



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

GABRIEL LEMOS DA VEIGA

**TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE TIREOIDE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PASSO FUNDO, RS

2022

GABRIEL LEMOS DA VEIGA

**TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE TIREOIDE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Ciciliana Maíla Zilio Rech

PASSO FUNDO, RS

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Veiga, Gabriel Lemos da
Tireoidite de Hashimoto e sua Relação com o Câncer de
Tireoide: uma Revisão Sistemática / Gabriel Lemos da
Veiga. -- 2022.
50 f.

Orientadora: Doutora Ciciliana Maíla Zilio Rech

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2022.

1. Tireoidite de Hashimoto. 2. Câncer de Tireoide. 3.
Revisão Sistemática. I. Rech, Ciciliana Maíla Zilio,
orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III.
Título.

GABRIEL LEMOS DA VEIGA

**TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE TIREOIDE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de bacharel em medicina.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 23/11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ciciliana Maíla Zilio Rech- UFFS

Orientadora

Profa.Ma. Nathalia D'Agustini- UFFS
Avaliador 1

Prof. Esp. Pécisio Ramon Stobbe- UPF
Avaliador 2

APRESENTAÇÃO

Este é o Trabalho de Curso referente ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)- campus Passo Fundo (RS), como requisito parcial para obtenção do título de médico. Elaborado pelo discente Gabriel Lemos Da Veiga e com orientação da docente Ciciliana Maíla Zilio Rech, apresenta o objetivo norteador de avaliar a relação entre a Tireoidite de Hashimoto e o Câncer de Tireoide, através de revisão sistemática. O Trabalho encontra-se em conformidade com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e Regulamento do Trabalho de Curso, tendo início da elaboração no segundo semestre do ano de 2021, no componente curricular (CCR) de Trabalho de Curso I, com a construção do Projeto de Pesquisa, e perdurou pelos dois semestres de 2022, no componente curricular Trabalho de Curso II, sendo elaborado o relatório de pesquisa e início da coleta de dados e no CCR Trabalho de Curso III a entrega da versão final do artigo e sua submissão para publicação em periódico científico, bem como apresentação oral do estudo em banca examinadora.

RESUMO

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática com a seguinte temática: Relação entre a Tireoidite de Hashimoto e o Câncer de Tireoide. Tem como objetivos a análise entre a associação entre ambas as patologias, no caso se a primeira predispõe ao surgimento da segunda, e a verificação de fatores sociodemográficos que possam influenciar na coexistência e ligação entre essas doenças tireoidianas. Quanto ao tipo de estudo, é do tipo revisão sistemática de artigos com estudos retrospectivos sobre a temática em questão e a metodologia aplicada será a busca de artigos a partir do ano de 2010 em plataformas online, como Lilacs, Pubmed e Scielo. Busca-se encontrar se a presença de Tireoidite de Hashimoto nos pacientes está envolvida no surgimento de câncer de Tireoide, a partir da análise de estudos que verificaram a ocorrência de neoplasia tireoidiana em portadores da tireoidite linfocítica crônica, por meio de tireoidectomia ou punção aspirativa por agulha fina. Os periódicos selecionados para o estudo foram submetidos a escalas de avaliação de qualidade metodológica e toda a pesquisa foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Os resultados indicaram que o sexo feminino foi mais acometido pela concomitância das doenças, além de que os pacientes com ambas eram relativamente mais jovens do que os que possuíam apenas o câncer. Formas de Câncer de Tireoide mais brandas foram vistas em pacientes que possuíam TH.

Palavras-chave: Tireoidite de Hashimoto. Tireoidite Linfocítica Crônica. Câncer de Tireoide. Carcinoma Papilífero de Tireoide.

ABSTRACT

This paper is a systematic review with the following theme: Relationship between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. It aims to analyze the association between both diseases, in case the first predisposes to the emergence of the second, and the verification of sociodemographic factors that may influence the coexistence and connection between these thyroid diseases. As for the type of study, it is a systematic review of articles with retrospective studies on the topic in question and the methodology applied will be the search for articles from the year 2010 in online platforms. The journals selected for the study were submitted to methodological quality assessment scales and all research was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

The results indicated that females were more affected by the concomitant diseases, and that patients with both diseases were relatively younger than those with cancer alone. Milder forms of Thyroid Cancer were seen in patients who had HT.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis. Chronic lymphocytic thyroiditis. Thyroid cancer. Papillary thyroid carcinoma.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	8
2.DESENVOLVIMENTO	10
2.1 PROJETO DE PESQUISA.....	10
2.1.1 Tema	10
2.1.2 Problema	10
2.1.3 Hipóteses	10
2.1.4 Objetivos.....	10
2.1.5 Justificativa	10
2.1.6 Referencial Teórico	11
2.1.7 Metodologia	14
2.1.7.1 Tipo de estudo	14
2.1.7.2 Estratégia de pesquisa.....	14
2.1.7.3 Critérios de inclusão e exclusão	14
2.1.7.4 Resultados esperados.....	15
2.1.7.5 Data de extração dos dados.....	15
2.1.7.6 Avaliação da qualidade dos artigos	15
2.1.7.7 Aspectos éticos.....	16
2.1.8 Recursos.....	16
2.1.9 Cronograma	16
2.1.10 Referências.....	17
2.1.11 Apêndices.....	19
2.2 Relatório de pesquisa	20
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
5. ANEXOS.....	40

1.INTRODUÇÃO

A Tireoidite de Hashimoto (TH), também conhecida como tireoidite linfocítica crônica, é a doença endócrina autoimune mais prevalente, além de ser um dos distúrbios endócrinos mais frequentes nos pacientes (CATUREGLI et. al, 2013). A prevalência dessa patologia está situada entre 45 a 60 anos de idade e mais comum em mulheres, com predominância de dez a vinte casos femininos para um masculino (CAMANDAROBA et. al 2009). O principal mecanismo fisiopatológico da doença é a produção inadequada do anticorpo antiperoxidase tireoidina (anti-TPO), o qual ataca e promove a destruição da glândula, promovendo uma inflamação crônica. Esse processo afeta diretamente o funcionamento da tireoide, impedindo a estimulação do hormônio tireoestimulante (TSH) nas células foliculares da glândula, o que gera uma conversão inadequada dos hormônios triiodotironina (T3) e, em especial, da tiroxina (T4). Tendo em vista os mecanismos fisiopatológicos explicitados, os principais marcadores laboratoriais dessa patologia são baixos níveis dos hormônios T3 e T4 e elevação dos níveis de TSH, por estimulação da hipófise em tentativa de compensar a redução dos hormônios tireoidianos. Os principais autoanticorpos encontrados são a Antitireoperoxidase (anti-TPO) e Antitireoglobulina (anti-Tg). Salienta-se que essa desordem é a principal causa de bócio e hipotireoidismo em crianças e adolescentes (ROSAI et. al 2004).

Quanto ao câncer de tireoide, essa neoplasia é a mais comum nas regiões de cabeça e pescoço, tendo prevalência de até três vezes maior em mulheres do que homens, de acordo com informações do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Com relação às características histológicas, pode ocorrer de forma diferenciada, pouco diferenciada ou indiferenciada. A forma diferenciada é a mais comum, existindo três tipos: papilífero (50% a 80% dos casos), folicular (15% a 20% dos casos) e de células de Hürthle (raro). As formas pouco diferenciadas e indiferenciadas apresentam cerca de 10% de frequência cada. De acordo com estimativas do INCA, a neoplasia de tireoide apresentará, no triênio de 2020 até 2022, taxas de 2310 novos casos em homens e 11950 em mulheres em cada ano, representando risco estimado de 2,17/100.000 novos casos em homens e de 11,15/100.000 para mulheres, dados que são de suma importância epidemiológica para o país.

A relação entre a TH e o carcinoma de tireoide é um tema de controvérsia no meio científico, com diversos estudos atestando a existência dessa associação, e outros negando a possível relação, embora a coexistência de ambas as patologias no mesmo paciente seja bem descrita na literatura (JANKOVIC et al., 2013).

· Estudos mais recentes atestam a expressão de oncogenes semelhantes no Carcinoma Papilífero de Tireoide e na TH, reforçando ideia de associação entre as patologias.

Tendo em vista os fatos apresentados, o principal objetivo desse estudo de revisão sistemática é o de verificar a possível relação entre a TH e o carcinoma de tireoide, através da busca de artigos de estudos retrospectivos conduzidos em países de todos os continentes, de 2010 em diante, analisando-se também a relevância dos fatores sociodemográficos para o desfecho em neoplasia tireoidiana, a partir da preexistência de TH.

2.DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Tema

Relação entre a Tireoidite de Hashimoto e o Câncer de Tireoide.

2.1.2 Problema

Existe relação entre a Tireoidite de Hashimoto e o Câncer de Tireoide?

