

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Amanda Bessa de Almeida
Luísa Capana Guimarães

**FISIOPATOLOGIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E A PROPENSÃO PARA
DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA PAPILÍFERO E METÁSTASE
LINFONODAL**

São Paulo
2023

Amanda Bessa de Almeida - RA: SPGR012319

Luísa Capana Guimarães - RA: SPGR012907

**FISIOPATOLOGIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E A PROPENSÃO PARA
DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA PAPILÍFERO E METÁSTASE
LINFONODAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dra. Danila Torres Leite, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Almeida, Amanda Bessa de
Fisiopatologia da tireoidite de hashimoto e a propensão para desenvolvimento de carcinoma papilífero e metástase linfonodal / Amanda Bessa de Almeida, Luísa Capana Guimarães. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

58 p.

Orientação de Danila Torres Leite.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Câncer papilífero da tireoide 2. Doença de Hashimoto – fisiopatologia 3. Metástase linfática 4. Tiroxina 5. Ultrassonografia I. Guimarães, Luísa Capana II. Leite, Danila Torres III. Centro Universitário São Camilo IV.

Título

CDD: 616.07

**Amanda Bessa de Almeida
Luísa Capana Guimarães**

**FISIOPATOLOGIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E A PROPENSÃO PARA
DESENVOLVIMENTO DE CARCINOMA PAPILÍFERO E METÁSTASE
LINFONODAL**

São Paulo, 31 de junho de 2023.

Profa. Dra. Danila Torres Leite

Profa. MSc. Katia Ozanic Watanabe

**São Paulo
2023**

RESUMO

A tireoidite de Hashimoto é a doença autoimune da tireoide mais comum, tendo uma incidência crescente nas últimas décadas, principalmente devido aos avanços no diagnóstico clínico e laboratorial, como tecnologias mais desenvolvidas no contexto da ultrassonografia. É desencadeada em razão de fatores genéticos e ambientais, e o tratamento mais utilizado no ambiente clínico atualmente é a reposição hormonal com levotiroxina. O carcinoma de tireoide é a doença maligna mais frequente do sistema endócrino, e dentre seus subtipos, o carcinoma papilífero/papilar é o mais incidente. Neste panorama, destaca-se a importância diagnóstica da tecnologia ultrassonográfica, pois é a maneira mais utilizada e eficaz no diagnóstico de ambas as doenças, sendo aplicado em conjunto com as análises clínicas. Recentemente a tireoidite de Hashimoto e o carcinoma papilífero da tireoide vêm sendo mais estudados, e uma relação entre as doenças vêm sendo discutida, uma vez que a resposta inflamatória e a cascata de sinalização no microambiente no cenário de uma doença autoimune é descrito como fator de risco para desenvolvimento de câncer em diversos outros tecidos, o que levantou a hipótese da tireoidite de Hashimoto poder ser um fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma papilífero da tireoide. Além disso, uma complicação dos carcinomas de tireoide é a metástase linfonodal, estando relacionada também com a recorrência da doença em pacientes que já foram submetidos à tireoidectomia em decorrência do carcinoma. Desta forma, o objetivo deste presente trabalho é descrever as possíveis relações da Tireoidite de Hashimoto com o Carcinoma papilífero da tireoide e a metástase linfonodal, por meio de levantamento bibliográfico na plataforma digital "PubMed", com destaque para a caracterização do diagnóstico e prognóstico das doenças, delineando o microambiente imunológico e patologia. A correlação entre estas doenças começou a ser de crite recentemente, portanto ainda é pouco compreendida, e uma melhor concepção auxiliaria no diagnóstico e tratamento dos pacientes.

Palavras-chave: Tireoidite de Hashimoto; Carcinoma papilífero; Metástase de linfonodos.

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease, with an increasing incidence in recent decades, mainly due to advances in clinical and laboratory diagnosis, such as more developed technologies in the context of ultrasound. It is triggered by genetic and environmental factors, and the most used treatment in the clinical environment today is hormone replacement with levothyroxine. Thyroid carcinoma is the most frequent malignant disease of the endocrine system, and among its subtypes, papillary/papillary carcinoma is the most frequent. In this scenario, the diagnostic importance of ultrasound technology stands out, as it is the most used and effective way in the diagnosis of both diseases, being applied together with clinical analyses. Recently, Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma have been more studied, and a relationship between the diseases has been discussed, since the inflammatory response and the signaling cascade in the microenvironment in the setting of an autoimmune disease is described as a factor of risk for the development of cancer in several other tissues, which raised the hypothesis that Hashimoto's thyroiditis could be a risk factor for the development of papillary thyroid carcinoma. In addition, a complication of thyroid carcinomas is lymph node metastasis, which is also related to the recurrence of the disease in patients who have already undergone thyroidectomy due to the carcinoma. Thus, the objective of this present work is to describe the possible relationships between Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma and lymph node metastasis, through a bibliographical survey on the digital platform "PubMed", with emphasis on the characterization of the diagnosis and prognosis of diseases, delineating the immunological microenvironment and pathology. The correlation between these diseases began to be described recently, therefore it is still poorly understood, and a better conception would help in the diagnosis and treatment of patients.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; Papillary carcinoma; metastasis of lymph nodes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.....	12
Figura 2- História natural da tireoidite de Hashimoto.....	16
Figura 3- Representação esquemática da apoptose (via intrínseca e extrínseca) na tireoidite de Hashimoto.....	17
Figura 4- Sinais e sintomas sistêmicos na tireoidite de Hashimoto.....	20
Figura 5- Prevalência das manifestações locais da tireoidite de Hashimoto.....	21
Figura 6- Características ultrassonográficas e as bases patológicas na tireoidite de Hashimoto.....	22
Figura 7- Aparência ultrassonográfica da tireoidite de Hashimoto.....	23
Figura 8- Análise microscópica de região tireoidiana afetada pelo CPT.....	29
Figura 9- Coloração imuno-histoquímica das proteínas CD4 e CD8 em tecidos CPT com TH.....	36
Figura 10- Coloração imuno-histoquímica das proteínas CD4 e CD8 em tecidos CPT sem TH.....	36
Figura 11- Corte patológico pós-operatório de disseminação intraglandular típica de CPT colorido com hematoxilina e eosina.....	41
Figura 12- Linfonodo metastático em paciente do sexo feminino de 38 anos com CPT.....	44
Figura 13- Ultrassonografia de paciente do sexo feminino, 38 anos, com múltiplos carcinomas papilíferos de tireoide e metástases linfonodais de grandes volumes....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Sistema de estratificação de risco para a previsão de doenças persistentes ou recorrentes em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide	32
Tabela 2- Classificação dos achados de ultrassom de pescoço.....	34
Tabela 3- Características ultrassonográficas analisadas e suas incidências.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

APAF-1	Fator ativador de protease apoptótica-1
ATPO	Antiperoxidase Tireoidiana
Bak	Proteína pró-apoptótica pertencente à família das proteínas Bc-l2
Bcl-2	Proteína de linfoma de células B-2
Bcl-xL	Proteína pró-apoptótica pertencente à família das proteínas Bc-l2
Bid	Agonista de morte do domínio de interação BH3
BRAF-like	Gene produtor da proteína B-Raf
CTLA-4	Linfócitos T associados a antígeno 4
FasL	Ligante Fas
FoxP3	Fator de Transcrição Nuclear P3
HBME1	Marcador de células mesoteliais e mesoteliomas
IL2R	Receptor de interleucina 2
LT4	Levotiroxina
MAPK	Mitogênio
PI3K)/AKT	Fosfatidilinositol-3 quinase
PTPN22	Genes não receptores tipo 22
RAS-like	Gene produtor da proteína RAS
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
TG	Tireoglobulina
TG-Ab	Tireoglobulina Ab
TPO-Ab	Anticorpo da Antiperoxidase Tireoidiana
Treg	Linfócitos T reguladores

LISTA DE SIGLAS

AbTPO	Anticorpo de tireoperoxidase
CDs	Células Dendríticas
CEUS	Ultrassom com contraste
CFT	Carcinoma folicular de tireoide
COX2	Ciclo-oxigenase-2
CPT	Carcinoma papilar/papilífero de tireoide
CT	Carcinoma de tireoide
DAITs	Doenças Autoimunes da Tireóide
DISC	Complexo de Sinalização Induzida pela Morte
FADD	Proteína de Domínio de Morte Associada ao Faz
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IFN- γ	Interferon Gama
IL-12	Interleucina 12
MATs	Macrófagos associados ao tumor
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcriptase Reversa em Reação de Cadeia Polimerase
TH	Tireoidite de Hashimoto
Th1	Linfócito T helper 1
Th17	Células T auxiliares 17
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
Treg	Células T reguladoras
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TSAb	Anticorpo Estimulante da Tireoide
TSBab	Anticorpo Bloqueador Estimulante da Tireoide
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide

LISTA DE SÍMBOLOS

- $>$ Maior que
- \leq Maior ou igual que
- $<$ Menor que

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
2.1.OBJETIVOS GERAIS.....	13
2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. DESENVOLVIMENTO.....	15
4.1.TIREOIDITE DE HASHIMOTO.....	15
4.1.1. Epidemiologia e etiologia.....	15
4.1.2. Manifestações clínicas.....	19
4.1.3. Diagnóstico.....	21
4.1.4. Tratamento.....	24
4.1.5. Possíveis complicações.....	25
4.2. CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE.....	25
4.2.1. Epidemiologia e etiologia	25
4.2.2. Microambiente tumoral.....	28
4.2.3. Diagnóstico.....	30
4.2.4. Impacto da tireoidite de Hashimoto no microambiente tumoral.....	34
4.3. Metástase linfonodal.....	39
4.3.1. Fatores de risco.....	39
4.3.2. Características ultrassonográficas.....	42
4.3.3. A tireoidite de Hashimoto no contexto da metástase linfonodal de carcinoma papilífero da tireoide.....	46

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

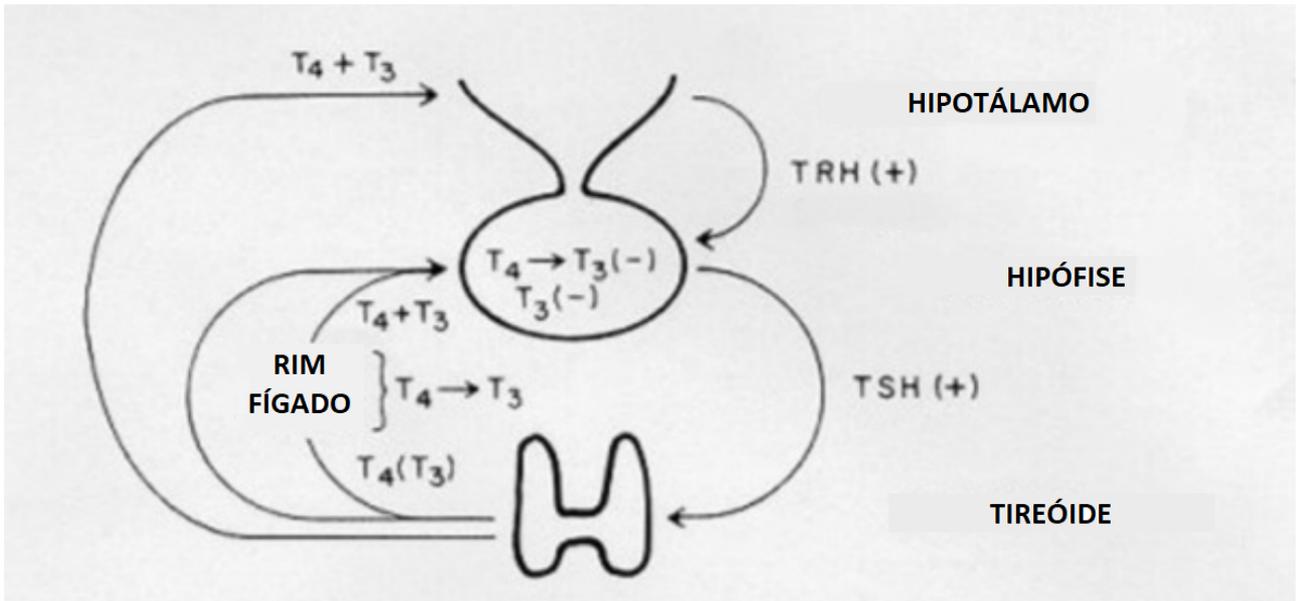
O termo “tireoidite” engloba uma variedade de distúrbios clínicos definidos por inflamação da glândula tireóide, sendo a tireoidite de Hashimoto (TH) a mais comum (SWEENEY; STEWART; GAITONDE, 2014). Foi descrita pela primeira vez em 1912 por um cirurgião e patologista japonês, Hakaru Hashimoto, como uma doença autoimune que apresentava infiltração de células linfóides somada da formação de folículos com centros germinativos, sendo denominada inicialmente de “struma linfomatosa” (HIROMATSU, 2013).

Constatou-se em estudos epidemiológicos que o risco de desenvolvimento da doença de Hashimoto é maior para o sexo feminino e caucasianos, além de também estar relacionado com a idade, uma vez que a prevalência de anticorpos antitireoidianos aumenta conforme os anos. A suscetibilidade genética combinada com fatores ambientais leva a perda da tolerância imunológica, resultando em ataque autoimune do tecido tireoidiano, sendo o anticorpo de tireoperoxidase um importante marcador de disfunção tireoidiana por possuir sensibilidade de 90% no diagnóstico de doenças autoimunes da tireóide (RAGUSA, 2019).

Como descrito em 1912, na TH há a infiltração de linfócitos levando à insuficiência tireoidiana gradual decorrente da autodestruição da glândula. A doença é causada por um aumento dos anticorpos contra a tireóide peroxidase e a tireoglobulina, o que justifica as alterações no nível e metabolismo dos hormônios tireoidianos nos pacientes, desencadeando os sintomas, todavia não há tratamento etiológico específico para TH. Mesmo com níveis hormonais normais, os pacientes ainda podem apresentar vários sintomas clínicos, como desconforto na região cervical anterior, fadiga e alterações de humor, que prejudicam seriamente sua qualidade de vida (WANG, 2021).

