



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ

BACHARELADO EM MEDICINA

CARLA NASCIMENTO DIAS NOGUEIRA

HYNGRIDHY SANMAY DA SILVA CARDOSO

TAGORE BITTENCOURT LOUREIRO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CÂNCER DE TIREOIDE
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA, NO ESTADO DO AMAPÁ, NO
PERÍODO DE JANEIRO 2012 A JANEIRO DE 2016**

MACAPÁ

2016

**CARLA NASCIMENTO DIAS NOGUEIRA
HYNGRIDHY SANMAY DA SILVA CARDOSO
TAGORE BITTENCOURT LOUREIRO**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CÂNCER DE TIREOIDE
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA NO ESTADO DO AMAPÁ, NO
PERÍODO DE JANEIRO DE 2012 A JANEIRO DE 2016**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do colegiado de Medicina da Universidade Federal do Amapá como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Clei Charles Ferro Fonseca

**MACAPÁ
2016**

**CARLA NASCIMENTO DIAS NOGUEIRA
HYNGRIDHY SANMAY DA SILVA CARDOSO
TAGORE BITTENCOURT LOUREIRO**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CÂNCER DE TIREOIDE
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA, NO ESTADO DO AMAPÁ, NO
PERÍODO DE JANEIRO 2012 A JANEIRO DE 2016**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Amapá como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Banca Examinadora:

Prof. Esp. Clei Charles Ferro Fonseca (Orientador) - UNIFAP

Prof. Mestre Olavo Magalhães Picanço Júnior (membro avaliador) - UNIFAP

Prof. Mestre Roberto Marcel Soares Alves (membro avaliador) - UNIFAP

Prof. Especialista Max Alcolumbre Pinto (membro suplente)- UNIFAP

Conceito:

Macapá, _____ de _____ de _____.

Dedicamos este trabalho a Deus e aos nossos pais e amigos, os quais estiveram conosco e nos ajudaram nos momentos de dificuldade. Aos pacientes que sofrem ou sofreram com câncer de tireoide no Amapá, por meio de estudos como este, buscamos entender melhor a doença com o intuito de contribuir para a melhoria da saúde no Estado.

AGRADECIMENTOS

À nossa família pelo apoio nos momentos difíceis e por entender a nossa ausência no decorrer da graduação e da produção deste trabalho.

Ao nosso orientador, Professor Clei Charles Ferro Fonseca por ter sugerido este tema tão relevante e por nos ajudar a concluir este trabalho.

Ao nosso amigo prodígio Rivetla Edipo Araujo Cruz, pela grande contribuição, paciência e disponibilidade em nos auxiliar.

A querida Adreyne A. Monteiro Gomes, pela colaboração, correções, dicas e sugestões.

A nossa anja e professora Dra. Amanda Fecury que nos atendeu tão bem e retirou dúvidas fundamentais para o bom andamento deste trabalho.

Aos nossos carinhosos amigos Danilo Albuquerque Barcessat, Yuri Barcelos, Raphaela Kummrow Santos e Caio Luiz Marques Gomes por estarem sempre conosco oferecendo ajuda na construção deste projeto.

Aos médicos patologistas Paulo Albuquerque e Nelma Rocha Barbosa por permitirem a nossa coleta de dados e contribuírem para o andamento do projeto.

Aos funcionários dos laboratórios de patologia pela disponibilidade em ajudar na coleta de dados.

RESUMO

Introdução: O câncer de tireoide é considerado o tumor endocrinológico mais prevalente no mundo. Pode ser classificado em três tipos: bem diferenciado (carcinoma papilífero e folicular), pouco diferenciado (carcinoma medular) e indiferenciado (anaplásico). Sabe-se que a incidência do carcinoma diferenciado da tireoide tem aumentado nos últimos anos. **Objetivo:** Analisar os dados epidemiológicos de casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia no Estado do Amapá, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016. **Metologia:** Este estudo é descritivo, transversal e retrospectivo analisando laudos anatomopatológicos, imuno-histoquímicos e citológicos de casos de pacientes submetidos à tireoidectomia no Estado do Amapá, no período de janeiro de 2012 a janeiro 2016. Os dados foram coletados dos dois únicos laboratórios de patologia do Estado em atividade, no período analisado. **Resultados:** Foi evidenciada a predominância de mulheres com 93,73% dos casos. Uma média de idade ($44,6 \pm 14,1$ anos), dentre os malignos, com significância estatística ($p=0,025$), ou seja, os pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide eram em média mais jovens do que aqueles diagnosticados com lesões benignas. Encontrou-se 51,60% de resultados citológicos de atipia folicular ou indeterminada (Bethesda III). Ao analisar o anatomopatológico e imuno-histoquímica, identificou-se 63,64% dos laudos benignos, 35,73% malignos e 0,63% indeterminados. Dentre os malignos 79,82% eram papilares, 16,67% são foliculares, 3,5% medulares e nenhum anaplásico. A maioria dos foliculares foram bem diferenciados (84,21%) e dos papilíferos foram moderadamente diferenciados (50,55%). O maior diâmetro dos nódulos malignos mais prevalente foi entre 1 e 1,9 cm. A punção aspirativa por agulha fina apresentou acurácia, sensibilidade, especificidade de 82,10%, 63,88% e 93,22%, respectivamente. **Discussão:** Encontrou-se uma média de idade menor que a apresentada em todos os estudos analisados. Variáveis como sexo, diâmetro e tipo histológico de nódulos malignos foram concordantes com a literatura. A maioria dos nódulos papilíferos foram moderadamente diferenciados, bem como a quantidade de laudos citológicos com Bethesda III tiveram resultado maior que o descoberto em outras pesquisas. Por outro lado, a acurácia desse método foi avaliada como boa. **Conclusão:** Sugere-se que o Estado do Amapá tem uma quantidade significativa de casos de câncer de tireoide, em especial em adultos jovens com menos de 45 anos de idade. Acredita-se que é preciso mais estudos acerca do tema para justificar esse achado.

Palavras-chave: Câncer de tireoide. Amapá. Histopatologia.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid cancer is considered the most prevalent endocrine tumor in the world. It can be classified into three types: well differentiated (papillary and follicular carcinoma), poorly differentiated (medullary carcinoma) and undifferentiated (anaplastic). It is known that the incidence of differentiated thyroid carcinoma has increased in recent years. **Objective:** To analyze the epidemiological data of thyroid cancer cases undergoing thyroidectomy in the state of Amapá, in the period from January 2012 to January 2016. **Methodology:** This study is descriptive, cross-sectional retrospective analyzing pathological reports, immunohistochemical and cytological cases of patients undergoing thyroidectomy in the state of Amapá, in the period from January 2012 to January 2016. data were collected from only two state pathology laboratories in activity in the period analyzed. **Results:** It was evidenced the predominance of women with 93.73% of cases. A mean age (44.6 ± 14.1 years), from the evil, with statistical significance ($p = 0.025$), that is, patients with thyroid cancer diagnosis were on average younger than those diagnosed with injuries benign. Found 51.60% of cytological results of follicular or indeterminate atypia (Bethesda III). When analyzing the clinical pathology and immunohistochemistry, it identified 63.64% of benign reports, 35.73% and 0.63% malignant undetermined. Among the malignant 79.82% were papillary, 16.67% are follicular, medullary 3.5% and no anaplastic. Most follicular were well differentiated (84.21%) and were moderately differentiated papillary (50.55%). The larger diameter of the most prevalent malignant nodules was between 1 and 1.9 cm. The fine-needle aspiration showed accuracy, sensitivity, specificity of 82.10%, 63.88% and 93.22%, respectively. **Discussion:** We found a lower average age than the one presented in all analyzed studies. Variables such as gender, diameter and histological type of malignant nodules were consistent with the literature. Most papillary thyroid nodules were moderately differentiated, and the amount of cytological reports with Bethesda III had higher results than found in other studies. Moreover, the accuracy of this method was evaluated as good. **Conclusion:** It is suggested that the State of Amapá has a significant amount of thyroid cancer cases, especially in young adults under 45 years old. It is believed that more research is needed on the subject to justify this finding.

Keywords: Thyroid cancer. Amapá. Histopathological.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Categoria I- Não diagnóstica. O sangue está obscurecendo a lâmina resultando em uma extensa dificuldade para avaliação das células foliculares.....22
- Figura 2** Categoria II- Nódulo folicular benigno (Doença de Graves). Células uniformes com citoplasma abundante.....23
- Figura 3** Categoria III - Atipia de significado indeterminado. Ampliação revela células escassas com predominância de microfóliculos.....24
- Figura 4** Categoria IV – Neoplasia Folicular com tipo de célula Hurthle. A exposição celular apresenta uma variação acentuada de tamanho nuclear misturado com displasia de células pequenas e grandes.....25
- Figura 5** Categoria V- Suspeita de carcinoma papilífero de tireóide. Este grupo apresenta um aglomerado de células foliculares que exhibe alargamento nuclear, cromatina com variável palidez, ranhuras nucleares raras, pequenos nucléolos e moldagem focal.....26
- Figura 6** Carcinoma papilífero de tireoide. As células tendem a dispor-se em papilas, sendo cuboides ou colunares baixas. Uma inspeção em alta ampliação mostra ranhuras nucleares frequentes (*grooves*), cromatina finamente texturizada e micronúcleolos.....27
- Figura 7** Carcinoma folicular de tireoide. O exame histológico revelou um carcinoma de células Hurthle, com células ocasionais que têm uma forma oval, pálido, e núcleo com ranhuras. Tais casos podem ser difíceis de distinguir de um papilar carcinoma da tireóide.....28
- Figura 8** Carcinoma medular de tireoide. (a) As células tumorais são imunorreativas à calcitonina. (b) mas são negativas para tireoglobulina.....29
- Figura 9** Carcinoma anaplásico da tireoide. Células tumorais bizarras, gigantes e multinucleada maiores comparadas aos neutrófilos e células mononucleares adjacentes (seta).....30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Citologia da tireoide, através da PAAF, utilizando a classificação de Bethesda, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016, no Estado do Amapá.....	35
Gráfico 2 Análise do grau de diferenciação celular dos tipos de carcinoma de tireoide, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.....	37
Gráfico 3 Análise do maior diâmetro dos nódulos malignos, de acordo com os tipos de carcinoma de tireoide, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.....	38
Gráfico 4 Análise das médias de idades dos pacientes com diagnóstico de benignidade e câncer de tireoide.....	39
Gráfico 5 Curva ROC para avaliar precisão diagnóstica da PAAF no diagnóstico de câncer de tireoide (n = 95).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Divisão da citologia pela PAAF da tireoide, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.....	35
Tabela 2 Proporção da classificação diagnóstica das peças cirúrgicas de tireoide, considerando o anatomopatológico e a imuno-histoquímica, de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.....	36
Tabela 3 Proporção dos tipos histológicos dos carcinomas de tireoide, considerando o anatomopatológico e a imuno-histoquímica, de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.....	36
Tabela 4 Comparação entre diagnóstico, sexo e idade.....	40
Tabela 5 Análise da classificação Bethesda da PAAF em comparação ao diagnóstico final, considerando anatomopatológico e imuno-histoquímica, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANTI-TPO - Anticorpos antitireoperoxidase

ASR - Taxa de incidência padronizada por idade

BRAF - *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*

DP - Desvio padrão

FDG-PET - Tomografia de emissão de pósitrons com 2-[F18]-fluoro-2-deoxi-glicose

FN - Falso-negativo

FP - Falso- positivo

IC - Índice de confiança

INCA - Instituto Nacional de Câncer

MS - Ministério da Saúde

NEM 2 - Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

NIS - *Sodium/iodide symporter*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

PAX8 - Gene 8 box – pareado

PPAR γ - *Peroxisome proliferator-activated receptor γ*

RAS - *Rat sarcoma viral oncogene*

RET - *Rearranged during transfection*

ROC - *Receiver Operator Characteristic*

TRH - *Thyrotropin-releasing hormone*

TSH - *Thyroid-stimulating hormone*

T4 - Tetraiodotironina

USG - Ultrassonografia

VN - Verdadeiro negativo

VP - Verdadeiro positivo

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA.....	14
3 OBJETIVOS	15
3.1 GERAL.....	15
3.2 ESPECÍFICOS.....	15
4. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
4.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	16
4.2 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE TIREOIDE.....	17
4.3 QUADRO CLÍNICO DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	18
4.4 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	19
4.5 FORMA DE AGRUPAMENTO DOS RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA- SISTEMA DE BETHESDA	21
4.6 HISTOPATOLOGIA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DOS TIPOS DE CÂNCER DE TIREOIDE.....	26
4.7 TRATAMENTO DO CÂNCER DE TIREOIDE.....	30
5 METODOLOGIA.....	32
6 RESULTADOS.....	34
7 DISCUSSÃO.....	43
8 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54
ÂPENDICE A.....	62
ANEXO A.....	63
ANEXO B	64
ANEXO C.....	65

1 INTRODUÇÃO

A tireoide é formada por dois lobos que são laterais e volumosos conectados através do istmo que é estreito e localizado abaixo e anterior à laringe. Existem variações anatômicas, o lobo piramidal, por exemplo, só está presente em alguns indivíduos, ele é um remanescente do ducto tireoglossos e está acima do istmo. Essa glândula produz dois hormônios: tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) que são responsáveis pelo controle do metabolismo. Além disso, a glândula secreta calcitonina, que está envolvida na regulação dos níveis de cálcio no sangue. O controle dessa glândula é feito pelo hormônio TSH (*thyroid-stimulating hormone*) liberado pela adeno-hipófise, que por sua vez é estimulada pelo TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) do hipotálamo. Existem várias doenças que podem acometer a glândula, dentre elas o carcinoma (ABBAS et al., 2012).

O carcinoma tireoidiano é considerado o tumor endocrinológico mais prevalente, representando cerca de 95 % dos tumores da glândula. Corresponde a aproximadamente 3% a 5% dos cânceres no sexo feminino e 0,6% a 1,5% dos cânceres no sexo masculino (MICHELS, 2013).

Nos Estados Unidos da América, a doença corresponde a 3% de todos os cânceres que acometem o sexo feminino. No Brasil, a neoplasia da tireoide pode ser considerada a mais comum da região da cabeça e pescoço, sendo três vezes mais incidente nas mulheres (INCA,2014).

São considerados fatores de risco bem definidos para a neoplasia de tireoide: sexo feminino, antecedentes familiares, antecedentes pessoais de bócio e nódulo tireoideano e exposição à radiação (LEUX et al, 2012). Sobre o iodo, sabe-se que seu consumo na alimentação influencia na formação dos hormônios tireoidianos, assim dietas pobres nesse elemento aumentariam o risco de doenças da glândula; porém, seu papel em relação aos distúrbios da tireoide ainda é incerto (BLOMBERG et al, 2012).

Para realizar o diagnóstico de carcinoma de tireoide utiliza-se a ultrassonografia (USG) e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). A USG é capaz de identificar nódulos que não são palpáveis e pode sugerir malignidade, porém apenas a PAAF, e posterior análise anatomopatológica, é capaz de afirmar o diagnóstico, sendo a análise citológica o exame mais efetivo para avaliar nódulo suspeito (MICHELS, 2013).

Os tumores diferenciados como o papilar e folicular, tem um bom prognóstico, sendo curáveis com grande frequência. Diferente do anaplásico, tipo indiferenciado, geralmente volumoso, fixo, com crescimento rápido que leva à dor local, dispnéia, tosse e rouquidão intensa, dessa forma possui um prognóstico reservado com sobrevida média de seis meses (LONGO et.al., 2013). Além disso, tem o carcinoma medular da tireoide, tipo pouco diferenciado, que segundo Maia e colaboradores (2014), no Consenso do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, tem curso indolente e a sobrevida dependente do estadió tumoral no momento do diagnóstico. Esse tipo representa cerca de 5% de todos os carcinomas da tireoide, é derivado das células C parafoliculares, e pode ser esporádico ou familiar em 25% dos casos. (GRIEBELER, GHARIB, THOMPSON, 2013)

A primeira opção de tratamento do câncer de tireoide é a cirurgia sendo 85% submetidos à tireoidectomia total e 15% parcial (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS COMMISSION ON CANCER, 2011; MICHELS, 2013). Nos casos em que os tumores apresentarem disseminação local para gânglios linfáticos cervicais, o tratamento deverá ser associado ao esvaziamento cervical seletivo (INCA^a, 2016). Segundo Haymart et al. (2011) mais da metade dos pacientes com tipo histológico bem diferenciado tratados com cirurgia também receberam iodoterapia com o intuito de exterminar as células malignas remanescentes. Por ser indiferenciado, o carcinoma anaplásico responde mal à captação de iodo e a quimioterapia é ineficaz, no entanto, a radioterapia com feixes externos pode ser uma alternativa, caso haja resposta (LONGO et.al., 2013).

Assim, por meio desse trabalho, buscou-se elucidar os questionamentos quanto à quantidade de casos de câncer de tireoide no Amapá, bem como identificar qual o perfil epidemiológico e os aspectos anatomopatológicos desta doença neste Estado, já que não há na literatura nenhum estudo sobre a epidemiologia local do tema em estudo.

2 JUSTIFICATIVA

O câncer é um problema complexo de saúde, pois apresenta uma grande magnitude epidemiológica, social e econômica. Sabe-se que até um terço da incidência de câncer, no mundo, poderia ser evitado. No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os casos de câncer de tireoide representam em torno de 1% de todos os tipos de câncer, porém é o mais comum da região de cabeça e pescoço (VIANNA et al., 2012). A última estimativa mundial apontou a ocorrência de cerca de 300 mil casos novos dessa neoplasia, com distribuição de 68 mil casos no sexo masculino e 230 mil no sexo feminino, observando-se ainda que na maioria dos países as taxas de incidência vêm mostrando um padrão de crescimento lento, porém contínuo durante as últimas décadas (INCA, 2014). No Brasil o câncer tireoidiano correspondeu a 1,3% de todos os casos de câncer informados no sistema do INCA de 1994 a 1998, e a 6,4% de todos os cânceres da cabeça e pescoço (INCA^a,2016).

Sabe-se que dados epidemiológicos são importantes para orientar políticas públicas de saúde. Sendo necessário que tais dados, de todas as regiões do país, sejam registrados e estudados, para identificar possíveis singularidades e direcionar investimentos para prevenção do câncer de tireoide.

Dessa forma, o atual trabalho visou contribuir para um acréscimo de informações sobre essa doença no Estado do Amapá, visto que é notória a escassez de dados epidemiológicos sobre o tema, ajudando a incentivar medidas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento desta doença.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Analisar os dados epidemiológicos de casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia no Estado do Amapá, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar os resultados dos exames anatomopatológicos e imunohistoquímica de pacientes submetidos à tireoidectomia de acordo com o sexo, idade, tipo histológico, grau de diferenciação e maior diâmetro das lesões malignas.
- Identificar a quantidade de casos de câncer de tireoide no Amapá.
- Analisar os laudos citológicos da PAAF correlacionando seu resultado com o laudo anatomopatológico/imuno-histoquímico da tireoidectomia, identificando assim sua acurácia.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE TIREOIDE

A distribuição mundial estimada do câncer de tireoide representa de 2% a 5% dos cânceres femininos e menos de 2% dos cânceres masculinos. Entre seus tipos, os mais comuns são os tipos papilares (50% a 80%) seguido dos foliculares (10% a 40%) e medulares (de 5% a 15%). O carcinoma anaplásico é o mais agressivo, porém possui uma baixa frequência (INCA, 2015).