As características sociodemográficas dos pacientes analisados nos artigos selecionados influenciam na coexistência de ambas as doenças?

A Tireoidite de Hashimoto influencia no prognóstico dos pacientes com neoplasias de Tireoide?

2.1.3 Hipóteses

A Tireoidite de Hashimoto está relacionada ao surgimento de câncer glândula tireoide.

Fatores sociodemográficos influenciam o desenvolvimento de carcinoma de tireoide a partir de Tireoidite de Hashimoto.

Tireoidite de Hashimoto interfere no prognóstico do Câncer de Tireoide.

2.1.4 Objetivos

Analisar a possível relação patológica entre a Tireoidite de Hashimoto e a neoplasia de tireoide;

Verificar a existência de fatores sociodemográficos relacionados com a possível ocorrência dessas patologias.

Avaliar o impacto no prognóstico dos pacientes que possuam Tireoidite de Hashimoto e Câncer de Tireoide.

2.1.5 Justificativa

Dada a alta prevalência da Tireoidite de Hashimoto nos contextos de distúrbios da glândula tireoide, especialmente em mulheres, é de suma importância avaliar a sua relação com os processos neoplásicos da glândula, a fim de se identificar os possíveis fatores de risco associados e de que possam ser desenvolvidos mecanismos de facilitação diagnóstica.

Além disso, dadas as prevalências de carcinoma de tireoide e estimativas de incidência da patologia para os próximos anos no Brasil, urge estudar as possíveis condições pré-neoplásicas e suas possíveis intervenções precoces, a fim de se evitar a neoplasia. Ainda sobre a população brasileira, estudos com essa temática permitem avaliar possíveis efeitos da política nacional de iodação do sódio para prevenção do bócio.

A coexistência de ambas as patologias é bem descrita na literatura há muitos anos, conforme já explicitado, embora não haja ainda definição de causalidade ou não causalidade entre ambas, fato esse que motiva a realização de novos estudos que busquem sanar a problemática. A presente revisão sistemática, além de buscar evidências na literatura que possam resolver o problema em questão, será realizada com estudos a partir de 2010 e com locais de publicação em todos os continentes, ampliando o panorama da amostragem, possibilitando analisar as questões relacionadas aos indicadores sociodemográficos e indicadores de saúde dos países no surgimento de carcinoma tireoidiano a partir da tireoidite autoimune. Ademais, ao se levar em consideração o ano de escolha das publicações, pode-se ter uma compreensão acerca das pesquisas mais recentes sobre o assunto.

2.1.6 Referencial Teórico

A Tireoidite de Hashimoto (TH) ou Tireoidite Linfocitária Crônica é uma doença inflamatória da glândula tireoide de caráter autoimune, caracterizada pelo aumento de anticorpos peroxidase tireoidiana (anti-TPO) que causam destruição da glândula, conseqüentemente, afetando a sua funcionalidade, especialmente na estimulação das células foliculares pelo hormônio tireoestimulante (TSH), impedindo a formação adequada dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), responsáveis pela regulação do metabolismo, gerando o hipotireoidismo. Exames histopatológicos atestam que esse processo gera a substituição das células foliculares da tireoide por um infiltrado linfocitário, com grandes formações de centros germinativos linfóides associados a presença de fibrose (STRIEBEL, 2013). A Tireoidite de Hashimoto é a tireoidite mais prevalente em escala global, especialmente em populações com alimentação rica em iodo (HUSSEIN et al., 2020). Ressalta-se que o Brasil adotou em 1953, como política preventiva de saúde, a iodação do sal de cozinha.

A primeira descrição na literatura da TH surgiu em 1912 por Hakaru Hashimoto, tendo como homenagem a patologia batizada com seu sobrenome. A ocorrência global da TH é estimada entre 0,3 e 1,5 casos em 1000 indivíduos por ano, predominantemente entre os

membros do sexo feminino (5/20,1) entre 30 e 50 anos de idade (GRACEFFA et. al, 2019). No Brasil, as taxas de prevalência permanecem semelhantes aos índices de prevalência mundial e a TH é considerada a maior causa de hipotireoidismo nos pacientes. Destaca-se que a condição é altamente tratável, com uso de fármacos, como a Levotiroxina Sódica, para combater o hipotireoidismo, condição direta da patologia. Entretanto, o processo de inflamação crônica pode contribuir para o surgimento de neoplasia (JACKSON et. al 2019).

O Câncer de Tireoide é o distúrbio maligno mais comum do sistema endócrino, atingindo uma taxa de incidência anual nos Estados Unidos de 6,5%, o maior crescimento registrado para as neoplasias no país. (NOURELDINE E TUFANO, 2015). A incidência da doença tem crescido de forma bastante expressiva a nível mundial, por motivos ainda pouco elucidados, embora admitam-se como fatores de risco em potencial o histórico familiar e exposição a altos níveis de radiação. Estudos recentes sugerem que o aumento do consumo de iodo pela população associado a fatores ambientais pode contribuir para o surgimento dessa neoplasia (MAROTTA et al, 2020). Existem quatro tipos gerais de carcinoma tireoidiano: papilífero, folicular, medular e anaplásico. As formas papilíferas e foliculares são histologicamente classificadas como diferenciadas, tendo em vista a semelhança com o tecido original da glândula. Ao se considerar essa característica celular, justifica-se o bom prognóstico desses dois tipos de neoplasias de tireoide, ao contrário das formas medulares e anaplásicas e metástases, as quais se apresentam de forma mais agressiva e letal.

A detecção dos cânceres de tireoide costuma ser de forma precoce e os sinais e sintomas são visualizados em consultas de rotina. Os pacientes podem relatar nódulos ou massas endurecidas no pescoço. Os principais sintomas descritos, além das nodulações no pescoço, incluem inchaço na região, dor na porção anterior do pescoço que pode irradiar para os ouvidos, rouquidão ou alterações na voz persistentes e não justificadas por outras causas, dificuldades na deglutição, além de tosse e problemas respiratórios. Os exames de imagem podem servir como ferramentas de apoio diagnóstico e mecanismos de controle da extensão da neoplasia. Costuma se utilizar ultrassonografia, cintilografia da tireoide e tomografia computadorizada. Caso a história clínica e os exames de imagem sejam sugestivos de câncer de tireoide, podem ser utilizados exames laboratoriais de função tireoidiana como níveis de TSH, T3 e T4 e Tireoglobulina. Com eventual fortalecimento da hipótese de carcinoma tireoidiano através do laboratório, deve-se realizar biópsia aspirativa por agulha fina dos nódulos, e caso seja inconclusiva, segue-se para retirada cirúrgica de tecidos moles, como uma lobectomia do lobo da tireoide que apresente o nódulo. O tratamento empregado é a remoção cirúrgica da região afetada, lobectomia do lobo ou tireoidectomia da glândula

seguida de ablação do tecido tireoidiano restante com iodo radioativo. Em conformidade com o Instituto Nacional de Câncer Americano (SEER - Surveillance, epidemiology, and end results) os índices de sobrevida em cinco anos do CPT, o tipo mais prevalente, variou entre 78% a 100%, com a localização na tireoide sem metástases sendo indicativo de bom prognóstico, entre os anos de 2008 e 2014, nos Estados Unidos.

A coexistência de Tireoidite de Hashimoto e Carcinoma Papilífero de Tireoide (PTC), o tipo histológico mais comum de neoplasia da glândula, foi observada há muito tempo e confirmada recentemente por estudos (CHUNG et al., 2018). A Tireoidite de Hashimoto está presente em cerca de 30% dos pacientes que desenvolvem Carcinoma Papilífero de Tireoide (SUBHI et al., 2020). Comparada ao PTC, a TH apresenta os mesmos riscos epidemiológicos: prevalência elevadas em relação a outros distúrbios endócrinos, maior acometimento do sexo feminino e preferência em localidades geográficas que apresentam ingesta elevada de iodo. Evidências sugerem que a concomitância de HT e PTC, no mesmo paciente, está relacionada a formas mais brandas e melhores prognósticos do carcinoma (DEL RIO et al.,2019).

Acredita-se que os mecanismos patológicos da TH e do PTC oriundos da condição autoimune, resultando em inflamação e malignidade, respectivamente, podem estar relacionados imunologicamente por mecanismos ainda não completamente elucidados (EHLERS E SCHOTT, 2014). Descreveu-se a associação entre essas duas patologias, pela primeira vez, em 1955 e vez sendo cada vez mais evidenciada pela confirmação de exames anatomopatológicos. Destaca-se que o conceito de inflamação crônica como fator de risco para o desenvolvimento de tumores malignos é bem estabelecido para outros tipos de tumores (GIRARDI et al., 2015). Através de uma meta-análise identificou-se que em pacientes com carcinoma da tireoide, a incidência da associação com TH é 1,99 vezes maior entre aqueles com CPT que em pacientes com outros tipos histopatológicos de câncer da glândula (SINGH et al., 1999), indicadores que podem sugerir a tireoidite linfocítica crônica como condição clínica que predisponha neoplasias de tireoide.