O ataque autoimune causado pela TH acarreta na carência de produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), hormônios tireoidianos que retroalimentam negativamente a secreção do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e hormônio estimulante da tireoide (TSH), que mantêm os níveis fisiológicos dos principais hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, conforme apresentado na figura 1 e também são responsáveis por regular o metabolismo hepático, tal como o equilíbrio hídrico e o sistema cardiovascular (CARVALHO, 2016).

Figura 1 - Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide



Fonte: Adaptado de Mariotti, 2021

O esquema representa a atuação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e os elementos básicos na regulação da função tireoidiana. O produto de secreção predominante da glândula tireoide é o T₄, o qual sofre desiodação periférica no fígado (pela 3' monodesiodase) e rins (pela 5' monodesiodase), se convertendo a T₃. O T₃ e T₄ circulantes inibem a síntese de TSH. Já no hipotálamo, quando os níveis séricos de T₃ e T₄ estão baixos, o hipotálamo estimula a hipófise que passa a secretar TSH, o qual promove a secreção dos hormônios tireoidianos pela tireóide.

Como na tireoidite de Hashimoto a retroalimentação negativa de TRH e TSH está comprometida devido à redução nos níveis de T₃ e T₄, a síntese e excreção de TSH é estimulada, podendo resultar em formação de nódulos, visto que este hormônio é o principal fator mitótico da tireoide, e agentes que elevam o TSH aumentam as chances de formação de nódulos. Estudos evidenciaram que as condições que aumentam a ocorrência de nódulos são as mesmas que causam câncer de tireoide, o qual vem aumentando sua incidência, sobretudo do carcinoma papilífero (SIMSIR, 2020).

A relação entre a coexistência da tireoidite de Hashimoto e o câncer papilífero da tireoide ainda não está bem estabelecida quanto aos seus fatores de risco e causalidade. Portanto, ainda é necessária uma maior compreensão da influência das condições imunológicas, hormonais e genéticas, por exemplo.

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivos gerais

Descrever as relações da Tireoidite de Hashimoto com o Carcinoma papilífero e metástase linfonodal.

1.2. Objetivos específicos

- I. Avaliar a coexistência da Tireoidite de Hashimoto com Carcinoma papilífero;
- II. Delinear o microambiente tumoral e destacar os fatores de risco para metástase linfonodal;
- III. Caracterizar o diagnóstico e prognóstico da Tireoidite de Hashimoto e do Carcinoma papilífero.

2. METODOLOGIA

Realização de revisão bibliográfica por meio de busca de artigos científicos no PubMed com data de publicação a partir de 2013, em inglês e português utilizando as seguintes palavras-chave: tireoidite de Hashimoto; carcinoma papilífero e metástase de linfonodos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Tireoidite de Hashimoto

3.1.1. Epidemiologia e etiologia

As DAITs (Doenças Autoimunes da Tireóide) correspondem a 30% das doenças autoimunes e órgão-específicas, sendo a Tireoidite de Hashimoto a DAIT mais comum, ocorrendo em cerca de 0,3~1,5/1000 indivíduos/ano. A frequência da TH possui tendência crescente, sendo mais evidente entre os caucasianos (5%). A doença não obrigatoriamente leva ao hipotireoidismo, mas é clinicamente evidente em 0,1-2% da população, e subclínica em 10-15%, tendo como influência a extensão do parênquima tireoidiano lesado (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

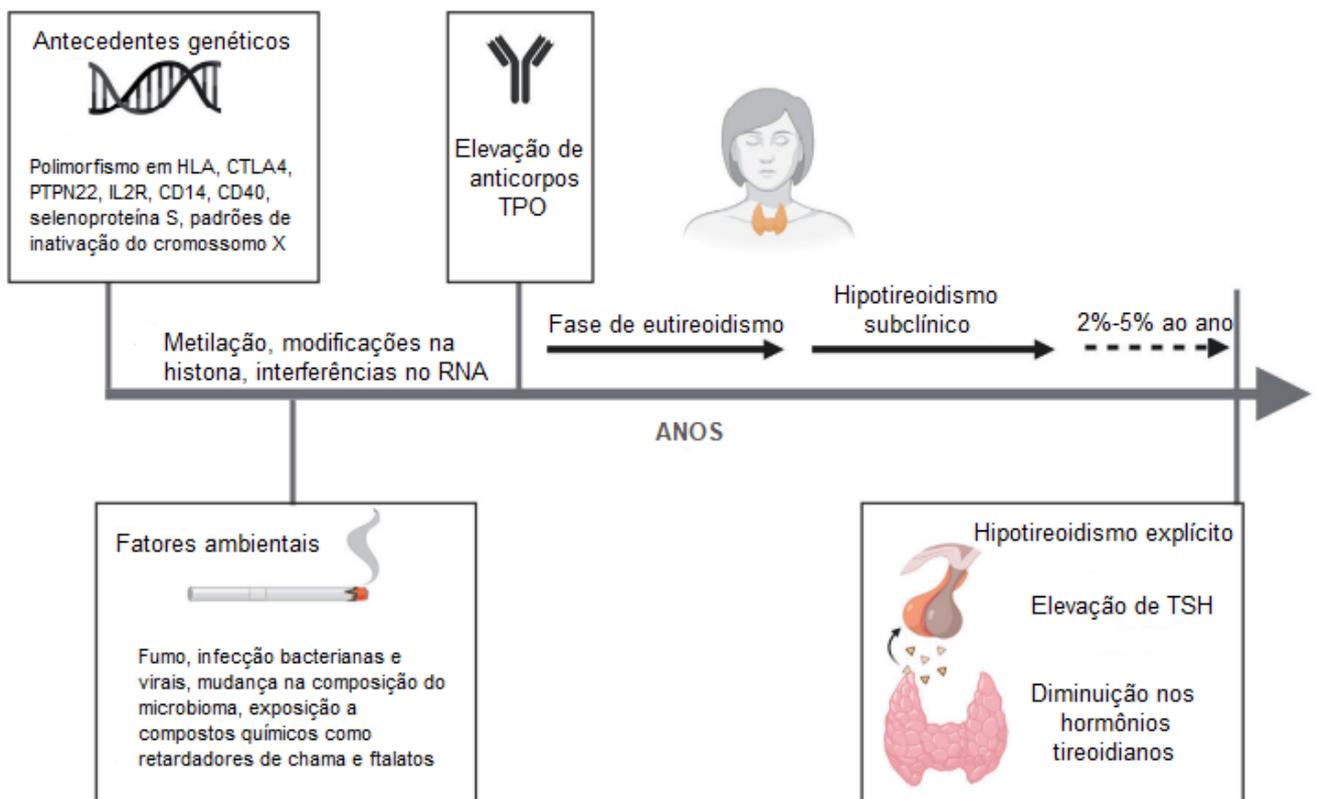
Apesar de descoberta em 1912, a fisiopatologia da TH é estudada até os dias de hoje e não há conclusão exata sobre sua etiologia. Constatou-se ser uma doença multifatorial, relacionada a fatores genéticos, mas principalmente a fatores ambientais, e trata-se de uma doença crônica de evolução lenta, na qual o paciente busca atendimento médico ao manifestar os primeiros sintomas clínicos (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

A apresentação da TH baseia-se na interação entre fatores ambientais e antecedentes genéticos, tais como polimorfismos no antígeno leucocitário humano (HLA), linfócitos T associados a antígeno 4 (CTLA-4), genes não receptores tipo 22 (PTPN22), proteína tirosina fosfatase e padrões de inativação de cromossomo X, levando a um desequilíbrio entre os mecanismos de auto-tolerância sustentados pelos linfócitos reguladores T e B. Além disso, os polimorfismos genéticos em auto-antígenos, citocinas e seus receptores (por exemplo, receptor de interleucina 2 [IL2R]), receptores de estrogênio, moléculas de adesão, a região promotora da selenoproteína S, e produtos genéticos associados à apoptose, foram ligados à auto-imunidade da tireóide. Estas susceptibilidades genéticas podem ser modificadas epigeneticamente através da metilação, modificações de histonas, e interferência do ácido ribonucleico (RNA) de RNAs não codificantes, conforme representado no esquema da figura 2 (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Diversos fatores ambientais podem engatilhar doenças auto-imunes em pacientes geneticamente predispostos. Estes desencadeadores incluem, mas não estão limitados a, infecções bacterianas e virais, microquimerismo materno-fetal,

tabagismo, e exposição a compostos químicos, tais como retardadores de chamas e ftalatos. Por outro lado, viver em condições quase estéreis também tem sido associada a uma elevada incidência de doenças alérgicas e auto-imunes, incluindo a TH. Em estudos anteriores, a composição microbiana tem sido associada às doenças auto-imunes da tiróide, tendo *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* diminuídos significativamente, e microbiota nociva como *Bacteroides fragilis* significativamente aumentada na TH, em comparação a indivíduos sem auto-imunidade (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Figura 2 - História natural da Tireoidite de Hashimoto



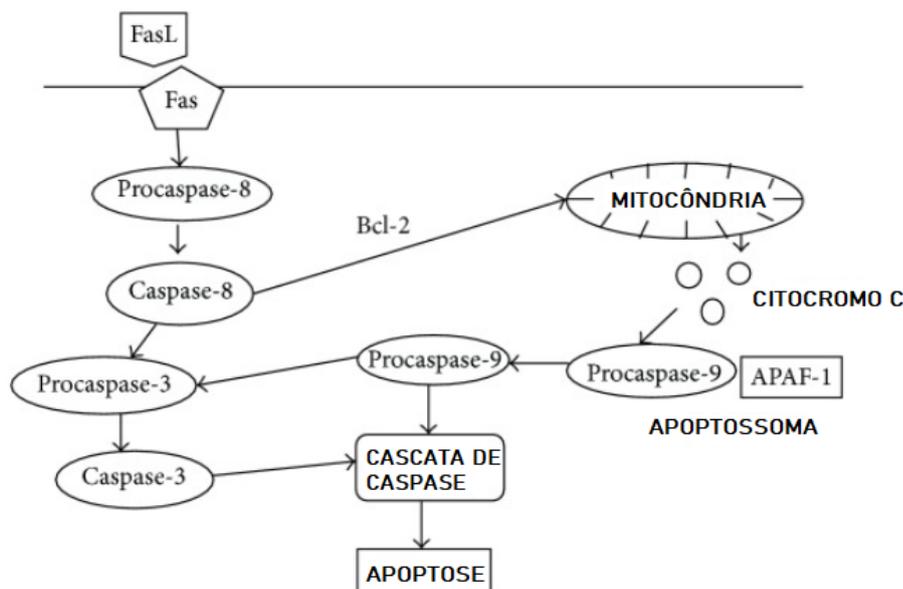
Fonte: Adaptado de Klubo-Gwiezdzinska, 2022

Os linfócitos T cluster de diferenciação 4 (T CD4+) possuem um importante papel na etiologia da TH ao serem excessivamente estimuladas, além de que recentemente as pesquisas demonstraram um papel crescente de linfócitos T helper 17 (Th17) e células T reguladoras (Treg) na indução de distúrbios autoimunes. A patogênese e desenvolvimento da TH estão excepcionalmente relacionados com o método de morte celular programada, um processo fisiológico necessário para manter a homeosta-

se que pode estar exacerbado em determinado tecido, por exemplo, no tireoidiano (PYZIK, 2015).

A morte celular programada possui como objetivo a remoção de células redundantes ou autorreativas, pelo processo de deleção periférica. Na TH, ressalta-se a importância da via extrínseca de indução da apoptose por meio da ligação do ligante Fas (FasL) CD95L e seu receptor Fas CD95. Após a ligação, o Fas se combina com a proteína adaptativa proteína de domínio de morte associada ao Fas (FADD) por exemplo, a qual se liga à procaspase-8, criando complexo de sinalização induzida pela morte (DISC). A caspase-8 ativada induz cisteína protease ou o complexo de caspase-3, que afeta seletivamente proteínas, suprimindo ou estimulando suas atividades, levando à destruição final da célula. Os componentes ativados nesse processo por meio da proteína pró-apoptótica da família linfoma de células B-2 (Bcl-2) e molécula agonista de morte do domínio de interação BH3 (Bid), iniciam a via intrínseca liberando o citocromo c, que com procaspase-9 e fator ativador de protease apoptótica-1 (APAF-1) criam um complexo – apoptossoma. A caspase-9 ativada estimula a ativação também da caspase-3, que leva à desintegração do núcleo da célula e substratos citoplasmáticos, levando à morte celular, como demonstrado na figura 3 (PYZIK, 2015).

Figura 3 - Representação esquemática da apoptose (via intrínseca e extrínseca) na tireoidite de Hashimoto



Fonte: Adaptado de Pyzik, 2015.

Foi demonstrado em estudos anteriores que como resultado da mutação hereditária do gene Fas ou FasL, tem-se um acúmulo de células T e o desenvolvimento de linfadenopatia, assim como doenças autoimunes, por exemplo a TH. Em células tireoidianas observa-se uma porcentagem significativamente maior de expressão de moléculas apoptóticas Fas/FasL em sua superfície, junto de uma porcentagem significativamente menor de linfócitos adentrando a glândula tireoide. Isso leva à destruição das células foliculares da tireoide, seja no mecanismo de apoptose ou como resultado da atividade das células T, resultando no desenvolvimento do hipotireoidismo (PYZIK, 2015).

As alterações na distribuição de marcadores apoptóticos nas células tireoidianas podem ser provocadas por citocinas pró-inflamatórias liberadas por macrófagos e linfócitos T helper 1 (Th1), como Interferon Gama (IFN- γ), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) e Interleucina 12 (IL-12). Estes são responsáveis pelo aumento da expressão de Fas na superfície das células da tireoide; elevação na concentração de procaspases 8, 10 e 7; aumento da expressão de Bid, proteína pró apoptótica pertencente às famílias das proteínas Bc-l2 (Bcl-xL) e proteína pró apoptótica pertencente às famílias das proteínas Bc-l2 (Bak); bem como uma leve diminuição de Bcl-2. Essas condições levam a uma ativação da apoptose e à destruição das células foliculares da tireoide e danos ao parênquima tireoidiano. Sabe-se também que TSH, anticorpo estimulante da tireoide (TSAb) e anticorpo bloqueador estimulante da tireoide (TSBab) inibem a apoptose por meio da diminuição da expressão de Fas (PYZIK, 2015).

