

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA

PAULA ANDRÉA VICTAL DE CARVALHO JUNQUEIRA DE FREITAS

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA AUTOIMUNE DA TIREÓIDE  
EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA

UBERLÂNDIA

2014

**PAULA ANDRÉA VICTAL DE CARVALHO JUNQUEIRA DE FREITAS**

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA AUTOIMUNE DA TIREÓIDE  
EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge

**UBERLÂNDIA**

**2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

F866e      Freitas, Paula Andréa Victal de Carvalho Junqueira de, 1972  
2014      Estudo da prevalência de doença autoimune da tireoide em  
portadoras de câncer de mama / Paula Andréa Victal de Carvalho  
Junqueira de Freitas. - 2014.  
              73 p. : il.

Orientador: Paulo Tannus.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.

1. Ciências Médicas - Teses. 2. Tireoidite auto-imune - Teses. 3.  
Mamas - Câncer - Teses. 4. Hipotireoidismo - Teses. I. Tannus, Paulo. II.  
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde. III. Título.

**PAULA ANDRÉA VICTAL DE CARVALHO JUNQUEIRA DE FREITAS**

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA AUTOIMUNE DA TIREÓIDE  
EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

Uberlândia, 25 de abril de 2014

Banca Examinadora:

---

Dra Angélica Lemos Debs Diniz (UFU)

---

Dra Maria de Fátima Borges (UFTM)

---

Dr Luiz Cláudio Carvalho Duarte (UFU)

Aos meus filhos Felipe e Gustavo,  
grande razão da minha existência,  
que meu esforço sirva como inspiração  
na busca e realização de seus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu grande mestre Dr Paulo Tannus Jorge, grande motivo de tornar-me uma endocrinologista, minha admiração eterna pelo grande profissional, competente, sereno, sábio e ético. Obrigada pelos ensinamentos todos estes anos juntos, pelo incentivo e paciência em aguardar meus filhos crescerem um pouco para que eu pudesse realizar este meu sonho. Que Deus abençoe sua sabedoria.

À minha orientadora Dra Paula Philbert Lajolo Canto, meu reconhecimento pela grande profissional e educadora, guiando-me em minhas dúvidas e ensinando-me os melhores caminhos a serem trilhados. Admiro muito sua determinação e profissionalismo.

Aos professores Dra Angélica Lemos Debs Diniz, Dr Luiz Claudio Carvalho Duarte e Dra Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge, meu agradecimento pela disponibilidade em ajudar-me, pelas palavras sábias e sugestões para que eu pudesse aprimorar meu trabalho e meus conhecimentos.

À equipe do Hospital do Câncer que, cada um do seu jeito, esteve ao meu lado nesta jornada, de forma especial à equipe de Cuidados Paliativos que tanto torceu para que tudo se concretizasse. Ao Chefe do Setor de Oncologia Dr Euripedes Rodrigues Barra pela compreensão no momento em que precisei estar ausente e Ana Carolina Alvim pelo carinho e disponibilidade tornando possível o atendimento de todas estas pacientes.

À colega de curso Gisele Vissoci e à médica residente Cicília Lima, que me auxiliaram na coleta dos dados, meu muito obrigada. Vocês foram fundamentais para que tudo fosse possível.

Às minhas queridas pacientes, em especial àquelas do setor de Oncologia da Universidade Federal de Uberlândia, que em um momento tão difícil de suas vidas dividiram comigo sua dor, seus medos, seus sonhos, seus planos, concordando em participar deste estudo. Dedico este estudo a vocês.

À minha grande amiga Ivana, meu agradecimento eterno pela ajuda silenciosa ao meu bem mais precioso, meu filho, todo este período em que precisei estar ausente.

Aos meus pais Elcy e Célio, pela educação e incentivo, dando-me modelo de persistência e determinação, confiando em minha capacidade, e ensinando-me que sou mesmo

capaz de tudo aquilo que sonho alcançar desde que eu realmente queira... Muito obrigada por tudo, tenho muito orgulho de vocês e tudo o que até hoje conquistei foi graças à vocês.

À minha tia e madrinha Ana Maria de Freitas Melo, anjo de luz que esteve ao meu lado sonhando meus sonhos antes mesmo de eu me tornar uma médica, dando-me de seu carinho, disponibilidade e seus conhecimentos, fundamentais em meu curso de medicina, minha residência em endocrinologia, meu trabalho no Hospital de Clínicas da UFU e hoje na conclusão do meu mestrado.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, que como eu tem sede de vencer e buscar conhecimentos, obrigada pelo incentivo e presença silenciosos durante esta jornada.

Ao grande amor da minha vida, José Junqueira de Freitas, meu eterno mestre, que me ensinou mais que medicina, e sim fez de mim uma pessoa melhor, dando-me de seu amor e generosidade. A você que me concedeu a alegria de ser mãe, agradeço pelo seu amor, sua presença, seu incentivo, sua paciência, seu olhar. Obrigada por dividir comigo este meu sonho, espero dividir com você todos os outros pelo resto de nossas vidas.

Aos meus filhos Felipe e Gustavo, que minha jornada desperte em vocês o desejo de realizar seus sonhos, mesmo que o caminho seja difícil, que vocês cresçam em graça e sabedoria e que sejam muito felizes. Obrigada pela compreensão na minha ausência, pelas palavrinhas de incentivo sonhando na conclusão deste projeto, parte desta conquista também é de vocês. Vou amar vocês eternamente e ainda depois...

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

## RESUMO

O câncer de mama é uma neoplasia hormônio-dependente. Além do fato de existir uma maior prevalência de câncer de mama e doença tireoidiana na quinta e sexta décadas de vida, vários estudos sugerem uma associação entre estas duas desordens. O objetivo do presente estudo foi analisar a prevalência de desordens tireoidianas em pacientes com biópsia positiva para câncer de mama antes de qualquer tratamento antitumoral específico. Foram avaliadas, as frequências e o padrão das desordens tireoidianas em 112 pacientes portadoras de câncer de mama (G1) e 125 pacientes controles (G2), por meio da dosagem sérica de TSH, anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg). Foram realizados ainda estudos da presença de receptores de estrógeno (ER) e progesterona (RP) e expressão do receptor HER2 através de imunohistoquímica nas biópsias de mama. A frequência de desordens tireoidianas como alteração dos níveis de TSH e/ou presença de anticorpos tireoidianos positivos não foi diferente nos dois grupos (30,4% no G1 e 28,0% no G2) ( $p=0,69$ ). No entanto, a história familiar de doenças tireoidianas foi mais frequente nas pacientes portadoras de câncer de mama (50,5% no G1 e 28,2% no G2) ( $p=0,001$ ). Quanto ao estadio clínico do câncer de mama, não houve diferença entre as portadoras de tireoidite autoimune e aquelas sem alteração tireoidiana ( $p=0,316$ ). Também não houve diferença quanto à presença de receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e expressão de HER2 entre aquelas que apresentavam anticorpos anti-tireoidianos positivos e negativos ( $p= 0,052$  e  $p=0,549$ ). Não foi possível demonstrar a maior frequência de Doença Autoimune de Tireóide em pacientes portadoras de câncer de mama comparadas aos controles embora a história familiar de doença tireoidiana tenha sido maior naquelas com câncer. A prevalência de desordens tireoidianas foi elevada nos dois grupos.

**Palavras chave:** Tireoidite autoimune. Câncer de mama. Hipotireoidismo. Receptores estrógeno e progesterona. Expressão receptor HER 2.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is a hormone-dependent neoplasia. In addition to the fact that breast cancer and thyroid disease are more prevalent in the fifth and sixth decades of life, several studies also suggest an association between these two disorders. The aim of this study was to analyze the prevalence of thyroid disorders in patients with a positive biopsy for breast cancer prior to specific antitumor treatment. The frequency and pattern of thyroid disorders were evaluated in 112 patients with breast cancer (G1) and 125 control patients (G2) by analyzing serum thyroid-stimulating hormone (TSH), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies and anti-thyroglobulin (anti-Tg) antibodies. In addition, the expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) was assessed in the breast biopsies by immunohistochemistry. The frequency of thyroid disorders, such as changes in TSH levels and/or the presence of positive thyroid antibodies, was not different between the two groups examined (30.4% in G1 and 28.0% in G2) ( $p=0.69$ ). However, a family history of thyroid disease was more frequent in patients with breast cancer (50.5% in G1 and 28.2% in G2) ( $p=0.001$ ). Regarding the clinical stage of breast cancer, there was no difference between women with autoimmune thyroiditis and those without thyroid dysfunction ( $p=0.316$ ). Similarly, there were no differences in hormone receptor (estrogen and progesterone) and HER2 expression between patients who tested positive and negative for anti-thyroid antibodies ( $p=0.052$  and  $p=0.549$ ). The data obtained in this study did not reveal a higher frequency of autoimmune thyroid disease in patients with breast cancer compared to controls, and the prevalence of thyroid disorders was similarly elevated in both groups. However, a family history of thyroid disease was higher in those with cancer.

**Keywords:** Autoimmune Thyroiditis. Breast Cancer. Hypothyroidism. Estrogen Receptors. Progesterone Receptors. HER2 Expression.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Quadro 1 - Especificação do anticorpo a ser utilizado .....	37
Quadro 2 - Interpretação do Sistema de <i>Escores</i> para o c-erB-2.....	38

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características dos grupos portadoras de Câncer de Mama e Controle .....	40
Tabela 2 - Frequência de anticorpos tireoidianos positivos nos grupos estudo e portadoras de câncer de mama conforme presença de história familiar, receptores hormonais (RH), hiperexpressão de HER2 e estadio clínico.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-Tg	Anti-tireoglobulina
Anti-TPO	Anti-tireoperoxidase
AFIP	<i>Armed Forces Institute of Pathology</i>
APC	Células apresentadoras de抗ígenos
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BIRADS	<i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i>
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
cTNM	estádio clínico
DAOE	Doença Autoimune Orgão Específica
DAT	Doença Autoimune Tireoidiana
DG	Doença de Graves
ER	Receptor de Estrógeno
FTe	T3 livre
FT4	Tiroxina livre
HER-2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICCID	<i>International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders</i>
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
M	Metástase a distância
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
N	Linfonodos
NASS	Núcleo de Atendimento ao Servidor
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
pTNM	estádio patológico
RP	Receptor de Progesterona
T	Extensão do tumor
Tg	Tireoglobulina
TH	Tireoidite de Hashimoto
TIA	Tireotoxicose Induzida pela Amiodarona
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TPO	Peroxidase Tireoidiana
TSH	Hormônio Estimulador da Tireoide
TSH-R	Receptor de TSH
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	14
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	18
<b>2.1</b>	<b>Doença Autoimune de Tireóide (DAT) .....</b>	19
<b>2.1.1</b>	<b>Histórico .....</b>	19
<b>2.1.2</b>	<b>Epidemiologia .....</b>	19
<b>2.1.3</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	20
<b>2.1.4</b>	<b>Patogênese .....</b>	22
<b>2.2</b>	<b>Câncer de mama.....</b>	27
<b>2.2.1</b>	<b>Introdução.....</b>	27
<b>2.2.2</b>	<b>Epidemiologia .....</b>	28
<b>2.2.3</b>	<b>Fatores de risco.....</b>	29
<b>2.2.4</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	29
	<i>2.2.4.1 Características da neoplasia .....</i>	29
	<i>2.2.4.2 Marcadores prognósticos e preditivos avaliados por imunohistoquímica .....</i>	30
<b>2.2.5</b>	<b>Estadiamento .....</b>	31
<b>2.2.6</b>	<b>Tratamento .....</b>	32
<b>2.2.7</b>	<b>Seguimento.....</b>	32
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	33
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	35
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	39
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	42
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	47
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	49
	<b>APÊNDICE A – Protocolo de Estudo .....</b>	59
	<b>APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	60
	<b>APÊNDICE C – Parecer Consustanciado do CEP .....</b>	61

## **1 INTRODUÇÃO**

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, afetando 1.050.000 mulheres segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALT ORGANIZATION - WHO, 2007). A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA, 2009).

Estima-se que em 2012 ocorreram 52.680 casos novos de câncer de mama no Brasil (INCA, 2013b), sendo este o tipo mais comum de câncer entre as mulheres e a segunda causa de óbito nesta população com idade entre 45 e 55 anos (CONSTANZA; CHEN 2009).

