estudo, 36,59% dos pacientes que apresentaram câncer de tireoide possuíam também tireoidite de Hashimoto diagnosticada laboratorialmente ou no exame anatomopatológico, demonstrando que existe correlação significativa entre a tireoidite de Hashimoto e o câncer de tireoide.

Alcântara-Jones et al. (2015) realizou um estudo com 1.049 pacientes para avaliar a associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide. Os resultados foram avaliados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia. Para tireoidite de Hashimoto consideraram-se aspectos característicos da citopatologia e/ou achados histopatológicos clássicos. O diagnóstico de carcinoma papilífero da tireoide foi considerado apenas pela histopatologia e, nesse estudo, não houve associação entre as duas doenças, pois a tireoidite de Hashimoto esteve presente em 31,3% dos casos benignos e em 27,3% dos casos malignos possivelmente devido ao tamanho da amostra, mas a possibilidade de malignidade em tireoidite de Hashimoto deve ser lembrada em razão da concomitância das duas doenças já revelada nas demais literaturas.

Girardi et al. (2015) observou em seu trabalho que nos 417 casos submetidos à tireoidectomia por câncer, 339 casos (81,2% do total) eram mulheres e 148 casos (35,4% do total) havia concomitância de carcinoma de papilífero de tireoide com tireoidite de Hashimoto, o que revela uma associação estatisticamente significativa entre as patologias.

Brito et al. (2016) realizou uma revisão integrativa de artigos que objetivavam compreender a relação entre o carcinoma papilífero de tireoide e a tireoidite de Hashimoto sob qualquer aspecto, fosse ele epidemiológico, histopatológico ou clínico e uma média de 33,3% dos pacientes com o carcinoma também apresentaram a tireoidite concluindo que há uma relação importante entre as duas doenças, mas uma origem ainda indeterminada para essa associação.

Uhliarova et al. (2018) realizou um estudo retrospectivo analisando os dados clínico-histopatológicos de 2.117 pacientes submetidos à tireoidectomia total ou parcial por distúrbio da glândula tireoide. O carcinoma de tireoide foi detectado em 318 casos (15%) e a tireoidite de Hashimoto foi detectada em 318 (15%) pacientes e foi associada ao carcinoma da tireoide concluindo que a tireoidite de Hashimoto está associada a um aumento significativo do risco do desenvolvimento de carcinoma de tireoide.

Certas alterações no DNA de uma pessoa podem tornar as células da tireoide cancerígenas. Os cânceres podem ser causados por alterações do DNA que se transformam em oncogenes ou desativam os genes supressores de tumor. Foram encontradas várias mutações no DNA do câncer de tireoide papilar e muitos deles com mudanças em partes específicas do gene RET. A forma alterada desse gene, conhecida como oncogene PTC, é encontrada em 10 a 30% dos cânceres de tireoide papilífero e de uma maior porcentagem destes cânceres em crianças e/ou relacionada com a exposição às radiações. As mutações RET geralmente são adquiridas durante a vida de uma pessoa (ONCOGUIA, 2019). Um fato muito relevante é que em pacientes que foram expostos à radiação atômica durante a vida, como a que foi observada em Chernobyl, desenvolveram não somente RET/PTC com carcinoma papilífero, mas também tireoidite de Hashimoto (CAMANDARROBA et al. 2009).

A maioria dos estudos demonstrou uma elevada coexistência entre as patologias sugerindo não só um fator causal, mas uma maior predileção de carcinoma papilífero tireoidiano em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Tem sido relatado, em estudos com confirmação molecular para os rearranjos cromossômicos da RET/PTC e a presença de P63, que a inflamação provoca uma resposta imune, com a ativação de citocinas e fatores de crescimento que levam à lesão de estroma celular em torno. Este ciclo repetido de dano celular e

cicatrização altera os elementos estromais, contribuindo para alterações genéticas e proliferação inadequada de células cancerígenas (RAMACCIOTTI 2013, p.14).

Os estudos também apontam predominância de mulheres na associação de tireoidite de Hashimoto com carcinoma papilífero tireoidiano, pois do ponto de vista clínico, a frequência maior em mulheres pode ser explicada por vários fatores, entre eles, as doenças autoimunes, as flutuações hormonais e gravidez, pois sabe-se que durante a gravidez, é possível acumular células fetais na tireoide materna que podem estar envolvidas na ativação do processo autoimune (UHLIAROVA et al. 2018).