A concentração de iodo é, também, um elemento influenciável na atividade da apoptose, por meio de um mecanismo que envolve a geração de radicais livres e independente de caspase, ou seja, em caso de níveis baixos, causa a inibição da apoptose, enquanto altos níveis induzem uma morte celular programada que é dependente de Fas. Vale ressaltar que as formas solúveis de Fas e FasL (sFas, sFasL) presentes no soro sanguíneo previnem a apoptose por meio de interferência na interação Fas/FasL. Pacientes com TH apresentam níveis reduzidos dessas moléculas, sFas e sFasL, no soro sanguíneo. Todos estes fatores apoptóticos dos tireócitos se correlacionam com os sintomas clínicos das DAITs (PYZIK, 2015).

4.1.2 Manifestações clínicas

Os pacientes comumente buscam auxílio médico quando os sinais e sintomas tomam evidência, sendo necessária uma boa interpretação dos sintomas para o manejo clínico ideal deste paciente. A TH possui manifestações clínicas que incluem sintomas locais e sistêmicos que, geralmente, não são típicas durante o estágio inicial da doença. Estudos anteriores revelaram que, principalmente os sintomas locais só se desenvolveram quando a glândula tireoide tornou-se eventualmente aumentada (YUAN, 2023).

Os sinais e sintomas do hipotireoidismo são consequências da deficiência dos hormônios tireoidianos, ou seja, o hipotireoidismo, e apresentam um amplo espectro de gravidade, e estão representados na figura 4. Sistemicamente, o sistema gastrointestinal é afetado pela diminuição do peristaltismo, o que leva à constipação. Os cálculos biliares podem ser formados devido a hipotonia da vesícula biliar e composição biliar alterada. A pele é tipicamente seca (devido à atrofia das glândulas sudoríparas), fria, amarelada e espessa em razão do acúmulo de ácido hialurônico (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Os efeitos no sistema cardiovascular incluem bradicardia e diminuição da amplitude das ondas cardíacas no eletrocardiograma, além da diminuição da contratilidade ventricular e o aumento da resistência vascular periférica, sendo responsáveis pela diminuição do débito cardíaco. A deposição de mucopolissacarídeo no pericárdio pode levar a derrame pericárdico, e a dislipidemia pode fazer com que, na aspiração, o fluido coletado tenha um aspecto de “ouro coloidal”, devido aos cristais de colesterol. A dislipidemia também contribui para o desenvolvimento ou agravamento da doença cardíaca isquêmica (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

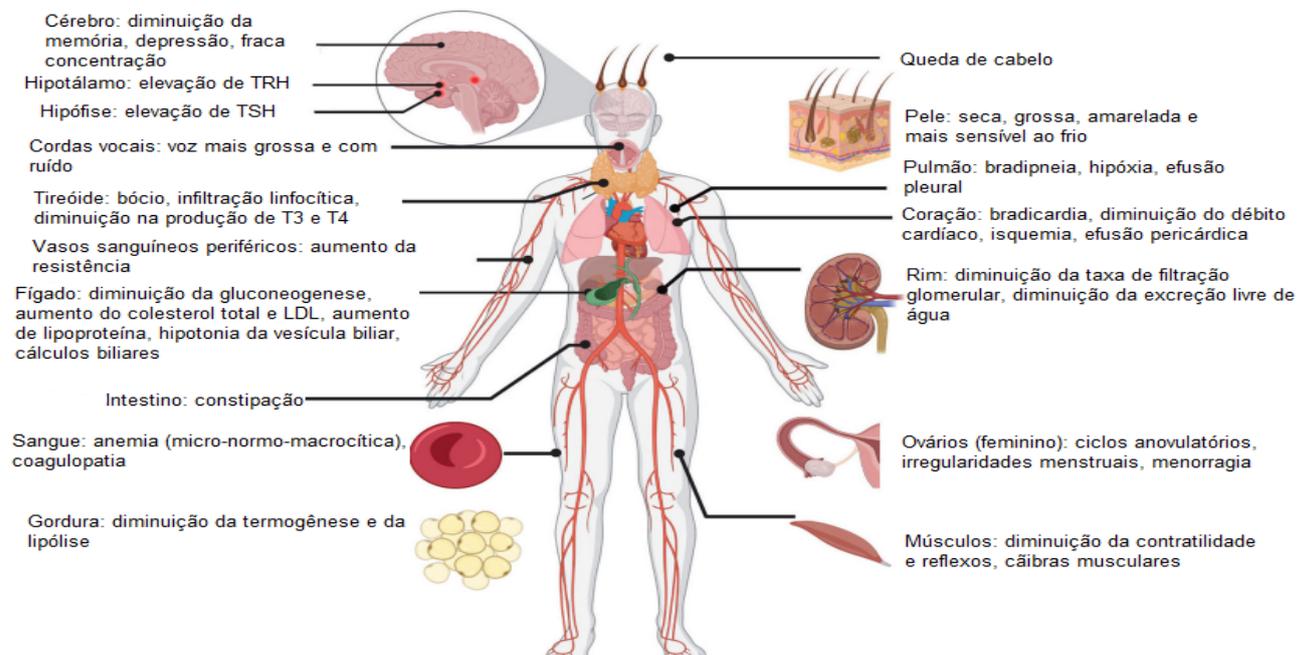
Na maioria dos casos, a voz é rouca devido a um acúmulo intersticial de mucopolissacarídeos, onde há quantidades apreciáveis de ácido hialurônico e este, dado as suas características hidrofílicas, levam ao aparecimento de um edema mucinoso denominado mixedema de cordas vocais, e o sistema respiratório é significativamente afetado pela presença de bradipneia e hipóxia devido à obstrução das vias respiratórias superiores pela glândula tireoide aumentada, fraqueza muscular respiratória, ou efusões pleurais. A musculatura esquelética é caracterizada pela diminui-

ção da contratilidade e dos reflexos, bem como por câibras dolorosas, e pode apresentar infiltração de fluido mixedematoso (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Manifestações de hipotireoidismo no sistema hematopoiético incluem uma anemia normocítica devido à síntese reduzida de eritropoietina renal; microcítica devido a defeitos na absorção de ferro; ou megaloblástica devido a gastrite auto-imune associada, que leva à deficiência de vitamina B12. Pacientes com hipotireoidismo evidente caracterizam-se por um quadro coagulopático que pode apresentar como menorragia nas mulheres, isto é, sangramento uterino intenso durante o período menstrual. Outros efeitos no sistema reprodutivo das mulheres incluem ciclos anovulatórios alterados a pretexto de uma conversão deficiente dos precursores de estrogênio (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

As consequências do hipotireoidismo no sistema urinário incluem uma diminuição da taxa de filtração glomerular, particularmente na excreção de água livre, o que pode levar à hiponatremia. Por fim, os efeitos sobre o sistema nervoso central incluem regularmente fadiga, perda de memória, depressão, e incapacidade de concentração (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Figura 4 - Sinais e sintomas sistêmicos na tireoidite de Hashimoto

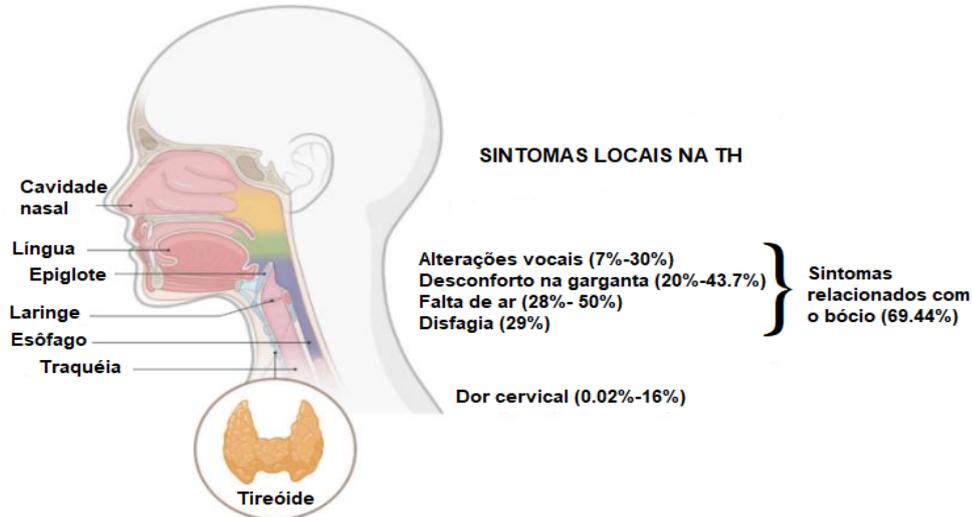


Fonte: Adaptado de Klubo-Gwiezdzinska, 2022

Os sintomas locais são descritos como alteração na voz, dispneia, disfagia,

desconforto na garganta, inchaço e dor cervical, e apneia do sono, como destacados na figura 5 (YUAN, 2023).

Figura 5 - Prevalência das manifestações locais da tireoidite de Hashimoto



Fonte: Adaptado de Yuan, 2022

A imagem representa os sintomas locais na tireoidite de Hashimoto apontados em relatos de caso e estudos clínicos, com suas respectivas prevalências. Os mais comuns observados foram alterações vocais, desconforto na garganta, falta de ar e disfagia.

Essas características clínicas podem afetar em graus variados a qualidade de vida, incluindo a saúde mental, dos pacientes com TH. As manifestações clínicas devem ser identificadas o quanto antes para um diagnóstico precoce e gerenciamento da TH, além de serem avaliados quanto a sua relevância na patogênese da doença (YUAN, 2023).

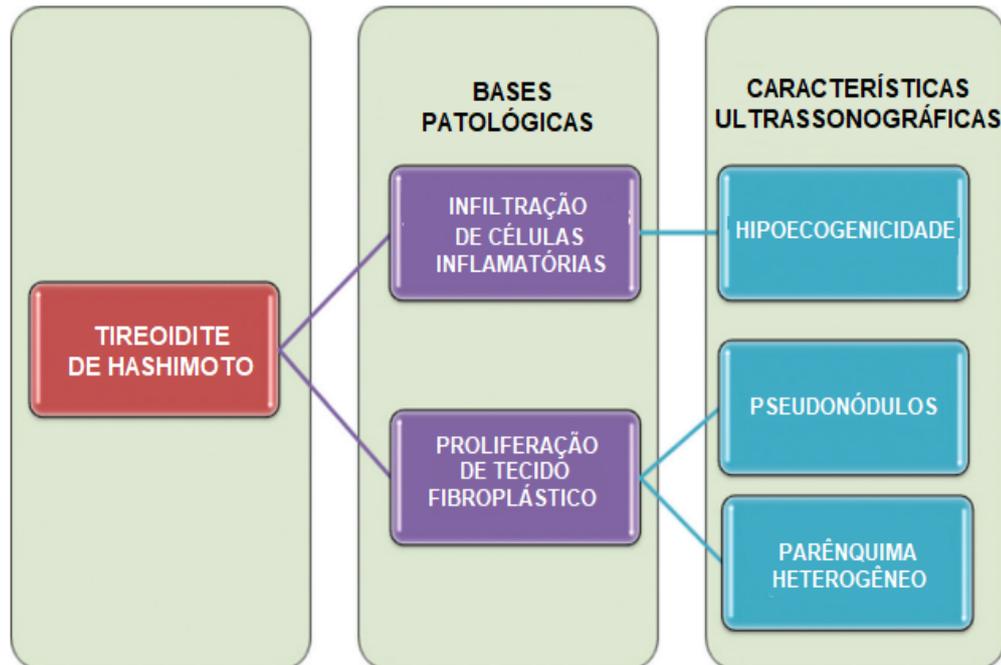
4.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da TH tem sido baseado na apresentação clínica dos sintomas locais e sistêmicos; achados laboratoriais; exames de imagem e biópsia. Aproximadamente 25-30% dos pacientes apresentam disfunções tireoidianas, o que aumenta a manifestação dos sintomas sistêmicos descritos anteriormente. Além disso, o diagnóstico patológico é baseado na infiltração linfocítica verificada no exame citológico, assim como a positividade para anticorpos séricos contra antígenos tireoidianos: tireoide peroxidase e tireoglobulina. Como característica histológica típica tem-se a infiltração e formação de folículos linfóides com centros germinativos e atrofia parenquimatosa (YUAN, 2023).

Na fisiopatologia da TH, as alterações morfológicas e microscópicas são oca-

cionadas pela destruição de tireócitos por citotoxicidade mediada por anticorpos ou células imunológicas, incluindo aumento da glândula, infiltração parenquimal por células inflamatórias, proliferação de tecido fibroplástico, calcificação e proliferação vascular. Essas características são as alterações básicas observadas na ultrassonografia, ao diagnosticar a TH, conforme abordado na figura 6 (WU, 2016).

Figura 6 - Características ultrassonográficas e as bases patológicas na tireoidite de Hashimoto



Fonte: Adaptado de Wu, 2016

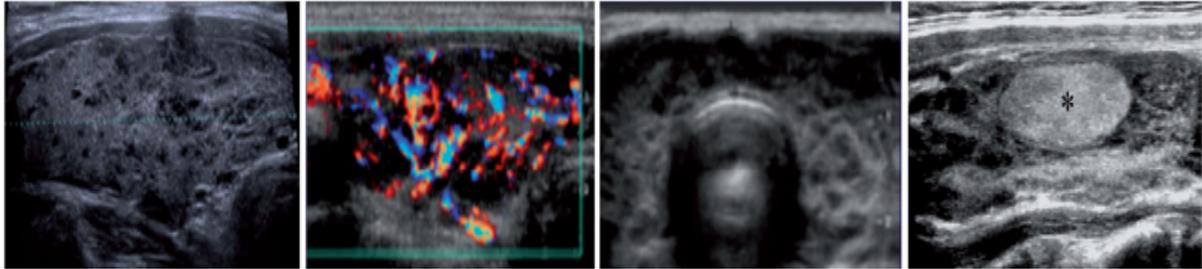
O esquema acima representa a relação das bases patológicas na TH com os achados na ultrassonografia. A hipoeogenicidade é devido à infiltração das células inflamatórias, enquanto os pseudonódulos e heterogenicidade parenquimal ocorrem por conta da proliferação do tecido fibroplástico.