O câncer de mama é uma neoplasia hormônio-dependente. Além da concomitância de uma maior incidência de câncer de mama e desordens tireoidianas na quinta e sexta décadas de vida, alguns estudos sugerem uma associação entre as duas doenças, sendo que os estudos iniciais sobre o tema são antigos (ELLERKER, 1956; REPERT, 1952; SOMMERS, 1955).

Um dos primeiros relatos da associação entre câncer de mama e doença tireoidiana foi de Beatson em 1896, quando utilizou ooforectomia e extrato tireoidiano para tratar o câncer (BEATSON, 1896). Smyth e colaboradores demonstraram uma relação direta entre aumento de volume tireoidiano e carcinoma de mama (SMYTH et al., 1996). O achado de alta incidência de anticorpos anti-TPO em pacientes com câncer de mama comparados com controles têm sido relatados (RASMUSSON et al., 1987; SMYTH et al., 1998).

Pinchera e colaboradores avaliaram a presença de doença autoimune tireoidiana em portadoras de doenças benignas e malignas de mama antes do tratamento cirúrgico (GIUSTARINI et al., 2006). A hipótese levantada pelos autores é de que a alta prevalência de doença autoimune tireoidiana é independente de eventos relacionados ao stress cirúrgico ou anestésico. Os resultados deste estudo evidenciaram uma forte relação entre autoimunidade tireoidiana e câncer de mama, sendo este achado independente do stress dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos.

Dulger e colaboradores realizaram estudo com 50 mulheres portadoras de câncer de mama, no momento do diagnóstico, e 30 pacientes controle, evidenciando prevalência de bôcio significativamente maior no grupo estudado que no controle. Não houve diferença quanto aos níveis de Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH), T3 livre (FT3) e Tiroxina livre (FT4), porém os níveis de anticorpos anti-TPO e anti-tireoglobulina apresentavam-se significativamente maiores no grupo com câncer de mama (DULGER et al., 2004).

Giani e colaboradores avaliaram a prevalência de doença tireoidiana em 102 portadoras de carcinoma ductal infiltrante de mama após cirurgia e antes de quimioterapia e radioterapia. O grupo controle foi formado por 100 pacientes saudáveis residentes na mesma área geográfica iodo-suficiente. Foram realizados ultrassonografia de tireoíde, dosagens de TSH, FT3 e FT4,

anticorpos anti-TPO e anti-tireoglobulina, punção biópsia aspirativa de todos os nódulos de tireoide e estudo de receptores de estrógeno e progesterona (ER e PR, respectivamente). A prevalência de doença tireoidiana foi de 47 em 102 (46%) nos pacientes com câncer de mama e 14 em 100 (14%) nos controles. A prevalência de anticorpo anti-TPO foi maior no grupo portador de câncer de mama que no controle (23,5% vs 8%), enquanto a prevalência do anticorpo anti-tireoglobulina não mostrou diferença. Este estudo não mostrou relação entre positividade de receptores de estrógeno e progesterona e presença de anticorpo anti-tireoidiano (GIANI et al., 1996).

Fiore e colaboradores demonstraram o valor prognóstico dos níveis de anticorpo anti-TPO, expressão de receptores para estrógeno (ER+) e sobrevida livre de doença. Pacientes que apresentavam receptores ER+ e anticorpo anti-TPO em níveis elevados apresentavam melhor prognóstico, sendo que a ausência de relação significativa entre estes dois parâmetros sugere que estes têm papel prognóstico independente no grau de agressividade dos tumores de mama (FIORE et al., 2007).

Sarlis e colaboradores realizaram uma síntese quantitativa, uma variante de meta-análise da literatura dos últimos 50 anos, avaliando a associação entre tireoidite de Hashimoto e câncer de mama. Foram encontrados 37 estudos relevantes dos quais somente 13 estavam acessíveis para análise. Uma relação positiva foi encontrada em 6 dos 13 estudos incluindo 1431 mulheres. Entretanto, numa população cumulativa de 14.226 mulheres (dos 13 estudos) não foi demonstrada a relação entre câncer de mama e tireoidite de Hashimoto. Os autores concluem que poderia haver um viés de seleção em alguns dos estudos “positivos” levando a uma falsa associação entre as duas doenças principalmente porque ambas condições clínicas são altamente prevalentes em mulheres entre a quarta e sétima década de vida (SARLIS et al., 2002).

Conde e colaboradores estudaram perfil tireoidiano em 12 portadoras de câncer de mama pós-menopausa comparadas à 18 controles saudáveis também na pós-menopausa. Os autores observaram que quatro pacientes portadoras de câncer de mama apresentavam alterações do perfil hormonal tireoidiano, sendo duas com hipertireoidismo, um hipotireoidismo e positividade para anticorpo anti-TPO, todas com receptores hormonais estrógeno e progesterona positivos. Foi observado níveis mais elevados de t4 livre. Os autores concluem que os resultados reforçam a necessidade da avaliação do perfil tireoidiano em portadoras de câncer de mama (CONDE et al., 2012).

No Brasil, Saraiva e colaboradores selecionaram 26 pacientes portadoras de câncer de mama estadio clínico II com idade entre 30 e 85 anos e 22 controles pareadas para idade e

saudáveis. 58% das portadoras de câncer de mama apresentavam alguma desordem tireoidiana sendo o hipertireoidismo subclínico a disfunção mais prevalente (31%) (SARAIVA et al., 2005).

A associação entre câncer de mama e doença autoimune tireoidiana tem sido claramente evidenciada em vários estudos, porém a causa desta associação ainda permanece incerta. Só o fato de que ambos, doença autoimune tireoidiana e câncer de mama, afetam preferencialmente mulheres e que as duas condições têm um pico de incidência na pós-menopausa, resulta inevitavelmente em uma associação entre estas doenças (SMYTH, 1997, 2003).

O significado da presença de anticorpos anti-tireoidianos, particularmente anti-peroxidase (TPO) no soro destas pacientes é desconhecido, porém tem sido sugerido que está associada com melhor prognóstico do tumor (SMYTH, 2003).

Apesar de não se conhecer o papel exato das tireoidopatias na história natural do câncer de mama, esta associação não pode ser ignorada. Particularmente a presença de anticorpos anti-TPO no soro das pacientes com câncer de mama como parte de uma resposta imunogênica deve ser melhor investigada.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de doença autoimune tireoidiana em portadoras de Câncer de Mama atendidas no Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, e avaliar a importância do rastreamento de rotina das doenças tireoidianas neste grupo de pacientes em nosso meio.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

## 2.1 Doença Autoimune de Tireóide (DAT)

### 2.1.1 Histórico

A primeira definição de autoimunidade surgiu a partir de estudos realizados por Paul Ehrlich em 1904 com o termo “*Horror Autotóxicus*”. Posteriormente, em 1912, Hakaru Hashimoto descreveu quatro pacientes apresentando uma desordem tireoidiana crônica a qual ele denominou “*struma linfomatosa*”. Estes pacientes apresentavam infiltração linfocítica difusa, fibrose e atrofia do parênquima ao estudo histológico da glândula tireoide (AKAMIZU, AMINO; DeGROOT, 2012). Atualmente, esta desordem é mais conhecida como tireoidite de Hashimoto, tireoidite autoimune, tireoidite linfocítica ou tireoidite crônica.

A elevação das frações de gama globulina plasmáticas foi detectada por Fromm e colaboradores, sendo um dos primeiros indícios da autoimunidade da doença (FROMM et al., 1953). Rose e Witebsky demonstraram que coelhos expostos a extratos tireoidianos apresentavam alterações histológicas tireoidianas semelhantes às encontradas em portadores de tireoidite de Hashimoto (ROSE; WITEBSKY, 1956). Em 1956, Roitt e colaboradores demonstraram a presença de anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) em portadores de tireoidite de Hashimoto confirmando o caráter autoimune da doença (ROITT; CAMPBELL; DONIACH, 1958). Em 1964, substâncias que reagiam contra preparações contendo membranas tireoidianas foram descobertas, sendo denominadas anticorpos anti-microssomais. A existência de um anticorpo contra o receptor de TSH foi detectada por Adams em 1958, quando injetou soro de portadores de doença de Graves em animais e observou um efeito prolongado da estimulação tireoidiana (ADAMS, 1958).

### 2.1.2 Epidemiologia

Doença Autoimune tireoidiana é a mais prevalente das desordens autoimunes (PAPANASTASIOU, 2007). As duas principais formas de Doença Autoimune de Tireóide (DAT) são a Tireoidite de Hashimoto (TH) com e sem hipotireoidismo e a Doença de Graves (DG), caracterizada por hipertireoidismo, bocio e exoftalmopatia.

Tireoidite de Hashimoto é a desordem autoimune tireoidiana mais prevalente (ZALETEL; GABERSCEK, 2011), sendo a causa mais comum de hipotireoidismo no mundo em áreas com oferta adequada de iodo (DAVIES, 2013).

De acordo com dados de um grande estudo epidemiológico *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, 18% da população sem doença tireoidiana prévia independente do sexo ou idade apresentava anticorpos tireoidianos séricos elevados, sendo anti-TPO positivo em 11,3% e anti-tireoglobulina positivo em 10,4%. A prevalência de anticorpos anti-tireoidianos em mulheres foi duas vezes maior que em homens, aumentando com a idade e sendo significativamente maior em brancos e japoneses que em negros ou mexicanos americanos. Este estudo concluiu que aproximadamente 20% das mulheres acima de 60 anos apresentavam anticorpos anti-tireoidianos positivos (HOLLOWELL et al., 2002).

A tireoidite de Hashimoto é 15 a 20 vezes mais frequente em mulheres que em homens, particularmente entre os 30 e 50 anos de idade, podendo acometer qualquer faixa etária. Sua incidência varia de 0,3 a 1,5 casos por 1000 indivíduos por ano, sendo que a mesma é muito mais frequente que diagnosticada clinicamente e apresenta aumento progressivo de incidência nos últimos anos (AKAMIZU; AMINO; DeGROOT, 2012).

A prevalência de doença autoimune tireoidiana é elevada, variando entre as diversas regiões de acordo com a raça, fatores endógenos como sexo, período pós-parto, microquimerismo fetal e fatores ambientais como ingestão de iodo, medicamentos, infecções (ZALETEL; GABERSCEK, 2011).

Estudo realizado por Staïi e colaboradores revelaram uma prevalência de 13,4% de Tireoidite de Hashimoto em pacientes consecutivos submetidos à punção biópsia aspirativa de nódulos tireoidianos, sendo esta prevalência similar à do diabetes tipo 2 (STAII et al., 2010).

Acredita-se que a combinação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais desencadeiam o processo inflamatório autoimune, porém os mecanismos exatos responsáveis pela doença permanecem não completamente esclarecidos.

### **2.1.3 Diagnóstico**

A principal característica bioquímica da doença é a presença de anticorpos anti-tireoidianos séricos. Os mais importantes抗ígenos relacionados à doença auto-imune tireoidiana são a tireoglobulina (Tg) e a peroxidase tireoidiana ou抗ígeno microssomal ou TPO. O抗ígeno TPO localizado na membrana apical do tirocito é essencial para a síntese do hormônio tireoidiano, através da oxidação e organificação do iodeto e acoplamento dos radicais tirosil. A molécula de tireoglobulina é uma glicoproteína, sintetizada nas células foliculares e secretada para o lúmen do folículo tireoidiano, servindo como estoque para os hormônios tireoidianos.

Os anticorpos anti-tireoidianos anti-TPO e anti-tireoglobulina são da classe das imunoglobulinas e apresentam alta afinidade para seus respectivos抗ígenos. São úteis como marcadores diagnósticos da autoimunidade tireoidiana, sendo que o anti-TPO está presente em aproximadamente 90% dos pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto, enquanto o anti-tireoglobulina pode ser detectado em aproximadamente 80% (ZALETEL, 2007).

A tireoidite de Hashimoto pode apresentar-se com aumento do volume tireoidiano ou bocio devido à infiltração linfocítica difusa da glândula, forma mais comum observada em 90% dos pacientes. Achados ultrassonográficos podem evidenciar uma glândula aumentada de tamanho com textura normal, características de baixa ecogenicidade ou achado de glândula reduzida de volume sugerindo a presença de nódulos mal definidos (AKAMIZU; AMINO; DeGROOT, 2012). Habitualmente este aumento de volume tireoidiano é assintomático, porém alguns pacientes podem apresentar dor ou desconforto na região cervical (ZIMMERMAN et al., 1986). A forma atrófica corresponde a aproximadamente 10% dos casos sendo denominada tireoidite atrófica e representando o estágio final da tireoidite de Hashimoto (DAYAN; DANIELS, 1996; MIZUKAMI et al., 1993).