Já de acordo com Vriens et al. (2011), o câncer de tireoide é considerado raro sendo responsável por aproximadamente 1% dos cânceres existentes. No entanto, é a patologia endócrina mais frequente e entre os pacientes de 15 e 39 anos é o quinto câncer mais comum. Yoo et al. (2013) afirmam que a incidência do carcinoma diferenciado da tireoide tem aumentado nos últimos anos em detrimento do aumento do número de casos ou da melhoria da sensibilidade dos meios diagnósticos.

De acordo com a *Cancer Incidence in Five Continents Volume X (2014)* existem diferenças significativas entre a incidência de câncer de tireoide em vários países. Entre os homens, a taxa de incidência padronizada por idade (ASR) da República da Coreia em Gwangju apresentou a incidência mais alta dessa doença (13,2 casos por 100.000 habitantes), enquanto que o ASR de Yanting County na China teve o menor índice (0,1 casos por 100.000 habitantes). Já entre as mulheres, o maior número de casos também está em Gwangju (70,7 casos para 100.000 habitantes) e o menor em Yanting County (0,1 casos por 100.000 habitantes). A mortalidade varia mundialmente, mas tem índice baixo e estável. Cerca de 0,2 a 1,2 óbitos para cada 100.000 homens e 0,4 a 2,8 para cada 100.000 mulheres (SIPOS E MAZZAFERRI, 2010; MICHELS, 2013).

As estimativas para incidência desse tipo de câncer no país, pelo INCA em duas edições consecutivas, entre os anos de 2014 e 2016, apontaram para um leve declínio em 60 casos de câncer de tireoide em homens que passaram de 1.150 para 1.090 de casos novos com redução do risco estimado de 1,15 para 1,08 por 100 mil habitantes. Nas mulheres a redução foi mais significativa e dos 8.050 casos de câncer de tireoide passaram à 5.870, com um risco estimado que passou de 7,91 para 5,70 casos a cada 100 mil mulheres. (INCA, 2014,2015)

Comparando com a tendência nacional, as estimativas de 2014 e 2016 do INCA, na Região Norte, os homens aumentaram levemente seu risco estimado de incidência (0,65 para 0,74/100.000), por outro lado as mulheres obtiveram uma discreta queda (3,49 para 3,09/100.000 mil habitantes).

Ainda segundo a Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, o Estado do Amapá mantém um comportamento similar ao observado no panorama nacional em relação à incidência e gênero mais acometido. O número de casos esperados de câncer de sítio primário da glândula tireoide para o Estado mantém-se inalterado ao longo das estimativas para o ano de 2014 e 2016 e equivalem a 20 casos (INCA, 2014, 2015). Na estimativa de 2016 a distribuição por gênero observa a incidência de mulheres superior à de homens com relação de 2:1 (INCA, 2015).

A mortalidade entre homens e mulheres por câncer de glândula tireoide, no Estado do Amapá de 2009 a 2013, segundo o Atlas Online de Mortalidade do INCA, apresenta proporção de 0,5, sendo superior a média nacional que neste período foi de 0,35 (INCA, 2016).

4.2 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE TIREOIDE

Segundo a *American Cancer Society* (2014) o câncer de tireoide pode ocorrer em todas as idades, mas os picos entre os gêneros são diferentes, geralmente entre 40 a 50 anos para mulheres e entre 60 e 70 anos para homens. Para MICHELS (2013) o câncer de tireoide é mais frequente nas mulheres na proporção de 4:1 e seu pico de incidência ocorre aos 45 anos.

O iodo tem papel fundamental na formação de hormônios da tireoide, quando sua ingestão é deficiente aumenta o risco de desenvolver doenças benignas da tireoide. Contudo ainda é controversa a ingestão do iodo como fator de risco para câncer dessa glândula (BLOMBERG et al., 2012).

Um fator bem relacionado ao câncer de tireoide é a exposição à radiação ionizante, principalmente na infância (VEIGA et al., 2012). Fontes dessa radiação incluem certos tratamentos médicos e precipitação de radiação de acidentes em usinas ou armas nucleares (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). Já outros fatores como tabagismo, etilismo, características antropométricas, história médica pregressa de distúrbios da tireoide, exposição a éteres, fatores hormonais e reprodutivos, dentre outros, ainda estão em estudo e não há um consenso em

relação aos seus riscos de contribuir para o desenvolvimento dessa patologia (CLÉRO et al., 2010; MICHELS, 2013).

Indivíduos que possuem parente de primeiro grau com câncer de tireoide, mesmo sem uma síndrome hereditária conhecida na família, tem o risco maior de desenvolver câncer de tireoide. A base genética para esses tipos de câncer não é totalmente esclarecida. As maiores taxas da doença ocorrem entre pessoas com condições genéticas raras, como: polipose adenomatosa familiar, doença de Cowden e complexo de Carney tipo I (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

4.3 QUADRO CLÍNICO DO CÂNCER DE TIREOIDE

A suspeita de câncer de tireoide é levantada, na maioria das vezes, quando aparecem nódulos tireoidianos identificados através da palpação ou exames de imagem. Os nódulos são detectados pela palpação em 6% das mulheres e 2% dos homens, embora a maioria destes represente pequenos nódulos adenomatosos benignos ou cistos. Estima-se que 5 a 10% dos nódulos tireoidianos identificados são malignos (GOLDMAN e AUSIELLO, 2014). Nódulos palpáveis são verificados em 15% da população e em até 50% das pessoas são observados nódulos microscópicos. (WANG e CRAPO, 1997; SILVESTRE et al., 2014)

Assim buscam-se sintomas e sinais associados a esses nódulos, alguns deles evidenciam compressão e invasão tecidual adjacente sugerindo malignidade. Dentre os fatores associados estão: dor na porção inferior do pescoço anterior, tosse ou dispnéia resultado da compressão da traqueia e hemoptise devido a sua invasão, disfonia gerada pelo encarceramento do nervo laríngeo recorrente e disfagia, ou odinofagia decorrente da compressão do esôfago. Vale ressaltar a hipercalcemia encontrada na disseminação metastática do câncer medular que provoca prurido, rubor e diarreia. A avaliação clínica também deve buscar em sua investigação sinais e sintomas de metástases do câncer de tireoide, tais como: dispnéia, dor torácica, dor óssea e achados neurológicos. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2014)

Segundo Rosário et al. (2013), os dados da história clínica e do exame físico que são critérios de risco de malignidade são: (1) sexo masculino; (2) idade menor 20 anos ou maior que 70 anos; (3) histórico de exposição na infância à radiação ionizante ou radioterapia cervical; (4) diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial; (5) parente de primeiro grau com câncer de tireoide; (6) presença de síndromes hereditárias, tais como: Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

(NEM-2), Síndrome de Cowden, Síndrome de Pendren, Síndrome de Werner, Complexo de Carney e polipose adenomatosa familiar; (7) crescimento rápido do nódulo; (8) fixação a estruturas adjacentes; (9) nódulo endurecido; (10) paralisia de corda vocal ipsilateral ao nódulo; (11) adenomegalia regional ipsilateral; (12) nódulo detectado incidentalmente em pacientes oncológicos por tomografia de emissão de pósitrons com 2-[F18]-fluoro-2-deoxi-glicose (FDG-PET) .

4.4 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE TIREOIDE

Segundo Goldman e Ausiello (2014), a avaliação de um nódulo tireoidiano com suspeita de malignidade começa com a exclusão de causas benignas, para isso inicialmente verifica-se a dosagem de TSH. Este com dosagem baixa indica a possibilidade de adenoma tóxico e com a dosagem alta geralmente está relacionado ao hipotireoidismo primário. No caso de hiperfunção da glândula indica-se cintilografia da tireoide para verificar se o nódulo é hipercaptante. Aproximadamente em 10% dos nódulos solitários o TSH é suprimido e o nódulo hipercaptante, nesses casos a PAAF não é indicada, pois raramente trata-se de malignidade. (HEGEDUS, 2004; ROSARIO et al., 2013). Já no caso de TSH com dosagem elevada é válido pesquisar por anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) devido à suspeita de tireoidite autoimune, bem como dosagens normais de TSH são indicativas de PAAF. (GOLDMAN e AUSIELL, 2014)

A dosagem rotineira da calcitonina no soro para pacientes suspeitos de câncer de tireoide tem sido sugerida para a detecção precoce do carcinoma medular tireoidiano, mas esta conduta não é recomendada pela *American Thyroid Association* (BURMAN e WARTOFSKY, 2015). Existem diversas divergências na forma de interpretar os resultados da calcitonina tanto basal como após estímulo e sobre o benefício e custo dessa verificação, sendo mais significativa em pacientes acima de 40 anos com nódulos pequenos (PAPI et al., 2006; ROSARIO et al., 2013). Por fim, Rosário et al. (2013) definem que a dosagem de calcitonina só é necessária para pacientes com suspeita clínica ou historia familiar de carcinoma medular de tireoide ou NEM 2.

Outras dosagens laboratoriais como a de tireoglobulina sérica têm sensibilidade e especificidade muito baixas. Assim, sua medida não é recomendada para definição da natureza benigna ou maligna do nódulo de tireoide (ROSARIO et al., 2013).

Todos os pacientes com nódulo tireoidiano devem ser submetidos à ultrassonografia (USG) da glândula para identificar o número, tamanho e característica dos nódulos (BURMAN e WARTOFSKY, 2015). Sabe-se que com a USG não é possível diferenciar de forma clara lesões benignas de malignas, porém ela pode auxiliar em alguns casos. Características suspeitas de malignidade em nódulos tireoidianos são hipoeogenicidade, microcalcificações, sólidos ou mistos com componente sólido, sem halo, mal delimitado, com aumento de fluxo nodular visto na USG Doppler (MAIA et al.,2007; RIO et al.2011).

Outros exames de imagem como tomografia computadorizada ou ressonância magnética são raramente indicados, pois não distinguem lesões benignas e malignas com a mesma eficiência da USG (ROSARIO et.al., 2013). De acordo com Vriens et al. (2011) o FDG-PET é útil nessa diferenciação, porém é um método pouco acessível e de alto custo, além de não dispensar a PAAF, sendo assim é considerada útil apenas para nódulos com a citologia não diagnóstica.

A PAAF consiste no exame mais preciso para excluir ou confirmar câncer. Quando guiada por USG apresenta resultados melhores comparado com a orientada por palpação. (ALMEIDA et al., 2014). Esse exame tem sensibilidade de 68 a 98% para nódulo tireoidiano e especificidade de 72 a 100% (ROSÁRIO et al.,2013). Os resultados encontrados podem ser benignos (60 a 70%), malignos (5 a 10%), suspeitos ou indeterminados (10 a 20%) e inadequados (10 a 15%) (ALMEIDA et al., 2014).

A amostra de nódulo cístico ou sólido maior que 1,0 a 1,5 cm de diâmetro deve ser colhida. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2014). Já segundo Burman e Wartofsky (2015) a PAAF é indicada no paciente com nódulo maior ou igual 2 cm de diâmetro sem características suspeitas; quando existem características ultrassonográficas suspeitas a PAAF é recomendada para nódulos maiores que 1 cm de diâmetro.

O Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Carcinoma Diferenciado de Tireoide, escrito por Rosário e outros autores (2013), recomenda que se o resultado for folicular a PAAF deve ser repetida em 3 a 6 meses. Caso o resultado se mantenha, indica-se cirurgia para pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonografia de malignidade ou nos casos em que o nódulo tireoidiano seja maior que 2 cm. Após a tireoidectomia, total ou parcial, indica-se o histopatológico da glândula retirada, sendo, algumas vezes, complementado com imunohistoquímica.

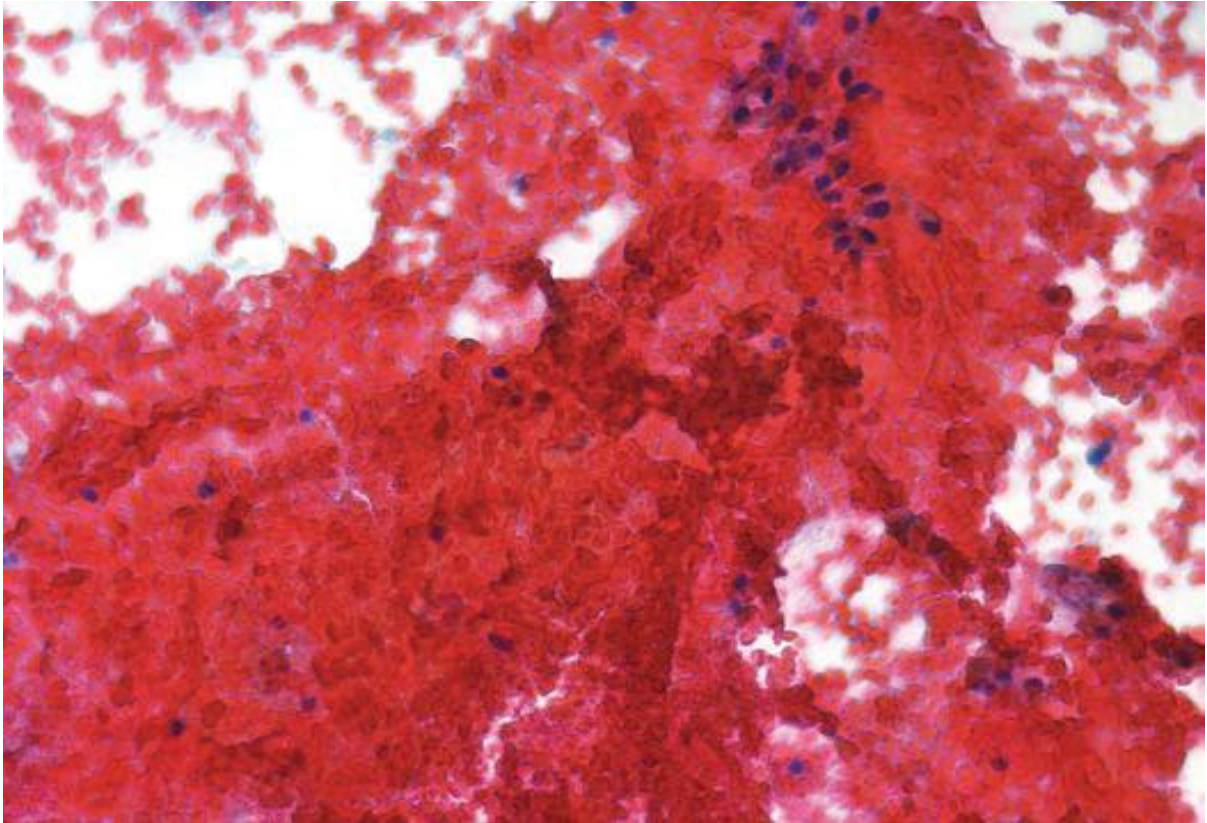
4.5 FORMA DE AGRUPAMENTO DOS RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA- SISTEMA DE BETHESDA

Um exemplo de divergência considerável em vários trabalhos é a porcentagem de tipos histológicos foliculares, segundo o estudo de RATOIR et.al. (2013) a sua frequência chega a variar 2,5% a 28,6%. ALMEIDA et al. (2014) ressalta que essa variação reflete a subjetividade do método interpretativo dos achados citológicos e a pouca concordância entre diferentes observadores antes do advento do Sistema de Bethesda. De acordo com CIBAS e ALI (2009) para padronizar o diagnóstico citopatológico evitando as diversas interpretações e formas de classificação, foi criado o Sistema Bethesda pelo *Nacional Cancer Institute*. Esse sistema americano é constituído de seis categorias para os laudos:

- I- Não diagnóstico/insatisfatória;
- II- Benigna;
- III- Atipia de significado indeterminado ou Lesão folicular de significado indeterminado;
- IV- Suspeito de neoplasia folicular/neoplasia folicular;
- V- Suspeito de malignidade;
- VI- Maligno.

Sobre a categoria I os pesquisadores Cibas e Ali (2009, 2010) afirmam que ela é aplicável aos casos em que o resultado anatomopatológico seja insatisfatório ou não diagnóstico devido ao obscurecimento com sangue, manchas excessivamente grossas, esfregaços fixados em álcool secados ao ar, ou um número não suficiente de células foliculares (Figura 1). Determina-se que para o anatomopatológico ser satisfatório é necessário pelo menos seis grupos de células foliculares benignas, cada grupo constituído por, pelo menos, dez células. No entanto, existem várias exceções a essa regra. Qualquer espécime que contém colóide abundante é considerado adequado (e benigno), mesmo se seis grupos de células foliculares não forem identificados na lâmina. Casos com esse resultado tem 1 a 4% de chance de malignização e a conduta, segundo esses autores, deve ser repetir a PAAF, de preferência, guiada por USG.

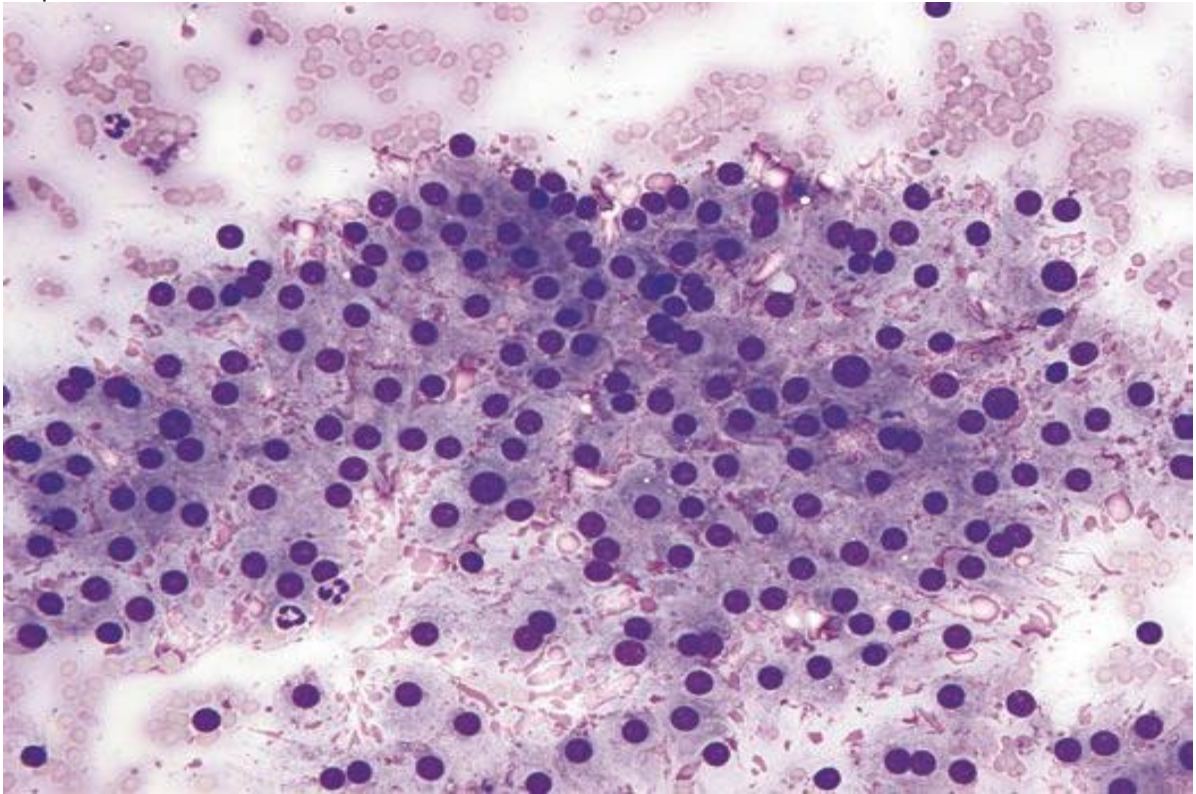
Figura 1 Categoria I- Não diagnóstica. O sangue está obscurecendo a lâmina resultando em uma extensa dificuldade para avaliação das células foliculares.



Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

Para obter o resultado benigno (classificação II) os esfregaços não devem conter elementos morfológicos de malignidade e nem atipias citopatológicas (Figura 2). A maioria dos nódulos tireoidianos é benigna, sendo assim esta classe é a mais frequente, considerando as amostras satisfatórias. Esta categoria abrange um grupo de lesões benignas, como bócio nodular, nódulo hiperplásicos/adenomatóides, coloides, nódulos em doença de Graves, adenomas macrofoliculares, todos apresentam características citológicas semelhantes. No entanto, não é possível em esfregaços citopatológicos diferenciar essas entidades, mas todas as condutas são conservadoras (CIBAS e ALI, 2010).

Figura 2 Categoria II- Nódulo folicular benigno (Doença de Graves). Células uniformes com citoplasma abundante.

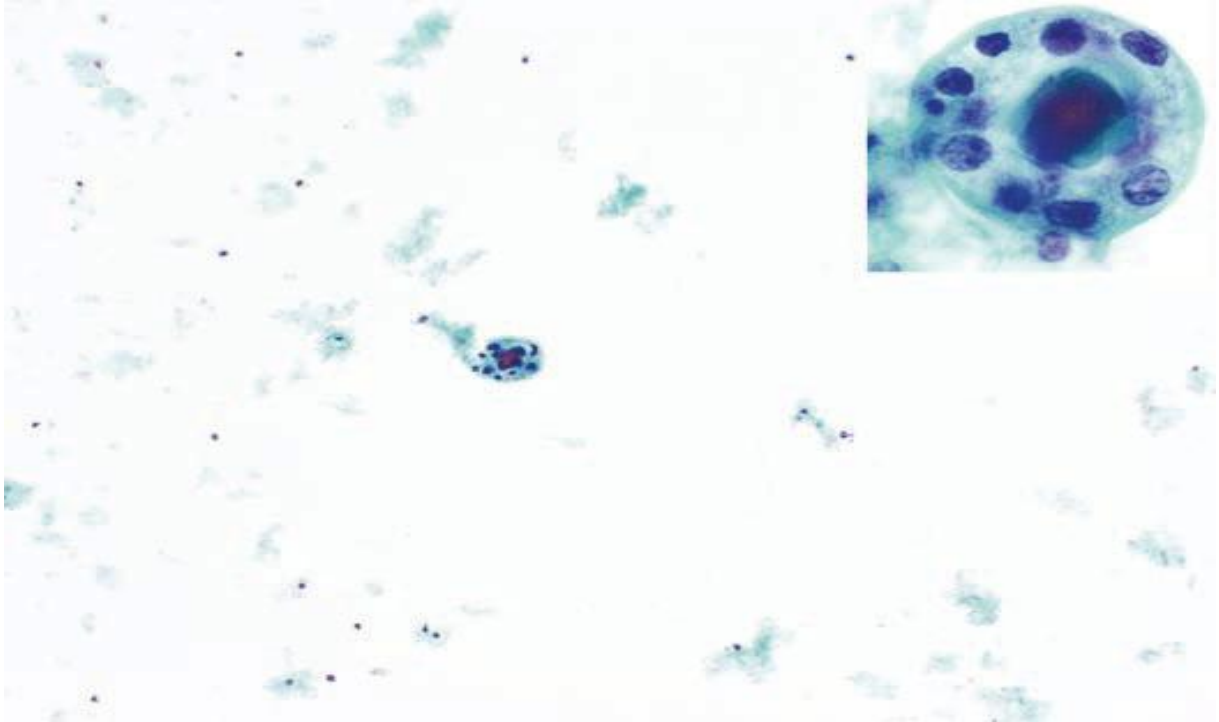


Fonte: CIBAS e ALI, 2010

Dincer et al. (2012) afirmam que a classificação indeterminada (categoria III) deve ser utilizada apenas quando estritamente necessário para melhor acurácia diagnóstica e corresponde a menos de 7% dos laudos analisados em seu estudo. Estima-se que o risco de transformação maligna é de 5 a 15% nesta categoria. De acordo com ALI e CIBAS (2010) o Sistema Bethesda reconhece algumas situações em que a Categoria III deverá ser aplicada, dentre elas: (1) presença de microfolículos que não preenchem os critérios de suspeito de neoplasia folicular (Categoria IV); (2) predominância de células de Hurtle em um aspirado com baixa celularidade e escasso coloide; (3) interpretação prejudicada por artefatos; (4) amostra composta quase exclusivamente por células de Hurtle, mas o contexto clínico sugere um nódulo benigno (tireoidite de Hashimoto e bócio multinodular); (5) amostra com predominância de células foliculares de aspecto benigno, mas contendo áreas focais sugestivas de carcinoma papilar (Figura 3); (6) predominância de células foliculares (aspecto benigno), porém contêm células de revestimento cístico que se assemelham a atípicas devido à presença de fendas,

nucléolos e núcleos aumentados; (7) poucas células foliculares atípicas em pacientes que fizeram uso de iodo radioativo ou outros fármacos e casos relacionados a degeneração cística e hemorragia; (8) infiltrado linfoide atípico em que os achados são insuficientes para concluir que é suspeito de malignidade ou maligno.

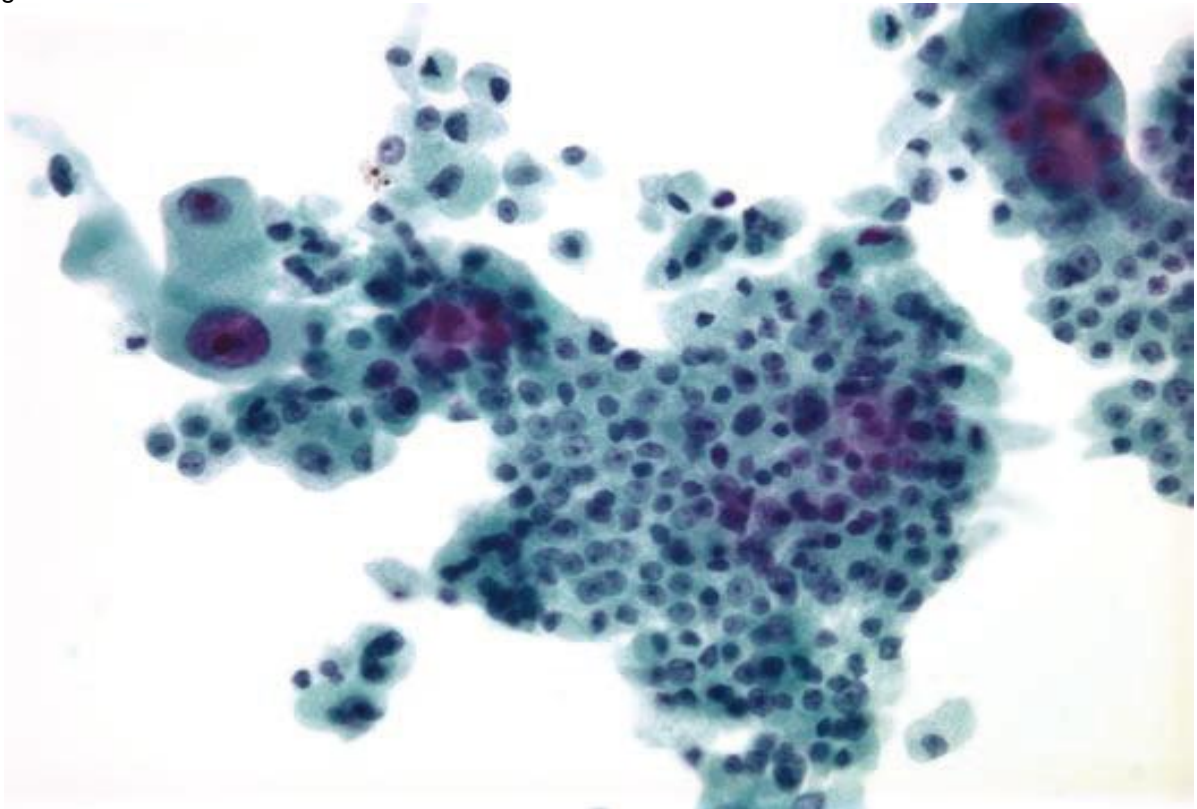
Figura 3 Categoria III - Atipia de significado indeterminado. Ampliação revela células escassas com predominância de microfóliculos.



Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

Os esfregaços da categoria IV (suspeito de neoplasia folicular/ neoplasia folicular) apresentam-se hipercelulares com células foliculares monomórficas dispostas em um padrão arquitetural alterado, formando assim placas sinciciais e microfóliculos (Figura 4). Existe uma variante folicular que é o carcinoma de células de Hurthle que corresponde a 2-3% de todos os tumores malignos tireoidianos e cerca de 20% dos carcinomas folicular. Esse subtipo apresenta um comportamento muito agressivo com alta mortalidade. As neoplasias são grandes, geralmente mais de 4 cm, podendo ter extensão extratireodiana. As células são grandes, poligonais, com citoplasma granular abundante e grande quantidade de mitocôndrias (AURE e CRUZ, 2006; CERDAS, 2014).

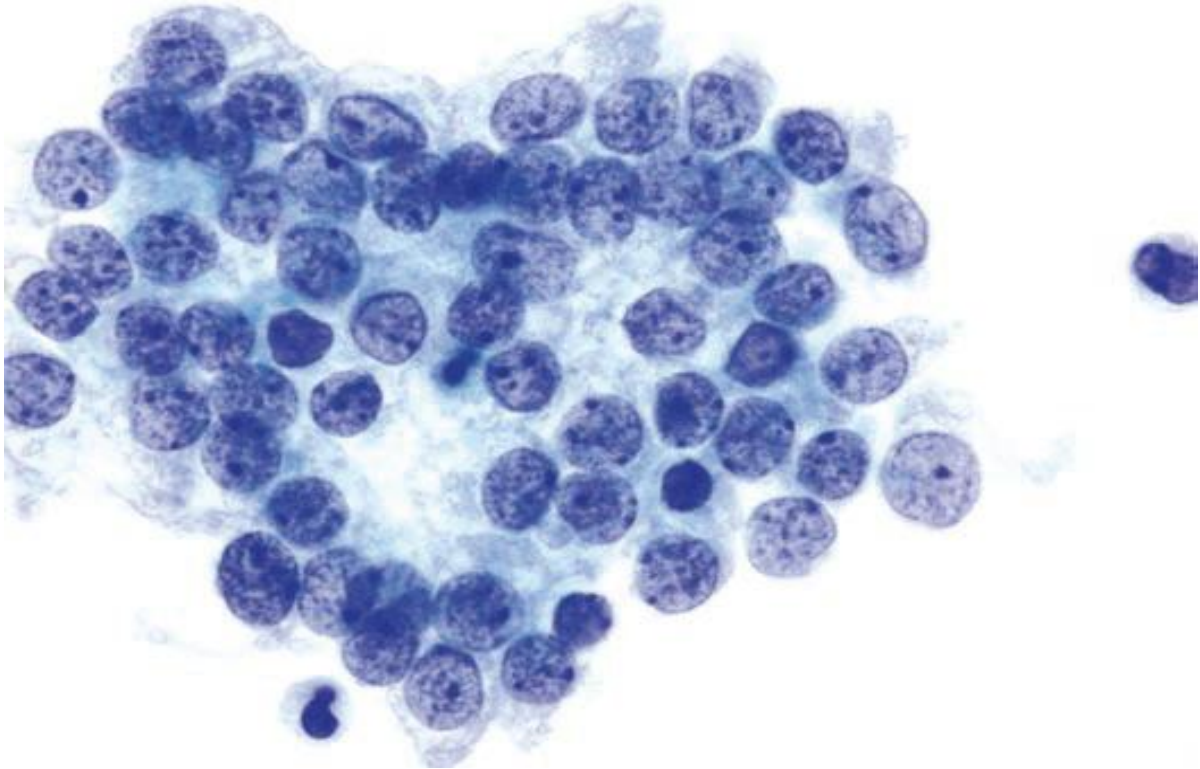
Figura 4 Categoria IV – Neoplasia Folicular com tipo de célula Hurthle. A exposição celular apresenta uma variação acentuada de tamanho nuclear misturado com displasia de células pequenas e grandes.



Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

Um esfregaço é classificado na categoria V quando existem características malignas, mas os achados não são suficientes para concluir o diagnóstico. Sendo o risco de malignidade de 60-75%, assim o tratamento cirúrgico está indicado. Já 4-8% dos resultados são incluídos na categoria VI quando o diagnóstico de malignidade já pode ser afirmado com base nas características celulares (CIBAS e ALI, 2010).

Figura 5 Categoria V- Suspeita de carcinoma papilífero de tireóide. Este grupo apresenta um aglomerado de células foliculares que exibe alargamento nuclear, cromatina com variável palidez, ranhuras nucleares raras, pequenos nucléolos e moldagem focal.



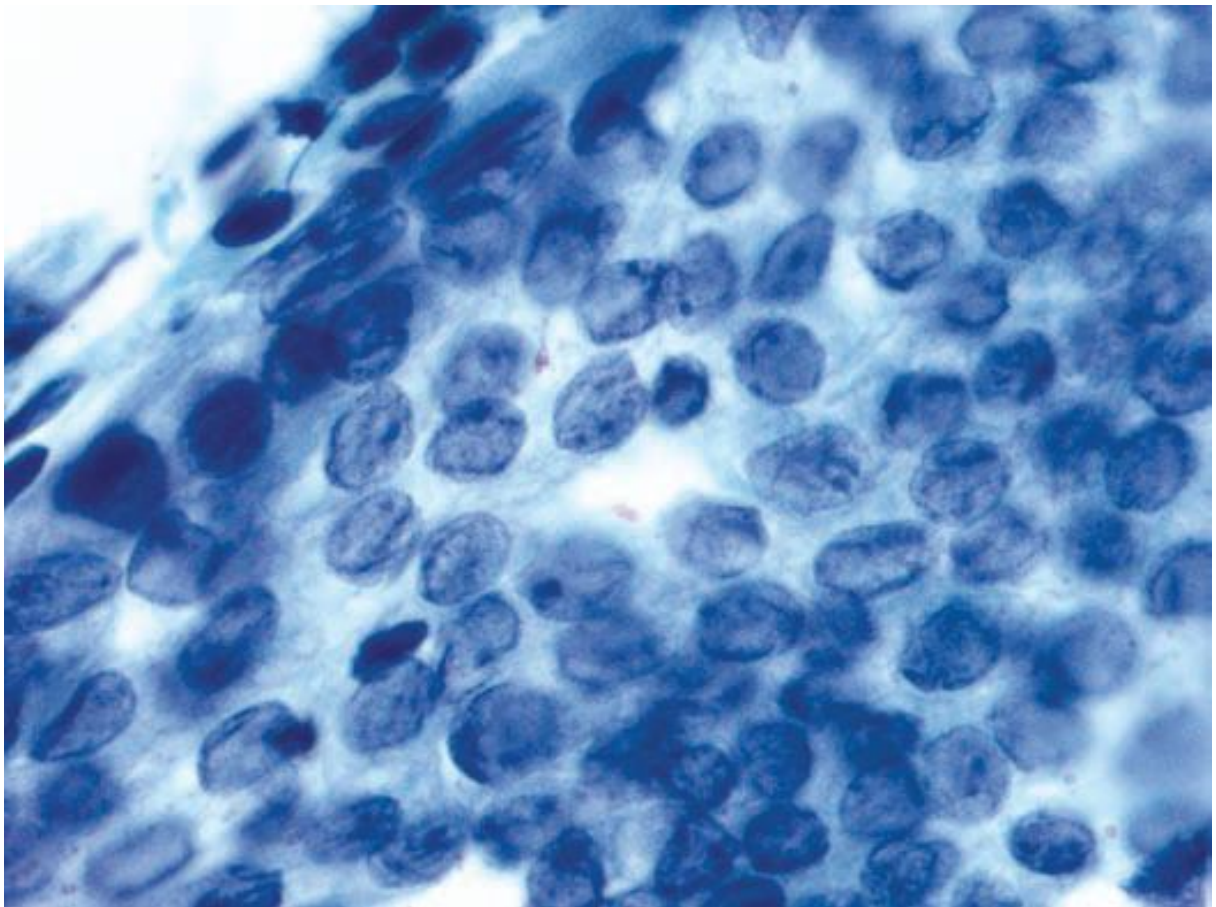
Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

4.6 HISTOPATOLOGIA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DOS TIPOS DE CÂNCER DE TIREOIDE

O carcinoma papilar é o tipo histológico mais comum, corresponde a 70-80% dos tumores malignos. É comum a disseminação linfática desse tumor mais que o vascular. As estruturas papilares microscópicas mais encontradas são pedículos fibrovasculares cobertos por várias camadas de células epiteliais cuboidais ou colunares baixas; núcleos aumentados e alongados, com sobreposição e aglomeração; sulcos intranucleares resultantes da irregularidade nuclear, chamado de *grooves* (Figura 6); cromatina do núcleo dispersa resultando em aparência óptica clara ou de vazio com marginação periférica da cromatina (núcleo em vidro fosco ou de olho da órfã- Annie); corpos de psamoma com calcificação concêntrica quase sempre no centro das papilas; pseudo inclusões intranucleares e grandes nucléolos; acúmulo de citoplasma em proeminentes ranhuras nucleares (AL-BRAHIM e ASA, 2006; GONTIJO, 2012; RAMACCIOTTI, 2013). Esse carcinoma apresenta diversas variantes histológicas, dentre elas: folicular, oncocítica, células claras, esclerosante

difusa, células altas, sólida, cribiforme, *fasciite-like*, macrofolicular e microcarcinoma papilífero. As variantes colunar, de células altas, esclerosante difusa e sólida costumam se apresentar de forma mais agressiva do que as variantes clássica, folicular e oncocítica do carcinoma papilar da tireoide (GIRARDI, BARRA, ZETTLER, 2013).