A ultrassonografia é uma ferramenta essencial para o diagnóstico da TH, e possui um papel crucial na diferenciação das DAITs, por ser capaz de evidenciar fatores como fluxo sanguíneo por exemplo, mesmo em casos de padrão ecográfico similares. Para um diagnóstico mais preciso na diferenciação da TH e outras DAITs, a biópsia por agulha fina guiada por ultrassom é utilizada, particularmente no diagnóstico diferencial de nódulos tireoidianos, sendo a escolha mais eficaz atualmente (WU, 2016).

O aspecto ultra-sônico da glândula tireóide pode ajudar no diagnóstico diferencial da TH, particularmente em pacientes com anticorpos para peroxidase da tire-

oide (TPO-Ab) negativo. As características ultrassonográficas da TH incluem a heterogeneidade e aspecto hipoecoico da glândula, hipervascularidade, “padrão de girafa” que consiste na visualização dos pseudonódulos no tecido tireoidiano e presença de pequenos cistos com diminuição da ecogenicidade, conforme exemplificado respectivamente na figura 7 (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Figura 7 – Aparência ultrassonográfica da tireoidite de Hashimoto



Fonte: Adaptada de (Klubo-Gwiezdzinska, 2022)

As análises clínicas auxiliam no diagnóstico da TH, visto que inclui exames de sangue para hormônio estimulante da tireoide, tiroxina livre, triiodotironina livre, tireoglobulina (Tg), anticorpos para tireoglobulina (Tg-Ab), TPO-Ab e calcitonina. Os testes de TSH e hormônios tireoidianos livres são usados para avaliar em especial, a função da glândula tireóide. Em relação à TH, a análise de TPO-Ab é essencial, uma vez que em caso de concentração elevada, o diagnóstico pode se inclinar à TH. Os anti-TPOAbs séricos estão presentes em cerca de 95% dos doentes, com anti-TgAbs positivos em 60%-80%. TPOAbs são reconhecidos como fatores de risco para a progressão para o hipotireoidismo explícito ao longo do tempo (SOH, 2018).

Em caso de resultados alterados, os clínicos e técnicos de laboratório devem estar atentos a possíveis interferências do ensaio ou efeitos de medicamentos concomitantes. Ademais, a função da tireoide pode parecer anormal durante a gravidez ou doenças críticas, mesmo na real ausência de disfunção tireoidiana, portanto, é importante considerar o contexto clínico ao interpretar os resultados (SOH, 2018).

4.1.4 Tratamento

A intervenção terapêutica com reposição de hormônio tireoidiano é aplicável quando a TH está associada ao hipotireoidismo evidente. O tratamento hormonal minimiza os riscos de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, fibrilação atri-

al, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular, bem como menor mortalidade no geral. O medicamento mais comumente utilizado para tal reposição hormonal é a levotiroxina (LT4), e seu objetivo é imitar a fisiologia normal com base na dosagem de reposição de T4, porém, vários estudos revelaram que seu uso leva ao super ou subtratamento em uma proporção expressiva de pacientes. Constatou-se também que o supertratamento foi associado ao aumento da mortalidade ao longo do tempo, e tanto o super como o subtratamento foram relacionados com o aumento do risco cardiovascular. A dosagem de LT4 necessária para normalizar o TSH sérico depende da função tireoidiana endógena residual e do peso do paciente, em especial da massa magra (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Atualmente, o principal tratamento do carcinoma papilífero de tireoide (CPT) ainda depende da ressecção cirúrgica da tireoidectomia total, e a ablação com radioiodo e a terapia com LT4 por toda a vida são comumente realizadas em pacientes de risco intermediário e alto. Embora o CPT exiba comportamento indolente e traga uma mortalidade específica da doença relativamente baixa, com disseminação precoce para linfonodos locais e opressão de órgãos, a recorrência é comparativamente comum (MAO, 2020)

A terapia combinada de LT4 e T3 é uma abordagem frequentemente levantada em caso de pacientes em LT4 com queixas persistentes, uma vez que, foi demonstrado em estudos iniciais que pacientes sob a terapia com T3 apresentaram mais sintomas enquanto tomavam LT4, podendo ser um grupo-alvo de estudos futuros adequadamente desenvolvidos sobre as terapias combinadas (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

Além da intervenção medicamentosa, o papel da cirurgia no cenário da TH tem sido tipicamente limitado aos pacientes que apresentam dor ou sintomas compressivos devido a bócio ou nódulos tireoidianos malignos coexistentes. Todavia, recentemente foi levantada a hipótese de que a tireoidectomia talvez seja uma modalidade terapêutica usada com objetivo de reduzir os títulos de antiperoxidase tireoidiana (ATPO), já que sua presença está associada a menor qualidade de vida, independentemente do hipotireoidismo evidente (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

4.1.5 Possíveis complicações

Conforme destacado anteriormente, na TH pode haver presença de nódulos tireoidianos, os quais podem apresentar malignidade com o passar do tempo e de acordo com fatores de risco determinantes, tendo como tratamento de primeira linha a tireoidectomia. Com base na avaliação de espécimes patológicos, há uma prevalência média de 27% do carcinoma papilífero de tireóide em pacientes com TH, possuindo uma razão de risco maior em comparação com a população geral. Outra possível complicação decorrente da TH, é o linfoma primário de tireoide não-Hodgkin, onde pacientes com TH possuem um risco cerca de 60 vezes maior de desenvolvê-lo, em comparação com a população geral e representa aproximadamente 5% de todas as neoplasias da tireoide (KLUBO-GWIEZDZINSKA, 2022).

4.2 Carcinoma papilífero da tireoide

O carcinoma papilífero de tireoide consiste em uma neoplasia maligna do tipo epitelial com diferenciação de células foliculares e características nucleares distintas. É a neoplasia de tireoide mais frequente entretanto possui excelente prognóstico. (LIMA IEM, 2023)

O carcinoma papilífero de tireoide representando aproximadamente 80% de todos os casos. A classe de PTC bem diferenciado é visto como bastante indolente com uma ótima sobrevida a longo prazo, mas existem ainda outros subtipos que diferem em pontos histológicos, citológicos, no tratamento e em marcadores moleculares, estes são marcantes por serem agressivos e de avanço rápido. (DONALDSON, 2023)

A percepção de uma massa sólida de formato irregular (indolor) com ou sem aumento dos linfonodos regionais (cervicais) costuma ser o primeiro sinal da condição, raramente o nódulo se apresenta de forma cística, mas pode vir a ocorrer. A rouquidão e disfagia atingem cerca de 20% dos pacientes, o que leva a crer o envolvimento do nervo laríngeo concomitante à uma paralisia das cordas vocais ou compressão traqueal. Metástases nodais atingindo a região lateral do pescoço são descritas por 27% dos afetados na apresentação clínica, que majoritariamente originam-se de tumores presentes no lobo ipsilateral da glândula. Em casos raros, pode haver envolvimento do linfonodo lateral. Uma característica clássica dessa classe de carcinomas é a capacidade de invasão, principalmente à estruturas adjacentes, afetando os vasos linfáticos por exemplo. (LIMA IEM, 2023)

4.2.1 Epidemiologia e etiologia

Do sistema endócrino, o carcinoma de tireóide lidera sendo a doença maligna mais comum equivalendo a 3,4% de todos os cânceres diagnosticados anualmente. A incidência tanto do câncer de tireoide quanto das doenças autoimunes da glândula aumentaram consideravelmente nos últimos anos (KURE, 2019).

Fato interessante é que há uma estimativa de que 1 a cada 3 pacientes com carcinoma papilífero de tireoide também são portadores da tireoidite de Hashimoto e o número de indivíduos com a combinação de ambas as condições também tem se mostrado crescente (XU, 2022).

Esse aumento drástico na incidência se dá pelas ferramentas de diagnóstico aprimoradas, como a ultrassonografia de alta resolução, aspiração com agulha fina e detecção de anticorpos específicos.

O hipotireoidismo atinge de 20 a 30% dos portadores de TH concomitante a um aumento do nível sérico do TSH o que pode levar ao acometimento do carcinoma de tireoide (XU, 2022).

Dentre os tipos de cânceres de tireoide temos alguns tipos histológicos considerados principais, são eles: papilífero, folicular ou diferenciado, pouco diferenciado, anaplásico e medular. O tipo anaplásico é considerado a forma mais agressiva de câncer de tireoide (CHEMIELIK, 2018).

A teoria mais aceita da carcinogênese de células foliculares contempla um processo de várias etapas que ocasionam alterações nas células foliculares da tireoide podendo resultar em carcinoma tireoidiano (CT) diferenciados ou indiferenciados. Neste modelo, alterações moleculares distintas foram associadas a estágios específicos, levando à progressão de carcinomas de tireoide de origem folicular bem diferenciados para indiferenciados. Mais recentemente, foi proposta a teoria das células-tronco cancerígenas, segundo a qual células cancerígenas fenotipicamente diferentes poderiam ser geradas por uma pequena subpopulação de células-tronco após transformações genéticas e epigenéticas (PRETE, 2020).

O CT diferenciado, responsável por mais de 90% das malignidades da tireoide, compreende o carcinoma folicular de tireoide (CFT) e o carcinoma papilar/papilífero de tireoide (CPT), sendo este o mais frequente. Recentemente o CPT

foi classificado em dois subtipos moleculares, gene produtor da proteína B-Raf (BRAF-like) e gene produtor da proteína RAS (RAS-like), associados a uma gama diferente de riscos de câncer. Nos últimos 30 anos, a possibilidade do sequenciamento genético permitiu realizar muitos progressos na elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes ao CT, e mais recentemente, mutações na região promotora do gene TERT foram descritas em todos os tipos histológicos de carcinoma tireoidiano, com prevalência significativamente maior em tumores agressivos e indiferenciados, indicando seu papel na progressão da doença (PRETE, 2020).

É uma doença geneticamente simples, com uma carga de mutação somática relativamente baixa em cada tumor. Mutações condutoras, ou seja, mutações que fornecem uma vantagem de crescimento seletiva que promovem o desenvolvimento do câncer, são identificadas em mais de 90% dos casos. A patogênese molecular da maioria dos CT envolve a desregulação das vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) e fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K/AKT) (PRETE, 2020).

Diversas mutações condutoras foram associadas à malignidade do carcinoma papilífero da tireoide e às suas características clínico-patológicas, mas nenhuma se mostrou útil para direcionar o tratamento e determinar o resultado clínico. Entre elas, rearranjos RET ou mutações pontuais de protooncogenes RAS ou BRAF foram descritos e são encontrados em uma modalidade quase mutuamente exclusiva em cerca de 70% dos casos. A ativação da MAPK, por meio de mutações pontuais dos genes BRAF e RAS ou fusões gênicas do RET/PTC e TRK, é considerada crucial para a iniciação do carcinoma papilífero da tireoide (PRETE, 2020).

O carcinoma papilífero de tireóide é heterogêneo nas alterações genéticas. Sua histologia se apresenta convencionalmente quando trata-se da mutação BRAF e sua evolução clínica é rápida e agressiva. Nos casos onde há o CPT com mutação RAS é evidenciado uma variante folicular e sua evolução clínica é favorável. O RET/PTC1 é observado dificilmente e em casos jovens, tendo também uma evolução clínica favorável. Associa-se o RET/PTC3 e o ETV6-NTRK3 à exposição à radiação sendo a última de prognóstico bastante agressivo (KURE, 2019).

A mutação BRAFV600E é mais frequente no CPT, mostrando ativação aumentada da MAPK. A paisagem genômica descrita por estudos anteriores revela que o CPT possui um genoma relativamente estável, o que poderia explicar o curso geralmente indolente dessa doença. No entanto, um perfil agressivo pode ocorrer e, portanto, investigação adicional é necessária para identificar precocemente os CPT que se desdiferenciarão e se tornarão potencialmente fatais (PRETE, 2020).

A maioria dos casos de CPT tem um excelente prognóstico em termos de sobrevivência (> 90%), embora as taxas de recorrência relatadas sejam altas, ocorrendo em 25 a 35% dos pacientes. O desafio clínico reside na identificação precoce daqueles pacientes que necessitam de tratamento agressivo desde o início, e daqueles que terão um curso indolente (PRETE, 2020).

Existem vários fatores de risco bem conhecidos para o desenvolvimento e progressão do carcinoma papilífero de tireoide. Além da radiação e alterações genéticas a inflamação crônica está envolvida na transformação maligna da tireoide. Embora uma ligação entre câncer e inflamação tenha sido bem estabelecida, tal relação ainda está sendo estudada para doenças inflamatórias da tireoide, sendo a mais comum a tireoidite de Hashimoto (SULAIEVA, 2020).

Estudos mais recentes sugerem que o microambiente imunológico associado ao carcinoma de tireoide pode desempenhar um papel crítico na invasão tumoral, com potenciais implicações imunoterapêuticas no CT avançado e metastático. Diversas abordagens auxiliares foram desenvolvidas para melhorar o valor diagnóstico de biópsias aspirativas com agulha fina em nódulos tireoidianos indeterminados. Por fim, a biópsia líquida, como ferramenta diagnóstica não invasiva para genotipagem de fluidos corporais, traz uma nova perspectiva de monitoramento de doenças e terapias. Apesar das novas descobertas e estudos recentes, a patogênese e os comportamentos biológicos dos diferentes tipos de CT ainda não são completamente compreendidos (PRETE, 2020).

4.2.2 Microambiente tumoral

As alterações genéticas identificadas nos CPTs falham em distinguir tumores com diferentes comportamentos clínicos, como extensão extratireoidiana e metástases linfonodais, o que levantou a hipótese de que o microambiente imunológico pode

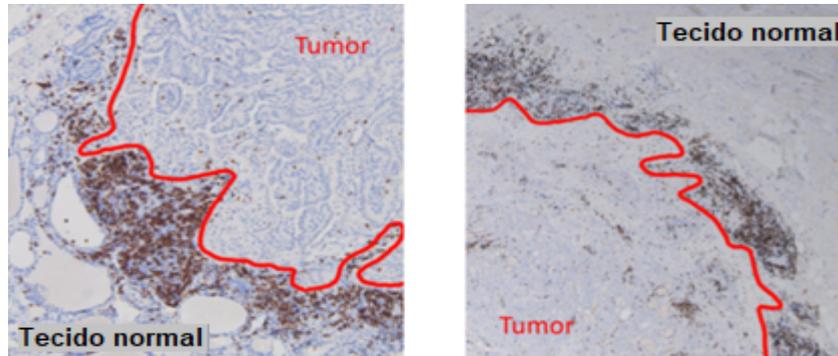
desempenhar um papel crítico na invasão tumoral e na possível metástase (BERGDORF, 2019).