O processo de inflamação crônica causado pela Tireoidite autoimune está associado a importantes distorções morfológicas da glândula, com a presença de massas nodulares, podendo ser de nódulos verdadeiros (indicadores de malignidade) e pseudonódulos (sem malignidade) (ALCANTARA et al., 2015). Além disso, uma maior incidência de carcinoma papilífero associado a pacientes que possuíam Tireoidite de Hashimoto foi observada (JANKOVIC et al., 2013). Ademais, observou-se em estudos a expressão de oncogenes, ou seja, alterações genéticas nas células induzindo a carcinogênese em portadores de TH, fato esse que poderia indicar a patologia como condição pré-neoplásica (CAMPOS et al., 2012).

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

O estudo será do tipo revisão sistemática e será conduzido de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). (PAGE et al., 2020).

2.1.7.2 Estratégia de pesquisa

A pesquisa será realizada em bases de dados online, sendo elas: PubMed/Medline, Scielo e Lilacs. Serão escolhidos estudos publicados no ano de 2010 em diante, de todas as nacionalidades e escritos em espanhol, inglês e português. A estratégia de busca e seleção de artigos será feita por uma dupla de revisores e, em caso de divergência entre as partes, haverá a participação de um terceiro revisor, na interface de cada base de dados com o uso das seguintes palavras-chave combinadas: *Hashimoto thyroiditis and thyroid cancer*, *chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid cancer* e *autoimmune thyroiditis*. Os links dos artigos encontrados e selecionados serão digitados em um banco de dados eletrônico realizado com o Microsoft Word, para posterior análise detalhada da amostra. Além disso, essas referências serão realocadas em uma tabela construída com a ferramenta Microsoft Excel, com as seguintes informações: ano de publicação, nacionalidade, tipo de estudo, autoria e número de pacientes da amostra.

Quanto ao PRISMA, a ferramenta será consultada durante a realização de todas as seções da revisão sistemática, analisando se as partes do trabalho estão de acordo com os itens preconizados na devida literatura. Ao final da revisão sistemática, no período anterior a publicação e divulgação dos resultados, será feita uma nova etapa de checagem para verificar a conformidade das seções com os itens sugeridos no PRISMA.

2.1.7.3 Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos artigos originais do tipo estudo retrospectivo, realizados e publicados em anos iguais ou superiores a 2010. Quanto aos estudos selecionados, irão ser selecionados de todas as nacionalidades, os quais tenham analisado pacientes que tenham realizado tireoidectomia ou punção aspirativa por agulha fina em decorrência de neoplasia de tireoide. As variáveis de interesse, além da nacionalidade, são autor, ano, país, número de

participantes, número de participantes com ambas as doenças, distribuição por gênero, faixa etária, tamanho médio do tumor, metástases linfonodais e estadiamento.

Excluíram-se estudos com outros tipos de metodologias e estudos retrospectivos conduzidos em anos anteriores ao ano de 2010.

2.1.7.4 Resultados esperados

Espera-se com a presente revisão sistemática, evidenciar se existe relação entre a Tireoidite de Hashimoto e o câncer de tireoide, elucidando, portanto, se essa inflamação crônica é uma condição pré-neoplásica. Além disso, caso seja descoberta associação positiva entre essas duas patologias, busca-se ressaltar quais aspectos, dentre gênero, idade e nacionalidade, podem estar envolvidos em um maior desfecho neoplásico a partir da tireoidite autoimune. Ademais, busca-se compreender qual o impacto no prognóstico e estadiamento tumoral essa associação pode causar.

2.1.7.5 Data de extração dos dados

A coleta de dados será realizada de março de 2022 até agosto de 2022 e serão incluídos os estudos realizados a partir de 2010.

As literaturas selecionadas serão transferidas para um arquivo do Microsoft Excel contendo informações gerais sobre os estudos como título do artigo, autor principal, ano de publicação, país (nacionalidade), e também específicas sobre as amostras, como tamanho da mesma, números de cada gênero, faixas etárias e número total de pacientes com diagnóstico de câncer de tireoide.

2.1.7.6 Avaliação da qualidade dos artigos

Serão aplicadas escalas de avaliação metodológica para verificação da qualidade metodológica e científica dos artigos selecionados para a revisão sistemática. Para a devida tarefa, irão ser utilizadas ferramentas como o Fator de Impacto do periódico, Eigenfactor, Bibliometrics e Altmetrics. O sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) também será utilizado na etapa de avaliação da qualidade das evidências selecionadas.

2.1.7.7 Aspectos éticos

Considerando-se que o presente trabalho é uma revisão sistemática, sendo, portanto, elaborado com dados de artigos já aprovados e publicados, e em conformidade à Resolução Nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, não se faz necessária à submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa.

2.1.8 Recursos

Para a realização do estudo são previstos os seguintes materiais:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
Canetas	Caixa com 4	1	R\$ 3,80	R\$ 3,80
Folhas de Ofício	Pacote com 500	2	R\$ 19,90	R\$ 39,80
Notebook Lenovo	Notebook	1	R\$ 2999,00	R\$ 2999,00
Celular Samsung	Celular	1	R\$ 1429,00	R\$ 1429,00
Valor Total: R\$ 4471,60				

As despesas serão custeadas pela equipe de pesquisa.

2.1.9 Cronograma

Atividade/período	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Coleta de dados			X	X	X	X	X	X	X			
Processamento e análise de dados						X	X	X	X	X		
Redação e divulgação dos resultados									X	X	X	X

As atividades previstas no cronograma serão realizadas no ano de 2022 e o período é correspondente aos meses.

2.1.10 Referências

ALCANTARA, Daysi; ALCANTARA, Tania; ROCHA, Bruno; OLIVEIRA, Rafael Dolta; SANTANA, Allan; ALCANTARA, Fernanda; FARIA, Thais; SILVA, Igor; ARAUJO, Leila. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 48, ed. 3, 1 maio 2015.

CAMPOS, Luiz Alexandre; PICADO, Sílvia; GUIMARÃES, André; RIBEIRO, Daniel Araki; DEDIVITIS, Rogério. Carcinoma papilífero da tireoide associado à tireoidite de Hashimoto. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 78, ed. 6, p. 77-80, 2 dez. 2012.

DEL RIO, P., Montana Montana, C., Cozzani, F. *et al.* Is there a correlation between thyroiditis and thyroid cancer?. **Endocrine** **66**, 538–541 (2019).

EHLERS, Margret; SCHOTT, Matthias. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked?. **Cellpress**, [s. l.], v. 25, ed. 12, p. 656-664, 9 out. 2014.

GIRARDI, Fabio; BARRA, Marinez; ZETTLER, Cláudio. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of disease?. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 81, ed. 3, 1 jun. 2015.

GRACEFFA, G., Patrone, R., Vieni, S. *et al.* Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. **BMC Endocr Disord** **19**, 26 (2019).

JACKSON, David; HANDELSMAN, Rachel; FARRÁ, Josefina; LEW, John. Increased Incidental Thyroid Cancer in Patients With Subclinical Chronic Lymphocytic Thyroiditis. **Journal of Surgical Research**, [s. l.], v. 245, p. 115-118, Janeiro 2020.

JANKOVIC, Bojana; LE, Karen; HERSHMAN, Jerome. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, [s. l.], v. 98, ed. 2, p. 474-482, 1 fev. 2013.

LIU, Yujuan; LI, Chengqian; ZHAO, Wenjuan; WANG, Yangang. Hashimoto's Thyroiditis is an Important Risk Factor of Papillary Thyroid Microcarcinoma in Younger Adults. **Hormone and Metabolic Research**, [s. l.], v. 49, ed. 10, p. 732-738, 2017.

MOLNÁR, Sarolta; GYÖRY, Ferenc; NAGY, Endre. A Hashimoto-thyreoiditisben kialakuló papillaris pajzsmirigy-carcinoma klinikopatológiai jellegzetességei. **AK Journals**, [s. l.], p. 178-182, 1 fev. 2017.

MOON, Shinje; CHUNG, Hye; YU, Jay; YOO, Hyung; PARK, Jung; KIM, Dong; PARK, Young. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 33, ed. 4, p. 473-484, 30 set. 2018.

NOURELDINE, Salem; TUFANO, Ralph. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. **Current Opinion in Oncology**, [s. l.], v. 27, ed. 1, p. 21-25, Janeiro 2015.