Figura 6 Carcinoma papilífero de tireoide. As células tendem a dispor-se em papilas, sendo cubóides ou colunares baixas. Uma inspeção em alta ampliação mostra ranhuras nucleares frequentes (*grooves*), cromatina finamente texturizada e micronúcleolos.

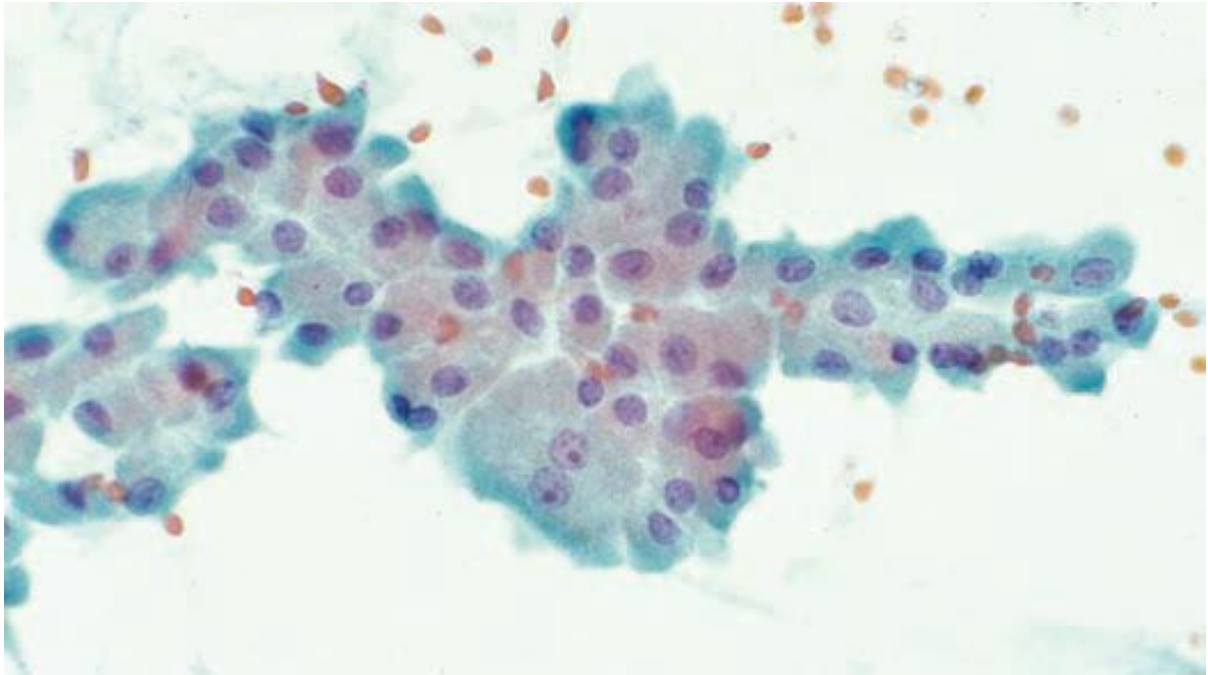


Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

Outro tipo histológico diferenciado é carcinoma folicular que corresponde a aproximadamente 15% dos tumores malignos da tireoide, em uma faixa etária mais velha que a do papilar. Devido ao seu potencial de invasão metastática, mais frequentemente, por via hematogênica, para pulmões, ossos e fígado (BALOCH e LIVOLSI, 2007; GONTIJO, 2012). O carcinoma folicular pode revelar-se como nódulos isolados, tanto infiltrativos como bem delimitados, no entanto, ao contrário do papilífero a disseminação linfática é rara. Microscopicamente, possui células pequenas e uniformes contendo coloide, semelhante à tireoide normal. Às vezes, os

tumores podem conter células com citoplasma granular abundante, eosinofílico (Figura 7), são as chamadas células de Hurtle (ABBAS et al., 2016) Tanto o folicular como sua variante, o carcinoma de células oxifílicas ou carcinoma de células de Hurthle, tem pior prognóstico que o papilar (CLARK, 2010).

Figura 7 Carcinoma folicular de tireoide. O exame histológico revelou um carcinoma de células Hurthle, com células ocasionais que têm uma forma oval, pálido, e núcleo com ranhuras. Tais casos pode ser difícil de distinguir de um papilar carcinoma da tiróide.



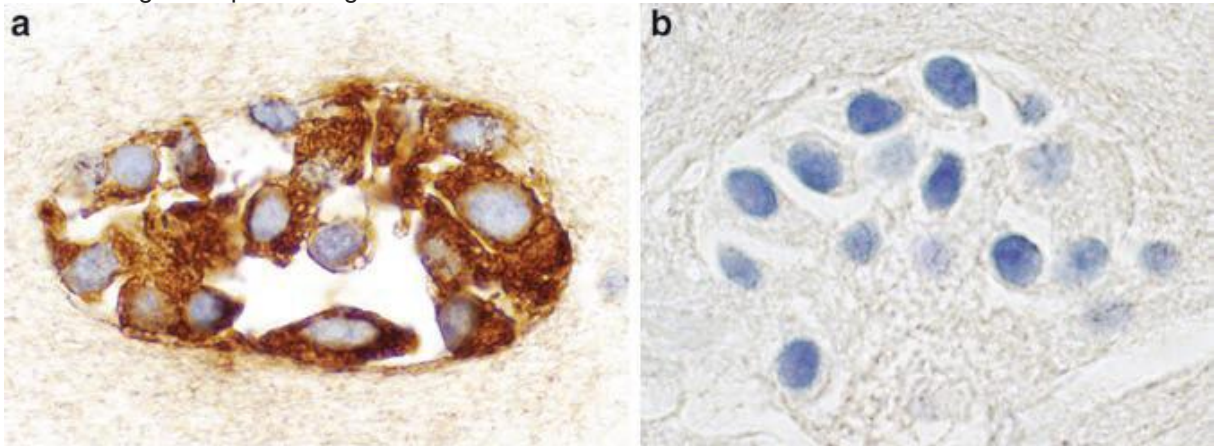
Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

Sob o aspecto molecular esses tumores apresentam predominantemente rearranjos PAX8-PPAR γ , 22 mutações pontuais do gene RAS (*rat sarcoma viral oncogene*) e aneuploidia. O gene PAX8 (gene 8 box - pareado) é um fator de transcrição relevante no desenvolvimento glandular tireoidiano, já o gene PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) é pertencente à superfamília dos receptores nucleares sendo expresso na tireoide normal. O RAS são pequenas GTPases que detêm um papel central na transmissão de informações da membrana celular para o núcleo. (NIKIFOROVA et al, 2003; PARAMESWARAN, BROOKS, SADLER, 2010; GONTIJO, 2012)

De acordo com ABBAS e colaboradores (2016), os carcinomas medulares são um conjunto de células com formas variáveis, desde poligonais as fusiformes na forma de trabéculas, ninhos e folículos. É possível observar no estroma adjacente depósitos amiloides acelulares, originados de calcitonina alterada, bem como é

possível identificar calcitonina ainda no citoplasma celular (Figura 8). Essa característica faz com que essa substância possa ser encontrada através de métodos de imuno-histoquímica. Uma peculiaridade é a hiperplasia de células C, acredita-se que essas lesões possam ser precursoras do carcinoma medular.

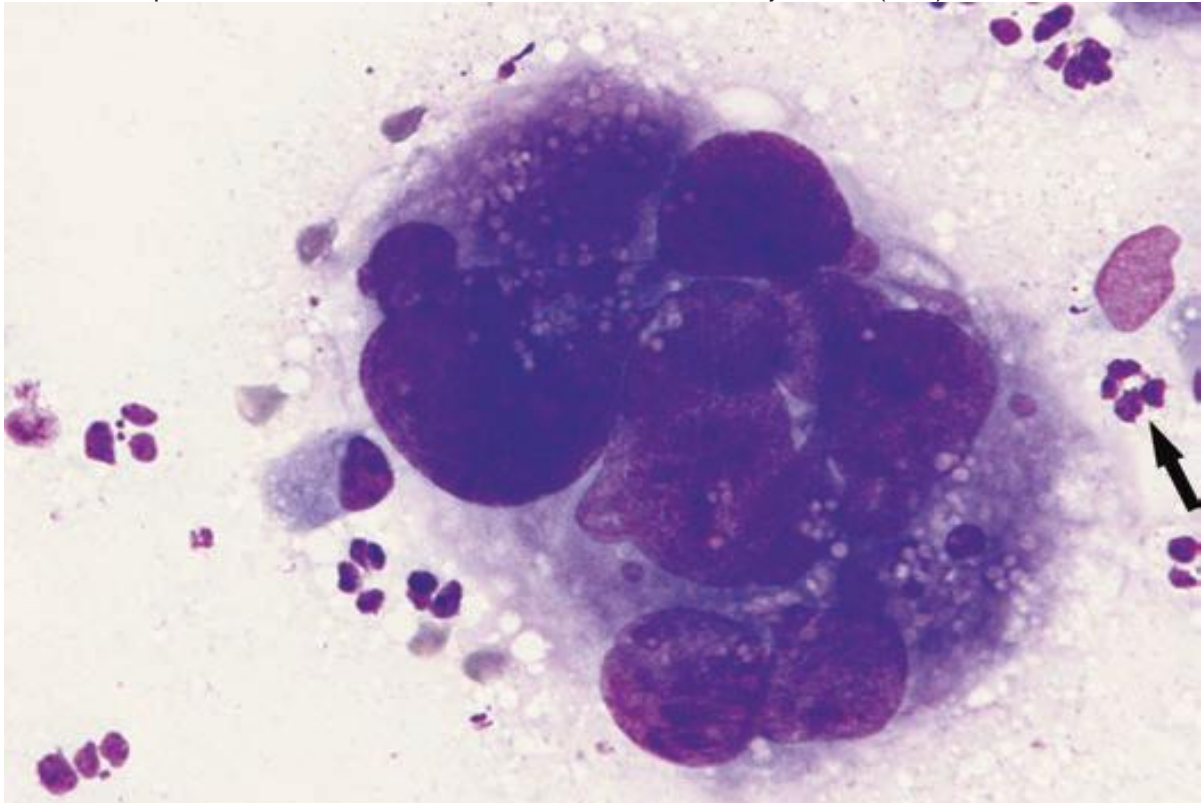
Figura 8 Carcinoma medular de tireoide. (a) As células tumorais são imunorreativas à calcitonina. (b) mas são negativas para tireoglobulina.



Fonte: CIBAS e ALI, 2010.

Por fim os tipos indiferenciados (anaplásico), que histologicamente apresentam células atípicas com múltiplos núcleos, bizarros, em contínua mitose e DNA aneuplóide (Figura 9). Além de células epitelióides, fusiformes, escamosas gigantes ou osteoclastos "like" gigantes. O carcinoma anaplásico da tireoide confunde-se com outros cânceres tireoideanos, como o medular, o linfoma não Hodgkin e a forma insular do carcinoma folicular, quando se apresenta na forma de pequenas células (XAVIER et al., 2014).

Figura 9 Carcinoma anaplásico da tireoide. Células tumorais bizarras, gigantes e multinucleada maiores comparadas aos neutrófilos e células mononucleares adjacentes (seta).



Fonte: CIBAS e ALI, 2010

4.7 TRATAMENTO DO CÂNCER DE TIREOIDE

O tratamento do carcinoma de tireoide é predominantemente cirúrgico, por meio da tireoidectomia, em virtude de sua baixa taxa de mortalidade, há ainda a possibilidade de realizar radioiodoterapia no pós-operatório e o seguimento com tireoglobulina (MIRANDA et al., 2013). Segundo Vartanian (2013), os carcinomas de tireoide devem ser tratados cirurgicamente, exceto alguns tipos de cânceres anaplásicos e linfomas. Sobre os carcinomas bem diferenciados, há controvérsias em relação à extensão da cirurgia a ser utilizada.

A cirurgia é recomendada se a citologia for suspeita para malignidade ou maligna, que corresponde à categoria V e VI de Bethesda, respectivamente. Quando a citologia sugere neoplasia folicular (categoria IV) opta-se por radioiodoterapia. Para nódulo hipercaptante, não há necessidade de retirá-lo, diferente dos hipocaptantes. Quando a citologia revela lesão folicular ou atipia indeterminada, (categoria III), deve-se repetir o PAAF, com intervalo de 3-6 meses, pode realizar a cirurgia, se houver alta suspeita clínica ou ultrassonografia sugerindo malignidade ou

nódulo maior ou igual a 2 cm, bem como para os tumores de categoria I de Bethesda (ROSÁRIO et al., 2013).

De acordo com Vartanian (2013), a tireoidectomia total é o padrão para o tratamento de grande parte dos pacientes portadores de câncer de tireoide, seja para os casos de carcinomas bem diferenciados quanto para os casos de carcinoma medular. As indicações de tireoidectomia total incluem: nódulos bilaterais, doença associada à radiação, citologia suspeita para malignidade, ou indeterminada, e o nódulo maior 4 cm ou menor ou igual a 4 cm com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de câncer (ROSÁRIO et al., 2013).

Já a tireoidectomia parcial (lobectomia com istmectomia) pode ser realizada em casos muito selecionados ou em achados incidentais de carcinomas menores de 1 cm em cirurgias parciais realizadas para tratamento de lesões benignas. (VARTANIAN, 2013). Sendo assim, são indicações de lobectomia: doença nodular unilateral e esporádica, se nódulo menor ou igual a 4 cm com citologia indeterminada e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica de malignidade; ou citologia insatisfatória (ROSÁRIO et al., 2013).

Sobre o esvaziamento linfonodal cervical, Vartanian (2013), contraindica-o nos casos de carcinoma bem diferenciado, que não tenham metástases para linfonodos cervicais. A indicação é feita para região cervical anterior com carcinoma medular no estadió N0. Se houver linfonodo suspeito, realiza-se congelação intraoperatória; em casos de linfonodo positivo, realiza-se o esvaziamento linfonodal do nível VI (cadeia paratraqueal)

A supressão do TSH com l-tiroxina sódica pode ser indicada para os carcinomas diferenciados, pois há redução dos índices de recidiva. O iodo-radioativo (I-131) é uma opção para os casos carcinoma bem diferenciado que se enquadram nos grupos intermediários e de alto risco, nos casos de doença multifocal, doença residual, metástase linfonodal e à distância e ou na recorrência da doença (VARTANIAN, 2013). A utilização pós-operatória do radioiodo visa reduzir as recorrências e facilitar a vigilância sobre o carcinoma papilífero da tireoide. Porém, sua importância na redução da recidiva ainda é controversa, além de causar efeitos colaterais, estando seu uso restrito aos pacientes de alto e médio risco (PETRAROLHA et al., 2014).

5 METODOLOGIA

O estudo é transversal, observacional, documental, exploratório e retrospectivo. As amostras correspondem aos 319 laudos anatomopatológicos feitos após tireoidectomias, parciais ou totais, realizadas no Estado do Amapá, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016. Além disso, buscaram-se também os laudos citopatológicos e imuno-histoquímicos de tireoide desses pacientes sendo encontrados 220 e 30 resultados, respectivamente. Tais laudos foram extraídos da base de dados dos únicos laboratórios de Patologia que atendiam o Estado do Amapá, no período estudado, o Laboratório Dr. Paulo Albuquerque e Centro Diagnóstico de Anatomia Patológica e Citopatologia - Nelma Rocha Barbosa. Sendo as variáveis analisadas: (1) sexo; (2) idade; (3) tipo histológico; (4) grau de diferenciação; (5) maior diâmetro das lesões malignas; (6) realização ou não da PAAF e, se esta foi feita, correlacionar seu resultado com o laudo anatomopatológico e imuno-histoquímico da peça após tireoidectomia, avaliando sua acurácia.

Foram excluídos desse estudo os laudos anatomopatológicos, imuno-histoquímicos e citopatológicos fora do período estabelecido. Além disso, não foram analisados laudos que não constem na base de dados dos laboratórios estudados nem analisados exames citopatológicos de tireoide de pacientes que não foram submetidos à tireoidectomia.

A pesquisa apresentou riscos mínimos associados à divulgação indevida das informações clínicas e pessoais dos pacientes envolvidos na pesquisa. Em detrimento disso, foi mantido sigilo pelos pesquisadores para evitar esse risco. Quanto aos benefícios acredita-se que em um maior conhecimento sobre os aspectos patológicos dos tumores tireoidianos e principalmente de sua prevalência, no Estado do Amapá, poderá ajudar na sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

Os dados obtidos foram organizados e tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel[®] 2007, e feito uso de estatística descritiva utilizando frequência absoluta e relativa, com confecção de gráficos e tabelas que auxiliaram na observação do objeto de estudo e comparação com os achados da literatura.

Avaliou-se a acurácia diagnóstica da PAAF, com determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP). Vale ressaltar que os resultados indeterminados da PAAF (Bethesda III) e

insatisfatórios (Bethesda I) foram excluídos dessas análises diagnósticas para testar o método. Para fazer os cálculos, identificou-se os verdadeiro-positivo (VP), verdadeiro-negativo (VN), falso-positivo (FP), falso-negativo (FN). A sensibilidade ($[\text{VP}]/[\text{VP}+\text{FN}]$) estabelece a probabilidade da PAAF detectar carcinoma de tireoide. A especificidade ($[\text{VN}]/[\text{VN}+\text{FP}]$) indica a probabilidade de excluir câncer de tireoide. Foram ainda calculados o valor preditivo positivo ($[\text{VP}]/[\text{VP}+\text{FP}]$) que é a probabilidade de um paciente com exame positivo ter realmente a doença, o valor preditivo negativo ($[\text{VN}]/[\text{VN}+\text{FN}]$) que avalia a probabilidade de um indivíduo em estudo com exame negativo não ter câncer e a acurácia ($[\text{VP}+\text{VN}]/[\text{VP}+\text{VN}+\text{FP}+\text{FN}]$), ou seja, a proporção de acertos.

Na análise da distribuição das variáveis foi aplicado o teste de Kolmogorov Smirnov. A variável idade atendeu o pressuposto da normalidade possibilitando o uso do teste t de *Student* para amostras independentes, no intuito de comparar esta com o diagnóstico anatomopatológico/imuno-histoquímica (benigno e maligno). Já para uma análise da associação entre as variáveis categóricas (sexo e idade até 45 anos e maior que isso) com o diagnóstico anatomopatológico/imuno-histoquímica, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para ambos os testes foram considerados associações estatisticamente significantes aquelas com $p < 0,05$.