Os estudos atuais sobre o microambiente imunológico dos tumores da tireoide são frequentemente contraditórios. Geralmente, sabe-se que os linfócitos que se infiltram no tumor aumentam a imunidade de tumores, porém estudos em câncer de tireoide mostraram significado prognóstico variável. Estudos anteriores demonstraram que pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide com tireoidite linfocítica crônica de fundo e aumento da infiltração tumoral de células T CD8 apresentam aumento da sobrevida livre de doença, no entanto, a infiltração de células T CD8 com expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX2) já foi descrita como possível predição de recidiva nesses mesmos tumores. Além disso, as células dendríticas (CDs) também são tradicionalmente consideradas como tendo um papel importante na apresentação de antígenos e na imunidade tumoral, todavia existem subconjuntos de CDs que são imunossupressores e aumentam o crescimento do tumor. No cenário da tireoide, as CDs estão aumentadas em carcinomas papilíferos de tireoide sobre parênquima benigno, mas não está claro se essas CDs são benéficas no microambiente do tumor. Macrófagos associados ao tumor (MATs) são geralmente considerados como potencializadores de tumor, o que foi apoiado em estudos de tireoide que sugerem que eles estão presentes em tumores mais agressivos. Por fim, mais recentemente foi demonstrado que os neutrófilos aumentam a doença metastática em outros tipos de tumor, mas seu papel na progressão do câncer de tireoide é desconhecido (BERGDORF, 2019).

Devido às contradições presentes na literatura, estudos mais recentes foram elaborados para desvendar o microambiente tumoral no CPT. Em 2019 Bergdorf et al. realizaram uma corte de 20 CPTs clássicos usando imuno-histoquímica para CD8, CD4 e FoxP3. Ao observar a borda periférica de cada amostra (figura 8), 60% demonstraram positividade densa para CD8, 90% demonstraram positividade densa para CD4 e 85% demonstraram positividade densa para FoxP3. Em todos os casos analisados, o centro do tumor era geralmente pobre em linfócitos. Esse foi um dado indicativo de que as células T funcionais estão presentes no microambiente do tumor, mas estão localizadas principalmente em torno das margens do tumor, geralmente com agregados linfoides predominantes, o que está evidenciado na figura 8. A hipótese levantada foi de que fatores produzidos pelas células tumorais, particu-

larmente nas margens do tumor, estariam mediando o fenômeno de evasão imune (BERGDORF, 2019).

Figura 8 - Análise microscópica de região tireoidiana afetada pelo CPT



Fonte: Adaptada de Bergdorf, 2019

A figura acima representa corte histológico usando imuno-histoquímica para CD8, CD4 e FoxP3. As margens do tumor estão evidenciadas.

Os principais tipos de células imunes que estão significativamente associados a características adversas de CPT são macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. De fato, essas células imunes inatas se correlacionam significativamente com marcadores de doença agressiva, como mutação BRAF, morfologia de células altas, aumento do estágio do tumor e metástases linfonodais. O estudo também apresentou evidências de um papel dos linfócitos na imunidade anti tumoral do câncer de tireoide (BERGDORF, 2019).

Estudos em vários tipos de tumor fornecem suporte para o efeito de aumento de células dendríticas, macrófagos e neutrófilos no câncer de tireoide. CDs derivadas do carcinoma podem ser responsáveis pela diferenciação de células T reguladoras (Treg) e subsequente evasão imune do tumor. Essas células dendríticas podem intensificar a metástase por meio de seu papel na intensificação da angiogênese e da vascularização tumoral. Semelhante às CDs, os macrófagos associados ao tumor estão associados a um comportamento tumoral mais agressivo, tamanho tumoral maior, metástases linfonodais e resultados clínicos ruins. Finalmente, os neutrófilos demonstraram ser importantes para a metástase em vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de mama e câncer gástrico, e na literatura recente também é sugerido o envolvimento de neutrófilos no crescimento de carcinomas de tireoide. Embora o mecanismo de aumento da metástase mediado por neutrófilos não seja claro, alguns estudos sugerem que eles inibem as células T CD8 e podem atrair células

metastáticas para novos locais (BERGDORF, 2019).

Um fator determinante na progressão do tumor é a proporção e distribuição tecidual de linfócitos T citotóxicos dentro do microambiente tumoral. Foi relatado que a carcinogênese está associada à incapacidade das células T antitumorais de controlar o crescimento do tumor, devido a mecanismos de tolerância induzidos pelo próprio tumor (SULAIEVA, 2020).

Os dados resultantes do estudo de Bergdorf et al. apoiaram o papel dessas células imunes inatas no aumento do comportamento metastático no câncer de tireoide. Além disso, uma compreensão da composição imunológica específica dos cânceres de tireoide pode fornecer informações prognósticas e levar ao desenvolvimento de novas terapias direcionadas para doenças avançadas (BERGDORF, 2019).

4.2.3 Diagnóstico

O carcinoma papilífero possui na maioria dos casos características de alta diferenciação, baixa malignidade, bom prognóstico e longa sobrevivência, no entanto, metástases podem ocorrer e aumentar a chance de recorrência pós-operatória. Estudos demonstraram que a taxa de metástases linfonodais no carcinoma papilífero de tireoide é de 84,7%, portanto, a metástase do câncer de tireoide é um dos fatores importantes que afetam o prognóstico dos pacientes (ZHOU, 2022).

Com as vantagens de alta resolução, alta sensibilidade, operação simples e diagnóstico rápido, o ultrassom tornou-se o método preferido para o diagnóstico de doenças da tireoide, especialmente com a popularização da tecnologia de sonda de alta frequência, Doppler colorido e espectro Doppler, revelando a melhoria contínua do desempenho do instrumento. Além de observar pequenas lesões de tamanho de 1-2 mm, o ultrassom pode também mostrar claramente o eco anormal, o sinal e espectro de fluxo sanguíneo irregular dentro das lesões, favorecendo o diagnóstico precoce de tumor de tireoide e lesões cervicais periféricas (ZHOU, 2022).

O trabalho de diagnóstico dos carcinomas tireoidianos compreende avaliações patológicas e moleculares pré e pós-operatórias, e atualmente, a análise de nódulos tireoidianos benignos e malignos é baseada nos resultados abrangentes da história do paciente, ultrassom Doppler colorido, tomografia computadorizada, esfregaço de aspiração com agulha fina e corte de tecido congelado intraoperatório

(ZHOU, 2022).

Os resultados da citologia são classificados em categorias de diagnóstico associadas a diferentes riscos de malignidade, uma vez que a maioria dos tumores malignos da tireoide pode ser identificada citologicamente. O diagnóstico de aspiração com agulha fina pode ser facilitado pela avaliação de marcadores de malignidade (incluindo proteínas comumente expressadas em tumores, por exemplo, HBME1 ou galectina-3) e alterações moleculares especificamente associadas à malignidade (por exemplo, as mutações BRAF e RET). Analisando todos os achados diagnósticos é possível prever o risco para doença persistente ou recorrente, conforme detalhado na tabela 1 (FILETTI, 2019).

Tabela 1 - Sistema de estratificação de risco para a previsão de doenças persistentes ou recorrentes em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide

Risco de persistência ou recorrência	Características
--------------------------------------	-----------------

BAIXO	<p>Com tudo o que segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sem vestígios de tumores macroscópicos após a ressecção - Nenhuma invasão locorregional ou metástases locais - Doença clínica N0 ou patológica N1 (<5 micrometástases, cada uma medindo <0,2 cm) - Sem metástases distantes - Sem focos metastáticos fora do leito da tireóide - Nenhuma invasão vascular - Histologia não agressiva <p>Observação: CPT com mutação BRAF V600E só pode ser atribuídos à categoria de baixo risco se o tumor for <1 cm.</p>
INTERMEDIÁRIO	<p>Com pelo menos uma das seguintes opções:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasão microscópica dos tecidos moles peritiroideanos - Sintomas relacionados a tumores - Tumor Intratiroidal medindo <4 cm, BRAF V600E-mutado (se conhecido) - Histologia agressiva (célula alta, variante de placa, carcinoma de células colunares, diferenciação escamosa, variante esclerosante difusa, variante sólida/trabecular) - Invasão vascular - Microcarcinoma Papilar Multifocal com conhecida mutação BRAF V600E e extensão extratiroidal - Doença clínica N1 ou patológica N1 (>5 gânglios linfáticos envolvidos, cada um medindo <3 cm) - Focos metastáticos no pescoço
ALTO	<p>Com pelo menos uma das seguintes opções:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extensão extratiroidal bruta (invasão macroscópica de tecidos moles peritiroideais) - Doença N1 patológica: uma ou mais metástases nodais medindo >3 cm - Extensão extranodal - Mutações BRAF V600E e TERT - Tireoglobulina sérica pós-operatória sugestiva de metástases distantes - Ressecção incompleta do tumor - Metástases à distância <p>Observação: A mutação do BRAF V600E está associada a características histológicas agressivas, metástases linfonodais e extensão extratiroidal, mas sua contribuição relativa ao risco de recorrência não está bem definida. As mutações BRAF V600E e TERT coexistentes atuam sinergicamente para aumentar o risco de recidiva da doença.</p>

Combinando os resultados da citologia da aspiração com agulha fina e dos ensaios de tireoglobulina sérica, os resultados da ultrassonografia de pescoço podem alcançar uma precisão de quase 100%. As carências do ultrassom incluem uma dependência substancial do operador, uma alta frequência de descobertas não específicas e a possibilidade de visualização insatisfatória de estruturas profundas e aquelas acusticamente sombreadas por estruturas ósseas ou ar. Achados anormais no ultrassom podem ser classificados como indeterminados ou suspeitos, como classificados na tabela 2 (FILETTI, 2019).

Tabela 2 - Classificação dos achados de ultrassom de pescoço

	Leito tireoidiano	Linfonodos cervicais
Achados normais	Área triangular que é uniformemente hiperecôico em relação ao tecido muscular circundante	Formato alongado, hilo visível em exame de escala de cinza, ausência ou vascularização hilar em Doppler colorido
Achados indeterminantes	Lesões apresentando apenas hipoecogenicidade	Ausência de hilo, formato arredondado
Achados suspeitos	Aumento da vascularização, microcalcificações, alterações císticas, margens irregulares, mais alto no plano transversal	Cistos microcalcificados, vascularização periférica em Doppler colorido, tecido sólido semelhante à tireoide

Fonte: Adaptado de FILETTI, 2019

4.2.4 Impacto da tireoidite de Hashimoto no microambiente tumoral

A tireoidite de Hashimoto é o tipo mais comum de doença autoimune da tireoide, sendo a principal causa de hipotireoidismo e está associada ao desenvolvimento de malignidade da tireoide. A incidência de TH e CPT aumentou rapidamente nos últimos anos, e desde que Dailey descreveu pela primeira vez a relação entre TH e CPT em 1995, um número crescente de estudos explorou essa associação, mas foram relatados resultados conflitantes. Algumas investigações relataram que o carcinoma papilífero está significativamente associado à tireoidite de Hashimoto e que sua coexistência representa características clinicopatológicas favoráveis, bem como melhor prognóstico. Em contraste, outros estudos não observaram uma correlação positiva de TH concomitante com CPT (WANG, 2018).

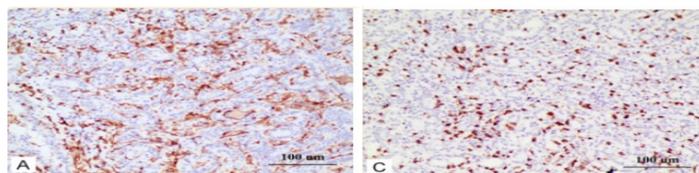
Diversos estudos reconhecem que a infiltração de células imunes inatas e adaptativas do sistema imunológico no microambiente tumoral desempenha um papel importante na progressão dos tumores, o que pode refletir um esforço do sistema imunológico na imunovigilância tumoral e na erradicação das células tumorais. Por outro lado, evidências crescentes sugerem que, durante a progressão do tumor, as células tumorais são mais propensas a mecanismos de escape imune do tumor,

sendo assim, esta interação complexa entre células imunes e tumorais pode influenciar o desenvolvimento do tumor (WANG, 2018).

Como a TH é uma doença autoimune comum da tireoide, a resposta imune específica da tireoide com infiltração de linfócitos desempenha um papel importante no desenvolvimento do carcinoma. Anteriormente foi relatado que o carcinoma de tireoide se desenvolve devido à resposta imune, mas outros autores já demonstraram que a infiltração de células imunes desempenha um papel importante nos mecanismos de escape imune do CPT e resulta em uma resposta imune diminuída que pode levar a um prognóstico favorável. Além disso, foi descoberto que uma mistura de linfócitos é frequentemente encontrada dentro e ao redor do CPT em pacientes com TH, no entanto, seu impacto preciso na infiltração das células imunes no CPT e seu subsequente impacto na progressão da doença ainda precisam ser esclarecidos (WANG, 2018).

Na pesquisa comparativa de Wang et al. desenvolvida em 2018, foram incluídos 206 pacientes diagnosticados com CPT, e a TH estava presente em 87 pacientes (42,2%) e ausente em 119 (57,8%). Em comparação às características clínicas de CPT sem HT, CPT com TH tendeu a exibir edema difuso da tireoide, hipotireoidismo mais evidenciado e níveis elevados de anti-TgAb e anti-TPOAb. O tamanho do tumor de CPT com TH foi menor em relação a sem TH, mas exibiu mais tumores bilaterais e menos metástases linfonodais. A expressão de CD4 e CD8 em CPT com TH foi significativamente maior do que em CPT, como é possível verificar nas figuras 9 e 10. Verificou-se também que no CPT com TH, a alta expressão de CD4 e CD8 foi significativamente associada com TSH elevado, anti-TgAb e anti-TPOAb (WANG, 2018).