Existem dois mecanismos distintos para explicar a correlação entre a tireoidite de Hashimoto e o RET/PTC, são eles:

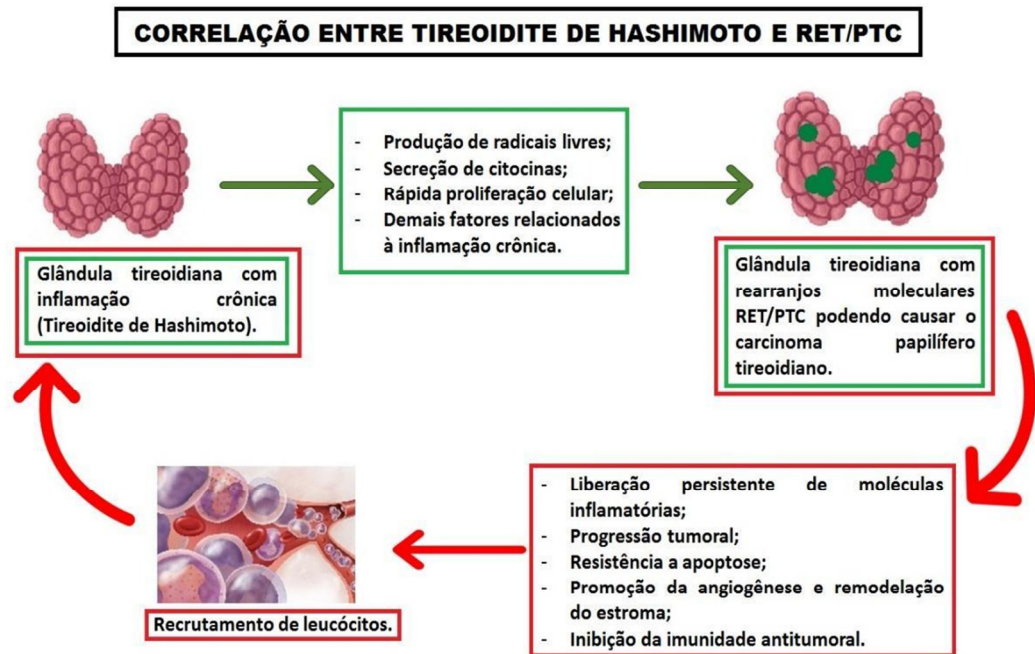
a) O primeiro mecanismo sugere que a inflamação crônica autoimune da glândula tireoidiana facilite o rearranjo RET/PTC, pois a taxa de mutações em tecidos com inflamação crônica é alta. Portanto, a produção de radicais livres, secreção de citocinas, proliferação celular rápida e os demais fatores citotóxicos relacionados com a inflamação podem levar a rearranjos moleculares RET/PTC, levando ao desenvolvimento do carcinoma papilífero (Figura 2) (LIOTTI et al.,2012; RAMACCIOTTI, 2013, p.15).

b) O segundo mecanismo sugere que o rearranjo molecular RET/PTC promova o recrutamento de leucócitos à glândula tireoidiana. A liberação de moléculas inflamatórias, o processo de progressão tumoral, remodelação do estroma, resistência a apoptose e a inibição da imunidade antitumoral causada pelo rearranjo molecular recrutam células inflamatórias. O câncer da tireoide exibe um componente inflamatório, que inclui diferentes tipos de leucócitos, e é frequentemente observado em tumores da tireoide particularmente no carcinoma papilífero tireoidiano (Figura 3) (LIOTTI et al.,2012; RAMACCIOTTI 2013, p.16).

A polêmica quanto a essa questão, entretanto, é tão importante e intrigante que alguns pesquisadores, relatam que a presença de linfócitos no câncer de tireoide está associada a um melhor prognóstico, menor recidiva e doença precoce, sugerindo então, efeito protetor da tireoidite de Hashimoto em pacientes com carcinoma papilífero tireoidiano, bem como uma correlação favorável entre a tireoidite de Hashimoto em pacientes com carcinoma papilífero

tireoidiano e sobreviva livre de doença pois a reação imune controlaria a proliferação e o crescimento do tumor (BRITO et al., 2016)

Figura 3. Mecanismos que explicam a correlação entre a TH e o RET/PTC.



Fonte: Compilação autoral baseada no trabalho de LIOTTI et al.,2012 e RAMACCIOTTI, 2013, p.15-16.

Contudo, as maiores taxas de carcinoma papilífero tireoidiano em pacientes com tireoidite de Hashimoto, encontradas na literatura, sugerem que a tireoidite de Hashimoto poderia muito bem ser considerada um precursor do carcinoma papilífero e que a associação entre as patologias é mais do que casual em indivíduos susceptíveis (GOLBERT et al., 2005).

