



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E
ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

CARLA WELCH DA SILVA

ANÁLISE DE SOBREVIDA E PREVALÊNCIA DE
TUMORES DE TIREOIDE EM UM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ

FORTALEZA

2022

CARLA WELCH DA SILVA

ANÁLISE DE SOBREVIDA E PREVALÊNCIA DE TUMORES
DE TIROIDE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO
ESTADO DO CEARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Karuza Maria Alves Pereira
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros
Silva

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D11a da Silva, Carla Welch.
Análise de sobrevida e prevalência de tumores de tireoide em um hospital de referência do estado do Ceará / Carla Welch da Silva. – 2022.
62 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profª. Dra. Karuza Maria Alves Pereira.
Coorientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.

1. Câncer de tireoide. 2. Diagnóstico. 3. Epidemiologia. 4. Flúor. I. Título.

CDD 617.6

CARLA WELCH DA SILVA

ANÁLISE DE SOBREVIDA E PREVALÊNCIA DE TUMORES
DE TIREOIDE EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO
ESTADO DO CEARÁ.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Karuza Maria Alves Pereira

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira (Orientadora-UFC)

Profa. Dra. Paola Gondim Calvasina (Unichristus)

Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves (UFC-Campus Sobral)

AGRADECIMENTOS

Esta é a parte da dissertação mais difícil de escrever. Talvez por não existir nenhuma análise de regressão que possa mensurar a associação positiva das pessoas na nossa vida, muito menos um p-valor que nos ajude a descobrir a significância delas na nossa trajetória. E ainda não temos como ajustar um fator emocional confundidor: as lágrimas que caem enquanto escrevo, mas tenho certeza por onde devo começar.

Antes de tudo, quero agradecer a Deus por cuidar e guiar meus passos concedendo sabedoria e força para seguir em frente num momento tão delicado que passo. Não tenho dúvidas que Ele colocou no meu caminho as pessoas certas, verdadeiros anjos aos quais serei eternamente grata.

Agradeço ao Cauê Nobre por ser mais que filho compreensivo, um companheiro de todas as horas onde gravemente doente e passando por sucessivas internações foi exemplo de força, me estimulando a seguir e concluir o que antes era um sonho e tornou-se uma questão de honra ao mérito. De fala cirúrgica que com atitudes demonstra não só admiração, mas que somos um time de dois. Aos meus pais Ueliton e Antonieta pelo alicerce e por vislumbrar na filha um motivo para muito se orgulhar. Gostaria de enaltecer a figura do meu pai que desde menino, com vida difícil, entendeu que estudar é o caminho e partindo do pressuposto, fugiu de casa para estudar e trabalhar ao mesmo tempo oferecendo o melhor que pôde aos filhos. “Existe dois tipos de pessoas no mundo, as que nascem com oportunidade e aquelas que lutam para conquistar e não perder uma.” Creio que ele tem razão. Hoje cansado pelo câncer, me olha de forma grata a Deus por poder acompanhar mais uma conquista da filha e feliz por ter feito uma aposta certa. De poucas palavras, me cala a alma...

A minha querida amiga Cintia de Melo Braga, um dos meus anjos na terra, idealizadora dessa história, me viu muito além do que eu podia na época e não poupou nenhum esforço para me ver lograr êxito. Incansável e convicta passou a iluminar os primeiros passos do quanto eu e minha vida mudaria durante dois anos. Ainda ouço sua fala mansa e otimista dizendo “acredite, você voará alto Carlinha”. Obrigada por tudo!

A minha orientadora Dra. Karuza Maria Alves Pereira exímia professora, integra profissional, respeitada, humana que sabe acolher nas horas mais difíceis. Obrigada pelos ensinamentos acadêmicos e de vida, pela oportunidade, pelo exemplo e por depositar credibilidade na minha capacidade.

Ao meu Coorientador Professor Dr. Paulo Goberlânio Barros Silva, generosidade é a palavra que o define. Livre de vaidade, com inteligência proporcional a sua simplicidade, ensina sem pretensão de ensinar. Um ser humano admirável, de alma dantesca que em apenas uma conversa te faz acreditar que com flexibilidade e calma as coisas se alinham, mostrando um caminho impensável te devolvendo o ânimo. Um mago acadêmico.

A minha amiga Juliana Mara, não tenho dúvidas que ela foi enviada por Deus para iluminar a escuridão desértica que enfrentava. Procurava de toda forma me fazer sentir que eu não estava sozinha. Focada e determinada, não parou até me ver finalmente conquistar o título que mais pareceu um troféu. O que desejo a você é tão bonito e grandioso que não tem nome.