PAPOAIN, Vardan; ROSEN, Jeniffer; LEE, Wen; WARTOFSKY, Leonard. Differentiated thyroid cancer and Hashimoto thyroiditis: Utility of the Afirma gene expression classifier. **Journal of surgical oncology**, [s. l.], v. 7, p. 1053-1057, 2020.

RASMUSSEN,Ulla. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer. **Current Opinion in Endocrinology,Diabetes e Obesity**, [s. l.], v. 27, ed. 5, p. 364-371, 12 set. 2021.

SINGH, Bhuvanesh; SHAHA, Ashok; TRIVEDI, Hemali; CAREW, John; POLURI, Ashok; SHAH, Jatin. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. **Surgery**, [s. l.], v. 126, ed. 6, p. 1070-1076, 1 dez. 1999.

WON, Ji; LEE, Ji; JEONG, Sun. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto's thyroiditis. **The British Institute of Radiology**, [s. l.], v. 91, ed. 1087, 9 abr. 2018.

2.2 Relatório de pesquisa

Conforme proposto no componente curricular Trabalho de curso I, no segundo semestre de 2021, foi desenvolvido o projeto de pesquisa intitulado “Tireoidite de Hashimoto e sua relação com o Câncer de Tireoide: uma revisão sistemática”. A escolha da temática em questão foi motivada pelo acadêmico autor do projeto ser portador da Tireoidite de Hashimoto e pelo fato de essa condição clínica ser a doença endócrina autoimune mais prevalente na população. Objetivou-se com o estudo identificar a possibilidade de essa patologia ser relacionada ao surgimento do câncer de tireoide, tendo em vista o padrão de alteração patológica da glândula na vigência da tireoidite. A escolha pelo estudo do tipo revisão sistemática se deu pela importância da temática e o padrão de evidências fornecido por esse tipo de estudo, contribuindo para a assistência em saúde. Reitera-se que a revisão sistemática foi conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), a fim de garantir uma boa qualidade científica no trabalho.

Conforme já explicitado, o projeto de pesquisa foi elaborado no segundo semestre do ano de 2021, sob orientação da Prof^a. Dr^a. Ciciliana Maíla Zilio Rech, médica endocrinologista e metabologista. Estando em conformidade com a Resolução N^o 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, não se fez necessária à submissão da Revisão Sistemática ao Conselho de Ética. No primeiro semestre de 2022, foi feita a confecção do relatório de pesquisa e início da busca de artigos nas bases de dados para elaboração da revisão sistemática. A seleção de artigos foi feita por pares, pelo pesquisador e seu auxiliar, outro acadêmico de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo.

Para seleção dos artigos com a finalidade de subsidiar a revisão sistemática, foram utilizados os buscadores de dados PubMed/Medline, Scielo e Lilacs. Escolheram-se estudos publicados no ano de 2010 em diante, do tipo retrospectivo (conforme descrito na seção de metodologia) de todas as nacionalidades e escritos nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa. Na interface das bases de dados, as seguintes palavras-chaves foram utilizadas: *Hashimoto thyroid and thyroid cancer, chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid cancer e autoimmune thyroiditis and thyroid cancer*. Destaca-se que o descritor booleano utilizado foi o AND. Os artigos selecionados foram digitados em documento do Microsoft Word e as suas variáveis de interesse foram organizadas em tabela do Microsoft Excel. Destaca-se que no início do processo de buscas de artigos nas bases de dados, através do uso das palavras-chave, o Pubmed apresentou 2.875 resultados relacionados, o Lilacs 76 resultados e o Scielo 10. Após o processo de seleção pelos critérios de inclusão e de exclusão, selecionaram-se dez

artigos para composição da revisão sistemática e a etapa de busca terminou no mês de Agosto de 2022.

No segundo semestre de 2022, no mês de novembro, o artigo desenvolvido a partir deste projeto de pesquisa foi apresentado em banca examinadora. Após essa etapa, o estudo foi submetido à publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

RELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CÂNCER DE TIREOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriel Lemos Da Veiga¹

Ciciliana Maíla Zilio Rech¹

¹ Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

Autor Correspondente:

Gabriel Lemos da Veiga, gabriel.lemosveiga@gmail.com

RESUMO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é a doença autoimune endócrina mais prevalente, sendo a causa mais comum de hipotireoidismo no mundo. O Câncer de Tireoide (CT) vem aumentando sua incidência em escala mundial, sendo a neoplasia mais comum na região de cabeça e pescoço. A associação de ambas as patologias é reconhecida e estudada há sete décadas, com muitos fatores da relação ainda a serem esclarecidos. Os objetivos desse artigo foram avaliar a relação existente entre a TH e o CT, bem como verificar fatores prognósticos envolvidos na correlação. Realizou-se um estudo do tipo revisão sistemática, com a inclusão de dez artigos os quais analisavam a relação entre as doenças sob panoramas epidemiológicos, histopatológicos e clínicos. Observou-se que o sexo feminino foi mais acometido pela concomitância das doenças, além de que os pacientes com ambas eram relativamente mais jovens do que os que possuíam apenas o câncer. Melhores prognósticos foram vistos em pacientes que possuíam TH. A relação entre CT e TH ainda necessita de maiores estudos, embora a associação de ambas seja mais do que apenas casual.

Palavras-chave: Câncer de Tireoide; Tireoidite de Hashimoto; Tireoidite Linfocítica crônica

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis is the most prevalent autoimmune endocrine disease, being the most common cause of hypothyroidism in the world. Thyroid cancer has been increasing its incidence worldwide, being the most common neoplasm in the head and neck region. The association of both pathologies has been recognized and studied for seven decades, with many factors of the relationship still to be clarified. The objectives of this article were to evaluate the existing relationship between HT and CT, as well as to verify prognostic factors involved in the correlation. A systematic review study was carried out, with the inclusion of ten articles that analyzed the relationship between the diseases under epidemiological, histopathological and clinical panoramas. It was observed that the female gender was more affected by the concomitance of the diseases, and that the patients with both diseases were relatively younger than those with only cancer. Better prognoses were seen in patients who had HT. The relationship between CT AND TH still needs further study, although the association of both is more than just coincidental.

Keywords: Thyroid Cancer; Hashimoto's; Thyroiditis; Chronic lymphocytic thyroiditis

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1912, por Hakaru Hashimoto, a Tireoidite de Hashimoto (TH), também chamada de tireoidite linfocítica crônica, é a doença autoimune do sistema endócrino mais prevalente¹. Com a destruição da arquitetura histológica glandular, ocorre substituição dos folículos por infiltrados de linfócitos, com centros germinativos linfoides e deposição fibrosa no parênquima². Destaca-se que a Tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo em populações com consumo adequado de Iodo³. A prevalência dessa patologia aumenta conforme a idade, tendo um pico situado entre os 45 até os 60 anos, e acomete mais o sexo feminino em relação ao sexo masculino, em uma proporção aproximada de 5:1⁴.

Em relação ao Câncer de Tireoide (CT), é a neoplasia mais comum nas regiões de cabeça e pescoço, tendo prevalência três vezes maior em mulheres do que homens⁵. Trata-se da neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino⁶. Com relação aos subtipos histológicos, pode ocorrer de forma diferenciada, pouco diferenciada ou indiferenciada. A forma diferenciada é a mais comum, existindo dois tipos: papilífero (50% a 80% dos casos) e folicular (15% a 20% dos casos). As formas pouco diferenciadas e indiferenciadas, como o anaplásico e o medular apresentam cerca de 10% de frequência cada⁵. Quanto ao prognóstico, a taxa de sobrevivência em dez anos do carcinoma papilífero é de 95%, 77% para os foliculares, e de 40 a 85% para os carcinomas medulares, a depender de comprometimento ou não de linfonodos.⁶ Consideram-se como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de tireoide histórico de exposição radioativa em região de cabeça/pescoço, histórico pessoal de bócio e nódulo tireoidiano e histórico familiar⁷. Histórico de tabagismo, etilismo e consumo de iodo parecem estar relacionados, embora ainda não completamente esclarecidos.⁸.

A relação entre a TH e o Carcinoma Papilífero de Tireoide, foi descrita pela primeira vez por Dailey e seus colaboradores⁹, em 1955, dando início a uma série de divergências no meio científico, com diversos estudos comprovando associação de causa e efeito, enquanto outros não atestam relevância significativa na associação, embora a coexistência de ambas as patologias no mesmo paciente seja bem descrita na literatura.¹⁰ Estudos mais recentes¹¹ atestam a expressão de oncogenes semelhantes no Carcinoma Papilífero de Tireoide e na TH, como o caso do RET/PTC, reforçando ideia de associação entre as patologias. Sabe-se também que o microambiente tumoral é predominantemente inflamatório¹² e que processos crônicos de inflamação em outros órgãos, como esôfago, predispoem ao surgimento

neoplásico. Ademais, o carcinoma diferenciado de tireoide é a doença que mais ocorre simultaneamente a TH, em pacientes submetidos à tireoidectomia¹³

Frente ao exposto, o objetivo do presente estudo de revisão sistemática foi verificar a relação existente entre a TH e o CT, especialmente se o padrão inflamatório crônico predispõe ao surgimento neoplásico e qual o impacto nos parâmetros epidemiológicos, clínicos, histológicos e prognósticos dos pacientes portadores de ambas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁴.

Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada no período de março de 2022 até agosto de 2022, nas bases de dados Lilacs, Pubmed/Medline e Scielo, com estudos publicados a partir do ano de 2010. A estratégia foi realizada individualmente, na interface de cada base de dados, através das seguintes palavras-chave: *Hashimoto thyroiditis and thyroid cancer, chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid cancer*. Os termos descritos foram pesquisados de forma combinada, com o uso do operador booleano –AND. A etapa de pesquisa foi realizada de forma independente, por dois pesquisadores e as eventuais discordâncias foram sanadas por um terceiro avaliador.

Crítérios de Elegibilidade

Estabeleceram-se os seguintes critérios para seleção dos artigos: estudos com delineamento transversal retrospectivo e coortes retrospectivas, estudos em que a neoplasia de tireoide tenha sido diagnosticada através do método de Punção Aspirativa por Agulha fina (PAAF) e por critérios anátomo-patológicos, e quanto a Tireoidite autoimune por critérios histopatológicos e detecção de autoanticorpos antiperoxidase tireoidiana; artigos publicados nas línguas inglesa ou portuguesa; de todas as nacionalidades.

Excluíram-se do presente estudo artigos publicados em anos anteriores a 2010; que tenham confirmado diagnóstico das patologias por outros métodos que não os descritos; estudos com outros tipos de delineamento; artigos não disponíveis na íntegra gratuitamente.

Extração dos Dados

Inicialmente, realizou-se a busca dos artigos com o uso das palavras-chave, referidas anteriormente, nas bases de dados. Posteriormente, extraíram-se os dados de interesse dos estudos selecionados e os mesmos foram digitados em um banco de dados eletrônico, por um revisor. As informações de interesse foram: autor, ano, país, número de participantes, número de participantes com ambas as doenças, distribuição por gênero, faixa etária, tamanho médio do tumor, metástases linfonodais e estadiamento.

RESULTADOS

A estratégia de busca resultou em 2961 títulos identificados à temática referida nas três bases de dados selecionadas, dos quais 542 foram considerados duplicatas e excluídos. Na sequência, com a leitura e análise dos títulos, foram selecionados 207 resumos para a leitura. Através da análise dos resumos, foram eliminados 128 estudos, restando 79 artigos para leitura e análise integral. Após a verificação, 10 artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e de exclusão, sendo abordados na presente revisão sistemática. A etapa de seleção dos artigos pode ser identificada na figura 1.

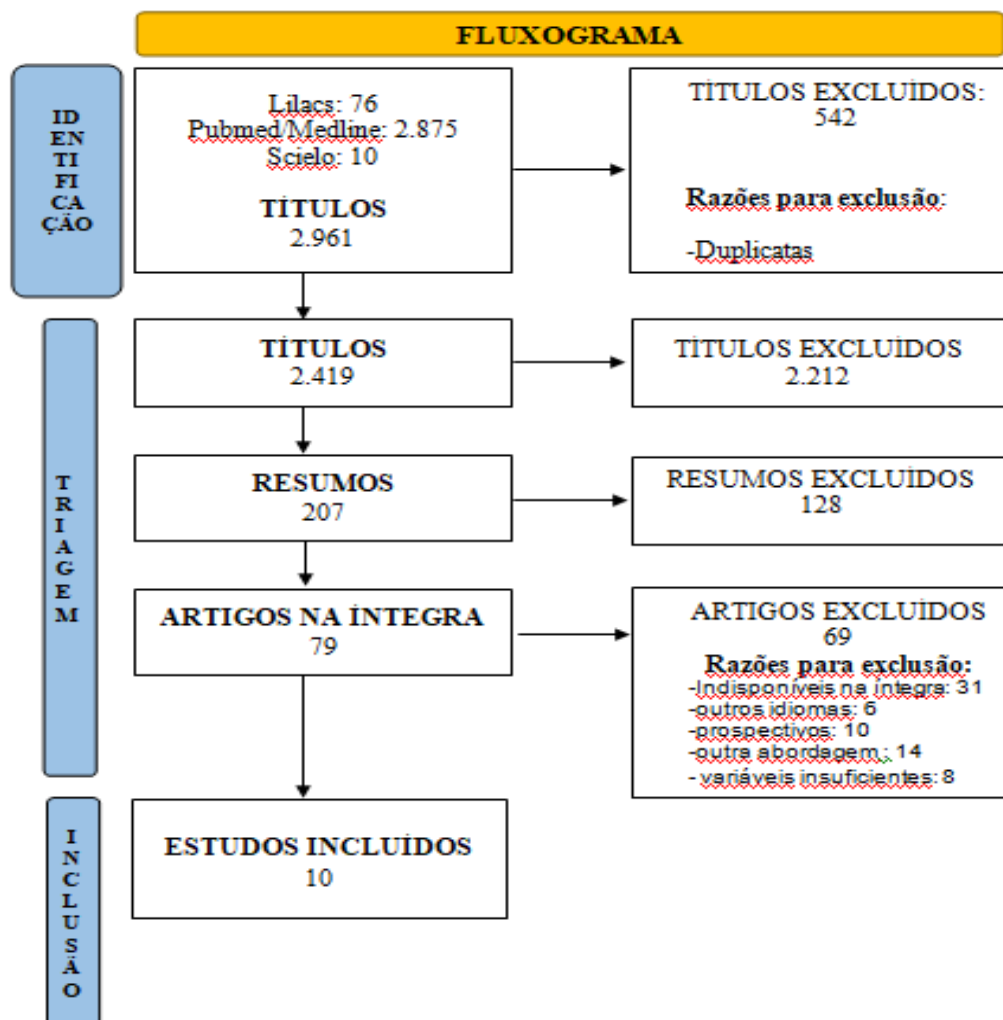


Figura 1: Fluxograma da Revisão Sistemática baseado no modelo PRISMA

As principais características dos estudos selecionados estão descritas na Tabela 1. Foram selecionados estudos de seis nacionalidades, sendo três da China; dois do Brasil e

Itália e um da Coreia do Sul; Paquistão e Polônia. Os dez estudos avaliaram pacientes com o diagnóstico de Câncer de Tireoide, definido por análise anátomo-patológica ou PAAF, que tenham realizado tireoidectomia parcial ou total após o diagnóstico e verificaram a presença de Tireoidite de Hashimoto associada, através de critérios histopatológicos e laboratoriais. A partir disso, definiram-se dois grupos: os pacientes que apresentaram CT isolado, ou seja, sem TH, e os pacientes que apresentaram CT associado a TH. Ambos os grupos foram comparados por diversas variáveis, sendo que distribuição por gênero, taxa de concomitância de CT e HT, idade média, tipo histológico do câncer, critérios T e N do sistema TNM e estadiamento foram comuns a todos eles.

Quanto ao gênero, as mulheres foram mais acometidas tanto por CT isolado, quanto por CT associado a TH, embora, proporcionalmente, mais mulheres foram acometidas por CT+TH em relação aos homens. Um dos estudos atestou importante relação estatística do sexo feminino em comparação a ambos os grupos¹⁵.

Tratando-se da idade média de acometimento, os pacientes com CT e TH concomitantes eram ligeiramente mais jovens, em todos os estudos, comparados aos que apresentavam somente neoplasia, apesar de nenhum autor ter observado relevância estatística. A diferença média de idades mais discrepante foi de cinco anos¹⁶, enquanto que a menor foi de 0,56 anos.¹⁵

Sobre os tipos histológicos de neoplasia tireoidiana, somente três estudos^{17,18,19} possuíam em sua amostra outras variações além do Carcinoma Papilífero, o qual esteve presente exclusivamente em todos os outros estudos. Para um dos artigos eram Carcinoma folicular (CF) e misto¹⁷. Para outro¹⁸ CF, medular, linfoma e indiferenciado. Já para o último era apenas a variante CF¹⁹.

Quanto ao tamanho do tumor, evidenciaram-se nos dez estudos que os pacientes que possuíam CT e TH tiveram, numericamente, tamanhos tumorais menores comparados ao que possuíam CT isolado. Um estudo¹⁷ demonstrou relação estatística importante na associação das patologias, o que refletiu positivamente em diâmetros tumorais menores. Em outro artigo¹⁹, atestou-se que a TH agiu como fator de proteção ao crescimento tumoral, limitando a tamanhos menores e melhores prognósticos. Um terceiro estudo avaliou, conforme o sistema TNM, melhores classificações de T em pacientes CT+TH, em relação aos que apresentaram CT isolado.