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, que procurou discutir um tema controverso no meio científico com base em referências teóricas. Para seu desenvolvimento, foram realizadas buscas utilizando as palavras-chave: tireoidite de Hashimoto; carcinoma papilífero tireoidiano; anatomia da glândula tireoidiana. As buscas resultaram em uma série de artigos contendo dados referentes a associação entre Carcinoma Papilífero da Tireoide e Tireoidite de Hashimoto em artigos científicos inéditos e trabalhos de revisão nos idiomas

inglês e português dos bancos de dados virtuais *Pubmed* e *Scielo*, abrangendo o período de 2000 a 2021.

Após a pesquisa e coleta dos trabalhos, os dados foram compilados e foi realizada uma análise descritiva buscando uma compreensão aprofundada dos estudos que elucidam a associação entre a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero de tireoide.

Como critério de inclusão foram selecionados trabalhos que avaliaram a associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide através de estudos de caso a partir de dados retrospectivos. E excluídos os trabalhos que não possuíam em seu escopo relatos de associação entre as patologias.

Foram encontrados 28 artigos e, após avaliação preliminar, 9 foram selecionados. Esses preenchem adequadamente o critério de inclusão, pois descreveram a associação entre as duas doenças sendo excluídos 2 por duplicidade e 17 por não possuírem como escopo do estudo a relação entre carcinoma papilífero de tireoide e doença de Hashimoto.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coexistência das patologias aqui demonstradas tem sido constantemente documentada na literatura. No entanto, a relação etiopatogênica entre elas ainda não está completamente esclarecida, sendo intensamente questionada na comunidade científica que busca demonstrar que a associação entre elas possui uma relação não apenas incidental. Entretanto, os dados reunidos nessa revisão reforçam a ideia de que a associação entre carcinoma papilífero da tireoide e a tireoidite de Hashimoto é mais do que casual em indivíduos susceptíveis, pois conforme relatado, ambas patologias possuem características morfológicas, imuno-histoquímicas e, ainda mais importante, moleculares em comum.

O rearranjo molecular RET/PTC, é descrito como um dos principais mecanismos responsáveis pela associação da tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero tireoidiano sendo esse oncogene, encontrado também na grande maioria dos tecidos com tireoidite de Hashimoto sem carcinoma papilífero tireoidiano detectável, o que demonstra uma progressão para o câncer tireoidiano a partir da tireoidite crônica. Portanto, a presença do oncogene

RET/CPT não deve ser sinônimo de câncer, mas sim de mecanismos moleculares de carcinogênese, sendo altamente específicos para carcinoma papilífero da tireoide, visto que nenhuma outra forma de câncer da tireoide os expressa tornando então esses genes marcadores ideais para detectar transformação de células tireoidianas.

Assim sendo, embora a tireoidite de Hashimoto seja uma doença benigna inicialmente, a inflamação crônica pode facilitar o rearranjo de genes que favorecem a formação do carcinoma papilífero da tireoide e está ligada ao estresse oxidativo que pode causar danos no DNA e contribuir para iniciação das alterações genéticas, com expressão de oncogenes e desenvolvimento de câncer. Podemos então concluir que há uma associação significativa entre as patologias sendo a tireoidite de Hashimoto, considerada, na maioria dos estudos, precursora do carcinoma papilífero, sendo essa associação mais do que casual nos indivíduos susceptíveis.

REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA-JONES, DM; ALCÂNTARA-NUNES, TF; ROCHA, BO; OLIVEIRA, RD; SANTANA, ACP; ALCÂNTARA, FT; FARIA, TM; SILVA, IC; ARAUJO, LMB. Existe associação entre tireoidite de Hashimoto e câncer de tireoide? Análise retrospectiva de dados. **Radiol Bras.** v. 48, n. 3, 2015.

AL-BRAHIM, N; ASA, SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. **Arch Pathol Lab Med.** v. 130, n. 7, 2006.

Unicamp Anatpat. **Tireoidite de Hashimoto: Lam. A. 16.** 2016. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lamendo12.html>. Acesso em: 27/09/2021.

BRITO, JF; CAVALCANTE, TR; JUNIOR, RM. Carcinoma Papilífero da Tireóide e a Tireoidite de Hashimoto. **Rev. Pat. Tocantins.** v. 3, n. 4, 2016.