Figura 9 - Coloração imuno-histoquímica das proteínas CD4 e CD8 em tecidos CPT com TH

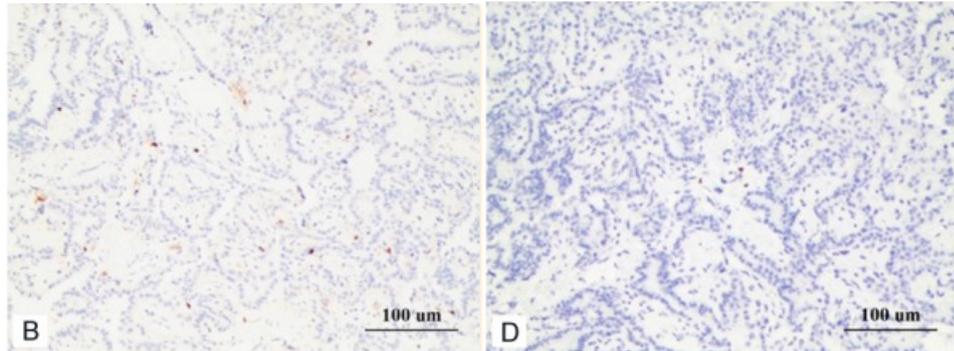


Fonte: Adaptado de Wang, 2018

Na figura acima observa-se lâmina de paciente com CPT e TH coexistentes, com coloração imuno-histoquímica convencional. A coloração das proteínas CD4 e CD8 foi localizada principalmente na membrana ou citoplasma dos linfócitos ($\times 200$): alta infiltração de linfócitos tumorais CD4+ (A) e CD8+

(C)

Figura 10 - Coloração imuno-histoquímica das proteínas CD4 e CD8 em tecidos CPT sem TH



Fonte: Adaptado de Wang, 2018

Na figura acima observa-se lâmina de paciente com CPT e sem TH, com coloração imuno-histoquímica convencional. Baixa infiltração de linfócitos tumorais CD4+ (B) e CD8+ (D).

Na medida em que o número de células CD8+ reflete a ativação da resposta antitumoral, esse achado apoia o conceito de que a coexistência de TH pode facilitar a ativação da imunidade antitumoral e a promoção de um ciclo imunológico do câncer que afeta as características do microambiente tumoral (SULAIEVA, 2020).

A TH também foi associada a grande efeito nas características clínico-patológicas do carcinoma. CPT concomitante com TH teve maior preponderância no sexo feminino e tendeu a exibir edema difuso da tireoide, nível elevado de TSH, anti-TgAb e anti-TPOAb. O tamanho do tumor foi menor no CPT com HT, e exibiu mais tumores bilaterais com menos metástases linfonodais. Esses dados indicam que a TH está associada à incidência e às características clínico-patológicas do CPT, e a TH pode ser um fator de risco para o CPT (WANG, 2018).

A coexistência de TH mostrou-se associada a um número elevado de células CD8+; isso apoiou os resultados de estudos anteriores que mostraram que a TH promove o recrutamento de linfócitos T, incluindo células CD4+, linfócitos T citotóxicos e células Th17 para a glândula tireoide (SULAIEVA, 2020).

O TSH é o principal fator de crescimento das células da tireoide, e durante o estudo o TSH sérico elevado nos pacientes foi apontado como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de tireoide. Níveis elevados de TSH em pacientes com hipotireoidismo com TH podem estimular a proliferação epitelial folicular, promovendo assim o desenvolvimento de carcinoma papilífero (WANG, 2018).

Em conclusão, o estudo referenciado forneceu evidências de que a TH está significativamente associada à incidência e às características clínico-patológicas do CPT, o que pode estar correlacionado com a infiltração de linfócitos tumorais CD4+ e CD8+, portanto, a TH pode ser considerada um fator de risco para CPT. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo pelo qual a tireoidite de Hashimoto participa da progressão do carcinoma (WANG, 2018).

A associação entre as duas doenças também foi apoiada por alguns estudos transversais mais recentes. Esta relação potencial é geralmente explicada pela regeneração epitelial folicular mal conduzida após dano inflamatório crônico, no entanto, o patomecanismo molecular permanece desconhecido. A multifocalidade do câncer também foi repetidamente apresentada em associação com TH, fornecendo uma base adicional para a relação causal entre os dois distúrbios (MOLNÁR, 2019).

Em 2019 Molnár et al. realizaram um estudo coorte avaliando um total de 262 pacientes com carcinoma de tireoide submetidos à tireoidectomia no Departamento Cirúrgico da Universidade de Debrecen. O câncer de tireoide relacionado à tireoidite de Hashimoto apresentou-se predominantemente (93,0% dos casos) com o tipo histológico papilar e a metástase linfática foi identificada com frequência significativamente reduzida em pacientes com TH (36,4%). A mutação BRAF V600E pôde ser demonstrada em taxas significativamente mais baixas em casos de CPT + TH, e a alta incidência, multifocalidade e morfologia papilar suportam fortemente uma relação causal entre o carcinoma e tireoidite de Hashimoto preexistente, sendo a TH considerada como uma condição pré-neoplásica que promove a carcinogênese da tireoide (MOLNÁR, 2019).

A mutação da alça de ativação (códon 600) do gene BRAF levando à troca do aminoácido V600E é a alteração genética mais comum no CPT, e foi sugerido que predispõe a multifocalidade tumoral, disseminação extratireoidiana, metástase linfonodal e estágio tumoral avançado. Durante o estudo, foi observado uma taxa de mutação BRAF significativamente menor em CPTs associados a TH em comparação com amostras não-TH. A metástase linfonodal também foi demonstrada na minoria dos casos de CPT + HT, mas por outro lado, os casos metastáticos de CPT não-HT mostraram ser BRAF-mutante em 20,6% dos casos. A ocorrência incomum de BRAF mutante junto com a taxa geralmente mais alta de multifocalidade argumentaria con-

tra um papel carcinogênico do BRAF mutante na formação inicial de tumor induzida por TH (MOLNÁR, 2019).

A coexistência estabelecida de TH e CPT defende origens patobiológicas paralelas envolvendo simultaneamente mecanismos imunológicos e genéticos. As formas subclínicas de TH são geralmente o resultado de danos autoimunes hiperérgicos que afetam o parênquima tireoidiano. O estímulo aumentado do TSH juntamente com citocinas inflamatórias adicionais atuam como potenciais ativadores da proliferação celular desordenado em todo o parênquima, correspondendo à ideia de “cancerização de campo” (MOLNÁR, 2019).

Por esse motivo, na ausência de mutações da via MAPK, fatores genéticos ou biológicos alternativos devem ser considerados na carcinogênese multifocal induzida pela TH. Hipoteticamente, os estímulos proliferativos básicos manifestados na TH atuam como carcinogênico nas células epiteliais foliculares da tireoide. Um dos principais candidatos, o oncogene RET, ativa o p21ras, que também fosforila o BRAF. A expressão dos genes de fusão RET/PTC1 e RET/PTC3 pode ser detectada por RT-PCR como resultado de desarranjos cromossômicos comuns associados ao CPT. Anteriormente foi levantada a possibilidade da ativação do gene RET em formas precoces de TH, e descobriram que a frequência das irregularidades cromossômicas mencionadas era tão alta quanto em CPTs. De acordo com esta hipótese, a expressão exagerada do gene RET em células epiteliais foliculares afeta potencialmente a imunogenicidade dos tireócitos. Assim, um processo autoimune com características de TH poderia ser induzido como um dos primeiros sinais de transformação epitelial (MOLNÁR, 2019).

Além disso, estudos mais recentes apontaram que os pacientes com TH exibiram uma expressão significativamente maior do fator de transcrição Th1 T-bet do que os controles saudáveis. As células Th1 são induzidas em resposta ao interferon- γ e IL-12, que são secretados principalmente por células dendríticas e natural killer e que promovem a proliferação e diferenciação de células T citotóxicas. Isso poderia explicar o maior número de células CD8+ no CPT com TH (SULAIEVA, 2020).

A TH foi associada a um efeito protetor contra a manifestação extratireoidiana e o envolvimento nodal, e a presença de linfonodos aumentados é determinante no

manejo clínico. Como a TH é frequentemente complicada por linfadenomegalia devido à ativação imune persistente e hiperplasia linfática, os linfonodos regionais são objeto de acompanhamento clínico cuidadoso. Assim, o controle regular do status da glândula tireoide e dos linfonodos em pacientes com TH pode contribuir significativamente para a detecção precoce e tratamento cirúrgico do carcinoma de tireoide (MOLNÁR, 2019).

Assim, a TH concomitante impacta o microambiente tumoral por aumentar o número de células CD8+ dentro e ao redor do tumor, refletindo na facilitação da imunidade antitumoral. No entanto, no futuro, o papel de outras células na progressão do CPT deve ser avaliado em alguns casos envolvendo metástase linfonodal (SULLAIEVA, 2020).

Os presentes dados, após os relatórios anteriores, confirmam que a TH pode ser considerada um fator de risco para CPT destacada por características biológicas específicas diferentes das mutações ativadoras. Graças ao tratamento clínico eficaz a longo prazo da doença subjacente, o CPT pode ser reconhecido mais cedo, o que também contribui para a prevenção da doença avançada e da disseminação metastática (MOLNÁR, 2019).

4.3. Metástase linfonodal

4.3.1. Fatores de risco

As metástases linfonodais foram relatadas como um importante fator de risco para recorrência em pacientes com CPT, e embora seja considerado um tumor benigno que pode ter uma boa resposta ao tratamento, alguns pacientes ainda desenvolvem recidivas que podem ser fatais. A identificação de fatores de risco é útil para os cirurgiões avaliarem o estado dos linfonodos em pacientes e determinar se a dissecação preventiva de linfonodos centrais é necessária. Sendo assim, há uma necessidade de identificação de fatores de risco que possam prever o potencial de metástase dessas lesões e novas estratégias de prevenção, e é necessário melhorar continuamente o sistema de estratificação de risco das características clínico-patológicas do CPT associadas à metástase linfonodal (MAO, 2020).

As metástases linfonodais centrais ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com CPT, e metástases laterais são encontradas em 40% dos pacientes. Além dis-

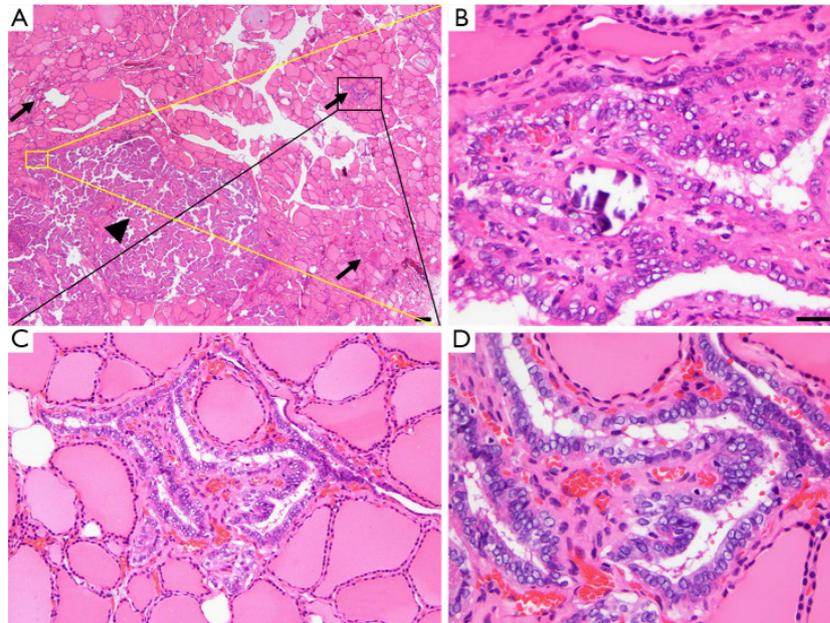
so, até aproximadamente 14,9% dos pacientes com câncer diferenciado de tireoide desenvolvem persistência da doença ou recorrência após tratamentos iniciais, levando a um aumento na taxa de reoperação (QUIAN, 2021). Na presença de fatores de risco que sugiram um possível aumento da invasividade biológica, o tratamento pós-operatório adequado e o acompanhamento rigoroso são essenciais. O prognóstico do tumor está relacionado com a extensão da expansão extratireoidiana (MAO, 2020).

A presença de mais de cinco linfonodos metastáticos é classificada como metástase linfonodal de grande volume, que está correlacionada com um risco de 20% de recorrência e está associada à metástase pulmonar. Além disso, é geralmente aceito que as células tumorais se espalham de maneira gradual: das regiões centrais para as laterais do pescoço. “Skip metástases”, que omitem o compartimento central e se espalham inicialmente nos níveis laterais do pescoço, ocorrem apenas em um pequeno número de pacientes (TAN, 2022).

A disseminação intraglandular do CPT é considerada um resultado metastático da disseminação de células cancerígenas através dos vasos linfáticos dentro da glândula. A invasão vascular tem sido relatada como um marcador de uma tendência aumentada para invasão hematogênica e consequente aumento na porcentagem relativa de metástases linfonodais em pacientes com CPT, o que significa pior prognóstico (MAO, 2020). No estudo desenvolvido por Quian et al. em 2021, a disseminação intraglandular foi definida como lesões microscópicas de câncer que são distribuídas radialmente e apresentam uma aparência histológica semelhante ao nódulo canceroso principal. À medida que a distância de distribuição aumenta, o número e o volume das lesões de câncer satélites diminuem gradualmente (QUIAN, 2021).

Como mostrado na figura 11, múltiplas lesões com uma aparência histológica semelhante podem ser vistas radialmente distribuídas ao redor do foco principal do carcinoma. Essas lesões disseminadas geralmente têm menos de 4 milímetros de tamanho e não são acompanhadas por estroma fibroso esclerótico ou cápsula fibrosa. Nenhuma continuidade histológica pode ser observada entre as lesões disseminadas e o nódulo cancerígeno principal (QUIAN, 2021).

Figura 11 - Corte patológico pós-operatório de disseminação intraglandular típica de CPT corado com hematoxilina e eosina



Fonte: Adaptada de Quian, 2021

(A) A seta preta no canto inferior esquerdo indica um grande nódulo de câncer, enquanto as demais setas indicam algumas pequenas lesões disseminadas. As lesões disseminadas são distribuídas radialmente ao redor do nódulo canceroso principal. (B) Imagem aumentada da lesão principal do carcinoma. (C e D) Imagens das lesões disseminadas aumentadas.