Utilizou-se o programa BioEstat 5.0 para confecção da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) com o intuito de verificar a eficiência da aplicabilidade da PAAF como teste diagnóstico, considerando sua sensibilidade e especificidade.

A pesquisa é isenta de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). A coleta de dados foi autorizada pela assinatura do termo de anuência dos dois laboratórios de patologia estudados, Laboratório Dr. Paulo Albuquerque (ANEXO A) e Centro Diagnóstico de Anatomia Patológica e Citopatologia - Nelma Rocha Barbosa (ANEXO B).

O projeto foi inscrito na Plataforma Brasil e enviado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Amapá para apreciação segundo a resolução nº 466/12 do MS, sendo aprovado perante parecer consubstanciado (ANEXO C).

4 RESULTADOS

Neste estudo, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016, observou-se que foram realizadas 435 tireoidectomias, totais ou parciais, no Estado do Amapá. No entanto, desses pacientes foram encontrados apenas 319 histopatológicos da tireoide. A partir desses exames foram identificados os pacientes que também possuíam citopatologia e imuno-histoquímica. Dessa forma, levantou-se 220 citopatológicos provenientes da PAAF de tireoide e 30 imuno-histoquímicas nos laboratórios pesquisados.

A idade dos pacientes variou entre 16 e 85 anos, sendo a média geral observada, considerando tanto tumores benignos como malignos, de $47,22 \pm 14,03$ anos. Predominou o sexo feminino com 299 (93,73%) pacientes, em detrimento dos homens com 20 (6,27 %) casos.

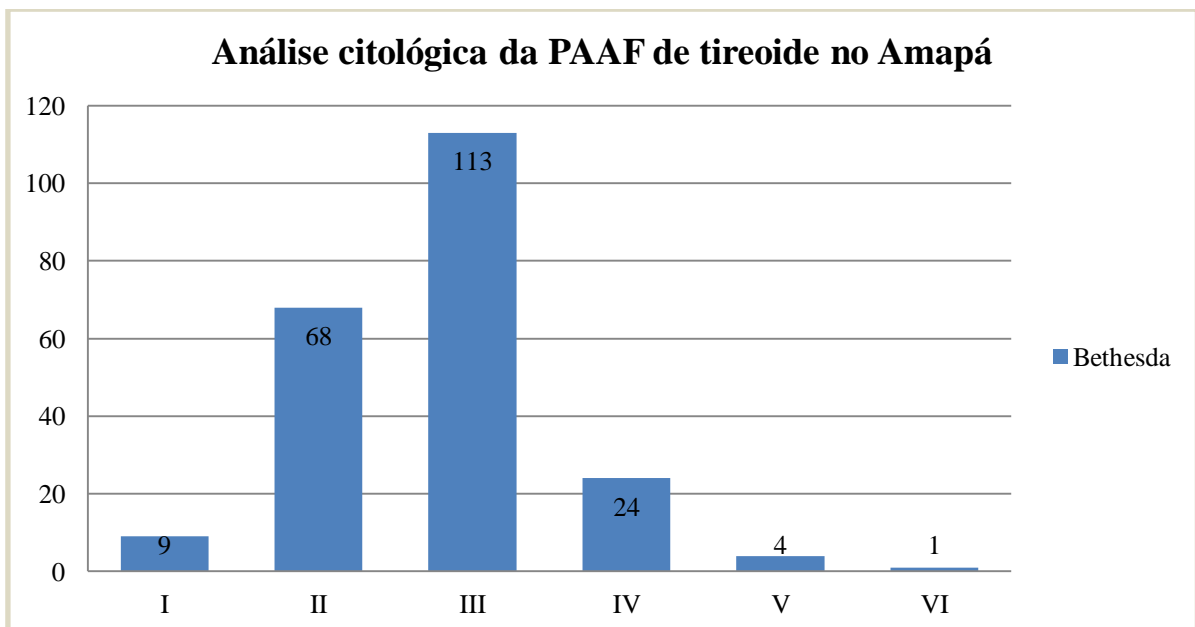
Os laudos citológicos da PAAF da tireoide foram analisados através da classificação de Bethesda, encontrando-se a seguinte distribuição: 4,11% não diagnóstica ou insatisfatória (Bethesda I), 31,05% benigna (Bethesda II), 51,6% atipia de significado indeterminado ou lesão folicular (Bethesda III), 10,96% suspeito de neoplasia folicular ou neoplasia folicular (Bethesda IV), 1,83% suspeito de malignidade (Bethesda V) e 0,56% maligno (Bethesda VI). Pode-se assim observar que a maioria dos resultados da citologia consta Bethesda III (Tabela 1 e Gráfico 1).

Tabela 1 Divisão da citologia pela PAAF da tireoide, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

Classificação da PAAF	2012	2013	2014	2015	2016 ⁽¹⁾	Total	%
Bethesda I	2	2	4	1	0	9	4,11
Bethesda II	11	15	18	22	2	68	31,05
Bethesda III	20	17	46	24	6	113	51,60
Bethesda IV	0	14	3	7	0	24	10,96
Bethesda V	2	1	1	0	0	4	1,83
Bethesda VI	0	0	0	0	1	1	0,46
Total	35	49	72	54	9	219	100

Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados

⁽¹⁾ Avaliado apenas janeiro de 2016, não sendo possível comparar estatisticamente com os resultados dos demais anos, no entanto, é significativo para estimativa de casos.

Gráfico 1 Citologia da tireoide, através da PAAF, utilizando a classificação de Bethesda, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016, no Estado do Amapá.

Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

Ao avaliar o resultado anatomopatológico e imuno-histoquímico encontraram-se os seguintes resultados: 203 (63,64%) benignos, 2 (0,63%) indeterminados, 114 (35,73%) malignos. Dentre os malignos 19 (16,67%) são foliculares, 91 (79,82%)

papilares, 4 (3,5%) medulares e nenhum anaplásico. No ano de 2014 foi encontrado o maior número de casos de câncer de tireoide (Tabela 2 e 3).

Tabela 2 Proporção da classificação diagnóstica das peças cirúrgicas de tireoide, considerando o anatomopatológico e a imuno-histoquímica, de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

Classificação	2012	2013	2014	2015	2016⁽¹⁾	Total	%
Benignos	31	46	71	49	6	203	63,64
Malignos	21	25	32	30	6	114	35,73
Indeterminados	0	2	0	0	0	2	0,63
Total	52	73	103	79	12	319	100

Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados

⁽¹⁾ Avaliado apenas janeiro de 2016, não sendo possível comparar estatisticamente com os resultados dos demais anos, no entanto, é significativo para estimativa de casos.

Tabela 3 Proporção dos tipos histológicos dos carcinomas de tireoide, considerando o anatomopatológico e a imuno-histoquímica, de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

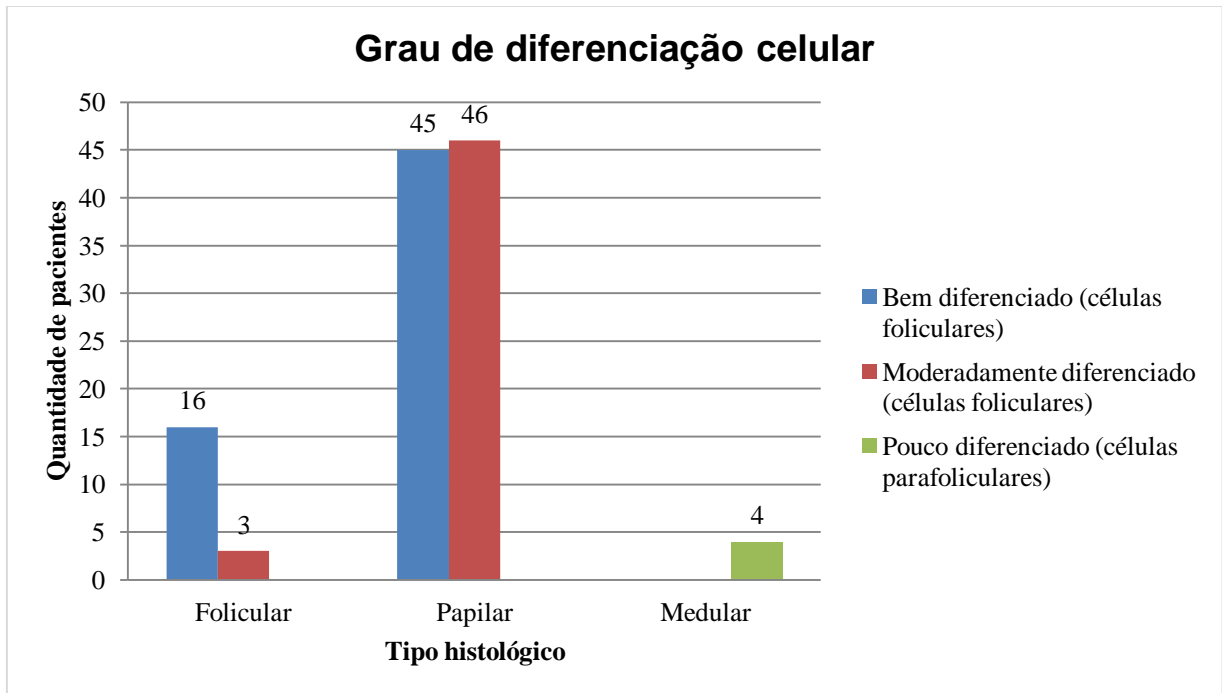
Classificação	2012	2013	2014	2015	2016⁽¹⁾	Total	%
Carcinoma Folicular	3	2	8	5	1	19	16,67
Carcinoma Papilar	17	23	23	23	5	91	79,82
Carcinoma Medular	1	0	1	2	0	4	3,50
Carcinoma Anaplásico	0	0	0	0	0	0	0
Total	21	25	32	30	6	114	100

Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

⁽¹⁾ Avaliado apenas janeiro de 2016, não sendo possível comparar estatisticamente com os resultados dos demais anos, no entanto, é significativo para estimativa de casos.

Analisando as características anatomopatológicas das lesões malignas, observou-se a diferenciação celular dos cânceres de tireoide. Existem dois tipos celulares entre esses tumores: as células foliculares e parafoliculares (também denominada de célula C). Dentre as células foliculares, têm-se o tipo histológico folicular, papilífero e anaplásico e, entre as parafoliculares, o medular. Neste estudo ao avaliar os 19 casos foliculares, encontrou-se 16(84,21%) bem diferenciados e 3 (15,79%) moderadamente diferenciados. Dos 91 carcinomas papilares, 45 (49,45%) eram bem diferenciados e 46 (50,55%) moderadamente diferenciados. Não houve casos de carcinoma anaplásico. O tipo histológico medular, isto é, o carcinoma de células parafoliculares, teve 4 (100%) casos pouco diferenciados (Gráfico 2).

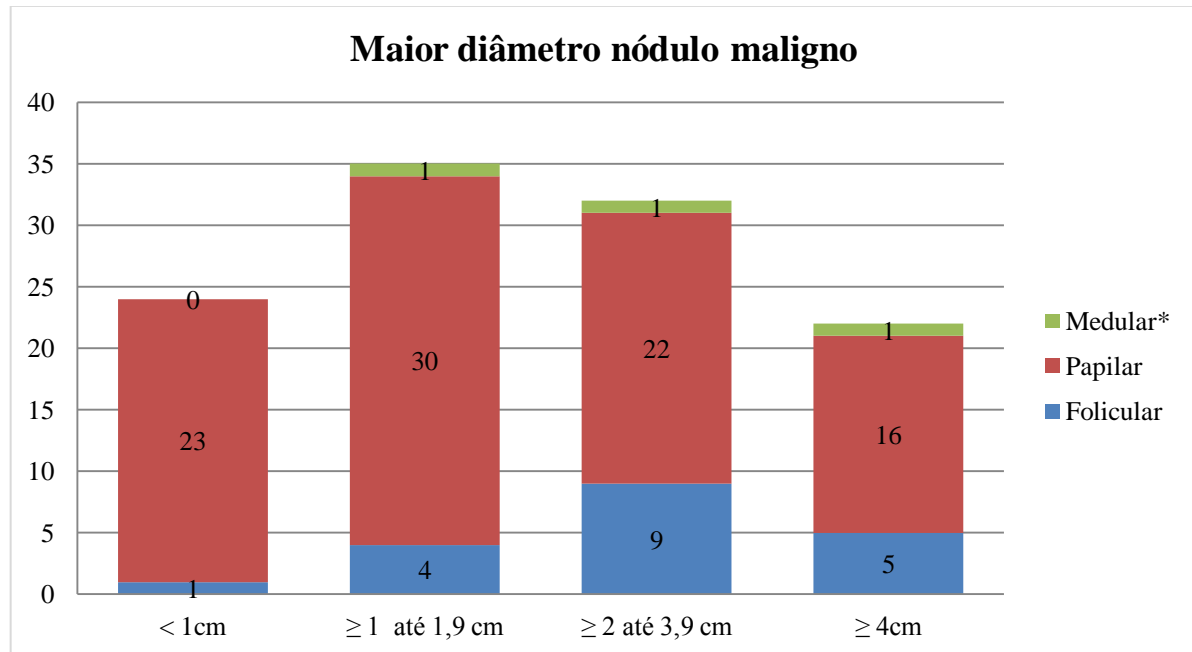
Gráfico 2 Análise do grau de diferenciação celular dos tipos de carcinoma de tireoide, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.



Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

Avaliou-se também o maior diâmetro do nódulo maligno, dentre os 114 casos de câncer, em um deles não foi possível avaliar o diâmetro, pois este resultado não foi encontrado. Assim, os 113 laudos restantes apresentaram 24 (22,10%) nódulos com menos de 1 cm de diâmetro, outros 35 (30,97%) entre 1 e 1,9 cm, 32 (28,31%) mediam entre 2 e 3,9cm, por fim, em 22 (19,46%) casos o diâmetro foi de 4 cm ou mais. Sendo assim a maioria dos nódulos malignos tiveram diâmetro entre 1 e 1,9 cm. O papilar predominou entre 1 e 1,9 cm e o folicular entre 2 e 3,9 cm. Já o medular não teve nenhum caso com nódulos com menos de 1 cm de diâmetro (Gráfico 3).

Gráfico 3 Análise do maior diâmetro dos nódulos malignos, de acordo com os tipos de carcinoma de tireoide, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

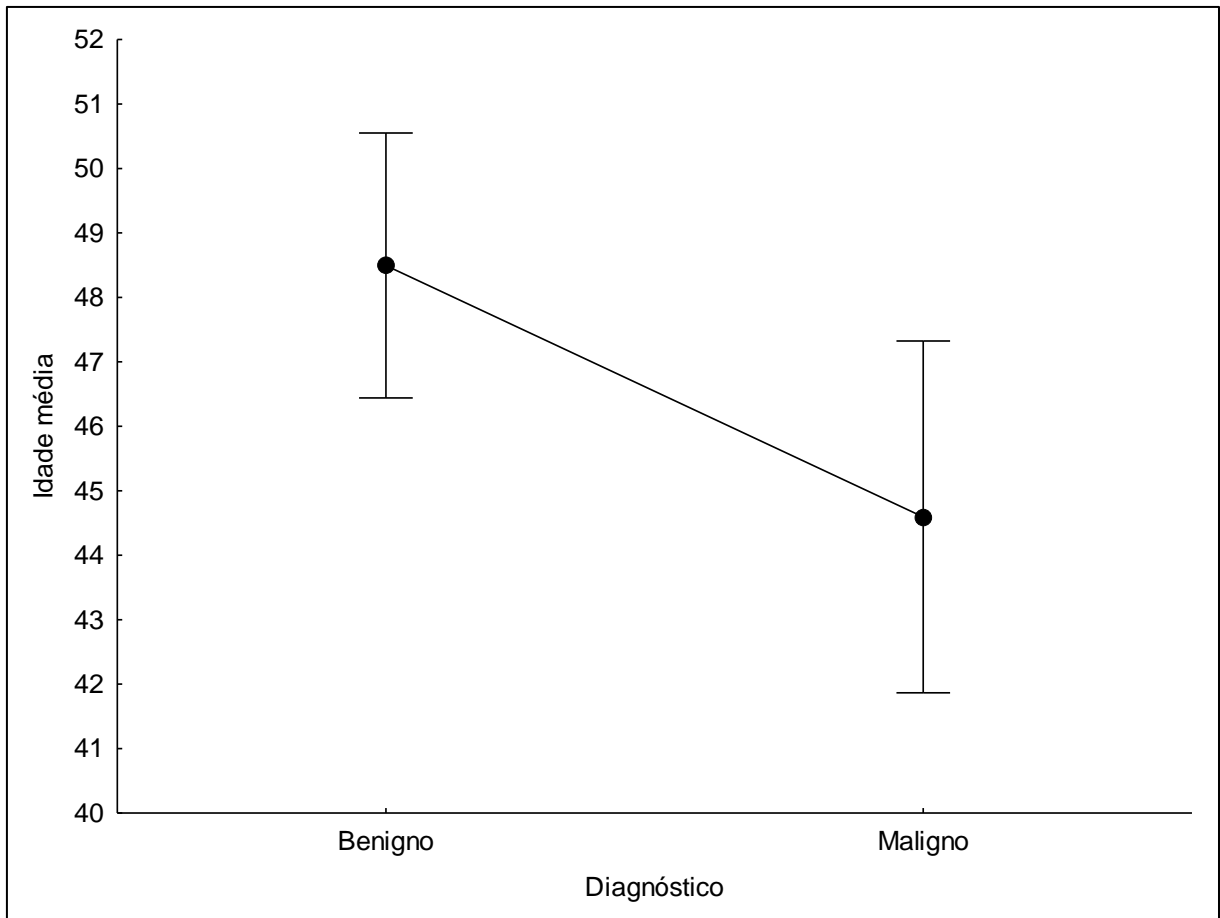


Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

*Não foi encontrado este dado em um laudo do carcinoma tipo medular

Correlacionando as médias de idade dos pacientes com diagnósticos de benignidade ($48,5 \pm 13,8$ anos) e malignidade ($44,6 \pm 14,1$ anos) encontrou-se significância estatística ($p=0,025$), ou seja, os pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide eram mais jovens do que os pacientes diagnosticados com lesões benignas (Gráfico 4).

Gráfico 4 Análise das médias de idades dos pacientes com diagnóstico de benignidade e câncer de tireoide.



Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

Na tentativa de avaliar adequadamente a faixa etária correspondente ao maior número de casos, tanto benignos como malignos, este trabalho separou as idades dos pacientes em ≤ 45 anos e > 45 anos. Assim, observando a amostra encontrou-se até os 45 anos, 57,36% (n=74) de benignidade e 42,64% de câncer de tireoide; já acima de 45 anos 69,33% (n=104) com diagnóstico benigno e 30,67% (n=46) maligno, uma relação significativa ($p= 0,04$). Não houve diferença estatística entre presença de malignidade com o sexo dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 Comparação entre diagnóstico, sexo e idade.