A doença caracteriza-se por destruição auto-imune da glândula tireoide com apoptose das células epiteliais. É possível detectar altas concentrações séricas de anticorpos anti-tireoidianos e infiltração linfocítica difusa tireoidiana (DAVIES, 2013). Manifesta-se de maneira diversa, variando da simples presença de anticorpos positivos em pacientes eutireoidianos até severa destruição tireoidiana. Alguns pacientes apresentam curtos períodos de leve tireotoxicose também chamada Hashitoxicose devido à ruptura de folículos tireoidianos que desaparecem espontaneamente. Na maioria dos casos a fase de eutireoidismo é seguida de hipotireoidismo subclínico o qual evolui lentamente para hipotireoidismo (ZALETEL; GABERSCEK, 2011). Geralmente a progressão de eutireoidismo para hipotireoidismo é um processo considerado irreversível devido à lesão celular tireoidiana, no entanto, é desconhecido o fato de que até um quarto dos pacientes portadores de hipotireoidismo recuperam a função tireoidiana após alguns anos (AKAMIZU; AMINO; DeGROOT, 2012). Ao ano, aproximadamente 2 a 4 % dos pacientes que apresentem eutireoidismo com altos títulos de anticorpos anti-tireoidianos podem evoluir para hipotireoidismo (VANDERPUMP et al., 1995).

Classicamente apresenta-se na forma de bocio indolor e de consistência firme difusamente, habitualmente pequeno, e com pequenos nódulos. Quando o bocio é de grande volume o paciente pode apresentar disfagia e rouquidão. Os sintomas clássicos são os de hipotireoidismo como apatia, sonolência, queda de cabelos, pele e cabelos ressecados,

obstipação intestinal. Caso haja a coexistência com a Doença de Graves pode manifestar com sintomas de hipertireoidismo.

Portadores de TH apresentam risco aumentado de desenvolver outras doenças autoimunes como vitiligo, *Diabetes Mellitus* tipo 1, anemia perniciosa, gastrite atrófica, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome de Sjogren, Doença de Addison, dentre outras (AKAMIZU; AMINO; DeGROOT, 2012; RODRIGUES; GONÇALVES; JORGE, 2008).

As formas variantes da TH são: tireoidite silenciosa e tireoidite pós-parto, ambas transitórias e podendo evoluir para falência tireoidiana posteriormente.

As características histopatológicas são infiltração linfocitária e destruição dos folículos tireoidianos. É possível observar fibrose e áreas de hiperplasia de células foliculares provavelmente induzidas por estímulo de TSH em pacientes com comprometimento mais severo.

#### **2.1.4 Patogênese**

O sistema autoimune tem o papel de defesa do organismo contra os抗ígenos agressores, e habitualmente é capaz de “tolerar” os auto-antígenos. Tolerância imunológica é a capacidade de discriminar抗ígenos próprios de não próprios e desencadear respostas imunológicas somente contra moléculas desconhecidas. As doenças autoimunes são caracterizadas pela ativação do sistema auto-imune contra抗ígenos próprios na ausência de infecções aparentes, ou seja, há uma perda da “auto-tolerância”. Esta perda da tolerância imunológica é ponto fundamental no desencadear da doença autoimune tireoidiana e pode ser causada por fatores genéticos e/ou ambientais.

As doenças autoimunes podem ser divididas em duas categorias: doenças autoimunes órgão-específicas e doenças autoimunes sistêmicas. A desordem autoimune órgão-específica mais comum é a tireoidiana.

As síndromes autoimunes tireoidianas mais comuns são compostas pela Tireoidite de Hashimoto, Doença de Graves e Mixedema por falência tireoidiana, compreendendo Doenças Autoimunes Órgão-Específicas (DAOE) com mecanismos autoimunes similares onde há uma agressão do tipo celular, dirigida contra抗ígenos de um mesmo órgão.

As síndromes citadas acima estão intimamente relacionadas, possuem mecanismos patogênicos e imunológicos similares, co-ocorrência em grupos familiares e transição de uma síndrome para outra em um mesmo paciente em momentos diferentes. O fenótipo da síndrome irá variar conforme a resposta imunológica específica, ou seja, se a resposta imunológica

desencadeia a produção de anticorpos estimuladores tireoidianos, o quadro clínico será de Doença de Graves, enquanto se há a destruição celular ou a produção de anticorpos bloqueadores de TSH o quadro clínico será de Tireoidite de Hashimoto ou mixedema primário (AKAMIZU; AMINO; DeGROOT, 2012).

Os três mais importantes抗ígenos tireoidianos envolvidos na autoimunidade tireoidiana estão bem definidos. O primeiro a ser descoberto foi a tireoglobulina (Tg), uma grande glicoproteína sintetizada nas células tireoidianas e a partir da qual ocorre a síntese dos hormônios tireoidianos. Após ser sintetizada nas células foliculares é secretada no lumen do folículo tireoidiano e estocada como colóide. A enzima tireoperoxidase (TPO) catalisa a iodinação de resíduos de tirosina da molécula de tireoglobulina para a forma de monoiodotirosina e diiodotirosina. Pequenas quantidades de tireoglobulina são secretadas na circulação tendo uma meia-vida estimada de aproximadamente 3 dias (HOCEVAR; AUERSPERG; STANOVNIK, 1997).

O segundo antígeno a ser descoberto foi o Receptor de TSH (TSH-R), uma glicoproteína. Anticorpos contra o receptor de TSH mimetizam a ação do TSH estimulando ou bloqueando a produção de hormônios tireoidianos. Pacientes portadores de doença autoimune tireoidiana podem ter ambos antígenos estimuladores ou bloqueadores e a expressão clínica da doença irá variar pela predominância deles.

O terceiro antígeno descoberto foi denominado inicialmente como antígeno microssomal e posteriormente como TPO em 1985. É expressado tanto na superfície quanto no citoplasma celular podendo apresentar citotoxicidade mediada por complemento contra superfície celular quanto citotoxicidade celular mediada por anticorpos. É essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos.

O anticorpo estimulador do receptor de TSH é específico da doença de Graves, em contraste com os anticorpos anti-TPO, anti-tireoglobulina e anticorpos bloqueadores do receptor de TSH, os quais são encontrados em pacientes com hipotireoidismo sub-clínico e hipotireoidismo clínico, podendo ser também encontrado na população geral com eutireoidismo.

Quase todos os portadores de TH apresentam altos títulos de anticorpos anti-TPO e anti-tireoglobulina, podendo os mesmos serem encontrados em portadores de outras doenças auto-imunes tireoidianas como doença de Graves. Até 20% das mulheres podem apresentar anticorpos anti-tireoidianos (DAVIES, 2013).

As células B da tireóide de pacientes portadores de TH estão ativadas, sendo a glândula tireoidiana o maior sítio de secreção de anticorpos anti-tireoidianos. Existem evidências que há

um declínio nos níveis de anticorpos anti-tireoidianos em pacientes submetidos à tireoidectomia ou durante administração de drogas anti-tireoidianas (McGREGOR et al., 1980). Os anticorpos anti-Tg e anti-TPO são capazes de fixar complemento podendo contribuir para a lesão tireoidiana mediada pela fixação complemento-anticorpos nos pacientes com TH.

As células T em pacientes portadores de TH reagem contra抗ígenos tireoidianos e peptídeos derivados destes抗ígenos. Uma vez ativadas estas células T secretam citocinas as quais ativam uma variedade de outras células autoimunes. As células T participam deste processo de agressão imunológica através da produção de anticorpos (Th2) e pela apoptose com destruição celular de células tireoidianas através da ativação de células T citotóxicas (Th1) (LIBLAU; SINGER; McDEVITT, 1995).

Os linfócitos CD4 sob estímulo抗ígenico diferenciam-se em duas populações, Th1 e Th2. Os linfócitos Th1 estimulados pelos抗ígenos secretam interleucina-2 (IL2), interferon gama e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF), que irão regular a resposta imune celular e induzir a destruição celular através da sensibilização de linfócitos citotóxicos. As células Th2 estimuladas por抗ígenos secretam IL-4 e IL-5, IL-6, IL-10, IL18, que irão inativar os linfócitos B (plasmócitos) e induzir a secreção de imunoglobulinas específicas contra os抗ígenos tireoidianos (Tg, TPO e receptor de TSH). Embora ambas células sejam encontradas na tireoide de portadores de TH, há um predomínio de Th1. (FISFALEN et al., 1997; GRUBECK-LOEBESTEIN et al., 1989).

As células apresentadoras de抗ígenos (APC) como os macrófagos e células dendríticas também participam da resposta imunológica, processando e apresentando os抗ígenos aos receptores específicos em linfócitos T. Estas células possuem em sua superfície moléculas denominadas classe I e classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que são codificadas por um grupo de genes responsáveis pela rejeição ou aprovação do抗ígeno. As moléculas MHC estão presentes nas células foliculares de portadores de TH, mas não em indivíduos normais. A expressão destas moléculas nas células foliculares pode ser induzida pelo interferon gama e outras substâncias produzidas pelas células T ativadas por algum estímulo (por exemplo uma infecção viral) (BOTAZZO; TODD.; PUJOL-BORRELL, 1984). As células tireoidianas que expressam MHC classe II seriam capazes de apresentar抗ígenos próprios ou não às células T ativando-as. Essa ativação do sistema imune conta com a colaboração de proteínas co-estimuladoras, dentre estas a família de proteínas B7 seria a mais potente.

Vários mecanismos já foram propostos para explicar a patogênese das doenças autoimunes, incluindo a TH, que sendo o mimetismo molecular e ativação da apoptose de células tireoidianas alguns dos principais.

A hipótese do mimetismo molecular considera que a TH seria causada por uma resposta autoimune a um estímulo estranho com estrutura similar a uma substância endógena, ou seja, durante uma infecção o indivíduo desencadearia uma resposta imunológica com ativação de células T e produção de anticorpos para defesa deste microorganismo. Estes anticorpos e células T ativadas poderiam ter uma reação cruzada contra抗ígenos tireodianos desencadeando o processo de tireoidite.

A TH faz parte de um grupo de doenças órgão-específicas onde há a perda da auto-tolerância, causada principalmente por fatores genéticos e ambientais (ROSE; BONITA; BUREK, 2002). Estes fatores participam desde o início até a progressão e desenvolvimento clínico da doença. Fatores ambientais como o excesso de iodo, podem dar início ao processo de destruição celular e liberação de auto-antígenos da tireoide. Destes fatores, os mais frequentemente implicados são as infecções (exposição a antígenos virais que mimetizariam os auto-antígenos e poderiam desencadear o processo imunológico) e o consumo de iodo. A ingestão de iodo é o fator ambiental mais bem estabelecido como causador da autoimunidade tireoidiana. Vários estudos demostram uma maior prevalência de anticorpos anti-tireoidianos em áreas com aporte excessivo de iodo. A prevalência destes anticorpos foi estimada em 13% em áreas com deficiência de iodo, 18% em áreas com apporte adequado de iodo e 25% em áreas com consumo excessivo de iodo (HOLLOWELL et al., 2002; KASAGI et al., 2009). Esta exposição a longo prazo ao iodo leva ao aumento da iodinação da tireoglobulina, aumentando a antigenicidade e iniciando o processo autoimune em indivíduos geneticamente predispostos.