CAMANDAROBA, MPG, MATA, LS, ALMEIDA, LBD; MIRANDA, JS; JUNIOR, MPN. Carcinoma Papilífero da Tireoide Associado à Tireoidite de Hashimoto: uma Série de Casos. **Rev. bras. cancerol.** v. 55, n. 3, 2009.

CAMBOIM, DC. **Carcinoma papilífero da tireóide associado à tireoidite de Hashimoto: Frequência e aspectos histopatológicos.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, Recife, 2008.

DAILEY, ME; LINDSAY, S; SKAHEN, R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto's disease of the thyroid gland. **Arch Surg.** v. 70, n. 2, 1955.

GOLBERT, L; WAJNER SM; ROCHA, AP; MAIA, AL; GROSS, JL. Carcinoma Diferenciado de Tireóide: Avaliação Inicial e Acompanhamento. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** v. 49, n. 5, 2005.

GIRARDI, FM; BARRA, MB; ZETTLET, CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinico-pathological characteristics of the disease?. **Braz J. Otorhinolaryngol.** v. 81, n. 3, 2015.

JUNIOR, MPN. **Expressão do FOXP3 no carcinoma papilífero da tireoide associado ou não à tireoidite de Hashimoto.** Tese para Doutor em Medicina apresentada à Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

KUHNERT, LRB. **Tireoidite de Hashimoto, aspectos fundamentais e importância da diferenciação de métodos diagnósticos de espécies imunológicas e hormonais.** Trabalho de Conclusão de Curso, Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013.

LIOTTI, F; VISCIANO, C; MELILLO, RM. Inflammation in thyroid oncogenesis. **Am J Cancer Res.** v. 2, n. 3, 2012.

RAMACCIOTTI, TC. **A associação entre o Carcinoma Papilífero da Tireoide e a Tireoidite de Hashimoto: uma revisão.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

ROBERTI, A; SOBRINHO, JA; DENARDIN, OVP. Concomitância da Tireoidite de Hashimoto e o Carcinoma diferenciado da Tireóide. **Rev. Col. Bras.** v. 33, n. 6, 2006.

SANTANA, ACP. **Associação entre tireoidite de Hashimoto e carcinoma papilífero da tireoide: um estudo de 1.049 pacientes avaliados por punção aspirativa guiada pela ultrassonografia.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2014.

SANTANA, GMF. **Citomorfolgia e métodos de diagnóstico das alterações nodulares tireoidianas.** Monografia apresentada ao Centro de Capacitação Educacional como exigência do curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica, Recife, 2016.

TALINI, C; KAMINSKI, JH; GAMA, RR. Correlação entre câncer de tireoide e tireoidite de Hashimoto - estudo retrospectivo. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço,** v. 41, n. 1, 2012.

UHLIAROVA, B; HAJTMAN, A. Hashimoto's thyroiditis - An independent risk factor for papillary carcinoma. **Braz J. Otorhinolaryngol.** v. 84, n. 6, 2018.

What Causes Thyroid Cancer? **Oncoguia.org**. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html>. Acesso em: 25/08/2021.

ANEXO I

Resumo do relatório de plágio utilizando a ferramenta de análise *CopySpider* realizado no dia 28/10/2021.

Arquivos	Termos comuns	Similaridade
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185340	80	1,31
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-tireoide/vis%C3%A3o-geral-da-fun%C3%A7%C3%A3o-tireoidiana	53	0,76
TCC-CT-ANA-28-10.docx X http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n4/a4381.pdf	62	0,60
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-019-0351-x	46	0,52
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817335	41	0,49
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://www.endocrino.org.br/tireoide	17	0,26
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voce-precisa-saber-sobre-tireoide	9	0,14
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://ru.glosbe.com/en/pt/cytological	7	0,11
TCC-CT-ANA-28-10.docx X http://www.oncoquia.org.br/conteudo/a-tireoide/706/232	3	0,05
TCC-CT-ANA-28-10.docx X https://www.questionsanswered.net/article/treatments-thyroid-cancer?utm_content=params%3Ao%3D740012%26ad%3DdirN%26qo%3DserpIndex	1	0,01

ANEXO II

CASTRO, A. L. M. CANDIDO, T. S. **Associação entre tireoidite de Hashimoto e o câncer de tireoide: uma revisão de literatura.** In: 18º ENIC - Encontro de Iniciação Científica das Faculdades Integradas de Jaú, 2021.

CASTRO, A. L. M. CANDIDO, T. S. **Associação entre tireoidite de Hashimoto e o câncer de tireoide: uma revisão de literatura.** Artigo em fase de redação.