Características dos pacientes	Anatomopatológico/ Imuno-histoquímica			Valor p
	Benigno	Maligno	Total ⁽¹⁾	
Sexo				
Masculino	60,00% (n=12)	40,00%(n=8)	100,00%(n=20)	0,681
Feminino	64,98%(n=193)	35,02%(n=104)	100,00%(n=297)	
Idade				
Até 45 anos	57,36%(n=74)	42,64%(n=55)	100,00%(n=129)	0,04
>45 anos	69,33%(n=104)	30,67%(n=46)	100,00%(n=150)	
Não encontrado	65,79%(n=25)	34,21%(n=13)	100,00%(n=38)	

Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

⁽¹⁾ Dois exames (dos 319 analisados) tiveram diagnóstico indeterminado, não sendo incluídos nesta tabela.

A comparação entre a classificação citológica e os diagnósticos finais evidenciou que perante aqueles classificados como Bethesda I 2 (22,22%) pacientes foram diagnosticados com câncer de tireoide e 7 (77,78%) com nódulos benignos. Entre aqueles com Bethesda II, a maioria ratificou a benignidade do teste de rastreio em que se evidenciaram 55(80,88%) diagnósticos benignos e 13 (19,11%) malignos. Por outro lado, diante do Bethesda III que configura atipia de significado indeterminado ou lesão folicular 39 (34,51%) dos resultados foram malignos e 74 (65,48%) benignos. Já o Bethesda IV que prediz malignidade, seu posterior diagnóstico anatomopatológico e/ou imuno-histoquímico confirmou esse resultado em que se encontrou 18 (75,00%) resultados malignos e 4 (16,67%) benignos, da mesma forma, o Bethesda V e VI com todos os casos malignos confirmados 4 (100,00%) e 1 (100%), respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Análise da classificação Bethesda da PAAF em comparação ao diagnóstico final, considerando anatomopatológico e imuno-histoquímica, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

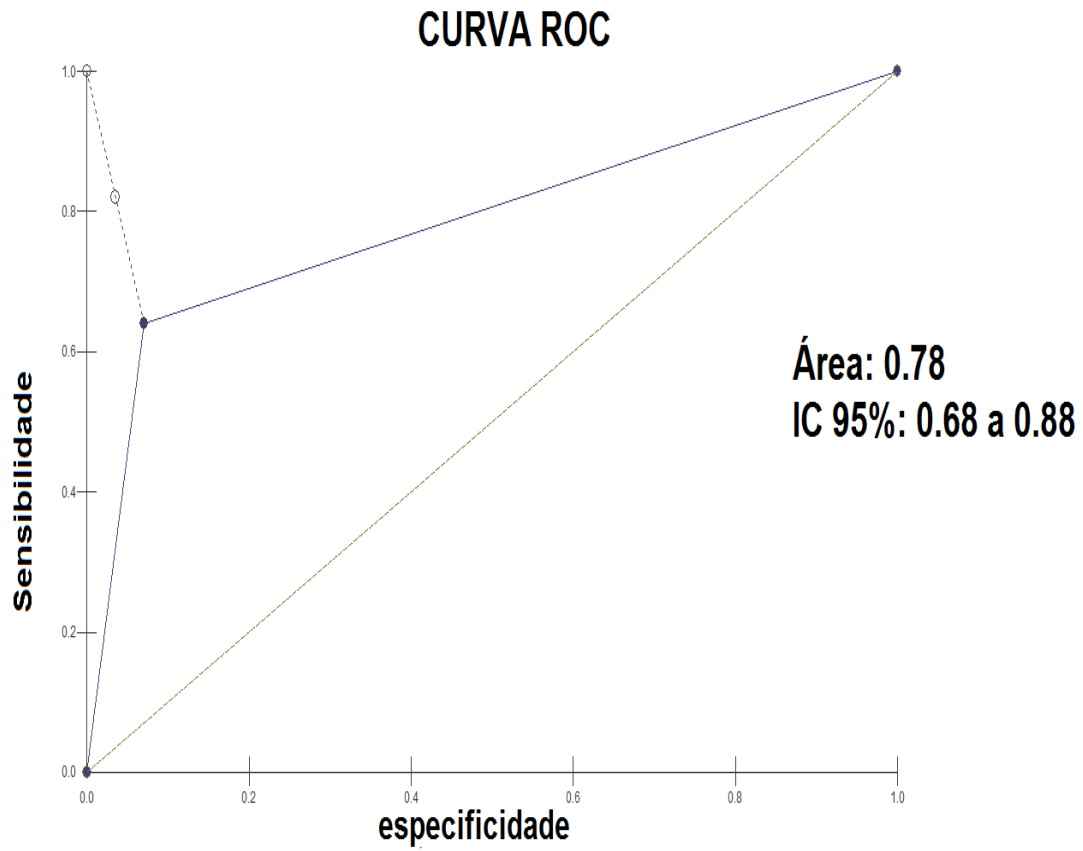
Classificação da PAAF	Anatomopatológico/Imuno-histoquímica			TOTAL
	Maligno	Benigno	Indeterminado	
Bethesda I	22,22%(n=2)	77,78%(n=7)	0	100,00% (n=9)
Bethesda II	19,11%(n=13)	80,88%(n=55)	0	100,00% (n=68)
Bethesda III	34,51%(n=39)	65,48%(n=74)	0	100,00% (n=113)
Bethesda IV	75,00%(n=18)	16,67%(n=4)	8,33%(n=2)	100,00% (n=24)
Bethesda V	100,00%(n=4)	0	0	100,00% (n=4)
Bethesda VI	100,00%(n=1)	0	0	100,00% (n=1)

Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

Diante desses resultados calcularam-se as variáveis epidemiológicas para testar a capacidade diagnóstica da PAAF. Vale ressaltar que nos cálculos foram excluídas as classificações Bethesda I e III, que correspondem, respectivamente, a amostra não diagnóstica/insatisfatória ou lesão folicular/atipia de significado indeterminado, bem como foram excluídos dois laudos com Bethesda IV que apresentaram diagnóstico indeterminado pelo anatomopatológico, assim permaneceram 95 exames citológicos analisados.

A PAAF apresentou acurácia, sensibilidade, especificidade, VPN, VPP de 82,10%, 63,88%, 93,22%, 80,88% e 85,18%, respectivamente. Na curva ROC a área sob a curva foi de 0,78 com intervalo de confiança (IC 95%) entre 0,68 e 0,88 (Gráfico 5).

Gráfico 5 Curva ROC para avaliar precisão diagnóstica da PAAF no diagnóstico de câncer de tireoide (n = 95).



Fonte: Dados avaliados pelos autores e extraídos dos laboratórios analisados.

5 DISCUSSÃO

Ao analisar o sexo, tem-se nítida predominância do acometimento de mulheres com nódulos tireoidianos, sendo que dos 319 histopatológicos analisados, 93,73% (n=299) eram mulheres e 6,27% (n=20) eram homens. Silva et al. (2015) encontraram similaridade em relação aos dados aqui apresentados, com 92,68% (n=31) de mulheres e, por isto, pode-se inferir que não foram observadas discrepâncias significativas entre estes estudos. Mais significativa ainda é a correlação da pesquisa de Castro Júnior et al. (2010) que possui uma casuística maior em relação ao trabalho de Silva e colaboradores: os autores analisaram 523 prontuários de pacientes submetidos às tireoidectomias, em que observou-se também um percentual de 94,8% (n= 513) dos exames em mulheres e, assim, reafirmaram tal predominância.

Dessa forma, como a incidência do câncer de tireoide é cerca de duas a três vezes maior em mulheres, acredita-se que os fatores hormonais podem explicar esse fato. Os hormônios da tireoide necessitam de iodo para sua síntese, tanto a deficiência como os excessos no organismo levam à hiperplasia e à hipertrofia dos elementos foliculares. Isto ocorre em especial nas mulheres, levando a um maior risco no desenvolvimento da doença (INCA^a, 2016).

A idade dos pacientes variou entre 16 e 85 anos, sendo a média geral observada considerando tanto tumores benignos como malignos, de $47,22 \pm 14,03$ anos. No estudo de Silvestre e outros pesquisadores (2014), a média da idade de todos os casos incluídos na amostra foi de $50,95 \pm 14,13$ anos. Ambos os estudos condizem com o encontrado na literatura, que se situa entre a quarta e quinta décadas de vida (AHMED et al., 2012).

Neste estudo os laudos citológicos avaliados utilizaram o Sistema de Classificação Bethesda, criado em 2007, para servir como guia e organizar os achados dos resultados da PAAF de tireoide, sendo estratificado em seis categorias a fim de determinar taxas de malignidade e ser útil para o seguimento e tratamento dos pacientes. A PAAF foi assim estabelecida como exame de escolha para avaliação dos nódulos tireoidianos encontrados ao exame clínico, ultrassonográfico e cintilográfico. (CIBAS e ALI, 2009; SANTOS et al., 2016).

Na atual pesquisa, os resultados da análise da PAAF foram: 4,11% de categoria não diagnóstica ou insatisfatória (Bethesda I), 31,05% benigna (Bethesda

II), 51,6% atipia de significado indeterminado ou lesão folicular (Bethesda III), 10,96% suspeito de neoplasia folicular ou neoplasia folicular (Bethesda IV), 1,83% suspeito de malignidade (Bethesda V) e 0,46% maligno (Bethesda VI).

Silva e colaboradores (2015), em um estudo retrospectivo, avaliaram o perfil epidemiológico dos pacientes com confirmação ou suspeita para malignidade de neoplasia da tireoide submetidos a tratamento cirúrgico no Centro de Oncologia e Hematologia de Mossoró, de 2009 a 2013. Nos laudos de citopatologia encontrados nesse estudo, os resultados foram os seguintes: Bethesda I(2,70%), Bethesda II (27,03%), Bethesda III (24,32%), Bethesda IV (8,11%), Bethesda V (2,70%) e Bethesda VI (35,14%).

Houve, portanto, diferença significativa em relação aos casos de PAAF que obtiveram classificação de Bethesda III, já que no presente trabalho a frequência foi maior (51,60%). As demais categorias tiveram proporção semelhante. Preconiza-se que a categoria III só deve ser utilizada quando for realmente necessária e a frequência geral deve ser menor ou igual a 7% (DINCER et al., 2012). Por outro lado, estudos apresentam uma frequência variando de 2,5 a 28,6%, refletindo a grande variabilidade desta categoria (RATOUR, 2013). Ainda assim, o valor apresentado no trabalho é superior ao encontrado na literatura.

No entanto, tal divergência pode relacionar-se ao fato da PAAF de tireoide ser considerada um exame vulnerável a falhas diagnósticas, desde a coleta do material até o processamento e análise das lâminas; e não relacionar-se, em certos casos, as características clínicas e epidemiológicas das lesões. Sabe-se que a presença de marcadores moleculares pode contribuir para avaliar melhor as amostras cujos laudos foram indeterminados (CIBAS e ALI, 2009; BASTOS FILHO e VANDERLEI, 2013).

Outro aspecto a ser considerado é o fato de discrepâncias serem possíveis devido aos médicos patologistas terem pouca familiaridade com esta categoria, bem como pouco treinamento (LAYFIELD et. al., 2009). Cibas e Ali (2009) afirmaram, posteriormente, que a classificação Bethesda III nunca teria boa reprodutibilidade, mesmo depois dessa familiarização dos médicos, porém, explicaram que tal divisão ainda é útil, pois em alguns casos evidencia diferenças clínicas importantes.

Em relação aos laudos anatomopatológicos e imuno-histoquímicos da tireoide, este estudo obteve os seguintes achados: 203 (63,64%) benignos, 2 (0,63%) indeterminados, 114 (35,73%) malignos. Segundo um estudo das

tireoidectomias realizadas em Santo Amaro por Kulcsar et al. (2009), encontrou-se 84% dos casos (88 pacientes) com patologia benigna, enquanto que em 16% dos casos (17 pacientes) houve diagnóstico de câncer de tireoide. Vianna e colaboradores (2014) analisaram 3.018 prontuários de pacientes submetidos à tireoidectomia em São Paulo, sendo observado entre o diagnóstico final 72,60% benignos e 27,30% malignos. Assim, observa-se uma proporção de malignidade um pouco maior no estudo aqui exposto.

Na estimativa dos casos de câncer de tireoide no Amapá em 2016, o INCA prevê 20 casos. Neste estudo somente no mês de janeiro encontrou-se 6 casos. Esses dados sugerem que este ano a estimativa de casos também deva ser superada.

Entre os malignos da atual pesquisa, encontrou-se 91 (79,82%) papilares, 19 (16,67%) foliculares, 4 (3,5%) medulares e nenhum anaplásico. No estudo de São Paulo, o resultado também foi uma predominância do carcinoma papilífero (78,3%), seguido do folicular (17,1%), anaplásico (2,7%), medular (1,3%) e demais cânceres (sarcoma, linfoma, metástase) com 0,6% dos casos. (VIANNA et al., 2014). Da mesma forma, Ferreira e colaboradores (2016), analisando 102 processos clínicos de pacientes com carcinoma de tireoide no Hospital Egas Moniz em Lisboa, no período de 1999 a 2013, encontram a seguinte divisão por tipo histológico: 92 (90,20%) papilares, 7 (6,86%) foliculares e 3 (2,94%) medulares

Em conformidade com a pesquisa aqui em análise, é possível perceber que os estudos têm proporções semelhantes entre os tipos histológicos. Predominando o papilífero, sendo a sua frequência em torno de 80% (SANTOS, 2015). Acredita-se que o principal fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma papilar é a exposição à radiação ionizante. Além disso, fatores como a presença simultânea de hiperplasia nodular, adenomas tireoidianos e tireoidite de Hashimoto estão associados a uma maior prevalência deste tipo histológico. Sabe-se que o rearranjo dos receptores da tirosina cinase RET (*Rearranged During Transfection*), a ativação de mutações no oncogene BRAF (*B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase*) e RAS (*rat sarcoma viral oncogene*) são as diferentes vias envolvidas na progressão do carcinoma papilar (DELELLIS, 2004; CAMBRUZZI, 2011).

A frequência do carcinoma folicular é variável em regiões não carentes de iodo e representa de 5% a 15% de todos os cânceres de tireoide. Já em regiões carentes, aumenta para 30% a 40%. Alguns autores defendem que a adição de iodo

na dieta poderia resultar no aumento relativo da frequência do carcinoma papilífero e, em contrapartida, ocorreria a diminuição do carcinoma folicular (TOMIMORI, 2004). No estudo aqui exposto, a prevalência de carcinoma folicular foi de 16,67%: uma frequência concordante com os estudos.

Na literatura, o carcinoma medular de tireoide corresponde de 3 a 4% das neoplasias malignas da glândula, assim, também teve prevalência correspondente a encontrada neste estudo (3,5%). Aproximadamente 25% dos casos de carcinoma medular são hereditários e decorrentes de mutações ativadoras no proto-oncogene RET. Ele tem curso indolente, em que as suas taxas de sobrevida dependem do estágio tumoral ao diagnóstico (MAIA et al, 2014). Propriedades imuno-histoquímicas das células tireoidianas são importantes para o diagnóstico desta patologia, em especial do tipo histológico medular, que junto com níveis séricos de calcitonina ajuda a identificar os pacientes com alto risco de desenvolver a doença (RODRIGUES et al.,2010). Vale ressaltar que todos os casos medulares na presente pesquisa foram encontrados através da imuno-histoquímica.

Segundo o consenso sobre diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, escrito por Maia et al. (2014), a avaliação molecular está indicada a todos os pacientes portadores de hiperplasia das células C, carcinoma medular de tireoide, tanto familiar como esporádico, e/ou NEM2. Visto que esse diagnóstico molecular orienta as condutas diagnósticas e terapêuticas alterando o curso natural da doença, dessa forma, possibilita também o aconselhamento genético e auxilia a identificar o prognóstico da doença.

O carcinoma anaplásico ou indiferenciado da tireoide é a forma mais agressiva e grave das neoplasias tireoidianas. Constitui cerca de 1 a 2% de todos os carcinomas da tiroide, sendo mais prevalente após os 60 anos e tem um prognóstico bastante reservado (CARVALHO e GRAF, 2005; KRONENBERG et al., 2011).

Em relação ao maior diâmetro dos nódulos malignos, o trabalho realizado em Criciúma por Silvestre e colaboradores (2014) analisou 70 laudos anatomopatológicos, sendo encontrados 21 (30%) casos com tamanho menor que 1 cm, 27 (38,60%) entre 1 e 1,9 cm, 18 (25,70%) entre 2 e 3,9 cm e 4 (5,70%) com 4 cm ou mais. Dados semelhantes foram encontrados na presente pesquisa, que demonstrou, da mesma forma que o estudo apresentado, predominância de nódulos malignos com diâmetro entre 1 e 1,9 cm (30,97%). Os nódulos com diâmetro de 4

cm ou mais também apresentaram menor frequência neste estudo, com 22 casos (19,46%) de um total de 113, apesar disso, a incidência foi significativa e maior que a encontrada em Criciúma, em que observou-se apenas 5,70% dos tumores com grandes diâmetros. Em um estudo realizado por Morris e Myssiorek (2010), observou-se um aumento da incidência do diagnóstico de tumores com dimensão superior a 4 cm.

Os tumores malignos pequenos, menores que 1,5 cm de diâmetro, apresentam um bom prognóstico. Por outro lado, a recorrência da doença não é rara (SILVESTE et al.,2014). Ao acompanhar 299 pacientes de câncer de tireoide com nódulos menores que 1,5 cm, em um estudo de coorte, não se observaram óbitos, no entanto, 14,4% tiveram recorrência ou persistência da doença (PELLEGRITI et al., 2004). No estudo de Roti et al. (2006) pacientes com tumores maiores que 8mm apresentaram cânceres mais agressivos, com mais metástases. No entanto, a mesma pesquisa também concluiu que não se pode avaliar isoladamente o diâmetro do tumor como fator de risco para agressividade do câncer.

Ainda quanto ao tamanho dos nódulos malignos, acredita-se que o prognóstico é pior quando o diâmetro é maior. Estudos identificaram que a mortalidade em 20 anos por câncer foi de 6% em pacientes com diâmetro do tumor entre 2 e 3,9 cm, 16% nos que tinham entre 4 e 6,9 cm, e 50% nos tumores com 7 cm ou mais (PELLEGRITI et al., 2004; SILVESTRE et al.,2014). Sabe-se que tumores diagnosticados tardiamente, bem como com idade superior a 50 anos, diâmetro maior que 4 cm, histologia com células de Hurthle e a presença de acentuada invasão vascular configuram pior prognóstico (COOPER, 2009; SANTOS, 2015).

Cambruzzi e colaboradores (2011), em um estudo transversal, analisaram 241 casos de carcinoma papilar de tireoide, desses: 183 (75,9%) eram bem diferenciados, 46 (19,1%) eram moderadamente diferenciados e 12 (5,0%) eram pouco diferenciados. O presente estudo, ao avaliar os carcinomas papilares, observou que a incidência de tumores com células moderadamente diferenciadas foi maior (50,55%), comparado ao trabalho desses autores.