O papel de algumas drogas no desencadear da doença autoimune tireoidiana em indivíduos susceptíveis tem sido descrito. Interferon  $\alpha$  o qual é utilizado no tratamento de hepatites crônicas está frequentemente relacionado à autoimunidade tireoidiana. Anticorpos anti-tireoidianos foram encontrados em até 40% e doença clínica observada em 5 a 10% dos pacientes tratados com interferon  $\alpha$  (TOMER, 2010). Semelhantemente, IL-2 utilizado no tratamento de melanoma e carcinoma renal também pode ativar mecanismos imunes e citotóxicos levando tanto à hipotireoidismo quanto a positividade de anticorpos anti-tireoidianos (BARBESINO, 2010). Em pacientes portadores de doença autoimune tireoidiana, o tratamento com lítio pode aumentar o risco de hipotireoidismo manifesto ou sub-clínico. Pode ocorrer também tireotoxicose possivelmente por efeito direto da droga sobre as células tireoidianas ou por tireoidite indolor esporádica induzida pelo lítio. Similarmente, o uso de amiodarona, por conter altos níveis de iodo, pode induzir a autoimunidade tireoidiana. A terapia com amiodarona pode causar hipo ou hipertireoidismo, Tireotoxicose pode ocorrer em até 23% dos pacientes tratados com amiodarona. Na tireotoxicose tipo I (TIA-I) há aumento na síntese

e liberação de hormônios tireoidianos, sendo o tratamento de primeira escolha as tionamidas. Na tireotoxicose tipo II (TIA-II), a tireotoxicose resulta de tireoidite destrutiva similar à tireoidite linfocítica subaguda, podendo ser tratada com glicocorticoides.

As células APC contribuem para o processo auto-imune apresentando os抗ígenos aos linfócitos da glândula tireóide. A regulação da resposta autoimune fica então determinada por fatores genéticos, proporcionando uma resposta imunológica inadequada ao contrário de induzir a tolerância imunológica através do reconhecimento dos auto-antígenos. Consequentemente, há um acúmulo de grande quantidade de linfócitos sensibilizados por抗ígenos tireoidianos (linfócitos T e B) infiltrando o parênquima da glândula tireóide. A manutenção ou destruição dos folículos é determinada pela expressão fenotípica da doença além do balanço entre a resposta das diferentes interleucinas Th1 e Th2. No primeiro caso, a imunidade celular cria um ambiente adequado para a apoptose celular, induzindo a TH. Uma resposta na qual predomine células Th2 favorece o desencadear da resposta humorada, induzindo os linfócitos B a produzir anticorpos estimuladores do receptor de TSH, criando um ambiente anti-apoptótico, e desencadeando a Doença de Graves (AKAMIZU; AMINO; DeGROOT, 2012).

A destruição celular é o ponto central do mecanismo patogênico da doença, sendo a apoptose celular o mecanismo proposto por vários autores para esta destruição das células tireoidianas (BRETZ; BAKER JR., 2001).

A ocorrência familiar da TH sugere a existência de predisposição genética. Tem sido encontrada associação com genes *Human Leukocyte Antigen* (HLA) da classe II. Em caucasianos a TH bociogênica tem sido relacionada com HLA-DR3 e HLA-DR5, enquanto a forma atrófica tem sido relacionada com HLA-DR3 E B8.

Existem evidências que reforçam a ideia de susceptibilidade genética na TH, como a ocorrência da doença em familiares, as vezes isolada e outras vezes em co-existência com a Doença de Graves (TAMAI et al., 1980). O risco de ocorrência entre irmãos maior que 20 (VILLANUEVA et al., 2003), a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos de 30 a 60% (BRIX; KYVICK; HEGEDÜS, 2000), maior frequência em pacientes com síndrome de Down e Síndrome de Turner.

A maior prevalência da TH em mulheres sugere uma associação de genes relacionados a imunidade localizados no cromossomo X os quais seriam de grande importância na preservação da tolerância imunológica (McCOMBE; GREER; MacKAY, 2009).

## 2.2 Câncer de mama

### 2.2.1 Introdução

Globalmente o câncer de mama constitui a doença maligna mais frequentemente diagnosticada (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC, 2012). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, ocorrem 1.050.000 casos novos por ano. Trata-se da principal causa de óbito por câncer em mulheres em todo o mundo. Nos Estados Unidos é a causa mais comum de câncer feminino sendo a segunda causa de óbito em mulheres (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2013).

Nas últimas décadas tem sido observado aumento significativo de incidência em todo o mundo, com consequente aumento de mortalidade associada à neoplasia. Ao que tudo indica, o câncer de mama é o resultado da interação de fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente (JOHNSON-THOMPSON; GUTHRIE, 2000).

Representa nos países ocidentais uma das principais causas de morte em mulheres. As estatísticas indicam o aumento de incidência tanto em países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Segundo a OMS, nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes (INCA, 2013b).

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência na população feminina excluindo-se os tumores de pele não melanoma. Acomete, preferencialmente, mulheres com idade maior que 50 anos de idade, sendo raro antes dos 30 anos.

O controle do câncer de mama deve priorizar a prevenção e detecção precoce. Há duas estratégias principais para a detecção precoce do câncer de mama: a educação através do auto-exame e o rastreamento. Evidências obtidas em ensaios clínicos sugerem diminuição de 25% de mortalidade por câncer de mama com o rastreamento mamográfico de rotina, além de haver evidências indiretas de que o rastreamento por exame clínico das mamas reduza o número de casos de óbito por este câncer (THULER, 2003).

A detecção precoce do câncer de mama seguida do tratamento efetivo têm comprovadamente reduzido a mortalidade em várias séries de estudos. No Brasil, infelizmente, cerca de 60% dos tumores malignos da mama são diagnosticados em estádios avançados. É de fundamental importância o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce (prevenção secundária), já que a prevenção primária dessa neoplasia ainda não é uma realidade para os casos de câncer de mama esporádicos, que constituem o tipo mais frequente desta neoplasia.

Alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, como obesidade na pós-menopausa, exposição à radiação ionizante em altas doses, exposição a pesticidas/organoclorados e tabagismo são passíveis de intervenção, enquanto outros fatores como menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia, história familiar de câncer de mama, mutações genéticas (BRCA1 e BRCA2), não podem ser modificados (THULER, 2003).

Todos os cânceres de mama têm origem genética. Acredita-se que 90 a 95% deles sejam esporádicos (não-familiares) e decorram de mutações somáticas durante a vida, e que 5 a 10 % sejam hereditários ou familiares decorrentes de mutação germinativa ao nascimento, conferindo a estas mulheres suscetibilidade ao câncer de mama (BILIMORIA; MORROW, 1995).

### ***2.2.2 Epidemiologia***

No Brasil, a estimativa do INCA é de 57.120 novos casos em 2014. As taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, provavelmente pelo diagnóstico ser realizado tarde. A sobrevida média após 5 anos é de aproximadamente 61% (INCA, 2013a).

Relativamente raro antes dos 35 anos de idade, estatísticas evidenciam aumento de incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a OMS, nas décadas de 60 e 70, houve um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes.

O câncer de mama representa o tipo de câncer mais comumente diagnosticado no mundo com mais de 1.384.000 casos detectados em 2008 (IARC, 2012). Apresenta maior incidência na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, norte da Europa e menor incidência na Ásia e África (PARKIN et al., 2005). Estas variações quanto à prevalência nos vários países estão relacionadas a diferenças nos níveis sociais decorrentes da industrialização (ex: mudanças na ingestão de alimentos gordurosos, peso corporal, idade da menarca e/ou lactação, padrão reprodutivo como poucas gestações e idade tardia do primeiro parto). Estudos relacionando migração nos Estados Unidos demonstram a importância das variedades culturais e ambientais na incidência do câncer de mama (PARKIN et al., 2005).

Estudo realizado em São Paulo evidenciou o câncer de mama como principal causa de óbito por neoplasias em mulheres da faixa etária de 30 a 49 anos, no período de 1991 a 1995 (HADDAD; SILVA, 2001). As mais elevadas taxas de incidência anuais de câncer de mama no Brasil, ajustadas por idade e por 100 mil mulheres, foram encontradas em São Paulo, Distrito

Federal e Porto Alegre (INCA, 2003), com estimativas atuais por regiões Sul (71 casos/100 mil), Sudeste (71 casos/100 mil), Centro-Oeste (51 casos/100 mil) e Nordeste (37 casos/100 mil) (INCA, 2013a).

### ***2.2.3 Fatores de risco***

Muitos fatores de risco estão associados ao câncer de mama, dentre eles: idade, sexo, raça, história prévia de câncer de mama, histórico de doença benigna de mama, história familiar de câncer de mama, exposição à radiação ionizante, dieta e estilo de vida, histórico gestacional e hormonal, meio ambiente (CONSTANZA; CHEN, 2009).

Dentre os fatores de risco muito elevado são considerados: mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa, antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular *in situ*, susceptibilidade genética comprovada (mutação BRCA 1-2).

São considerados fatores de risco moderados: mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa, nuliparidade, antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos.

Os fatores de risco pouco elevados são: menarca precoce (<12 anos), menopausa tardia (>55 anos), primeira gestação de termo após 34 anos, obesidade, dieta gordurosa, sedentarismo, terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos, ingestão alcoólica excessiva (MORGAN; GLADSON; RAU, 1998).

### ***2.2.4 Diagnóstico***

Em países onde há um programa adequado de rastreamento para câncer de mama, a maioria das pacientes são diagnosticadas a partir de uma mamografia anormal. Entretanto, até 15% das mulheres com diagnóstico de câncer de mama apresentam lesão mamária não evidenciada na mamografia, e outras 30% apresentam lesão no intervalo entre a realização das mesmas (ESSERMAN, 2013). Mulheres que não realizam mamografia ou aquelas abaixo de 40 anos podem apresentar-se com massas axilares com ou sem lesões de pele.

A lesão mamária clássica é endurecida, aderida e com bordas irregulares. Entretanto, estes achados não permitem diferenciar lesões benignas de malignas. Os sinais de doença avançada loco-regional incluem adenopatia axilar ou lesões de pele sugerindo câncer de mama inflamatório. Os sinais e sintomas de doença metastática dependem do órgão comprometido, sendo os mais comuns dores por infiltração óssea, náuseas, icterícia e dor abdominal por

comprometimento hepático, dispneia e dor torácica por lesões pulmonares e pleurais e cefaleia, crises convulsivas e síndromes motoras por metástases para sistema nervoso central.

Os exames de imagens realizados para diagnóstico incluem mamografia, ultrassonografia e ressonância nuclear magnética das mamas.

O diagnóstico histopatológico deve conter todos os elementos necessários para o adequado manuseio clínico da paciente do ponto de vista prognóstico e terapêutico.

#### *2.2.4.1 Características da neoplasia*

- a) **tamanho do tumor:** para fins de estadiamento na classificação internacionalmente adotada – Extensão do Tumor (T), Linfonodos (N), Metástase a distância (M) –, a medida da neoplasia deve ser dada pelo maior diâmetro do componente invasivo. No caso de tumores multifocais ou multicêntricos, a medida é dada pelo maior tumor. Deve-se relatar presença e porcentagem do componente *in situ*, porém para fins de estadiamento levar em conta somente o componente invasivo (FITZGIBBONS et al., 2000);
- b) **tipo histológico:** a identificação segue a padronização do *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) e da OMS;
- c) **grau histológico:** recomenda-se a utilização do grau histológico combinado de Nottingham (Scarff, Bloom, Richardson modificado por Elston-Ellis), que inclui percentual de diferenciação tubular, avaliação do pleomorfismo nuclear, índice mitótico (FITZGIBBONS et al., 2000).
- d) **status Linfonodal:** o relatório deve conter: número de linfonodos dissecados (mínimo de 10 recomendado), número de linfonodos comprometidos, tamanho do maior foco metastático, invasão capsular e extensão a tecidos extranodais, coalescência (FITZGIBBONS et al., 2000). Constitui um dos mais importantes fatores prognósticos no estádio inicial do câncer de mama.
- e) **avaliação das margens cirúrgicas de ressecção:** deve-se considerar “margem comprometida” a presença de neoplasia na área pintada com tinta nanquim. No caso de margens livres, recomenda-se designar em milímetros a distância da neoplasia a menor margem (FITZGIBBONS et al., 2000).

#### *2.2.4.2 Marcadores prognósticos e preditivos avaliados por imunohistoquímica*

A expressão do receptor de estrógeno, receptor de progesterona, presença ou não do produto do oncogene c-erbB-2 são parâmetros úteis em predizer a evolução clínica das pacientes com carcinoma de mama, ou seja, constituem fatores prognósticos para câncer invasivo, particularmente nos primeiros 5 anos de evolução após diagnóstico inicial.