Este estudo também revelou que a taxa de metástase linfonodal de pacientes com disseminação intraglandular foi significativamente maior do que a de pacientes sem disseminação intraglandular (67,2%), o que é consistente com estudos anteriores que já sugeriram que a este fenômeno é um fator de risco para metástases linfonodal no CPT. De acordo com Shattuck *et al.*, isso pode ser atribuído ao sistema de drenagem linfática da tireoide. As células cancerígenas podem ser mais propensas a metástase para partes residuais da glândula e linfonodos ao redor da tireoide através da rede linfática intralobular. Estudos sugeriram que lesões disseminadas deixadas no tecido tireoidiano remanescente podem ser a principal causa de recorrência após a operação. Desta forma, o que os pacientes com CPT com disseminação intraglandular podem exigir uma dissecação linfonodal mais completa e um acompanhamento mais próximo (QUIAN, 2021).

Além disso, foi relatado que o valor prognóstico da multifocalidade é particu-

larmente significativo em pacientes com CPT com tamanho de tumor > 1 centímetro, e é um indicador da agressividade dos tumores, mostrando maior tendência para metástase linfonodal regional. Portanto, a multifocalidade pode estar associada ao estado de progressão da doença, incluindo estratificação de risco, diretrizes de manejo e monitoramento pós-tratamento (MAO, 2020).

Estudos já sugeriram que a aparência cística, microcalcificação ou massa hiperecótica em linfonodos podem ser características importantes de metástase em casos de CPT. O estudo de Tan et al. mostrou que o risco de metástase linfonodal cervical de grande volume foi aumentado em 13 vezes quando linfonodos anormais foram detectados por ultrassom pré-operatório, o que é de grande importância para a seleção de métodos cirúrgicos. Ademais, diversos estudos mostraram também que margens mal definidas e microcalcificações refletem proliferação e invasão mais significativa de células malignas, e que o tamanho do macroeixo do tumor é um fator de risco independente para metástase linfonodal cervical de grande volume (TAN, 2022).

4.3.2. Características ultrassonográficas

O ultrassom de alta frequência é comumente realizado para tomada de decisão no manejo cirúrgico do CPT maligno. Componente sólido, hiperecogenicidade, microcalcificação, formas irregulares, margens mal definidas e formas mais altas do que largas são características malignas do exame de imagem que são úteis para julgar a malignidade do CPT. Todavia, é um desafio pesquisar linfonodos cervicais metastáticos devido à interferência do gás na traqueia e no esôfago, causando uma precisão diagnóstica de apenas 30%. A biópsia aspirativa com agulha fina guiada por ultrassom é amplamente utilizada para aumentar a precisão diagnóstica por detecção citológica e genômica (ZHANG, 2022).

De acordo com as diretrizes clínicas, os linfonodos cervicais metastáticos geralmente apresentam formato arredondado, ausência de hilo gorduroso, hiperecogenicidade, microcalcificações e alterações císticas. Recentemente, alguns estudos mostraram que as características do ultrassom com contraste (CEUS) são úteis para o diagnóstico pré-operatório de linfonodos cervicais em pacientes com PTC. Chen et al. descobriram que metástases linfonodais cervicais de PTC mostraram perfusão

centrípeta, realce periférico ou misto e uma faixa aumentada no CEUS em comparação com o tamanho inicial do US. Além disso, o CEUS tem alta sensibilidade para vascularização em comparação com a imagem Doppler colorida, e tem sido aplicado para identificar linfonodos malignos e benignos (YE, 2022).

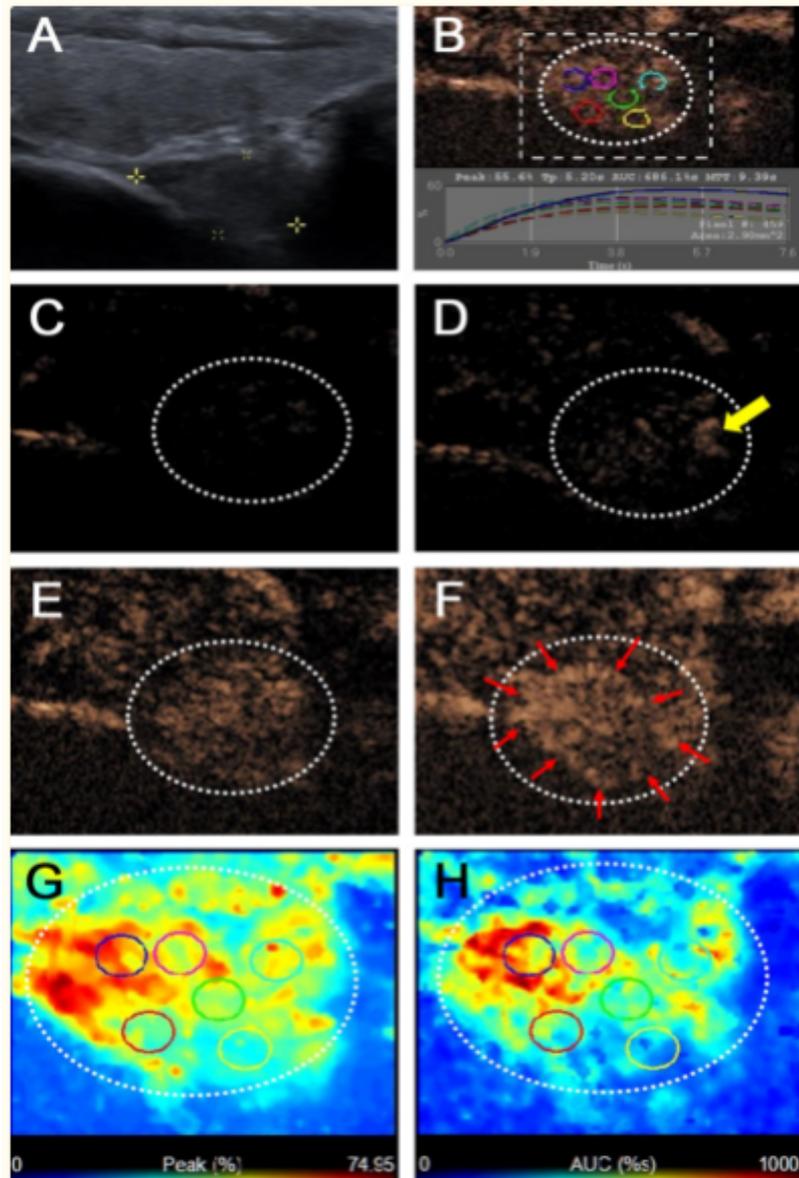
No estudo de Zhang et al., as seguintes características foram analisadas: diâmetro no ultrassom em escala de cinza (> 10 milímetros/ ≤ 10 milímetros de tamanho), localização do tumor (esquerdo, direito e istmo), multifocalidade (dois ou mais CPTs), sólidos, hipoecogenicidade, microcalcificação (calcificações $< 1,0$ milímetros de diâmetro), margem (bem definida/mal definida), forma (regular/irregular), forma mais alta do que larga (presente/ausente), e vascularização interna (presente/ausente). Os resultados podem ser visualizados na tabela 3 (ZHANG, 2022).

Tabela 3 - Características ultrassonográficas analisadas e suas incidências

Aspecto	Número de amostras de CPT que apresentaram	% de amostras de CPT que apresentaram
Componente sólido	105	93,8%
Hipoecogenicidade	95	84,8%
Microcalcificações	76	67,9%
Margens irregulares/lobuladas	69	61,6%
Orientação não paralela	35	31,3%
Formato mais alto do que largo	50	44,6%

Já no estudo de Ye et al., linfonodos malignos de CPTs mostraram mais frequentemente um hiper-realce, realce heterogêneo, perfusão centrípeta e realce do anel. De acordo com os resultados, o realce heterogêneo e o realce da perfusão centrípeta foram as características independentes relacionadas à malignidade, o que pode ser usado para diferenciação em relação aos linfonodos benignos. Na figura 12 é possível verificar resultados ultrassonográficos de uma participante do estudo com presença de linfonodos metastáticos (YE, 2022).

Figura 12 - Linfonodo metastático em paciente do sexo feminino de 38 anos com CPT.



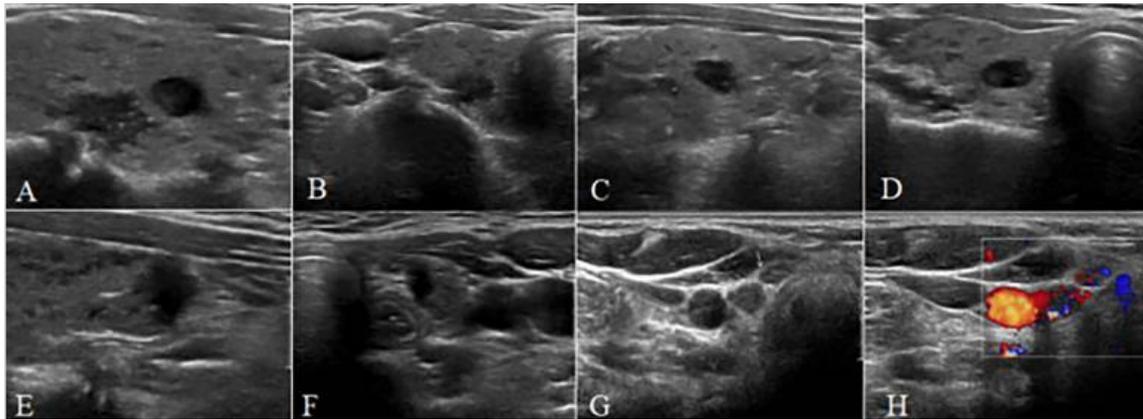
Fonte: Ye, 2022

(A) Os focos metastáticos em um linfonodo paratraqueal direito (cruz branca) identificados na ultrassonografia convencional, ausência de hilo gorduroso e aparência hiperecólica. (B) Curva de tempo-intensidade. (C–F) Imagens do CEUS em tempos diferentes, (C) antes da injeção do contraste, o linfonodo não apresentava sinal de microbolhas; (D) aos 9 s, mostrou o sinal de microbolhas na periferia do linfonodo (seta amarela); (E) aos 11 s, todo o linfonodo apresentou realce heterogêneo, igual ao tecido tireoidiano circundante; (F) aos 13 s, todo o linfonodo mostrou hiper-realce heterogêneo com um realce do anel (setas vermelhas), que é maior do que o tecido tireoidiano circundante. (G, H) Mapas de cores paramétricos de linfonodos (cores amarela e vermelha) e tecido circundante (cor azul) (G) os valores de pico de intensidade para a periferia do linfonodo foram maiores do que os do centro; (H) Os valores de área sob a curva para a periferia foram maiores do que os do centro, e também eram heterogêneos em todo o linfonodo (YE, 2022).

No estudo retrospectivo desenvolvido por Li Hai Tan et al., o tamanho do macroeixo

do tumor, margem mal definida, microcalcificação, tumor localizado no istmo e linfonodos cervicais anormais, foram indicados como fatores de risco independentes para metástase linfonodal cervical central de grande volume em carcinoma papilífero de tireoide, como representado na figura 13, e esses achados estão em conformidade com outros estudos contemporâneos apresentados (LI HAI TAN, 2022).

Figura 13 - Ultrassonografia de paciente do sexo feminino, 38 anos, com múltiplos carcinomas papilíferos de tireoide e metástases linfonodais de grandes volumes.



Fonte: Tan, 2022

(A–F) Ultrassonografia longitudinal e transversal em escala de cinza do tumor. (A, B) Nódulo bilateral de formato irregular, margem espiculada, próximo à cápsula, afastado da traqueia e microcalcificação. (C, D) Nódulo bilateral de formato irregular, margem espiculada, afastado da cápsula e afastado da traquéia. (E, F) Nódulo bilateral de formato irregular, margem mal definida, interrupção da cápsula e próximo à traquéia. (G) A ultrassonografia em escala de cinza dos linfonodos centrais mostrando linfonodos redondos sem estrutura normal (setas). (H) A ultrassonografia colorida dos linfonodos centrais mostrando suprimento sanguíneo abundante com distribuição irregular (LI HAI TAN, 2022).

De acordo com estes estudos recentes, o CPT de aparência maligna é mais prevalente com extensão extratireoidiana, linfonodo cervical metastático e estágio avançado, quando comparado com o CPT de aparência benigna, especialmente quando o diâmetro do tumor é maior que 10 mm, pois quanto mais extenso o carcinoma, mais proliferativo e agressivo. Além disso, a microcalcificação é a deposição de sais de cálcio resultantes da hiperplasia vascular e fibrosa, indicando o rápido crescimento do câncer maligno. Assim, uma vez que a microcalcificação pode ser detectada nos tecidos do CPT, o linfonodo cervical deve ser avaliado com mais cautela (ZHANG, 2022).

Em relação às características clínicas de pacientes com CPT com metástase

linfonodal, a multifocalidade e ausência de tireoidite de Hashimoto são características clínicas independentes. Para ultrassonografias pré-operatórias, o realce heterogêneo e a perfusão centrípeta são recursos para identificar linfonodos malignos e benignos, evitando cirurgias desnecessárias (YE, 2022).

4.3.3. A tireoidite de Hashimoto no contexto da metástase linfonodal de carcinoma papilífero

A tireoidite de Hashimoto, também conhecida como tireoidite linfocítica crônica, é a doença autoimune mais prevalente na atualidade e causa inflamação crônica e danos nos tecidos da tireoide por meio da superexpressão de TgAb e TPOAb, levando à condição de hipotireoidismo em cerca de 20 a 30% dos pacientes. Embora uma alta taxa concomitante de TH e CPT tenha sido observada nas últimas décadas, a relação entre essas duas doenças permanece altamente controversa (ZENG, 2022)

A metástase linfonodal é geralmente considerada como um indicador da progressão e agressividade de tumores malignos (ZHOU, 2022). Alguns estudos sugeriram que pacientes com CPT que coexistiam com TH apresentavam menor estadiamento e melhor prognóstico, em comparação com pacientes sem TH. Os mecanismos potenciais são parcialmente devidos à modulação do microambiente tumoral, à indução de respostas imunes anormais e infiltrados linfocíticos no tecido tumoral. No entanto, alguns outros estudos relataram que a coexistência de TH não teve efeito protetor sobre os resultados dos pacientes (ZENG, 2022), e inclusive foi descoberto em um estudo anterior que pacientes com CPT e TH tinham significativamente mais linfonodos e linfonodos metastáticos (ZHOU, 2021).