Sobre comprometimento linfonodal, um dos estudos¹⁶ apresentou resultados diferentes dos demais, com aumento de invasão tumoral dos linfonodos em pacientes que apresentavam TH associada ao CT. Entretanto, dois artigos analisaram metástases distantes e observaram

melhores resultados em pacientes com as patologias associadas comparados ao grupo de CT isolado. Uma forte associação de proteção, fornecida pela TH, foi vista em dois dos estudos^{15,19}.

Referente a parâmetros prognósticos, um dos estudos¹⁶ avaliou taxa de cura, apontando que 47,1% dos pacientes com apenas CT obtiveram cura da doença e 75,3% dos pacientes do grupo TH+CT apresentaram cura. Três estudos avaliaram recidiva da doença após a tireoidectomia.^{16,18,20}. O primeiro deles¹⁶ apontou que 22,9% dos pacientes com somente CT apresentou recidiva, contra 6,8% dos participantes do grupo TH+CT. O segundo²⁰ demonstrou, em números absolutos, que 633 do grupo CT e 100 do TH+CT obtiveram recorrência do tumor. O último¹⁸ indicou taxas de 4,0% e 3,6% nos grupos apenas CT e TH+CT, respectivamente. A taxa de Sobrevida Livre de Doença em dez anos foi avaliada em três estudos^{21,20,18}. O primeiro²¹ apontou 59,7 meses no grupo apenas CT e 59,9 meses no TH+CT, sem observar relevância estatística. O segundo²⁰ também atestou melhores indicadores nos pacientes do grupo TH+CT. O terceiro¹⁸ foi de acordo aos anteriores, também indicando melhores indicadores no grupo TH+CT, sem indicar relevância estatística significativa.

A taxa de mortalidade foi avaliada em três dos estudos^{21,20, 18}. Para um deles²¹, a mesma se manteve estável, com apenas duas mortes nos pacientes com apenas CT e uma morte nos com ambas patologias referidas. O segundo²⁰ apontou, em números absolutos, importante diferença, com 131 mortes nos pacientes com CT e apenas duas nos que apresentavam TH associada ao CT. De acordo com o último desses¹⁸ as taxas de mortalidade foram baixas, três para o grupo CT e uma para o grupo TH+CT.

Tabela 1

TABELA 1: Variáveis dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=10)													
Autores	Ano	Nacionalidade	Amostra Total		CT+TH		Tipo Histológico	Tamanho Médio Tumoral		Metástases Linfonodais		Estadiamentos (maioria)	
			H	M	H	M		Com TH	Sem TH	Com TH	Sem TH	Com TH	Sem TH
Batool et al.	2022	Paquistão	71	142	15	58	CPT	3,05 cm	3,67 cm	43	61	II	III
Borowczyk et al.	2019	Polônia	87	489	6	94	CPT e CFT	12,1 mm	15,7 mm	32	81	I	II
Campos et al.	2012	Brasil	7	34	0	11	CPT	12,72 mm	20,53 mm	0	0	I	III
Cordioli et al.	2013	Brasil	14	80	4	31	CPT,CFT e Misto	1,56 cm	2,51 cm	10	15	I/II	III/IV
Dobrinja et al.	2016	Itália	52	117	9	61	CPT	15,4 mm	13,4 mm	13	20	I	I
Hanege et al.	2021	Itália	459	621	120	270	CPT	N.A	N.A	54	116	N.A	N.A
Lee et al.	2020	Coreia do Sul	560	2.368	92	1.082	CPT	9,6 mm	10,6 mm	609	947	I	I
Liang et al.	2017	China	278	1.114	30	327	CPT,CFT e CM	1,58 cm	1,94 cm	149	526	I	I
Liu et al.	2021	China	199	557	18	112	CPT	N.A	N.A	70	385	I	I
Xu et al.	2021	China	2.338	6.872	142	1.609	CPT	1,2 cm	1,5 cm	161	6	I	I

Legenda: H:homens; M=Mulheres; CT:Câncer de Tireoide; TH:Tireoidite de Hashimoto; CPT:Carcinoma Papilífero; CF:Carcinoma Folicular; CM:Carcinoma Medular; cm: Centímetros, mm:Milímetros; N.A:Não avaliado.

DISCUSSÃO

Os estudos avaliados ilustraram relação existente entre a tireoidite e as neoplasias da respectiva glândula, evidenciando-se prognósticos melhores e formas menos agressivas do câncer, com menores diâmetros tumorais, menores taxas de comprometimento linfonodal e estádios menos avançados em pacientes portadores de ambas patologias.

Com relação aos fatores epidemiológicos, embora os grupos CT+TH fossem ligeiramente mais jovens, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de idade média entre os dois grupos comparados dos estudos, o que vai de acordo com o pico de incidência média da TH nos pacientes, já estabelecido na literatura, que varia dos 45 aos 60 anos⁴. Em relação à predileção por gênero, identificou-se que as mulheres foram mais acometidas, proporcionalmente, por CT e TH concomitantes, em comparação ao CT isolado. Tal achado vai de encontro às características de ambas as patologias isoladas, já que ambas são mais prevalentes no sexo feminino¹⁸.

Referente ao panorama de origem da associação entre CT e TH, e suas implicações clínicas e de estadiamento tumoral, reitera-se o impacto da inflamação crônica no processo de carcinogênese, considerando-se que a histopatologia dos tumores possui características inflamatórias¹⁹. A presença de leucócitos em tecidos neoplásicos já foi detectada por estudos mais antigos²², servindo de base para compreensão de fatores de risco associados a neoplasias, como o caso da esofagite cônica e o câncer de esôfago.²³

Estudos recentes ampliam a noção de mecanismos imunológicos, próprios da condição autoimune da TH, favorecerem o surgimento da neoplasia, ao passo em que podem interferir no prognóstico, de maneira positiva.^{20,21}. Reitera-se que dois dos estudos^{16,17} analisados reforçaram a hipótese da TH estar imunobiologicamente ligada ao CT e atuar como fator de proteção ao desenvolvimento neoplásico. Destaca-se que achados na literatura¹¹ subsidiam a teoria de ligação genética entre as patologias, através da expressão de rearranjos genéticos e fusão de proteínas, sob influência do oncogene RET/PTC, cuja expressão foi identificada tanto no Carcinoma Papilífero quanto na TH^{24,25}. A influência a nível molecular dessa mutação, na associação de Carcinoma Papilífero e TH, foi relacionada ao surgimento de antígenos, originados do próprio tumor, indutores de resposta imune de caráter antitumoral¹¹, o que ampliaria a noção fisiopatológica da associação e justificaria o caráter protetor da TH frente ao desenvolvimento de formas agressivas de neoplasias. A literatura carece de

informações contundentes referentes à possíveis mutações dos outros tipos de carcinoma de tireoide, como o Folicular e o Medular.

Os indicadores de prognóstico avaliados nos artigos, como as Taxas de Cura e Recidiva, bem como de Sobrevida Livre de Doença em 10 anos e de Mortalidade, sugerem que a TH, quando associada ao CT, está relacionada a melhores indicadores e tumores menos agressivos, em todos os parâmetros indicados. Entretanto, há poucas análises multivariadas na literatura que indicam que a TH é um fator independente para melhora do prognóstico.²⁶

Como principal limitação do estudo, identificou-se que a amostra, constituída por estudos retrospectivos, não é eficiente para análise da Tireoidite de Hashimoto como preditora do Câncer de Tireoide. Ademais, a grande variação de metodologias aplicadas às análises histopatológicas da glândula Tireoide, realizadas nos estudos constituintes da revisão, pode ter resultado em vieses nos resultados das amostras. Por fim destaca-se que em todas as amostras o Carcinoma do tipo Papilífero foi predominante e/ou exclusivo, o que dificulta a análise da relação entre a Tireoidite em outros tipos neoplásicos, como o Folicular e Medular, presentes em dois estudos^{17,18}

Como pontos fortes, salienta-se que a presente revisão sistemática incluiu artigos da última década em diante, possibilitando uma análise das publicações mais atuais da temática, considerando-se que o assunto abordado possui suas primeiras publicações no século XX. Destacam-se também os critérios de elegibilidade bem definidos, associados à recomendação PRISMA¹⁴, possibilitando o rigor metodológico necessário para condução adequada desse tipo de estudo. Reitera-se a importância dos estudos do tipo revisão sistemática, sobretudo na área da saúde, pelo caráter de avaliação e síntese das evidências publicadas, essencial para estabelecimento de novas diretrizes e norteamento de estudos e possibilidades terapêuticas, bem como elucidação de questionamentos, como é o caso da associação entre a TH e o CT.