A positividade para receptor de estrógeno correlaciona-se com maior sobrevida e intervalo livre de doença (REINER et al., 1990), bem como melhor resposta ao tratamento hormonal. Tumores apresentando positividade associada para receptor de estrógeno e de progesterona mostram melhor resposta à terapêutica do que os que apresentam positividade apenas para receptor de estrógeno (SCHIMITT, 1994). Casos negativos para receptor de progesterona e positivos para a proteína p53, independentemente do receptor de estrógeno, apresentam grande risco de recidiva local (SILVESTRINI et al., 1996). Pacientes que apresentam positividade para receptores de estrógeno e progesterona são candidatas a terapia hormonal como neoadjuvante ou adjuvante ao tratamento.

Conceptualmente, positividade para receptor hormonal é definida pela imunohistoquímica para receptor estrógeno e/ou progesterona em mais de 1% das células tumorais.

A positividade para o produto do oncogene C-erbB-2 ou expressão da proteína *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER-2), correlaciona-se com aumento da taxa de recidiva, agressividade tumoral e diminuição na sobrevida. Em pacientes com câncer de mama sem metástases para linfonodos, o significado prognóstico da positividade do C-erb-2 é menos claro, mas estudos evidenciam relação com menor sobrevida global e livre de doença (ALLRED et al., 1992). Além disso, a positividade para o c-erbB-2 pode identificar pacientes que não irão responder à quimioterapia convencional mas, que poderão obter vantagens no uso de formas alternativas de quimioterapia (MUSS et al., 1994). A presença da hiperexpressão da proteína HER-2 está presente em 20% das pacientes e prediz aquelas que irão se beneficiar de terapia alvo ou HER-2 direcionada.

#### *2.2.5 Estadiamento*

O câncer de mama é estadiado de acordo com *American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control* (AJCC) através da classificação TNM (T: tumor, N: linfonodos, M: metástases) (EDGE et al., 2010).

No sistema TNM, os pacientes são avaliados pelo estádio clínico (cTNM) no pré-operatório. Após o tratamento cirúrgico é utilizado o estádio patológico (pTNM). Para pacientes que realizarão terapia neoadjuvante, o estádio patológico final é designado pela letra Y (ypTNM).

A maioria das pacientes apresentam-se com doença localizada na mama (estádio I ou II) sem ou com menos de 3 linfonodos comprometidos. Nestes casos, estas pacientes não são rotineiramente estadiadas quanto a metástases à distância na ausência de sinais ou sintomas suspeitos de doença metastática. O estadiamento de metástases à distância é realizado de rotina em pacientes que se apresentam no diagnóstico com doença localmente avançada (T3 ou mais, N2 ou N3, M0), ou doença inflamatória, ou aquelas que apresentem sinais ou sintomas de metástases à distância.

#### ***2.2.6 Tratamento***

O tratamento deve ser realizado por equipe multidisciplinar visando tratamento global da paciente. As modalidades terapêuticas são cirurgia e radioterapia para tratamento loco-regional e quimioterapia e hormonioterapia para tratamento sistêmico.

#### ***2.2.7 Seguimento***

A literatura demonstra que o prognóstico das pacientes tratadas de câncer de mama não muda quando é realizada intensa propedêutica para diagnóstico de metástases subclínicas à distância ou se realizada propedêutica mínima (ROSSELLI DEL TURCO et al., 1994).

A recomendação é de exame clínico a cada 3-6 meses nos primeiros 2 anos de seguimento e depois anualmente.

Deve ser realizada mamografia anual para acompanhamento das mamas tratadas conservadoramente e “screening” das mamas contra-laterais e que a primeira mamografia após cirurgia conservadora seja realizada em 6 meses (ROSSELLI DEL TURCO et al., 1994).

### **3 OBJETIVOS**

Os objetivos deste estudo foram:

- a) avaliar a prevalência de DAT em portadoras de câncer de mama;
- b) determinar se as características do câncer de mama (tipo histológico, estadiamento e presença de receptores de estrógeno e progesterona) são diferentes quando se compara mulheres portadoras e não portadoras de DAT e
- c) determinar a importância do rastreamento de rotina de DAT em portadoras de câncer de mama em nosso meio.

## 4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo caso-controle. Foram constituídos dois grupos de pacientes:

- a) **Grupo 1 (G1):** Foram selecionadas 121 pacientes consecutivas com biópsia positiva para câncer de mama, sendo excluídas 9 por já terem realizado tratamento oncológico prévio. O grupo foi então composto de 112 pacientes portadoras de câncer de mama, recrutadas antes ou após tratamento cirúrgico, as quais foram encaminhadas ao Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de julho de 2012 a setembro de 2013, antes da realização de qualquer tratamento antitumoral específico (quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia) e
- b) **Grupo 2 (G2):** Grupo controle composto inicialmente de 142 pacientes consecutivas, das quais 17 não compareceram para coleta de sangue, restando então 125 pacientes com ultrassonografia e/ou mamografia realizadas nos últimos 2 anos e sem suspeita de câncer de mama (BIRADS I ou II). Estas foram recrutadas no ambulatório de ginecologia e Núcleo de Atendimento ao Servidor (NASS) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de julho de 2012 a abril de 2013.

Os laudos das mamografias e ultrassonografias de mama foram realizados conforme critérios de *Breast Imaging-Reporting and Data System* (BIRADS), que constitui um conjunto de recomendações para a padronização dos laudos de mamografias elaborado em 1992 pelo Colégio de Radiologia dos Estados Unidos da América (VIEIRA; TOIGO, 2002). Foram selecionadas aquelas pacientes cujos exames apresentavam ausência de achados radiológicos (BIRADS I) e aquelas cujos exames apresentavam achados benignos (BIRADS II).

Os critérios de exclusão do estudo foram uso de drogas relacionadas as disfunções tireoidianas como lítio e amiodarona.

Após assinatura de Termo de Consentimento livre e esclarecido para a pesquisa, em duas vias, (Apêndice B) pacientes e controles foram entrevistadas (Apêndice A) e submetidas a coletas de amostras de 5 mililitros de sangue para dosagem de TSH, anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO) e anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg).

O método laboratorial utilizado para realização dos exames foi o Ensaio Imunométrico por Quimioluminescência, aparelho Multianalisador IMMUNOLITE 2000, com kit comercial do fabricante SIEMENS, com os seguintes valores de referência: TSH= 0,4 a 4,0 mciU/ml; FT4: 0,8 a 1,9 ng/dl; Anticorpos Antiperioxidase (anti-TPO) = até 35 IU/ml; Anticorpos Anti-tireoglobulina (anti-Tg)= até 40 IU/ml.

Foram consideradas como portadoras de desordens tireoidianas aquelas pacientes que apresentaram qualquer alteração nos exames laboratoriais (TSH, Anti-TPO e Anti-Tg).

Foram realizados estudos da presença de Receptores de Estrógeno (ER), Receptores de Progesterona (RP) e expressão do receptor HER2 através de imunohistoquímica, nas amostras de biópsias de mama do laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Uberlândia. A análise imunohistoquímica da expressão dos marcadores RE, RP e HER-2 foi feita em cortes histológicos obtidos de material arquivado, incluídos em parafina. Inicialmente, foram obtidos cortes parafinados de 3 $\mu$ m de espessura que foram montados em lâminas salinizadas. Após desparafinação em xanol e hidratação dos cortes em soluções de concentração decrescente de álcool até água, foi feita recuperação antigênica com solução de EDTA 1 mM, pH 8.0 em três ciclos de cinco minutos, em forno de microondas, em potência máxima. Após resfriamento e lavagem em água corrente e destilada, foi então realizado o bloqueio da atividade de peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio (3%), em dez banhos de três minutos cada, seguidos por lavagens em água corrente e destilada e novos banhos em solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH7,4). Então, os cortes foram incubados com o anticorpo primário RE clone 6F11 laboratório Novocastra, RP clone 16 Dako e HER-2 clone 5 A2 Novocastra, conforme apresentado no Quadro 1, diluído em solução albumina a 1%, em câmara úmida por 18 horas, a 4°C.

Quadro 1 - Especificação do anticorpo a ser utilizado

Especificidade	Clone	Hipótese para expressão de marcadores
RE	6F11	Positividade nuclear
RP	16	Positividade nuclear
HER – 2	5 A2	Positividade membrana citoplasmática

Fonte: A autora.

Após a incubação com o anticorpo primário, foi realizada três lavagens em solução de PBS 7,4, seguindo-se por incubação com sistema polímero de detecção com peroxidase sistema polímero (Hidef HRP, Cell Marque), por 10 minutos a 37°C, seguindo-se três lavagens em tampão PBS. Em seguida, a reação foi revelada em solução com substrato cromogênico (3'3 diaminobenzidina tetraclorito, Sigma), diluído em PBS 7,4 acrescida de peróxido de hidrogênio a 3%, por 5 minutos em temperatura ambiente, seguido por lavagens em água corrente; contra coloração em hematoxilina de Harris, por 5 minutos e lavadas em água corrente. Finalmente, os cortes foram desidratados em álcool com concentração crescente até

absoluto, seguido pela substituição por xitol, duas trocas de 3 minutos, para a montagem das lâminas com goma de Damar.

Para a análise da reatividade imunohistoquímica foi utilizado microscópio de luz, onde foram inicialmente definidas as áreas de *hot spot* da marcação (regiões definidas subjetivamente como as que apresentem a maior frequência de células positivas) e, para a leitura da marcação:

- a) o *cut-off* para considerar positiva a reação para receptor de estrógeno e receptor de progesterona é de 1%, e foram seguidas as normas propostas pelo *College of American Pathologists* (CAP) da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (HAMMOND et al., 2010) e
- b) a interpretação do sistema de *escores* para o c-erbB-2 (Quadro 2).

Quadro 2 - Interpretação do sistema de *escores* para o c-erB-2

<b>Escore</b>	<b>Significado</b>
Negativo	Ausência de imunomarcação em padrão membrana em mais de 90% das células neoplásicas
Positivo +	Imunomarcação discreta, quase imperceptível em menos de 10% das células neoplásicas
Positivo ++	Imunomarcação discreta a moderada em mais de 10% das células neoplásicas
Positivo +++	Imunomarcação intensa e completa em mais de 10% das células neoplásicas

Fonte: A autora.

O estadiamento do câncer de mama obedeceu aos critérios internacionais de estadiamento TNM (T: tumor, N: linfonodo, M: metástases) para câncer de mama. Este estadiamento constitui uma medida da extensão da doença sendo utilizado para determinar o prognóstico e tratamento da mesma.

Para a comparação das variáveis quantitativas entre o grupo de estudo e controle, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para a comparação das variáveis qualitativas utilizou-se o teste de qui-quadrado. O nível de significância adotado foi 0,05. As análises estatísticas foram feitas utilizando-se o software SPSS 17.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia/MG, em 25/07/2012, SOB O REGISTRO CAAE: 01116112.9.0000.5152 (Apêndice C).

## **5 RESULTADOS**

A média de idade do grupo 1 (portadoras de câncer de mama) foi de 56,27 anos, variando de 29 a 84 anos. O grupo 2 ou controle apresentou média de idade de 52,38 anos, tendo variado entre 43 e 85 anos ( $p=0,101$ ). O índice de massa corporal dos grupos doente e controle foi de 29,38 Kg/m<sup>2</sup> e 27,44 Kg/m<sup>2</sup> respectivamente, não havendo diferença estatística entre os mesmos ( $p=0,624$ ). No grupo com câncer, 68,8% já estavam na menopausa e no grupo controle 73,6% ( $p=0,410$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos grupos portadoras de Câncer de Mama e Controle

	Portadoras de Câncer de Mama	Grupo Controle	p
<b>Idade (anos)</b>	56,27	53,78	0,101
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,38	27,44	0,624
<b>Status Menopausal (%)</b>	68,8%	73,6%	0,410

Teste de Mann-Whitney e Qui-quadrado

Fonte: A autora.

Observamos uma maior prevalência de história familiar de doença tireoidiana no grupo portador de câncer de mama (50,5%) comparado ao controle (28,2%) ( $p=0,001$ ).

Quando avaliamos desordens tireoidianas em geral (TSH alterado e/ou anticorpos anti-tireoidianos positivos), não observamos diferenças entre os dois grupos (30,4% no G1 e 28,0% no G2) ( $p=0,690$ ). Quanto à presença de anticorpos anti-tireoidianos, também não encontramos diferença (G1=19,6% e G2=16,0%) ( $p=0,463$ ).