Os carcinomas diferenciados (papilar e folicular) tem prognóstico muito favorável, a sobrevida está entre 70% e 95% dos casos após cirurgia, entretanto, 8% a 16% apresentam recidivas. Acredita-se que através de sua evolução aconteça uma desdiferenciação celular, em aproximadamente um terço dos casos, resultando

em perda da expressão do gene Nis (*sodium/iodide symporter*) e do receptor do TSH (*thyroid-stimulating hormone*). Dessa forma, as suas células deixam de captar iodo, inviabilizando o tratamento com I^3 e, como não respondem ao estímulo do TSH, o tratamento hormonal supressivo com o T4 (tetraiodotironina) é ineficaz (OHTA et al., 2001; RODRIGUES, 2006). Assim, acredita-se que o carcinoma anaplásico, o tipo histológico com pior prognóstico, é originado já indiferenciado ou pode ser resultado da progressão e/ou desdiferenciação do carcinoma diferenciado da tireoide. (ROMMITI, 2014). Tiveron et al. (2002) sugerem que essa desdiferenciação pode ser induzida pelo uso de iodo radioativo, radioterapia externa e bócio de longa data.

Na pesquisa aqui em estudo o câncer folicular de tireoide apresentou 84,21% bem diferenciados e 15,79% moderadamente diferenciados. A literatura corrobora a grande incidência de tumores bem diferenciados, cerca de 75 a 80% (CARVALHO e GRAF, 2005), no entanto, não foram encontrados estudos que subdividissem os carcinomas foliculares diferenciados, em bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados.

Já os carcinomas medulares deste estudo foram todos pouco diferenciados corroborando com a literatura. Acredita-se que esse tipo histológico apresenta maior agressividade que os cânceres bem diferenciados, logo, devido as suas células parafoliculares serem pouco diferenciadas, é possível identificar algumas dificuldades no tratamento, por exemplo, respondem mal a radioquimioterapia e não captam o I^3 . Assim, o tratamento de recidivas e metástases irressecáveis fica difícil, já que o único recurso terapêutico para o tumor é a ressecção cirúrgica (RODRIGUES, 2006).

Estudos verificaram que a diferenciação tumoral e a invasão neoplásica angiolinfática são fatores relevantes na avaliação do prognóstico. Encontra-se 36% dos linfonodos com metástase em tumores menos diferenciados e com invasão angiolinfática (LUNDGREN et al., 2006; CAMBRUZZI et al., 2011)

Ao analisar o sexo relacionando-o ao diagnóstico histopatológico, Castro Júnior e colaboradores (2010) encontraram um percentual de 34% de malignidades, considerando ambos os sexos. Estes dados são menores quando comparados aos dados do presente trabalho em que se observa um percentual de 35,73% (114 resultados com malignidade no universo de 319 tireoidectomias).

No presente trabalho pôde-se ainda observar que do total de mulheres, 35,02% (n=104) dos casos eram malignos. Em contrapartida, quando observado o total de homens, obteve-se o percentual de 40% (n=8) de resultados positivos para malignidade. Desta forma, nota-se que apesar do predomínio do sexo feminino em relação ao masculino, em termos absolutos, o sexo **feminino** apresentou um significativo percentual de malignidade, e por isto, não se encontrou significância estatística ao correlacionar sexo e diagnóstico ($p=0,681$). Este achado encontra-se em consonância com Silva et al. (2015) que afirmam não haver correlação estatística entre câncer de tireoide e sexo. Segundo estes autores, o público masculino tem um percentual significativo de malignidades em relação ao total de homens, chegando a 66,67% (n=2), dados que superam os apresentados no atual trabalho, mas que pode ser devido à amostra do trabalho citado ser bastante reduzida, conferindo percentual aparentemente importante, mas que poderia ter comportamento diferente caso a amostra fosse maior.

A atual pesquisa também evidenciou que a média de idade dos pacientes com lesões benignas da tireoide ($48,5\pm 13,8$ anos) foi superior à média daqueles com lesões malignas ($44,6\pm 14,1$ anos), diferença considerada estatisticamente significativa ($p=0,025$), concordando com o estudo de Silvestre et al. (2014). No entanto, esses autores encontraram médias de idade maiores para lesões benignas da tireoide ($51,48\pm 12,66$ anos) e malignas ($46,17\pm 12,62$ anos).

No presente estudo observou-se ainda que há significância estatística ($p=0,04$) ao se comparar o grupo etário até 45 anos e o grupo com mais de 45 anos diagnosticados com câncer de tireoide ou afecções benignas da tireoide.

Evidenciou-se que o câncer de tireoide apareceu em 42,64% dos pacientes de até 45 anos e em 30,67% dos pacientes acima de 45 anos. Isto é, a maioria dos casos de câncer observados neste trabalho encontra-se com idade menor que 45 anos, dado que contraria a literatura pesquisada, como por exemplo, no estudo de Girardi e colaboradores (2015) sobre a frequência de carcinoma de tireoide entre 2001 e 2010. Eles observaram que 60% dos pacientes com carcinoma tireoidiano estavam acima de 45 anos. Ferreira et al. (2015) reforçam estes dados ao analisarem carcinomas de tireoide achados de forma incidental ou não, o estudo encontrou que a maioria dos pacientes com câncer apresentou idade acima de 45 anos, sendo 62% e 82% de nódulos achados de forma incidental ou não, respectivamente. Desta forma, ao observar diversos estudos, conclui-se que o

comportamento precoce dos casos de câncer de tireoide, no Estado do Amapá, difere dos demais.

Estudos afirmam que a tireoide jovem é mais radiosensível, pois apresenta maior replicação celular, além disso, os jovens apresentam uma expectativa de vida maior para o aparecimento de alterações, tanto benignas como malignas da tireoide. Tal efeito da radiação pode durar 30 anos ou mais após a exposição e apresenta diversas origens, como a exposição ambiental natural, um voo de avião, acidentes atômicos, exames diagnósticos e tratamentos médicos, sendo o carcinoma papilífero o tipo histológico mais comumente associado (VEIGA^a et al.,2012; BONATO e ELNECAVE, 2011).

Pellegriti et al. (2013), no seu estudo sobre o aumento da incidência de câncer de tireoide, ao tratar dos fatores de risco, reafirmam ser a exposição à radiação ionizante um fator bem documentado para o desenvolvimento de tal câncer e que nos últimos 25 anos as doses de radiação individual duplicaram nos EUA, fator este relacionado aos procedimentos médicos. Fazel et al. (2009) afirmam que o uso de exames radiodiagnósticos tem aumentado exponencialmente, principalmente o uso da tomografia computadorizada, sendo que essa dose de radiação a qual o indivíduo é submetido não pode ser negligenciada. Assim, acredita-se que a grande utilização desses recursos com potenciais radioativos desde a infância e sem o uso criterioso de protetor de tireoide possa estar relacionado com o aumento de casos de câncer de tireoide em grupos mais jovens no Estado do Amapá. Porém, sabe-se da necessidade de mais estudos no Estado para evidenciar essa informação.

Silva et al. (2015) ao analisar a categoria indeterminada (Bethesda III) da PAAF, observou que 40% foram malignos no anatomopatológico. Alguns estudos afirmam que a taxa de malignidade para o Bethesda III está entre 5 e 15% (CIBAS e ALI, 2009) outros relatam uma frequência de até 36% de malignidade (BASTOS FILHO e VANDERLEI, 2013). Dados semelhantes ao encontrado neste estudo (34,51%).

Entre as classificações citopatológicas Bethesda IV a frequência de malignidade encontrada por Santos et al. (2016) foi de 60%, Park et al. (2014) 50%, Sullivan et al. (2014) 32,76%. No presente estudo encontrou-se uma porcentagem ainda maior (75%) de malignidade nesta categoria.

A PAAF foi analisada como método diagnóstico e verificou-se que a sensibilidade foi de 63,88% e a especificidade 93,22%. Em relação ao VPN e VPP, um indivíduo tem 80,88% de probabilidade de não ter lesões malignas de tireoide quando o exame citopatológico indicado resultar em alteração benigna e 85,18% de probabilidade de apresentar uma lesão maligna quando o exame citológico revelar malignidade. De acordo com Oliveira et al. (2010), a acurácia de um teste diagnóstico reflete como ele pode identificar corretamente as pessoas com uma determinada doença e excluir as pessoas que não têm essa doença. Nesta pesquisa, a acurácia da PAAF foi de 82,10%. Todos esses dados ratificam a PAAF como um bom exame de predição de malignidade, esses resultados são semelhantes aos encontrados na literatura.

Como no estudo de Menegassi, Bordin e Oliveira (2013), realizado na cidade de Chapecó em Santa Catarina. Eles avaliaram 265 pacientes submetidos à PAAF e anatomopatológico entre os anos de 2005 e 2010, verificaram que a precisão do diagnóstico, através da PAAF, foi de 89,66%, a sensibilidade 82,14%, especificidade 93,22%, VPN 91,67% e VPP 75,19%. Maia (2011), em um estudo realizado em Campinas, também identificou bons valores diagnósticos para confirmar a eficácia da PAAF, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do método para identificar malignidade foram 82,8%, 97,7%, 80%, 80,7%, respectivamente. Em diversos estudos a sensibilidade reportada da PAAF de tireoide varia entre 65% a 99% e a sua especificidade de 72% a 100% (SHARMA, 2015; MENEGASSI, BORDIN, OLIVEIRA, 2013).

Assim, a literatura apoia os achados desta pesquisa, tendo apenas uma taxa de sensibilidade um pouco mais baixa comparada com a especificidade. A forma como os patologistas separam em categorias as lesões suspeitas e como eles definem os falso-positivos e negativos é responsável por esta significativa variação nos resultados da sensibilidade e especificidade. Por exemplo, alguns autores consideram lesões foliculares indeterminadas como malignas, outros como benignas ou excluem as lesões foliculares do cálculo geral. (MENEGASSI, BORDIN, OLIVEIRA, 2013; AMRIKACHI, M. et al., 2001) Neste estudo, as lesões foliculares ou com atipia de significado indeterminado foram excluídas do cálculo geral. Como existe essa variação na avaliação dos cálculos, isso pode justificar a pequena divergência.

Ainda sobre a análise da PAAF como o método diagnóstico, pode-se utilizar a curva ROC que é a forma de representar a relação entre especificidade e sensibilidade de uma forma visual. Sua precisão é medida pela área sob a curva, uma área igual a 1 representa um teste perfeito, isto é, que todos os diagnósticos são exatos. Uma área igual ou maior que 0,5 representa um teste confiável. No estudo realizado em Santa Catarina essa área foi de 0,87 (MENEGASSI, BORDIN, OLIVEIRA, 2013). Na atual pesquisa a área também foi considerada significativa com 0,78, confirmando que a PAAF representa um bom exame.

6 CONCLUSÃO

Partindo dos dados apresentados neste estudo, sugere-se que o número de casos de câncer de tireoide identificados através de exames diagnósticos após tireoidectomias no Estado do Amapá tem uma frequência um pouco superior comparada a outros estudos.

Corroborando com a literatura pesquisada, o câncer de tireoide apresentou um perfil epidemiológico com o predomínio de mulheres, tipo histológico papilífero, tumores bem diferenciados e com a maioria dos nódulos malignos menores que 2 cm de diâmetro. Todavia, contrariando os registros encontrados, observou-se que a média de idade dos pacientes com o diagnóstico de malignidade foi menor, sendo a maioria dos casos com idade menor que 45 anos. Vale ressaltar a importância de mais estudos a cerca do tema, para entender os motivos pelos quais há, aparentemente, um maior acometimento da glândula em adultos jovens.

Outro importante aspecto a ser mencionado é a boa avaliação da PAAF neste trabalho, em que apresentou elevada acurácia, afirmando-se como excelente método para predição de câncer de tireoide.

Desta forma, a academia e os profissionais de saúde poderiam entender melhor o câncer de tireoide e seus fatores de risco, atuando na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, para garantir uma melhor qualidade de vida à população amapaense que é tão carente de políticas públicas de saúde eficazes, principalmente a cerca dos temas oncológicos.

REFERÊNCIAS

ABBAS,A.K.;KUMAR,V.;RICHARD,N. **Fundamentos de Patologia - Robbins & Cotran**. 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier. 2016. Cap 24. p.1228-1237.

AHMED, S.; JOHNSON, P.T.; HORTON, K.M.; LAI, H.; ZAHEER, A.; TSAI, S.; FISHMAN, E.K. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16- and 64-MDCT of the chest. **The World Journal of Radiology**, v.4, n.7, p.311-317. 2012.

AL-BRAHIM, N.; ASA, S.L. Papillary thyroid carcinoma: an overview. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v.130, n.7, p.1057-1062. 2006.

ALMEIDA, D.R; PALLONE, C.R.S.; BUENO, C.V.D.L.; TAVARES, M.C.S.; LUZ, N.M.; PAIXÃO, P.B.S.; TACITO, L.H.B. ; PIRES. A.C. Lesão folicular: correlação entre os achados da punção aspirativa e por agulha fina de tireoide e exame anatomopatológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.12, n.1 p.31-34. 2014

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What are the risk factors for thyroid cancer?**. 2014. Disponível em : <<http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-risk-factors> >. Acesso em 27 mar 2016

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS COMMISSION ON CANCER. **National Cancer Data Base**. Chicago: American College of Surgeons, 2011.Disponível em: <<https://www.facs.org/quality%20programs/cancer/ncdb>>. Acesso em: 01 jun.2016.

AMRIKACHI, M.; RAMZY, I.; RUBENFELD, S.; WHEELER, T.M. Accuracy of Fine-Needle Aspiration of Thyroid. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 125, n. 4, p. 484-488, 2001.

AURE, B. A.; CRUZ C. Y. Carcinoma de células de Hürthle: consideraciones básicas y experiencia durante 16 años. **Revista Venezolana de Oncología**, v.18, n.2, p. 110-114. 2006.

BALOCH, Z. W.; V. A. LIVOLSI . "Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid.". **Journal of Clinical Pathology**, v. 60, n.3, p. 244-250. 2007.

BASTOS FILHO, L.D.C.; VANDERLEI, F.A.B. Categorias citopatológicas III, IV e V de Bethesda: correlação entre achados histopatológicos e epidemiológicos. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v.42, n.4. 2013.

BLOMBERG, M.; FELDT-RASMUSSEN, U.; ANDERSEN, K.K.; KJAER, S.K. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. **International Journal of Cancer**, n.131, v.10, p.2360-2366, 2012.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagem básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2012.

BONATO, C.C.; ELNECAVE, R.H. Alterações tireoidianas associadas à radiação externa em crianças e adolescentes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**. São Paulo, v.55, n.6, p. 359-366. 2011.

BURMAN, K.D.; WARTOFSKY, L. Thyroid nodules. **New England Journal Medicine**. Clinical Practice. 2015; 373: 2347-2356.

CAMBRUZZI, E.; PÊGAS, K.L.; MOLINARI, A.S.; DUARTE, M.R.; FERRARI, M.B. A relação entre o tamanho tumoral e fatores prognósticos em 241 casos de carcinoma papilar da tireoide. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 55, n.1, p. 58-63, 2011.

CARLOS JUNIOR, F.M.; FERREIRA, L.A.A.; ARRUDA, L.R.; BEZERRA, S.A.; FILHO, W.A.; CASTRO, L.C.M.; FREITAS, J.C. Microcarcinoma papilífero da tireoide: análise em 523 tireoidectomias. **Revista Brasileira Cirurgia Cabeça e Pescoço**, v. 29, n. 2, p. 88-92, 2010.

CARVALHO, G.A.; GRAF. Carcinoma Indiferenciado da tireoide. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.39, n.5, p. 719-724.2005.

CERDAS, A.L. Anatomia patológica- Histopatologia del cancer de tireoides. **Revista Medica De Costa Rica y Centroamerica**, v. LXXI, n.610 ,p.253 - 258, 2014.

CLARK, O. H. **Thyroid and Parathyroid in Current Diagnosis & Treatment: Surgery**, Editora McGraw-Hill Companies Inc. 2010.

CLÉRO, E.; LEUX, C.; BRINDEL, P.; TRUONG, T.; ANGER, A.; TEINTURIER, C.; DE VATHAIRE, F. Pooled analysis of two case-control studies in New Caledonia and French Polynesia on body mass index and differentiated thyroid cancer: the importance of body surface area. **Thyroid**, v.20, n.11, p.1285-1293.2010.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Thyroid**, v.19, n.11, p.1159-1165. 2009.

CIBAS, E. S.; ALI, S. Z. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes**. 1 ed. New York: Springer, 2010.

COOPER, D.S.; DOHERTY, G.M.; HAUGEN, B.R.; HAUGER, B.R.; KLOOS, R.T. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **American Thyroid Association** v.19,n.11,p.1167–1214.2009.

DELELLIS, R.A.; LLOYD, R.V.; HEITZ, P.U.; ENG, C. **World Health Organization of Tumours, Pathology & Genetics**. Tumors of Endocrine Organs. 3 ed., Lyon: IARC Press. 2004.

DINCER, N.; BALCI, S.; YAZGAN, A.; GUNEY, G.; ERSOY, R.; CAKIR, B.; GULER, G. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. **Cytopathology**, v.24, n.6, p.385-390. 2012.

FAZEL, R.; KRUMHOLZ, H.M.; WANG, Y.; ROSS, J.S.; CHEN, J.; TING, H.H.; NALLAMOTHU, B.K. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. **New England Journal of Medicine**, v.361, n.9, p.849-857. 2009.

FERREIRA, R.; SERRA, F.; MONIZ, C.; FONSECA, R.; LIMBERT, C.; SARAIVA, S.; OLIVEIRA, M.; DURÃES, J.; RAMOS, S.; VASCONCELOS, C. Carcinoma da tireoide: incidental e não incidental. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 11, n. 2, p. 171-174, 2016.

GIRARDI, F.M.; BARRA, M.B.; ZETTLER, C.G. Variantes do carcinoma papilífero da tireoide: associação com fatores prognósticos histopatológicos. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v.79, n.6, p.738-744. 2013

GRIEBELER, M.L.; GHARIB, H.; THOMPSON, G.B. Medullary thyroid carcinoma. **Endocrine Practice**, v.19, n.4, p. 703-711, 2013.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 24 ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER. 2014. Sessão XVIII. Volume 2. p.1665-1680.

GONTIJO, A.P.M. **Análise molecular da mutação V600E do gene BRAF em microcarcinoma papilar de tireóide**. Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiás, 2012.

HAYMART, M.R.; BANERJEE, M.; STEWART, A. K.; KOENIG, R. J.; BIRKMEYER, J. D.; GRIGGS, J. J. Use of radioactive iodine for thyroid cancer. **JAMA**., v.306, n.7, p.721-728. 2011.