CONCLUSÃO

Em síntese, essa revisão observou-se associação pertinente a parâmetros histológicos, clínicos e prognósticos entre ambas as patologias endócrinas analisadas. O comportamento menos agressivo dos tumores, sobretudo em tamanho e metástases, quando associado à Tireoidite é digno de atenção. Tais achados podem sugerir uma nova forma de classificação das neoplasias de tireoide, quando forem concomitantes a TH.

Ressalta-se que a análise do impacto da TH em formas menos prevalentes de CT, como os tipos folicular e medular, foi prejudicada, tendo em vista que apenas dois estudos abordaram outras variantes histológicas, sem encontrar relevância estatística. Novos estudos, com metodologias prospectivas e retrospectivas, são necessários para avaliação da associação entre TH e CT e da dimensão de suas manifestações nos critérios clínicos, histológicos e prognósticos dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):391-7.
2. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators of Inflammation.* 2016;2016:1-12.
3. Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, Awny S, Megahed NA, Hafez MT, et al. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2020 Jan 17;32(1):7.
4. Brenta, G. et al. (Comp.). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 57, n. 4, p.265-291, jun.2013.
- 5 **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tipos de câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2019.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>
6. Noureldine, Salem; Tufano, Ralph. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. **Current Opinion in Oncology**, [s. l.], v. 27, ed. 1, p. 21-25, Janeiro 2015.
7. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). Pathology and genetics of tumours of the endocrine organs. Series: **IARC/World Health Organization Classification of Tumours** Lyon: International Agency for Research on Cancer, **2004**.
8. PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** **2001**;10:979-85.
9. Dailey, M. E. et al. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch. Surg.* Chicago, v. 70, n. 2, p. 291-7, fev. 1955. Disponível em <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=552187>

10. Jankovic, Bojana; LE, Karen; HERSHMAN, Jerome. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, [s. l.], v. 98, ed. 2, p. 474-482, 1 fev. 2013
11. Neves Junior, M. P. et al. Carcinoma papilífero da tireoide e suas variantes histológicas associados à tireoidite de Hashimoto J Bras Patol Med Lab v. 45 n. 5 p. 389-393 outubro 2009
12. ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 8ª Edição. Elsevier, 2015
13. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS (2011) Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. J Thyroid Res 2011:387062. <https://doi.org/10.4061/2011/387062>
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) The PRISMA Group - Preferred reporting items for 385 Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. 386 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
15. Liu Y, Lv H, Zhang S, Shi B, Sun Y. The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. Front Endocrinol. 2021 Nov 16;12
16. Batool S, Das B, Arif M, Islam N. Frequency of hashimoto thyroiditis in papillary thyroid cancer patients and its impact on their Outcome. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022 Apr-Jun;34(2):251-5.
17. Cordioli MICV, Cury AN, Nascimento AO, Oliveira AKd, Mello M, Saieg MA. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013 Aug;57(6):445-9.
18. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017 Oct;37(5):393-400.

19. Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, Szczepanek-Parulska E, Danieluk M, Barnett J, et al. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2019 Jan;42(1):45-52.
20. Xu S, Huang H, Qian J, Liu Y, Huang Y, Wang X, et al. Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults With Papillary Thyroid Cancer and Its Association With Cancer Recurrence and Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2021 07 1;4(7):e2118526.
21. Dobrinja C, Makovac P, Pastoricchio M, Cipolat Mis T, Bernardi S, Fabris B, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Impact on presentation, management, and outcome. *International Journal of Surgery*. 2016 Apr;28:S70-S74.
22. Virchow R (1956) Standpoints in scientific medicine, 1877. *Bull Hist Med* 30(6):537–543
23. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *The Lancet*. 2001 Feb;357(9255):539-45.
24. Alcantara, Daysi; Alcantara, Tania; Rocha, Bruno; Oliveira, Rafael Dolta; Santana, Allan; Alcantara, Fernanda; Faria, Thais; Silva, Igor; Araujo, Leila. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 48, ed. 3, 1 maio 2015.
25. Rhoden, K. J. et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimotos thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. *Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 6, p. 2414-23, 2006.
26. Lee, I., Kim, H.K., Soh, E.Y. *et al.* The Association Between Chronic Lymphocytic Thyroiditis and the Progress of Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg* **44**, 1506–1513 (2020).
27. Campos LA, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 Dec;78(6):77-80.

28. Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, Sakallioğlu O, Arslan Solmaz O. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22-year study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Apr;41(2):142-5.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar a relação existente entre a Tireoidite de Hashimoto e o Câncer de Tireoide, sob aspectos epidemiológicos, clínicos e prognósticos, através de revisão sistemática de literatura. Ao término do projeto foi possível contemplar o objetivo proposto, observando-se tendência de comportamento mais brando das neoplasias de tireoide quando associadas à Tireoidite de Hashimoto. Destaca-se a importância de revisões sistemáticas de literatura, sobretudo nas Ciências Médicas, por possibilitarem um panorama geral do conhecimento atual sobre a área de estudo analisada e permitirem melhores direcionamentos a áreas onde necessitam de maiores estudos, objetivando-se evolução do conhecimento científico.

5. ANEXOS

ANEXO 1- Normas da Revista Brasileira da Sociedade de Clínica Médica

ESCOPO E POLÍTICA

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, publicação trimestral oficial da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, tem como objetivo divulgar artigos científicos que contribuam para o conhecimento médico e atualização dos profissionais relacionados à saúde.

Tipos de Manuscritos

São aceitos manuscritos originais, em português, inglês ou espanhol, podendo ser aceitos manuscritos de autores nacionais publicados no exterior na forma em que ele se encontra, com autorização explícita do periódico onde o artigo foi publicado originalmente. Trabalhos de outra natureza poderão ser aceitos para publicação dependendo da avaliação do Conselho Editorial. Não serão aceitos manuscritos já publicados em outros periódicos.

Manuscritos de revisão

Manuscritos de revisão são aceitos apenas por convite do editor ou de demanda espontânea (limites máximos: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, 8 figuras ou tabelas até 40 referências).

Artigos de Revisão

Manuscritos de revisão são aceitos apenas por convite do editor ou de demanda espontânea (limites máximos: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, 8 figuras ou tabelas até 40 referências).

Processo Editorial

Todos os manuscritos serão inicialmente analisados pelo editor chefe que pode aceitar ou rejeitar a submissão do manuscrito. Os manuscritos aceitos, serão encaminhados para análise e avaliação de dois a quatro revisores. O editor chefe receberá a análise dos revisores, fará apreciação crítica com base nos pareceres e emitirá o aceite final ou solicitação de correções menores ou ainda poderá fazer a rejeição do manuscrito. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação.

Somente após aprovações finais dos revisores e editores os trabalhos serão encaminhados para publicação.

A secretaria editorial comunicará inadequações no envio do manuscrito. Após a notificação, o autor correspondente terá o prazo de 30 dias para adequação do seu manuscrito. Os manuscritos ao serem recebidos estarão sujeitos a correções ou modificações de padronização editorial, sem alteração do conteúdo do estudo. Quando não aceitos, os manuscritos serão devolvidos no formato original, com a justificativa do editor. O manuscrito final será encaminhado ao autor em PDF para correções tipográficas e devolução no prazo de cinco (5) dias. Se acarretar atraso na devolução da prova gráfica, ao Editor reserva-se o direito de publicar, independente da correção final. Os manuscritos aceitos para publicação passam a ser chamados de artigos e entram em produção editorial.

Autoria

O crédito de autoria deve ser baseado em indivíduos que tenham contribuído de maneira concreta nas seguintes três fases do manuscrito:

I. Concepção e delineamento do estudo, coleta, análise ou interpretação dos dados.

II. Redação ou revisão crítica do manuscrito com relação ao seu conteúdo intelectual.

III. Aprovação final da versão do manuscrito a ser publicada.

Demais pessoas que não preenchem os requisitos acima devem constar nos agradecimentos que deverá vir no final, antes da lista de referências.

A revista adota os Princípios de Autoria do ICMJE, disponível em:

http://www.icmje.org/ethical_1author.html

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica requer que os autores garantam que todos os autores preencham os critérios acima e que nenhuma pessoa que preencha esses critérios seja preterida da autoria. É necessário que o autor correspondente preencha e envie o formulário de Cessão de Direitos Autorais disponível no portal de submissão OJS: <http://www.sbcm.or.br/ojs3>. Este formulário deve ser assinado pelo(s) autor(es) e submetida junto com o artigo no site de submissão da revista (<http://www.sbcm.or.br/ojs3>). Toda correspondência será enviada ao autor responsável, cujo endereço eletrônico deve ser indicado no manuscrito, ficando o mesmo responsável pela apreciação final do material, estando os demais autores de acordo com sua publicação. A cessão de direitos autorais vigorarão até que o artigo seja aceito para publicação ou rejeitado. Não é permitido envio simultâneo a outro periódico, nem sua reprodução total ou parcial, ou tradução para publicação em outro idioma, sem autorização dos editores.