As pacientes portadoras de câncer de mama foram avaliadas quanto a presença ou não de anticorpos anti-tireoidianos positivos e estadio clinico do câncer, não sendo encontrado diferença entre os grupos ( $p=0,316$ ) (Tabela 2)

Não houve diferença também quanto à presença de receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e expressão de receptor HER2 ( $p=0,052$  e  $p=0,691$ , respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência de anticorpos tireoidianos positivos nos grupos estudo e portadoras de câncer de mama conforme presença de história familiar, receptores hormonais (RH), hiperexpressão de HER2 e estadio clínico

	<b>Anticorpos Alterados (n/%)</b>	<b>Anticorpos Normais (n/%)</b>	<b>p</b>
<b>Câncer de mama</b>	22/112 (19,6 %)	90/112 (80,4%)	
<b>Controle</b>	20/125 (16,0 %)	105/125 (84,0%)	0,463
<b>HISTÓRIA FAMILIAR</b>			
<b>Câncer de mama</b>	54/107 (50,5%)	53/107 (49,5%)	
<b>Controle</b>	35/124 (28,2%)	89/124 (71,8%)	0,001
<b>CÂNCER DE MAMA</b>			
<b>RH positivo</b>	10/22 (45,5%)	59/87 (67,8%)	0,052
<b>HER 2 positivo</b>			
	3/20 (15,0%)	8/78 (10,3%)	0,549
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>			
<b>I</b>	6/20 (30,0%)	13/82 (15,9%)	
<b>II</b>	9/20 (45,0%)	42/82 (51,2%)	
<b>III</b>	5/20 (25,0%)	20/82 (24,4%)	
<b>IV</b>	0 (0 % )	7/82 (8,5%)	0,316

Fonte: A autora.

## **6 DISCUSSÃO**

A relação entre câncer de mama e DAT é controversa. Vários estudos evidenciaram maior prevalência de desordens tireoidianas em portadoras de câncer de mama comparadas à controles, enquanto outros não conseguiram encontrar diferença.

Turken, et al., estudaram doença autoimune e não autoimune de tireóide em 150 portadoras de câncer de mama comparadas à 100 controles, sem qualquer doença tireoidiana ou mamária prévia. Foram dosados os hormônios tireoidianos, anticorpos anti-tireoidianos séricos e realizada ultrassonografia de tireóide com punção biópsia aspirativa tireoidiana. Os autores encontraram prevalência aumentada de ambas doenças autoimune e não-autoimune de tireóide nas portadoras de câncer de mama comparadas à controles (TURKEN et al., 2003). Adamopoulos e colaboradores também estudaram prospectivamente pacientes portadoras de câncer de mama, portadoras de doença benigna de mama e controles, tendo encontrado relação positiva entre câncer de mama e doenças tireoidianas (ADAMOPOULOS et al., 1986). Perry e colaboradores demonstraram aumento de níveis de TSH e diminuição de níveis de FT4 em portadoras de câncer de mama, sendo este achado mais fácil de ser demonstrado após 6 meses de tratamento cirúrgico da mama (PERRY; GOLDIE; SELF, 1978). Giani e colaboradores observaram 23,5% de positividade de anticorpos anti-tireoidianos em pacientes com câncer de mama, enquanto controles apresentaram 8% de positividade (GIANI et al., 1996). Achados semelhantes foram publicados por outros autores, que demonstraram ainda aumento de volume tireoidiano em portadoras de câncer de mama comparadas à controles (DULGER et al., 2004; RASMUSSON et al., 1987; SMYTH et al., 1996).

Fiore e colaboradores demonstraram o valor prognóstico dos níveis de anticorpos anti-TPO, expressão de receptores para estrógeno e sobrevida livre de doença (FIORE et al., 2007). Pacientes que apresentavam receptores positivos para estrógeno e anticorpos anti-TPO em níveis elevados apresentavam melhor prognóstico, sendo que a ausência de relação significativa entre estes dois parâmetros sugere que estes tenham papel prognóstico independente no grau de agressividade dos tumores de mama. Jiskra e colaboradores avaliaram autoimunidade tireoidiana em portadoras de câncer de mama comparadas às portadoras de câncer colo-retal e controles observando maior prevalência de doença autoimune naquelas com câncer de mama comparadas às portadoras de câncer colo-retal e controles, sendo que não haveria relação entre DAT e sobrevida livre de doença (JISKRA et al., 2007). Cengiz e colaboradores também estudaram a relação entre doenças tireoidianas no câncer de mama e prognóstico da doença, no entanto com achados contrários aos estudos descritos anteriormente. Foi realizado estudo prospectivo com 136 pacientes operadas para câncer de mama e 68 controles sem qualquer doença oncológica ou tireoidiana. Os autores observaram que pacientes portadoras de câncer

de mama apresentavam maior prevalência de desordens tireoidianas e que, na presença destas desordens estas pacientes apresentavam maior tamanho tumoral, invasão vascular e linfonodos metastáticos, sendo então atribuída pior prognóstico e sobrevida aquelas que apresentavam câncer de mama e doença tireoidiana (CENGIZ et al., 2004). Semelhantemente, Gogas e colaboradores realizaram estudo prospectivo na Grécia, avaliando prevalência de DAT em 310 pacientes portadoras de câncer de mama comparadas à 100 portadoras de doença benigna de mama e 190 controles sem qualquer doença mamária. Foi observado maior prevalência de tireoidite autoimune em portadoras de câncer de mama, sendo que esta seria maior quanto mais avançado o estádio clínico da doença. Estes achados contrariam estudos prévios da literatura, sendo então sugerida a realização de estudo prospectivo relacionando doença autoimune tireoidiana e evolução clínica conforme estádio clínico da doença (GOGAS et al., 2001).

Em nosso estudo não foi possível confirmar a maior frequência de Doença Autoimune de Tireóide (DAT) em pacientes portadoras de Câncer de Mama, provavelmente devido à alta prevalência desta desordem encontrada também no grupo controle. A metodologia utilizada foi semelhante à dos demais estudos, analisando as pacientes antes do tratamento anti-tumoral específico e comparando à controles saudáveis residentes na mesma região com oferta semelhante de iodo. Macfarlane e colaboradores também não encontraram relação entre doença tireoidiana e câncer de mama (MacFARLANE et al. 1980). Um estudo de caso-controle com 40 mulheres portadoras de câncer de mama e 40 pacientes controles saudáveis, também não encontrou relação entre autoimunidade tireoidiana e câncer de mama (ALIASGARZADEH et al., 2011). Sarlis e colaboradores realizaram uma síntese quantitativa, variante de meta-análise, da literatura dos últimos 50 anos, avaliando câncer de mama e doença autoimune tireoidiana, não sendo encontrada relação positiva entre as duas doenças. Os autores concluem que poderia haver um viés de seleção em alguns dos estudos “positivos” levando a uma falsa associação entre as duas doenças principalmente porque ambas condições clínicas são altamente prevalentes em mulheres entre a quarta e quinta décadas de vida (SARLIS et al., 2002).

A alta prevalência de desordens tireoidianas em grupo controle, também foi observada em outros três estudos recentes de nosso grupo. O primeiro avaliou associação entre DAT e Urticária Crônica Idiopática (FEIBELMANN et al., 2007); o segundo avaliou DAT e disfunções tireoidianas em portadores de Artrite Reumatóide (GONÇALVES et al., 2009); e o ultimo estudou desordens tireoidianas em portadores de Hepatite C tratados ou não com  $\alpha$ -interferon e ribavirina (SANTOS et al., 2010). Fatores como o aumento do consumo de iodo alimentar podem explicar esta alta prevalência de DAT nestes grupos controles de indivíduos saudáveis. O iodo é essencial para a função tireoidiana e as desordens relacionadas à deficiência

de iodo diminuíram progressivamente com o acréscimo do iodo à dieta. A recomendação quanto à ingestão diária de iodo segundo a Organização Mundial de Saúde é de 150 mcg/dia para adultos e adolescentes, 200 mcg/dia durante a gestação e lactação, 90 mcg/dia para crianças de idade 1-5 anos e 120 mcg/dia para crianças de 6/12 anos (WHO, 2001).

No entanto, vários estudos observacionais e de intervenção sugerem que este acréscimo de iodo poderia induzir a autoimunidade tireoidiana (PAPANASTASIOU et al., 2007). Estudos epidemiológicos sugerem que a autoimunidade tireoidiana é mais comum em áreas onde a ingestão de iodo é adequada que em áreas onde a mesma é insuficiente. Em 2010, Lombardi e colaboradores estudaram o efeito do acréscimo de iodo ao sal como profilaxia de desordens tireoidianas em uma população de 1148 pessoas de uma pequena comunidade rural em Pescopagano, Itália. Estes pacientes viviam relativamente segregados e não foram expostos às mudanças de fatores ambientais. Em 1995 os autores haviam estudado as consequências da carência de iodo nesta mesma população residentes nesta região sabidamente deficiente de iodo, tendo encontrado aumento de prevalência de bócio, nódulos e autonomia funcional tireoidiana porém com baixo títulos de anticorpos anti-tireoidianos, não havendo diferença na incidência de hipotireoidismo autoimune comparado à populações residentes em áreas iodo-suficientes. O objetivo dos autores era reavaliar a prevalência das desordens tireoidianas 15 anos após o primeiro estudo após a adoção das medidas de suplementação de iodo. Os autores observaram redução na prevalência de autonomia tireoidiana em jovens e bário nodular tóxico em idosos, o que promoveu uma redução de arritmias e mortalidade em idosos. Não foi encontrado aumento de frequência de hipertireoidismo autoimune no estudo. No entanto, os autores encontraram um aumento significativo de frequência de anticorpos anti-tireoidianos positivos (19,5% vs 12,6%), e hipotireoidismo (14,5% vs 3,5%) em 2010 e 1995 respectivamente. A conclusão dos autores é de que a profilaxia com iodo mudou o padrão das doenças tireoidianas prevenindo o aparecimento de bário e autonomia tireoidiana porém contribuindo para o desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana (AGHINI LOMBARDI et al., 2013).

O projeto *Thyromobil* com o apoio da UNICEF e *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* (ICCIDD), objetivou avaliar ultrassonograficamente o volume tireoidiano e a excreção urinária de iodo de 35.223 escolares de 6 a 14 anos em 378 regiões do mundo e 28 países. No Brasil foram avaliados 2000 estudantes de ambos os sexos entre 6 e 14 anos. Os resultados indicaram baixa prevalência de bário e níveis elevados de iodúria (86% dos escolares apresentavam iodúria >300 mcg iodo/l de urina). Em Minas Gerais, 100% da amostra apresentava iodúria acima deste valor com mediana de 500 mcg/l, o que representa um consumo de quase 10 g de sal iodado/dia. (ROSSI et al., 2001). Duarte e colaboradores estudaram 844

escolares de 6 a 14 anos selecionados aleatoriamente em várias regiões do estado de São Paulo, analisando ultrassonografia de tireoide e iodúria, também encontrando excessiva excreção urinária de iodo, o que permite concluir que a população apresenta um consumo diário de iodo excessivo, o que poderia induzir a hipertireoidismo em idosos e tireoidite crônica autoimune na população adulta em geral, caso esta apresentasse susceptibilidade genética (DUARTE et al., 2004).

É difícil interpretar o nosso achado isolado de uma alta prevalência de história familiar de doenças tireoidianas no grupo de mulheres com câncer de mama em relação ao grupo controle.

Giani e colaboradores realizaram estudo prospectivo avaliando função tireoidiana (GIANI et al., 1996). A prevalência de doença tireoidiana e anticorpos anti-TPO foi maior no grupo com câncer de mama, porém o estudo não conseguiu demonstrar relação entre positividade de receptores de estrógeno e progesterona e presença de anticorpo anti-tireoidiano. Nossa pesquisa também não evidenciou diferença quanto à presença de receptores hormonais (estrógeno e progesterona) entre aquelas que apresentavam anticorpos anti-tireoidianos positivos e negativos, embora o resultado encontrado tenha sido muito próximo do nível de significância estatística. Assim, talvez estudos com um maior número de pacientes possam demonstrar esta diferença estatística.

Não observamos diferença quanto a hiperexpressão da proteína HER2 no grupo de portadoras de câncer de mama com anticorpos anti-tireoidianos positivos e negativos.