HEGEDUS L. The thyroid nodule. **New England Journal Medicine**, v.351, n.17, p.1764-1771. 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2016**: Incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2014**: Incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Distribuição proporcional do total de mortes por câncer, segundo localização primária do tumor, por sexo, localidade, por período selecionado. **Atlas on-line de mortalidade**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo02/consultar.xhtml?jsessionid=DD400929A2BA0F2411CCB41EA350A85D#panelResultado>>. Acesso em: 06 mar.2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER^a. **Câncer de Tireoide**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2187> . Acesso em: 06 mar 2016.

KULCSAR, M.A.V.; FRIGUGLIETTI, C.U.M.; CIVIDANES, R.; BRANDÃO, L.G. Análise retrospectiva das tireoidectomias realizadas por residentes de cirurgia geral em hospital universitário. **Revista Brasileira de Cirurgia e Cabeça Pescoço**, v. 37, n. 2, p. 67-70, 2008.

KRONENBERG, H.M.; MELMED, S.; POLONSKY, S.K. ; LARSEN, P. R. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12 ed. Editora Elsevier, Philadelphia. 2011. cap 13.

LAYFIELD, L.J.; MORTON, M.J.; CRAMER, H.M.; HIRSCHOWITZ, S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “follicular lesion of undetermined significance”: A five-year multi-institutional analysis. **Diagnostic Cytopathology**, v.37, n.10, p.710–714. 2009.

LEUX, C. ; TRUONG, T.; PETIT, C.; BARON-DUBOURDIEU, D.; GUÉNEL, P. Family history malignant and benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: population-based case-control study in New Caledonia. **Cancer causes control**, v.5, n.23, p.745-755. 2012.

LONGO, D. L.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; JAMESON, J. L. **Manual de Medicina de Harrison**. Editora McGraw-Hill. 18 ed. 2013.

LUNDGREN, C.I.; HALL, P.; DICKMAN, P.W.; ZEDENIUS, J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. **Cancer**. 2006; 106: 524-532.

MAIA, A. L.; WARD, L. S.; CARVALHO, G. A.; GRAF, H.; MACIEL, R.; MACIEL, L. M. Z.; VAISMAN, M. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.51, n.5, p.867-893. 2007.

MAIA, F.F.R. **Aspectos clínicos, ultrassonográficos, cintilográficos e citopatológicos na predição de malignidade do nódulo tireoidiano**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2011.

MAIA, A.L.; SIQUEIRA, D.R.; KULCSAR, M.A.V.; TINCANI, A.J.; MAZETO, G. M. F. S.; MACIEL, L. M. Z. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.58, n.7, p.667-770. 2014

MENEGASSI, J. ; BORDIN,V.; OLIVEIRA, S.S. Diagnostic accuracy between fine needle aspiration biopsy (FNA) and pathological examination of the thyroid. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 4, p. 288-293, agosto 2013.

MICHELS, F.A.S. **Câncer de tireoide no município de São Paulo**: Análises de tendência e espacial dos dados do registro de câncer de base populacional. Universidade de São Paulo. Tese de pós graduação em Saúde Pública. São Paulo. 2013.

MIRANDA, F.A.; DEGRANDE, M.P.;PRETTI, V.P.; ARRUDA, G.V.; MONTORO, J.R.M.C. Análise do esvaziamento do compartimento central profilático em pacientes submetidos à tireoidectomia total por carcinoma papilífero de tireoide. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v.42, n. 1, p. 32-36. 2013.

MORRIS, L. G.; MYSSIOREK, D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: A population-based analysis. **The American Journal of Surgery**, v.200, n.4, p.454–461.2010.

NIKIFOROVA, M. N.; LYNCH, R.A.; BIDDINGER, P.W.; ALEXANDER, E.K.; DORN, G.W.; TALLINI, G.; NIKIFOROV, Y.E. RAS point mutations and PAX8- PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.88, n.5, p. 2318-26. 2003.

OLIVEIRA, G.M.; CAMARGO, F. T.; GONÇALVES, E. C.; DUARTE, C. V. N.; GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v.37, n.2,p. 153-156. 2010.

OHTA, K.; ENDO, T.; HARAGUCHI, K.; HERSHIMAN, J.M.; UNAYA, T. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.86, n.5, p.2170-2177. 2001.

PAPI, G.; CORSELLO, S.M.; CIONI, K.; PIZZINI, A.M.; CONRAD, S.; CARAPEZZI, C; ROTI, E. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: a multicenter study. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.29, n.5, p.427-37.2006.

PARK, J.H.; YOON, S.O.; SON, E.J.; KIM, H.M.; NAHM, J.H.; HONG, S. Incidence and malignancy rates of diagnoses in the Bethesda system for reporting thyroid aspiration cytology: an institutional experience. **Korean Journal Pathology**,v. 48, n.2, p.133-139. 2014.

PARAMESWARAN, R.; BROOKS,S.; SADLER,G.P. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers . **International Journal of Surgery**.v. 8,n.3, p. 186-93. 2010.

PELLEGRITI, G.; SCOLLO, C.; LUMERA, G.; REGALBUTO, C.; VIGNERI, R.; BELFIORE, A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolismo**, v.89, n.8, p.3713-3720.2004.

PELLEGRITI, G.; FRASCA, F.; REGALBUTO, C.; SQUATRITO, S.; VIGNERI, R. Worldwide aumento da incidência de câncer de tireoide: atualização sobre epidemiologia e fatores de risco. *Journal Cancer of Epidemiology*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664492/>> Acesso em: 18 out. 2016

PETRAROLHA, S.M.P.; DEDIVITIS, R. A.; GUIMARÃES, A. V.; DE MATOS, L. L.; MONTEIRO, R. C. Radioiodoterapia em carcinoma papilífero sistemática e em pacientes selecionados. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v.43, n. 4, p. 163-166. 2014

RATOUR, J.; POLIVKA, H.; DAHAN, H.; HAMZI, L.; KANIA, R.; DUMUIS, R.; COHEN, R.; LALOI-MICHELIN, M.; COCHAND-PRIOLETTI, B. Diagnosis of follicular lesions of undetermined significance in fine-needle aspirations of thyroid nodules. . Hindawi Publishing Corporation .**Journal of Thyroid Research**, v.2013, ID.250347, p.1-6 . 2013.

RAMACCIOTTI, C.T. **A associação entre o Carcinoma Papilífero da Tireoide e a Tireoidite de Hashimoto: uma revisão**. Monografia. Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2013. Disponível em:< www.fameb.ufba.br/index.php?option=com_docman&task=doc...gid...62>. Acesso em: 10 ago.2016.

RIO, L.; BISCOLLA, R. P. M.; ANDREONI, D. M.; CAMACHO, C. P.; NAKABASHI, C. C. D.; MAMONE, M. D. C. D. O.; FURLANETTO, R. P. Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos preditores de malignidade em nódulos tireoidianos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.55,n.1,p.29-37.2011.

RODRIGUES, A. Perspectivas de novos tratamentos para o carcinoma tireoidiano avançado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**. Rio de Janeiro, v.33, n.3, p.189-197. 2006.

RODRIGUES, A. A. N.; ALCADIPANI, F. A. M. C.; ÂNTICO FILHO, A.; SUEHARA, A. B.; CASARIM, A. L. M.; PINHEIRO, T. C. Carcinoma medular de tireoide- relato de caso. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v.19, n,1-6, p. 91-97. 2010.

ROMMITI, M. **Metabolismo dos hormônios tireoidianos no carcinoma papilar de tireoide: implicações na tumorigênese, e crescimento neoplásico**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pós- Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia . Porto Alegre, 2004, p.14-15.

ROSÁRIO, P. W.; WARD, L. S.; CARVALHO, G. A. D.; GRAF, H.; MACIEL, R. M. D. B.; MACIEL, L. M. Z.; VAISMAN, M. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**. n.57, v.4,p.240-262. 2013.

ROTI, E.; ROSSI, R.; TRASFORINI, G.; BERTELLI, F.; AMBROSIO, M.R.; BUSUTTI, L.; DEGLI UBERTI, C.E. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.91, p.2171-2178. 2006.

SANTOS, E.C.B. **Carcinoma diferenciado da tiroide- artigo de revisão e apresentação de casos clínicos**. Mestrado Integrado em Medicina (Dissertação). Faculdade de Medicina de Coimbra. 2015.p. 21.

SANTOS, H.C.M.N.; ALENCASTRO, M.C.; MONAZZI, B.V.; CASARIM, A L.M.; NEGRO, A.D.; TINCANI, A.J.; MARTINS, A.S. Estudo de punções de nódulos tireoidianos Bethesda III e IV versus confirmação histológica de malignidade. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v.45, n. 1, p. 33-38. 2016.

SHARMA, C. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of discordant cases. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**. v.27, n. 3, p. 147-153. 2015.

SILVA, T.D.N.C.; COSTA, S.M.C.; CARLOS, C.I.S.; OLIVEIRA, R.R.S. Aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos na neoplasia maligna de tiroide: estudo retrospectivo. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v.44, n. 4, p. 165-171. 2015.

SILVESTRE, J.C.; SIMÕES, P.W..T.A.; SILVESTRE, A.C. Perfil anatomopatológico dos pacientes submetidos à PAAF e tireoidectomia em um laboratório de anatomopatologia em Criciúma/SC. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 3, n. 2, p.130-142. 2014.

SIPOS, J.A.;MAZZAFERRI, E.L. Thyroid câncer epidemiology and prognostic variables. **Clinical Oncology**, v.22, n.6,p. 395-404.2010.

SULLIVAN, P.S.; HIRSCHOWITZ, S.L.; FUNG, P.C.; APPLE, S.K. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance and repeat fineneedle aspiration: 5 years before and after implementation of the Bethesda system. **Cancer Cytopathology**,v.122, n.12, p.866-872. 2014.

TIVERON, R.C.; MAMEDE, R.C.M.; MELLO-FILHO, F.V.; RICZ, H.M.A.; MELO, D.H.; MAGGIONI JUNIOR, G.; KRUSCHEWSKY, L.S.; NAKAMURA, H.K. Transformação anaplásica em carcinoma papilífero de tiroide. **Acta Cirúrgica Brasileira**. São Paulo, v.17, n.3.p.121-124.2002.

TOMIMORI, E.K.;BISI, H.;MEDEIROS-NETO, G.;CAMARGO, R.Y.A. Avaliação Ultra-Sonográfica dos Nódulos Tireóideos: Comparação com Exame Citológico e Histopatológico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 48, n. 1, p.105-113. 2004.

VARTANIAN, J.G. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Tiroide. Cabeça e pescoço. **Revista Onco &**. p.20-25. 2013. Disponível em:<

<http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2013/03/artigo-cabeca.pdf> . Acesso em: 10 jun.2016

VEIGA, L.H.; LUBIN, J.H.; ANDERSON, H.; DE VATHAIRE, F.; TUCKER, M.; BHATTI, P.; SHORE, R. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. **Journal of Radiation Research**, v.178,n.4, p.365-76. 2012.

VEIGA^a, L.H.; LUBIN, J.H.; ANDERSON, H.; DE VATHAIRE, F.; TUCKER, M.; BHATTI, P.; SCHNEIDER, A.; JOHANSSON, R.; INSKIP, P.; KLEINERMAN, R.; SHORE, R.; POTTERN, L.; HOLMBERG, E.; HAWKINS, M.M.; ADAMS, M.J.; SADETZKI, S.; LUNDELL, M.; SAKATA, R.; DAMBER, L.; NETA, G.; RON, E. The analysis of the thyroid after radiotherapy for childhood cancer incidence of cancer. **Radiation Research**, v. 178, n.4, p.365-376. 2012.

VIANNA, D. M.; CURIONI, O. A.; FRANÇA, L. J. D. L.; PAIVA, D. L. D.; POMPEU, B. F.; DEDIVITIS, R. A.; RAPOPORT, A. The histological rarity of thyroid cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, n. 78, v. 4, p.48-51, 2012.

VRIENS, D.; DE WILT; J.H.; VAN DER WILT, G.J.; NETEA-MAIER, R.T., OYEN, W.J.; DE GEUS-OEI, L.F. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta- -analysis of the literature. **Cancer**. American Cancer Society, v.117, n. 20, p. 4582-4594. 2011.

WARD, L.S. Epidemiologia do câncer da tireoide no Brasil: apontando direções na política de saúde do país. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 49, n. 4, p. 474-476, 2005.

WANG, C., CRAPO, L.M. The epidemiology of Thyroid disease and implications for screening. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**. v.26,n.1, p.189-218.1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Incidence in Five Continents Volume X**. International Agency for Research on Cancer .2014. Disponível em:<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/C15volX_Full.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2016.

XAVIER, M.A.C.; TAVARES, N.N.P.; MATOS, R.A.; GUEDES, V.R. Revisão bibliográfica- Carcinoma Indiferenciado da Tireoide. Sociedade de Patologia do Tocantins. **Revista de Patologia de Tocantins**, v.1, n.4, p.07-13. 2014.

YOO, I.F. et.al. Thyroid cancer characteristics incidentally discovered. **JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery**, v139, n.11, p. 1181-1186. 2013.

APÊNDICE A- Justificativa de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Justificativa de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ao Comitê de Ética em Pesquisa:

Venho por meio deste documento elucidar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado "Perfil epidemiológico dos casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia, no Estado do Amapá, no período de janeiro 2012 a janeiro de 2016" proposto por Clei Charles Ferro Fonseca, o pesquisador responsável.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional e retrospectivo, que empregará apenas informações de laudos anatomopatológicos e citopatológicos provenientes de laboratórios de Patologia do Estado do Amapá sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS N° 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Macapá, 18 de abril de 2016,



Clei Charles Ferro Fonseca – CPF: 558.741.262-87

ANEXO A- Termo de anuência do Laboratório de patologia Dr. Paulo Albuquerque

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
GRADUAÇÃO DE MEDICINA**

TERMO DE ANUÊNCIA

O LABORATÓRIO DR. PAULO ALBUQUERQUE declara para os devidos fins que está de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "Análise epidemiológica dos casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia no estado do Amapá, no período de janeiro 2012 a janeiro de 2016", sob a coordenação e a responsabilidade do Professor e médico Clei Charles Ferro Fonseca do Departamento de Medicina da Universidade Federal do Amapá, com os pesquisadores acadêmicos do 6º ano de Medicina Carla Nascimento Dias Nogueira, Tagore Bittencourt Loureiro e Hyngrydhy Sanmay da Silva Cardoso, o qual terá o apoio desta Instituição.

Macapá, 07 de fevereiro de 2016.


MÉDICO PATOLOGISTA RESPONSÁVEL

ANEXO B- Termo de anuência do Centro Diagnóstico de Anatomia Patológica e Citopatologia- Dra. Nelma Rocha Barbosa



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
GRADUAÇÃO DE MEDICINA**

TERMO DE ANUÊNCIA

O CENTRO DIAGNÓSTICO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E CITOPATOLOGIA - CEPAC – DRA NELMA ROCHA BARBOSA declara para os devidos fins que está de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "Análise epidemiológica dos casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia no estado do Amapá, no período de janeiro 2012 a janeiro de 2016", sob a coordenação e a responsabilidade do Professor e médico Ciel Charles Ferro Fonseca do Departamento de Medicina da Universidade Federal do Amapá, com os pesquisadores acadêmicos do 6º ano de Medicina Carla Nascimento Dias Nogueira, Tagore Bittencourt Loureiro e Hyngrydhy Sanmay da Silva Cardoso, o qual terá o apoio desta Instituição.

Macapá, 05 de fevereiro de 2016.

Nelma Rocha Barbosa
MÉDICA PATOLOGISTA RESPONSÁVEL

Assinatura do Responsável
CRM-AP 001

ANEXO C- Parecer Consubstanciado do Cômite de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico dos casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia no Estado do Amapá, no período de janeiro 2012 a janeiro de 2016.

Pesquisador: Clei Charles Ferro Fonseca

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56180716.0.0000.0003

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.616.653

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal, observacional e retrospectivo que busca calcular a prevalência do câncer de tireoide no Estado do Amapá, bem como identificar alguns fatores epidemiológicos da doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os dados epidemiológicos de casos de câncer de tireoide submetidos à tireoidectomia no Estado do Amapá, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016.

Objetivo Secundário:

- Identificar a prevalência do câncer de tireoide no Amapá por faixa etária e gênero no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2016;
- Avaliar os exames anatomopatológicos de pacientes submetidos à tireoidectomia de acordo com o gênero, idade, tipo histológico, grau de diferenciação e maior diâmetro das lesões malignas;
- Verificar a realização ou não da PAAF e, se esta foi feita, correlacionar seu resultado com o laudo anatomopatológico da tireoidectomia.

Endereço: Rodovia Juscelino Kubistcheck de Oliveira - Km.02

Bairro: Bairro Universidade

CEP: 68.902-280

UF: AP

Município: MACAPA

Telefone: (96)4009-2805

Fax: (96)4009-2804

E-mail: cep@unifap.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP



Continuação do Parecer: 1.616.653

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Desta vez realizou de forma adequada a análise tanto dos benefícios, quanto dos riscos da pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Corrigiu as pendências que ficou do primeiro relatório

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos adequados

Recomendações:

Projeto considerado adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada de pendente. Cronograma corrigido

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_700933.pdf	13/06/2016 00:42:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	preprojeto.docx	18/04/2016 22:55:06	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Outros	LattesCleiCharlesFerroFonseca.pdf	18/04/2016 22:34:37	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Outros	LattesHyngriidhySanmaydaSilvaCardoso.pdf	18/04/2016 22:30:15	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Outros	LattesCarlaNascimentoDiasNogueira.pdf	18/04/2016 22:23:46	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Outros	LattesTagoreBittencourtLoureiro.pdf	18/04/2016 22:18:10	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeausenciadotcle.pdf	18/04/2016 22:14:34	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Outros	TermodeAnuenciaNelma.pdf	18/04/2016 19:44:29	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Outros	TermodeAnuenciaPaulo.pdf	18/04/2016 19:43:26	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOassinada.pdf	18/04/2016 19:35:43	Carla Nascimento Dias Nogueira	Aceito

Endereço: Rodovia Juscelino Kubistcheck de Oliveira - Km.02

Bairro: Bairro Universidade **CEP:** 68.902-280

UF: AP **Município:** MACAPA

Telefone: (96)4009-2805 **Fax:** (96)4009-2804 **E-mail:** cep@unifap.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP



Continuação do Parecer: 1.616.653

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACAPA, 30 de Junho de 2016

Assinado por:
RAPHAELLE SOUSA BORGES
(Coordenador)

Delirmon Merys Viana da Costa
Secretário(a) do Comitê de Ética
em Pesquisa - CEP
Portaria 1992 / 2013 - UNIFAP

Endereço: Rodovia Juscelino Kubistcheck de Oliveira - Km.02
Bairro: Bairro Universidade **CEP:** 68.902-280
UF: AP **Município:** MACAPA
Telefone: (96)4009-2805 **Fax:** (96)4009-2804 **E-mail:** cep@unifap.br