Anteriormente foi descoberto que as metástases de linfonodos cervicais conferem um risco aumentado de morte em pacientes com CPT com mais de 45 anos de idade. Uma análise retrospectiva de 399 pacientes demonstrou que o esvaziamento profilático do compartimento central melhorou a sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco intermediário e alto (CHEN, 202).

Além disso, alguns estudiosos já sugeriram que a alta concentração de anti-

corpos tireoidianos, especialmente o nível sérico de TgAb, poderia ser um fator de risco na promoção da metástase de linfonodos centrais de pacientes com CPT (ZENG, 2022). O CPT é geralmente considerado um tumor indolente e, na maioria das vezes, tem bom prognóstico. No entanto, é propenso a metástases linfonodais, especialmente metástases linfonodais do compartimento central (LIU, 2021).

Anteriormente foi descoberto que as metástases de linfonodos cervicais conferem um risco aumentado de morte em pacientes com CPT com mais de 45 anos de idade. Uma análise retrospectiva de 399 pacientes demonstrou que o esvaziamento profilático do compartimento central melhorou a sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide de risco intermediário e alto (CHEN, 202).

De acordo com as diretrizes da “American Thyroid Association”, pacientes com CPT com linfonodos centrais clinicamente envolvidos são fortemente recomendados para dissecação terapêutica do compartimento central, enquanto pacientes com CPT com linfonodos centrais clinicamente não envolvidos podem ser considerados para dissecação profilática do compartimento central apesar de poder resultar em tratamento excessivo e levar a lesão do nervo da voz, hipoparatiroidismo permanente e comprometimento da função das vias aéreas (CHEN, 2021).

Até o momento, não houve uma posição definida e clara formulada sobre a predisposição ao desenvolvimento ou inibição de metástase linfonodal em pacientes com CPT e TH concomitantes (ZHOU, 2021). A avaliação pré-operatória precisa da metástase linfonodal é particularmente crucial para determinar o escopo apropriado da dissecação do linfonodo. No entanto, existem poucos estudos sobre os efeitos da coexistência de TH com CPT nas características da metástase linfonodal na região central (LIU, 2021).

Um estudo de Zeng et al. em 2022 sugeriu que pacientes com CPT com características como sexo masculino, idade <55 anos, tamanho do tumor >1 centímetro e condição de TH apresentavam maior risco de metástase linfonodal (ZENG, 2022). Além disso, foi constatado nos resultados de Wang et al. que a TH não afeta significativamente a taxa de metástase linfonodal. No entanto, a resposta autoimune da TH parece reduzir até certo ponto a metástase linfonodal central nos CPTs (WANG,

2022).

Zhou et al. demonstraram que no CPT, a TH tem um efeito protetor nos linfonodos centrais e um efeito de risco nos linfonodos laterais, embora a diferença não tenha sido tão significativa. Esse fraco efeito protetor é mais evidente no CPT com características clinicopatológicas menos agressivas. O efeito de risco da TH pode estar associado ao TgAb (ZHOU, 2021).

Em 2021, Liu et al. constataram que o CPT combinado com TH é mais comum em mulheres, e o nível de TSH no grupo TH é maior do que em pacientes com CPT sozinho. Independentemente de que TH não seja um fator de risco relacionado de metástase linfonodal em CPT, os resultados sugeriram que diferentes sistemas preditivos devem ser usados para pacientes TH e não-TH, respectivamente, para ter uma avaliação mais precisa na clínica (LIU, 2021).

Sendo assim, a influência da TH na metástase linfonodal de CPT ainda é discutível, dado que os estudos atuais ainda são controversos, e mais estudos sobre essa relação são fundamentais para que tenhamos evidências e asserção na temática, além de um maior aprofundamento na avaliação clínica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que diversos fatores ambientais podem engatilhar doenças autoimunes em pacientes geneticamente predispostos, mas a etiologia da tireoidite de Hashimoto é estudada até os dias de hoje e ainda não é completamente compreendida, e por ser a doença autoimune da tireoide mais comum, sua coexistência com outras doenças vêm sendo mais estudada atualmente. O carcinoma papilífero da tireoide corresponde a 3,4% de todos os cânceres diagnosticados anualmente e possui incidência crescente, correspondendo ao tipo de carcinoma de tireoide mais comum. Sua relação com a tireoidite de Hashimoto está sendo explorada, principalmente os impactos no microambiente tumoral, pois acredita-se que esta doença autoimune esteja associada ao desenvolvimento de malignidade da tireoide, conforme diversos estudos experimentais comprovaram.

Ao avaliar a coexistência da tireoidite de Hashimoto com o carcinoma papilífero da tireoide, destacou-se a importância do processo inflamatório e resposta autoimune no microambiente tireoidiano. Sendo assim, pode-se dizer que a TH é um fator de risco para CPT, com ênfase no impacto da infiltração de células do sistema imune, tal como a expressão de CD4 e CD8, somados com os fatores genéticos e ambientais. Graças ao tratamento clínico eficaz a longo prazo da TH, o CPT pode ser diagnosticado mais cedo, o que também contribui para a prevenção da doença avançada e da disseminação metastática, melhorando o prognóstico dos pacientes.

No que se refere ao desenvolvimento de metástase linfonodal, a malignidade do CPT foi relacionado à extensão extratireoidiana, estágio mais avançado da doença, e linfonodos cervicais afetados, assim como o tamanho do tumor e microcalcificações. Sobre a influência da TH na malignidade, os estudos atuais são controversos entre si, alguns indicam a TH como fator de risco, mas a maioria dos experimentos recentes apontam um efeito protetor da tireoidite de Hashimoto. Desta forma, essa temática deve ser mais estudada para que a relação da TH com a metástase linfonodal no CPT seja mais assertiva e definida, além de um maior aprofundamento na avaliação clínica.

Além disso, devido à importância do diagnóstico ultrassonográfico, ressalta-se a relevância da tecnologia na ultrassonografia pré-operatória, com realce heterogêneo e perfusão centrípeta, que são recursos de identificação para linfonodos malignos e benignos, podendo evitar cirurgias desnecessárias e submissão do paciente à vulnerabilidade.

Em conclusão, apesar da tireoidite de Hashimoto ser um assunto estudado há bastante tempo, sua correlação com o carcinoma papilífero da tireoide e as metástases linfonodais ainda carecem de estudos mais aprofundados, sobretudo o cenário metastático, por ainda haver evidências contraditórias na literatura. Um bom delineamento das correlações e influências no contexto tumoral no futuro, pode ser decisivo no manejo clínico e melhorias diagnósticas e conseqüentemente no tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BERGDORF, Kensey; FERGUSON, Donna C; MEHRAD, Mitra; *et al.* Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. **Endocrine-Related Cancer**, v. 26, n. 6, p. 601–614, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8279427/>>. Acesso em: 19 abr. 2023.

CHEN, Sijie; NIU, Chengcheng; PENG, Qinghai; *et al.* Sonographic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma With Coexistent Hashimoto's Thyroiditis in the Pre-operative Prediction of Central Lymph Node Metastasis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8008373/>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

CHMIELIK, Ewa; RUSINEK, Dagmara; OCZKO-WOJCIECHOWSKA, Malgorzata; *et al.* Heterogeneity of Thyroid Cancer. **Pathobiology**, v. 85, n. 1-2, p. 117–129, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408820/>>. Acesso em: 6 maio 2023.

DONALDSON LB, Yan F, Morgan PF, Kaczmar JM, Fernandes JK, Nguyen SA, Jester RL, Day TA. Variante de Hobnail do carcinoma papilífero de tireoide: uma revisão sistemática e meta-análise. *Endócrino*. 2021 abr;72(1):27-39. doi: 10.1007/s12020-020-02505-z. Epub 2020 6 de outubro. PMID: 33025563; PMCID: PMC8111367.

FILETTI, S.; DURANTE, C.; HARTL, D.; *et al.* Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 12, p. 1856–1883, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549998/>>. Acesso em: 18 abr. 2023.

HANEGE, Fatih Mehmet; TUYSUZ, Ozan; CELIK, Serdal; *et al.* Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22-year study. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 41, n. 2, p. 142–145, 2021. Disponível em: <<https://www-ncbi-nlm-nih>

gov.translate.google.com/articles/PMC8142732/?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt>. Acesso em: 6 maio 2023.

HIROMATSU, Yuji; SATOH, Hiroshi ; AMINO, Nobuyuki. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. **Hormones**, v. 12, n. 1, p. 12–18, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624127/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

KLUBO-GWIEZDZINSKA, Joanna ; WARTOFSKY, Leonard. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. **Polish Archives of Internal Medicine**, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243857/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

LI HAI TAN; JI, Jiaqi; GAOWA SHAREN; *et al.* Related factor analysis for predicting large-volume central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9423095/>>. Acesso em: 26 abr. 2023.

LIMAEM F, Rehman A, Anastasopoulou C, et al. Carcinoma Papilífero de Tireóide. [Atualizado em 1º de janeiro de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/>

LIU, Yang; HONGJUN LV; ZHANG, Shaoqiang; *et al.* The Impact of Coexistent Hashimoto's Thyroiditis on Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8635140/>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

MAO, Jingxin; ZHANG, Qinghai; ZHANG, Haiyan; *et al.* Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242632/>>. Acesso em: 20 abr. 2023.

MARIOTTI S;BECK-PECCOZ P. **Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905193/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

MOLNÁR, Csaba; MOLNÁR, Sarolta; BEDEKOVICS, Judit; *et al.* Thyroid Carcinoma Coexisting with Hashimoto's Thyroiditis: Clinicopathological and Molecular Characteristics Clue up Pathogenesis. **Pathology & Oncology Research**, v. 25, n. 3, p. 1191–1197, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6614143/>>. Acesso em: 19 abr. 2023.

ORTIGA-CARVALHO, Tania M.; CHIAMOLERA, Maria I.; PAZOS-MOURA, Carmen C.; *et al.* Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. **Comprehensive Physiology**, p. 1387–1428, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347897/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

PRETE, Alessandro; BORGES DE SOUZA, Patricia; CENSI, Simona; *et al.* Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082927/>>. Acesso em: 17 abr. 2023.

PYZIK, Aleksandra; GRYWALSKA, Ewelina; MATYJASZEK-MATUSZEK, Beata; *et al.* Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? **Journal of Immunology Research**, v. 2015, p. 1–8, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000316/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

QIAN, Bei; GUO, Shuang; ZHOU, Jun; *et al.* Intraglandular dissemination is a risk factor for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a propensity score matching analysis. **Gland Surgery**, v. 10, n. 12, p. 3169–3180, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8749098/>>. Acesso em: 20 abr. 2023.

RAGUSA, Francesca; FALLAHI, Poupak; ELIA, Giusy; *et al.* Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 33, n. 6, p. 101367, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812326/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

SOH, Shui-Boon ; AW, Tar-Choon. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 39, n. 1, p. 3–14, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215224/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

SULAIEVA, Oksana; CHERNENKO, Olena; SELESNOV, Oleksiy; *et al.* Mechanisms of the Impact of Hashimoto Thyroiditis on Papillary Thyroid Carcinoma Progression: Relationship with the Tumor Immune Microenvironment. **Endocrinology and Metabolism**, v. 35, n. 2, p. 443–455, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386119/>>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SWEENEY. Thyroiditis: an integrated approach. **American family physician**, v. 90, n. 6, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251231/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

WANG, Lin; LI, Weiwei; YE, Hong; *et al.* Impact of Hashimotoas thyroiditis on clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma associated with infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 11, n. 5, p. 2768–2775, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958247/>>. Acesso em: 19 abr. 2023.

WANG, Lirong; CHEN, Jiawen; YUAN, Xin; *et al.* Lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in the context of Hashimoto's thyroiditis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 22, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8734374/>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

WANG, Shanze; ZHAO, Jiping; ZENG, Weimei; *et al.* Acupuncture for Hashimoto thyroiditis: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478571/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

WU, Guihua. Ultrasonography in diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. **Frontiers in Bioscience**, v. 21, n. 5, p. 1006–1012, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100487/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

XU, Jiangyue; DING, Ke; MU, Lan; *et al.* Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8907134/>>. Acesso em: 6 maio 2023.

YE, Fei; GONG, Yi; TANG, Kui; *et al.* Contrast-enhanced ultrasound characteristics of preoperative central cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9483145/>>. Acesso em: 27 abr. 2023.

YILDIRIM SIMSIR, Ilgin; CETINKALP, Sevki ; KABALAK, Taylan. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. **Medical Principles and Practice**, v. 29, n. 1, p. 1–5, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542786/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

YUAN, Jiaojiao; QI, Shuo; ZHANG, Xufan; *et al.* Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36743914/>>. Acesso em: 18 mar. 2023.

ZENG, Bin; YU YU MIN; FENG, Yang; *et al.* Hashimoto's Thyroiditis Is Associated With Central Lymph Node Metastasis in Classical Papillary Thyroid Cancer: Analysis from a High-Volume Single-Center Experience. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9185947/>>. Acesso em: 30 abr. 2023.

ZHANG, Zheng; ZHANG, Xin; YIN, Yifei; *et al.* Integrating BRAFV600E mutation, ultrasonic and clinicopathologic characteristics for predicting the risk of cervical central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. **BMC Cancer**, v. 22, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9044661/>>. Acesso em: 20 abr. 2023.

ZHOU, Heng; LIU, Bin; LIU, Yang; *et al.* Ultrasonic Intelligent Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma Based on Machine Learning. **Journal of Healthcare Engineering**, v. 2022, p. 1–8, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8763541/>>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ZHOU, Liguang; CHEN, Gang; SHENG, Lei; *et al.* Influence Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: Hashimoto's Thyroiditis Has a Weak Effect on Central or Lateral Lymph Node Metastasis. **Cancer management and research**, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8131014/>>. Acesso em: 30 abr. 2023.