Quanto ao estadio clínico do câncer de mama, não houve diferença entre as portadoras de tireoidite autoimune e aquelas sem alteração tireoidiana. Ao contrário, Gogas e colaboradores encontraram maior incidência de doença autoimune tireoidiana em portadoras de câncer de mama e este achado seria mais relevante quanto mais avançado o estadio clínico do câncer de mama.

Bruning e colaboradores demonstraram maior frequência de hipotireoidismo subclínico em portadoras de câncer de mama submetidas a irradiação de linfonodos supraclaviculares (BRUNING et al., 1985). Múltiplas terapias como radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia poderiam influenciar no desenvolvimento de disfunções tireoidianas. O presente estudo trata-se de parte de um projeto que se propõe, também, a seguir estas pacientes com objetivo de avaliar prospectivamente a função tireoidiana das portadoras de câncer de mama antes do tratamento antitumoral específico e evolutivamente após os diversos tipos de tratamentos realizados.

## **7 CONCLUSÃO**

Não foi possível demonstrar uma maior prevalência de Doença Autoimune de Tireóide em pacientes portadoras de câncer de mama, embora a história familiar de doença tireoidiana tenha sido maior nestas últimas. A prevalência de desordens tireoidianas foi elevada nos dois grupos, sugerindo a necessidade de um rastreamento em mulheres nessa faixa etária independentemente da presença de câncer.

## **REFERÊNCIAS**

- ADAMOPOULOS, D. A. et al. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy. **Cancer**, New York, v. 57, n. 1, p. 125-128, Jan. 1986.
- ADAMS, D. D. The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 18, n. 7, p. 699-670, July 1958.
- AGHINI LOMBARDI, F. et al. The Effect of Voluntary Iodine Prophylaxis in a Small Rural Community: The Pescopagano Survey 15 Years Later. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 98, n. 3, p. 1.031-1.039, Mar. 2013.
- AKAMIZU, T.; AMINO, N.; DeGROOT, L. J. **Hashimoto's thyroiditis**. In: DeGROOT, L. J. (Ed.). **Thyroid Disease Manager**. [S.l.: s.n.], 2012. Chapter 8. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org/>>. Acesso em: 23 dez. 2013.
- ALIASGARZADEH, A. et al. Thyroid autoimmunity in patients with breast cancer. **Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Tehran, v. 13, n. 2, p.190-196, jul. 2011.
- ALLRED, D. C. et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer, prognostic significance of overexpression influenced by the presence of "in situ" carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 10, n. 4, p. 599-605, Apr. 1992.
- BARBESINO, G. Drugs affecting thyroid function. **Thyroid**, New York, v. 20, n. 7, p. 763-770, July 2010.
- BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E. M.; GEBRIM, L. H. **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama**. [S.l.]: AMB: CFM, 2001. Projeto diretrizes. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/024.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf)>. Acesso em: 28 nov. 2013.
- BEATSON, G. T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. **Lancet**, Edimburgo, v. 148, n. 3.803, p. 104-110, 1896.
- BILIMORIA, M. M.; MORROW, M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. **CA: a Cancer Jornal for Clinicans**, New York, v. 45, n. 5, p. 263-278, 1995.
- BOTAZZO, G. F.; TODD, I.; PUJOL-BORRELL, R. Hypotheses on genetic contributions to the etiology of diabetes mellitus. **Immunology Today**, Cambridge, v. 5, p. 230-231, 1984.
- BRETZ, J. D.; BAKER JR, J. R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 55, n. 1, p. 1-11, July 2001.
- BRIX, T. H.; KYVICK, K. O.; HEGEDÜS, L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 85, n. 2, p. 536-539, Feb. 2000.

BRUNING, P. et al. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. **British Journal of Cancer**, London, v. 51, n. 5, p. 659-663, May 1985.

CENGIZ, O. et al. The relationship Between Prognostic Factors of Breast Cancer and Thyroid Disorders in Turkish Women. **Jounal of Surgical Oncology**, New York, v. 87, n. 1, p. 19-25, July 2004.

CONDE, S. J. et al. Perfil dos hormônios da tireoide em pacientes com câncer de mama em estado de menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 56, n. 4, p. 238-243, June 2012.

CONSTANZA, M.; CHEN, W. Y. **Epidemiology and risk factors for breast cancer**. 2009. Coordenada por Uptodate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn%9760&view;>>. Acesso em: 8 set. 2009.

DAVIES, T. F. **Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis (Chronic Autoimmune Thyroiditis)**. Nov. 2013. Coordenada por Uptodate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis>>. Acesso em: 8 jan. 2014.

DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. Chronic autoimmune thyroiditis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 2, p. 99-107, July 1996.

DITSCH, N. et al. Thyroid Function in Breast Cancer Patients. **Anticancer Research**, Munich, v. 30, n. 5, p. 1.713-1.717, May 2010.

DUARTE, G. C. et al. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do estado de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 842-848, Dec. 2004.

DULGER, H. et al. Antithyroid antibody levels in patients with breast cancer. **European Journal of General Medicine**, [s.l.], v. 1, n. 2, p. 11-14, 2004.

EDGE, S. B. et al. (Ed.). **Breast**: AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

ELLEDGE, R. **Hormone receptors in breast cancer: Measurement and clinical implications**. 2009. Coordenada por Uptodate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn%14744&selected;>>. Acesso em: 15 set. 2009.

ELLERKER, A. G. Thyroid disorders and breast cancer. A casual connection? **Medical Press**, [London], v. 235, p. 280-282, 1956.

ESSERMAN, L. J. **Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer**. 2013. Coordenada por Uptodate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer>>. Acesso em: 12 dez. 2013.

FEIBELMANN, T. C. M. et al. Avaliação da associação entre doença auto-imune de tireóide e urticária crônica idiopática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 7, p. 1.077-1.083, Oct. 2007.

FOIRE, E. et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milano, v. 30, n. 9, p. 734-738, Oct. 2007.

FISFALEN, M. E. et al. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, n. 11, p. 3.655-3.663, Nov. 1997.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 124, n. 7, p. 966-978, July 2000.

FROMM, G. A. et al. Tiroiditis cronica inespecífica. **Revista da Associação Médica Argentina**, [Buenos Aires], v. 67, p. 162-170, 1953.

GIANI, C. et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 81, n. 3, p. 990-994, Mar. 1996.

GIUSTARINI, E. et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 154, n. 5, p. 645-649, May 2006.

GOGAS, J. et al. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 27, n. 7, p. 626-630, Nov. 2001.

GONÇALVES, F. T. et al. Doença auto-imune de tireóide e disfunção tireoidiana em pacientes com artrite reumatóide. **Endocrinologist**, Baltimore, v. 19, n. 1, p. 31-34, jan. 2009.

GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. et al. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune diseases: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 77, n. 3, p. 324-330, Sept. 1989.

GUERRA, M. R. et al. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

HADDAD, N.; SILVA, M. B. da. Mortalidade por neoplasmas em mulheres em idade reprodutiva - 15 a 49 anos - no estado de São Paulo, Brasil, de 1991 a 1995. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 221-230, 2001.

HAMMOND, M. E. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 134, n. 7, p. e48-72, July 2010.

HAYES, D. F. **Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer**. 2013. Coordenada por Uptodate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-f...>>. Acesso em: 23 set. 2013.

HOCEVAR, M.; AUERSPERG, M.; STANOVNIK, L. The dynamics of serum elimination from the body after thyroid surgery. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 23, n. 3, p. 208-210, June 1997.

HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 87, n. 2, p. 489-499, Feb. 2002.

HUMPHREY, L.; SWERDLOW, M. The relationship of breast disease to thyroid disease. **Cancer**, New York, v. 17, p. 1.170-1.173, Sept. 1964.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil**. Brasília, DF, 2009. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>>. Acesso em: 28 jun. 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **INCA e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2014**. Brasília, DF, 2013a. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca\\_ministerio\\_saude\\_apresentam\\_estimativas\\_cancer\\_2014](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014)>. Acesso em: 27 fev. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Tipos de cancer: mama**. Brasília, DF, 2013b. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer\\_mama+](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama+)>. Acesso em: 5 mar. 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **[Most frequent cancers: both sexes]**. 2012. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/old/bar\\_sex\\_site\\_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Breast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0)>. Acesso em: 28 jun. 2010.

JISKRA, J. et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. **Oncology Reports**, [s.l.], v. 18, n. 6, p. 1.603-1.611, Dec. 2007.

- JOHNSON-THOMPSON, M. C.; GUTHRIE, J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 88, n. 5, p. 1.224-1.229, Mar. 2000.
- KASAGI, K. et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. **Thyroid**, New York, v. 19, n. 9, p. 937-944, Sept. 2009.
- KUIJPENS, J. L. et al. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. **Thyroid**, New York, v. 15, n. 11, p. 1.253-1.259, Nov. 2005.
- LIBLAU, R. S.; SINGER, S. M.; McDEVITT, H. O. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. **Immunology Today**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 34-38, Jan. 1995.
- LYONS, A. R.; EDELSTYN, G. A. Thyroid hormone as a prophylactic agent following radical treatment of breast cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 19, n. 1, p. 116-121, Mar. 1965.
- MacFARLANE, I. A. et al. Thyroid function in patients with benign and malignant breast disease. **British Empire Cancer Campaign**, Manchester, v. 41, n. 3, p. 478-480, 1980.
- MARUCHI, N.; ANNEGERS, J. F.; KURLAND, L. T. Hashimoto's Thyroiditis and Breast Cancer. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 51, n. 5, p. 263-265, May 1976.
- McCOMBE, P. A.; GREER, J. M.; MACKAY, I. R. Sexual dimorphism in autoimmune disease. **Current Molecular Medicine**, Hilversum, v. 9, n. 9, p. 1.058-1.079, Dec. 2009.
- McGREGOR, A. M. et al. Carbimazole and autoantibody synthesis in Hashimoto's thyroiditis. **British Medical Journal**, London, v. 281, n. 6.246, p. 968-969, Oct. 1980.
- MENKE, M. L.; DAY, D. **Thyroid Disorders and Breast Cancer**. 2007. Disponível em: <[http://soar.wichita.edu/bitstream/handle/10057/834/grasp\\_146.pdf?sequence=1](http://soar.wichita.edu/bitstream/handle/10057/834/grasp_146.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 10 set. 2012.
- MIZUKAMI, Y. et al. Postpartum thyroiditis. A clinical, histologic, and immunopathologic study of 15 cases. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 100, n. 3, p. 200-205, Sept. 1993.
- MONTENEGRO, R. M.; MONTENEGRO JR., R. M.; VILAR, L. Tiroidites: Abordagem, diagnóstico e terapêutica: tireoidite de Hashimoto. In: VILAR, L. (Ed.). **Endocrinologia clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 48, p. 609-610.
- MORGAN, J. W.; GLADSON, J. E.; RAU, K. S. Position paper of the American Council on Science and Health on Risk Factors for Breast Cancer: established, speculated and unsupported. **The Breast Journal**, Malden, v. 4, n. 3, p. 177-197, May 1998.
- MUSS, H. B. et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, p. 1.260-1.266, 1994.

PAPANASTASIOU, L. et al. Thyroid Autoimmunity in the Current Iodine Environment. **Thyroid**, New York, v. 17, n. 8, p. 729-739, Aug. 2007.

PARKIN, D. M. et al. Global Cancer Statistics, 2002. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 55, n. 2, p. 74-108, Mar. 2005.

PERRY, M.; GOLDIE, D. J.; SELF, M. Thyroid function in patients with breast cancer. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, London, v. 60, n. 4, p. 290-293, July 1978.

PRUMMEL, M. F.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, W. M. The environment and autoimmune thyroid diseases. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 150, n. 5, p. 605-618, May 2004.

RASMUSSON, B. et al. Thyroid function in patients with breast carcinoma. **European Journal of Cancer & Clinical Oncology**, Oxford, v. 23, n. 5, p. 553-556, May 1987.

REINER, A. et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. **Cancer Research**, Baltimore, v. 50, n. 21, p. 7.057-7.061, Nov. 1990.

REPERT, R. W. Breast carcinoma study: relation to thyroid disease and diabetes. **Journal Michigan State Medical Society**, Michigan, v. 51, n. 10, p. 1.315-1.316, Oct. 1952.

RODRIGUES, R.; GONÇALVES, F. T.; JORGE, P. T. Prevalência de disfunção tiroidiana e anticorpos antitiroidianos em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 e em seus familiares de primeiro grau. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 985-993, Aug. 2008.