Periodicidade

A publicação da revista é trimestral.

Política de Acesso Livre

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento.

Preparo dos Manuscritos

O corpo do texto deve ser digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página. As seções devem se apresentar na sequência: Página de Rosto, Abstract e Keywords, Resumo e Descritores, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos (eventuais), Referências, Tabelas (opcionais) e Figuras (opcionais) com legenda.

1. Página de Rosto

Deve conter:

Título: deve ser curto, claro e conciso, quando necessário usar subtítulo.

Título em português, inglês ou espanhol (máximo de 135 caracteres, incluindo espaços)

2. Resumo

Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada. Para artigos originais destacar: Justificativa e Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Para os relatos de casos: resumo não estruturado ou livre. Para artigos de revisão destacar: Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusões. Para todos os manuscritos indicar cinco (5) descritores. Recomenda-se a utilização dos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS disponível em: <http://decs.bvs.br>

3. Abstract

Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada. Para artigos originais destacar: Background and Objectives, Methods, Results and Conclusions. Para os relatos de casos: resumo não estruturado ou livre. Para artigos de revisão destacar: Background and Objectives, Contents e Conclusions. Para todos os manuscritos indicar cinco

(5) descritores em inglês, listados pela National Library of Medicine (MeSH - Medical SubjectHeadings). Consultar no site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

4. Autores

I. Nome completo de cada autor;

II. Afiliação institucional a qual deve ser creditado o trabalho (quando houver, indicar departamento, escola, Universidade);

III. Cidade, estado, país

IV. Nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente;

5. Fontes de auxílio à pesquisa

6. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Todos os estudos que envolvam coleta de dados primários ou relatos clínico-cirúrgicos sejam retrospectivos, transversais ou prospectivos, devem indicar, na página de rosto, o número do projeto e nome da Instituição que forneceu o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa. As pesquisas em seres humanos devem seguir a Declaração de Helsinque, consulta no site: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

7. Declaração dos conflitos de interesses de todos os autores

A página de rosto deve conter a declaração de conflitos de interesse de todos os autores (mesmo que esta seja inexistente). Para maiores informações consulte o site: <http://www.wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals>

Os Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse estão disponíveis em: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf

8. Número do registro dos Ensaio Clínicos em uma base de acesso público

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica respeita as políticas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE- International Committee of Medical Journal Editors) para registro de estudos clínicos, reconhecendo a importância dessas iniciativas para a divulgação internacional de informações sobre pesquisas clínicas com acesso aberto. A partir de 2012 terão preferência para publicação manuscritos ou estudos registrados previamente em uma Plataforma de Registros de Estudos Clínicos que atenda aos requisitos propostos pela OMS e

ICMJE. A lista de Plataforma de Registros de Estudos Clínicos se encontra no site: <http://www.who.int/ictrp/en> da International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) .

No Brasil temos o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), que é uma plataforma de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, por pesquisadores e pode ser acessada no site: <http://ensaiosclinicos.gov.br>.

O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo.

9. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringida sem o consentimento livre e esclarecido. Identificação de informação, incluindo iniciais do nome do paciente, número de registro no hospital, não deve ser publicada através de descrições no texto, fotos ou qualquer outra modalidade, a menos que seja essencial esta informação para propósitos científicos e o paciente ou seu responsável tem que assinar o TCLE por escrito para que o manuscrito seja publicado.

ESTRUTURA DOS ARTIGOS

Artigos originais

Deve conter as seguintes seções:

- a) **Introdução:** sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.
- b) **Métodos:** descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde .
- c) **Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto.

d) **Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais.

e) **Conclusões:** devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, incluir recomendações, quando pertinentes.

Artigos de revisão

Não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática profissional. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Artigos de revisão sistemática

Por meio da síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, objetiva responder à pergunta específica e de relevância para a saúde. Descreve com pormenores o processo de busca dos estudos originais, os critérios utilizados para seleção daqueles que foram incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados obtidos pelos estudos revisados (que poderão ou não ter meta-análise).

Relatos de caso

a) **Introdução:** apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

b) **Relato(s) do(s) caso(s):** o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes.

c) **Discussão:** apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade, bem como as perspectivas de aplicação prática.

REFERENCIAS

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica adota as normas de Vancouver para referência dos artigos e a apresentação deve estar baseada no formato proposto pelo

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>), conforme os exemplos abaixo.

Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine. Consulta no site: List of Journal Indexed in Index Medicus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>

Citar para as referências os primeiros seis (6) autores e a seguir et al.

Exemplos de Referências

Citar para as referências os primeiros seis (6) autores e a seguir et al.

Artigos de Periódicos

Duggirala S, Lee BK. Optimizing cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2013; 38(6):215-37.

Mais de seis (6) autores

Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157(12):865-77.

Artigo com suplemento

Adedapo KS, Fadiji IO, Orunmuyi AT, Onimode Y, Osifo BO. Radioactive iodine ablation therapy: a viable option in the management of Graves' disease in Nigeria. *Afr J Med Med Sci.* 2012; 41 Suppl:193-6.

Artigo com errata

Gujral H, Tea C, Sheridan M. Evaluation of nurse's attitudes toward adult patients of size. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7(4):536-40. Erratum in: *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):129-30.

Artigos eletrônicos

Harries LW, McCulloch LJ, Holley JE, Rawling TJ, Welters HJ, Kos K. A role for SPARC in the moderation of human insulin secretion. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2012 Jul 21];

28;8(6):e68253.

Available

from:

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0068253>

Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: MS; 2012 [citado 2013 Jan 21].

Disponível

em:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf

Livros

Knobel E, Assunção MS, Fernandes HS. Monitorização hemodinâmica no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2013. 480p.

Lopes AC, Guimarães HP, Lopes RD. Tratado de Medicina de urgência e emergência Pronto socorro e UTI. São Paulo: Atheneu; 2010. 232p.

Livros Eletrônicos

Ashley EA, Niebauer J. Cardiology explained [Internet]. London: Remedica; 2004 [cited 2012 Nov 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2204/>

Capítulos de livros

Lopes RA, Martins HS. Gastroenterologia. In: Martins HS, Cavalcanti EF, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT, editores. Atualizações em Clínica Médica. 2º ed. Barueri: Manole; 2007. p. 232-4.

Capítulos de livros eletrônicos

Laximnarayan R, Chow J, Shahid-Salles AS. Intervention cost-effectives: overview of main messages. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne J, Claeson M, Evans DB, et al., editors. Disease control priorities in developing countries [Internet]. 2nd ed. Washington (DC): World Bank; 2006 [cited 2013 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11784/>

CITAÇÃO DAS REFERÊNCIAS NO TEXTO

As citações devem ser feitas em números sequenciais, sobrescritos, iniciando-se sempre em um (1).

Exemplos:

Todas estas definições estão de acordo com o fluxograma publicado no Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) (1).

A lista de espera para realização de um transplante renal no ano de 2011, no Brasil, foi quase seis vezes maior do que o número de transplantes realizados deste órgão no mesmo ano (2-4).

ABREVIATURAS E SIGLAS

Quando presentes devem ser precedidos do nome correspondente completo ao qual se referem, quando citadas pela primeira vez, e entre parênteses e depois podem ser usadas apenas abreviaturas. Não devem ser usadas abreviaturas e siglas no título e no resumo.

FIGURAS E TABELAS

É obrigatória a citação no texto. Enumerar figuras e tabelas em algarismos arábicos na ordem em que foram citados no texto. Todas as tabelas e figuras devem conter título e legenda, indicando o local onde a mesma deve constar no texto. Usar fotos coloridas ou em branco e preto pertinentes. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos e siglas utilizadas nas tabelas e gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé mesmo que definidas previamente no texto e testes estatísticos utilizados, além da fonte bibliográfica, quando extraída de outro trabalho.

Fotografias e ilustrações devem ter resolução mínima de 300 DPI em formato JPEG para o tamanho final da publicação (cerca de 2.500 x 3.300 pixels, para página inteira). A qualidade das imagens é considerada na avaliação do manuscrito.

Figuras e tabelas quando extraídas de outras publicações devem conter na legenda a fonte original do trabalho de onde foi extraída.

Uso de recursos digitais

Texto deve estar em formato.doc (word); gráficos em barras ou linhas deverão ser encaminhadas em Excel (extensão xls.), sendo contendo o nome do arquivo conforme o tipo e a numeração da ilustração (Tabela 1, Figura 1, Tabela 2, por exemplo). Títulos e legendas das ilustrações devidamente numeradas devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante o envio de autorização expressa da Editora ou do autor do artigo de origem.

A qualidade das figuras, tabelas é de responsabilidade dos autores.