ROITT, I. M. The cytoplasmic auto-antigen of human thyroid: immunological and biochemical considerations. **Immunology**, Oxford, v. 7, p. 375-393, July 1964.

ROITT, I. M.; CAMPBELL, P. N.; DONIACH, D. The nature of the Thyroid Auto-antibodies present in patients with Hashimoto's Thyroiditis (Lymphadenoid Goitre). **The Biochemical Journal**, London, v. 69, n. 2, p. 248-256, June 1958.

ROMALDINI, J. H.; SGARBI, J. A. Tiroidites. In: SAAD, M. J.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, 2007. cap. 21, p. 417-420.

ROSE, N. R.; BONITA, R.; BUREK, C. L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 1, n. 1-2, p. 97-103, Feb. 2002.

ROSE, N. R.; WITEBSKY, E. Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbits thyroid extracts. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 76, n. 6, p. 417-427, June 1956.

ROSSELLI DEL TURCO, M. et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. **Jama**, Chicago, v. 271, n. 20, p. 1.593-1.597, May 1994.

- ROSSI, A. C. et al. Searching for iodine deficiency in schoolchildren from Brazil: the thyromobil project. **Thyroid**, New York, v. 11, n. 7, p. 661-663, July 2001.
- SANTOS, S. R. X. et al. Thyroid Disorders in Hepatitis C Patients Treated or Not With  $\alpha$ -Interferon and Ribavirin. **Endocrinologist**, Baltimore, v. 20, n. 3, p. 122-124, May/June 2010.
- SARAIVA, P. P. et al. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 5, p. 761-765, May 2005.
- SARLIS, N. J. et al. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: A quantitative research synthesis. **Hormones**, Athens, v. 1, n. 1, p. 35-41, Jan./Mar. 2002.
- SCHIMITT, F. C. Prognóstico do cancro de mama: avaliação do impacto de novos métodos face aos fatores prognósticos tradicionais. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 8, p. 319-324, 1994.
- SICHER, K.; WATERHOUSE, J. A. Thyroid activity in relation to prognosis in mammary cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 21, n. 3, p. 512-518, Sept. 1967.
- SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2013. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 63, n. 1, p. 11-30, Jan. 2013.
- SILVESTRINI, R. et al. P53 and bcl-2 expression correlates with clinical outcome in a series of node-positive breast cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 14, n. 5, p. 1.604-1.610, May 1996.
- SMYTH, P. P. The thyroid and breast cancer: a significant association? **Annals of Medicine**, London, v. 20, n. 3, p. 189-191, June 1997.
- SMYTH, P. P. The thyroid, iodine and breast cancer. **Breast Cancer Research**, Dublin, v. 5, n. 5, p. 235-238, July 2003.
- SMYTH, P. P. et al. A direct relationship between thyroid enlargement and breast carcinoma. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 81, n. 3, p. 937-941, Mar. 1996.
- SMYTH, P. P. et al. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 83, n. 8, p. 2.711-2.716, Aug. 1998.
- SOMMERS, S. C. Endocrine abnormalities in women with breast cancer. **Laboratory Investigation**, New York, v. 4, n. 3, p. 160-174, May 1955.
- STAII, A. et al. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. **Thyroid Research**, Madison, v. 3, n. 11, p. 11-18, 2010.

TAMAI, H. et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a Family history of Grave's disease: a follow-up study of 69 patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 51, n. 5, p. 1.123-1.127, Nov. 1980.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 4, p. 227-238, 2003.

TOMER, Y. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 34, n. 3, p. 322-326, May 2010.

TURKEN, O. et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. **Breast Cancer Research**, Dublin, v. 5, n. 5, p. 110-113, June 2003.

VANDERPUMP, M. P. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 43, n. 1, p. 55-68, July 1995.

VIEIRA, A. V.; TOIGO, F. T. Classificação BI-RADS: categorização de 4.968 mamografias. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 205-208, 2002.

VILLANUEVA, R. et al. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 13, n. 8, p. 761-764, Aug. 2003.

WEETMAN, A. P; DeGROOT, L. J. **Autoimmunity to the thyroid gland**. 2013. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org/chapter/autoimmunity-to-the-thyroid-gland/>>. Acesso em: 30 dez. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers**. 2<sup>nd</sup> ed. Genebra, 2001. Disponível em: <[http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.1/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/WHO_NHD_01.1/en/)>. Acesso em: 28 out. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines**. 3rd ed. Geneva, 2007.

ZALETEL, K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. **Expert Review of Clinical Immunology**, Ljubljana, v. 3, n. 2, p. 217-223, Mar. 2007.

ZALETEL, K.; GABERSCEK, S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. **Current Genomics**, Hilversum, v. 12, n. 8, p. 576-588, Dec. 2011.

ZIMMERMAN, R. S. et al. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 104, n. 3, p. 355-357, Mar. 1986.

**APÊNDICES**

## **APÊNDICE A – Protocolo de Estudo**

## **PROTOCOLO DE ESTUDO**      Número

Prontuário: Data:  
Idade: Escolaridade:  
Profissão: Cor:  
Procedência: Telefone

**GRUPO I ( ) II ( )**

Pacientes portadoras de câncer de mama: sim ( ) Não ( )

## História familiar de tireoidopatia:

( ) mãe	( ) pai

História familiar de câncer: sim ( ) não ( )

mãe	pai
( ) mama	( ) prostata
( ) colon	( ) colon
( ) endometrio	( ) outros
( ) tireoide	

Menopausada: sim ( ) não ( ):

Peso:

Altura:

IMC:

## Medicações em uso:

Doenças crônicas associadas: sim ( ) não ( )

mãe	pai
( ) HAS	( ) HAS
( ) DM	( ) DM
( ) ICC	( ) ICC
( ) ICO	( ) ICO
( ) outras	( ) outras

Tem diagnóstico de tireoidopatia: sim ( ) não ( )

Uso prévio de terapia de reposição hormonal (TRH): sim ( ) não ( )

Qual e por quanto tempo:

Estadiamento Oncológico: não se aplica ( )

Receptores hormonais positivos:

RE ( ) RP ( ) HER-2 ( )

### Exames com data de coleta:

ATA: FT4:

ATG: T3:

TSH:

## APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada **“ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA AUTOIMUNE DA TIREÓIDE EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Prof. Dr Paulo Tannus Jorge, Paula Andrea Victal de Carvalho**. Nesta pesquisa nós estamos buscando entender **qual a porcentagem de mulheres portadoras de câncer de mama que apresentam doenças da tireóide.** Para isso será coletada uma amostra de 5 ml de sangue para dosagens hormonais e serão coletados de seu prontuário dados referentes à idade, patologias prévias, histórico de obesidade e nas pacientes portadoras de câncer de mama, dados como tipo histológico e estadiamento da doença.

O Termo de consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora **Paula Andrea Victal de Carvalho** e a amostra de sangue será coletada após ser solicitada na consulta ambulatorial devendo ser colhida no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na sua participação você irá participar através da coleta de sangue no qual serão dosados níveis de TSH e anticorpos anti-tireoidianos que irão determinar se você possui ou não alguma disfunção tireoidiana. Será também aplicado um questionário que será preenchido pela pesquisadora com perguntas à respeito de sua saúde, de seus familiares e medicações que você faz uso.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem somente na coleta do sangue, que será mínimo, uma vez que será coletado por profissional experiente do laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da UFU. Os benefícios serão o de descobrir se você possui alguma doença da tireóide o que permitirá que você possa realizar o tratamento adequado.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Dr. Paulo Tannus Jorge, (34) 3218-2119, [pauloj@prove.com.br](mailto:pauloj@prove.com.br). Paula Andréa Victal de Carvalho, (34) 3291-6185, [paulaandreajunqueira@uol.com.br](mailto:paulaandreajunqueira@uol.com.br)

Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, ..... de ..... de 2012.....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

## APÊNDICE C - Parecer Consustanciado do CEP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:**

**Data da Relatoria:**

### ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA AUTOIMUNE DA TIREÓIDE EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA

PAULO TANNUS JORGE

Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

2 01116112.9.0000.5152 60615 - 03/08/2012

Universidade Federal de Uberlândia/MG

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

### PROJETO DE PESQUISA

#### **Área temática:**

Sabe-se da literatura que doença autoimune tireoidiana e câncer de mama afetam mulheres e que as duas patologias têm um pico de incidência na pós-menopausa, resultando inevitavelmente em uma associação entre estas doenças. Apesar de não se conhecer o papel exato das tireoidopatias na história natural do câncer de mama, esta associação não pode ser ignorada. Particularmente, a presença de anticorpos anti-TPO no soro das pacientes com câncer de mama como parte de uma resposta imunogênica deve ser melhor investigada.

Esse trabalho busca verificar essa associação, investigando se mulheres com câncer apresentam, também, doenças na tireóide. Apresentam a seguinte justificativa: Aumento de prevalência de doença autoimune de tireoide em portadoras de cancer de mama -Sobrevida livre de doença maior naquelas pacientes com receptores estrogênio positivo e níveis de anticorpos anti-tireoidianos positivos.

#### **Apresentação do projeto:**

**Primário:**

Avaliar a prevalência de doença autoimune tireoidiana em pacientes portadoras de Câncer de Mama.

**Secundário:**

- 1- Determinar se as características do câncer de mama (tipo histológico, estadiamento e presença de receptores de estrógeno e progesterona) são diferentes quando se compara mulheres portadoras e não portadoras de doença autoimune de tireóide.
- 2- Determinar a importância do rastreamento de rotina de DAT em pacientes portadoras de Câncer de Mama em nosso meio.

#### **Objetivo da pesquisa:**

Riscos: o pesquisador coloca "A coleta de sangue será realizada por técnicos do Laboratório de Análises do HC-UFG, o qual será um risco mínimo ao paciente"

Benefícios: A detecção precoce de DAT permitirá a estes pacientes o seguimento clínico de sua patologia e tratamento adequado se necessário. Os dados obtidos no presente estudo poderão elucidar o perfil de autoimunidade das pacientes portadoras de Câncer de Mama no nosso meio, além de confirmar ou não os dados de literatura que sugerem o rastreamento de rotina de DAT nestas pacientes.

**Avaliação dos riscos e benefícios:**

É um trabalho de mestrado.

Estudo observacional analítico do tipo caso controle.

Serão selecionadas 123 pacientes portadoras de câncer de mama antes de qualquer tratamento clínico ou cirúrgico e 123 mulheres controles com mamografia e ultrassonografia de mama Birads I e II selecionadas por técnica de pareamento no ambulatório de ginecologia da UFU.

Foi realizado cálculo estatístico da amostra considerando uma confiança de 95% e um erro de 5% sendo definido o n como 123 pacientes e controles. Trata-se de um estudo analítico observacional do tipo caso controle.

Serão colhidas amostras de sangue periférico para dosagem de TSH, anticorpo anti-TPO e antitireoglobulina.

Serão realizados estudos dos receptores de estrógeno (ER) e progesterona (RP) nas biópsias de mama

**Comentários e considerações sobre a pesquisa:**

25 de julho de 2012

Sandra Terezinha de Farias Furtado

Assinado por: Laboratório de Anatomia Patológica do HC-UFG

Critério de Inclusão: Serão avaliados dois grupos de pacientes:

I - Pacientes portadoras de Câncer de Mama antes de qualquer tratamento oncológico.

II - Pacientes com mamografia e ultrassonografia Bi-Rads I e II.

Critério de Exclusão: Serão excluídos do estudo as pacientes em uso de drogas relacionadas à doença autoimune tireoidiana.

Será feita uma comparação da prevalência de doença autoimune de tireoide em não portadoras de câncer de mama, com aplicação do "odds ratio".

Consultarão prontuário sobre tipo histológico e estadiamento do câncer de mama, idade, patologias previas, histórico de obesidade. Há menção na metodologia e no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O cronograma de execução apresenta o início da coleta de dados em 1/08/2012.

O orçamento financeiro está no valor de R\$65,00, é financiamento próprio.

Tanto para as doentes como para controles há indicação de se realizar estes exames independentemente da realização do estudo.

Os documentos necessários foram apresentados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há

**Recomendações:**

Todas as pendências solicitadas no parecer de 30 de junho 2012 foram atendidas.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Não

**Necessita Apreciação da CONEP:**