Aos colegas de turma, em especial a Cássia Emanuella Nóbrega, onde sua benevolência nos aproximou. De natureza aguerrida, talentosa, sempre a postos, não pensou duas vezes ao oferecer ajuda, me empurrou pra frente. Obrigada por tanto. Sucesso é o que vejo no seu futuro pelo potencial que tens e porque Deus não desampara aqueles que têm coragem de lutar.

Jamais poderia esquecer os Professores Drs. Ana Paula Negreiros Nunes Alves, Mário Rogério Lima Mota e Fabrício Bitu Sousa, que assim como minha orientadora e coorientador formam o grande time do curso de estomatopatologia bucal da UFC. Obrigada pelo privilégio da convivência, por todo conhecimento compartilhado. Palavras não irão alcançar a amplitude de visão que vocês me deram, do quanto ensinaram com seus exemplos e me estimularam a estudar e entender o que significa seriedade em pesquisa e ciência. Levo esse legado comigo!

À Universidade Federal do Ceará bem como o Programa de Pós Graduação em Odontologia por me permitir cursar o mestrado numa Instituição séria e respeitada.

À fundamental contribuição do Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE) na pessoa do Jader Lima que prontamente construiu os mapas de georreferenciamento de acordo com os dados encontrados neste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade, além da presteza em avaliar e enriquecer este estudo.

RESUMO

O câncer da tireoide (CT) é uma neoplasia maligna, sendo a mais comum da região de cabeça e pescoço. Classifica-se em diferenciados, dentre eles o mais prevalente é o papilar, existe também os pouco diferenciados e os indiferenciados. O aumento da incidência de CT já afeta mais de um milhão de indivíduos em dezenas de países. Nos Estados Unidos, o CT está aumentando em incidência mais rapidamente do que qualquer outro câncer. Pela estimativa brasileira é o quinto tumor mais frequente em mulheres nas regiões Sudeste e Nordeste. O objetivo do estudo foi analisar a prevalência e sobrevida de tumores malignos de tireoide em um hospital terciário no período de 15 anos. Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, de coorte retrospectivo, longitudinal de caráter quantitativo com uma amostra total de 4.050 casos de câncer de tireoide no período de 2000 a 2014. Foram inclusos registros de câncer de tireoide no período citado e excluídos registros sem diagnóstico histológico. A coleta ocorreu através do sistema de registro interno do Centro de diagnóstico Haroldo Juaçaba (HHJ) do Hospital Instituto do Câncer do Ceará (ICC), da base de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), bem como da base de dados do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Cobertura de Abastecimento (SAA). A análise deu-se de forma exploratória pela descrição da distribuição das variáveis na população de estudo, estratificada segundo sexo, raça, tipo histológico, ano do diagnóstico, índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), região e unidade federativa do paciente, além de associar a prevalência do câncer de tireoide com o nível de fluoretação das águas no ano de 2014 dos municípios do Ceará. Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e exportados para o software SPSS no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%. Utilizou-se para a criação dos mapas relativos ao georrefenciamento o Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE). Como resultado, notou-se que município de Fortaleza apresentou a maior parte dos casos com 62,6% de todos os tumores avaliados e a maior densidade de casos por habitante do município (9,49 casos/100.000 habitantes). O sexo feminino foi o mais prevalente com 85,4% (n=3.459) de toda a amostra. A distribuição etária mostrou aumento gradual da prevalência até a faixa etária de pico de 41-50 anos (n=1003, 24,8% dos casos) e redução gradual a partir desta idade. Com relação ao tipo histológico, o mais prevalente foi o adenocarcinoma papilar (n=3.743, 92,4%). Ao longo de 15 anos de acompanhamento a sobrevida mediana foi de 90 meses sendo que 94,8% dos pacientes permaneceram vivos até a última consulta. A taxa relativa de câncer de tireoide foi diretamente associada a uma elevada sobrevida

($p=0,040$). Em análise multivariada o ano de diagnóstico ($p<0,001$), o sexo feminino ($p=0,003$), o grau de instrução ($p=0,027$) e o tipo histológico de adenocarcinoma papilar ($p<0,001$) reduziram significativamente o risco de morte, sendo a idade o fator diretamente associado a aumento do risco de morte ($p<0,001$). O georreferenciamento da densidade de casos de câncer de tireoide tratados no HHJ/ICC e a cobertura de flúor do estado evidenciaram associação entre as variáveis de taxa de fluoretação das águas com o número de pacientes com câncer e tireoide nos municípios do centro do estado. Houve elevada sobrevida relativa ao câncer de tireoide no período analisado.

Palavras Chaves: Câncer de tireoide; Diagnóstico; Epidemiologia, Flúor.

ABSTRACT

Thyroid cancer (TC) is a malignant neoplasm, being the most common in the head and neck region. It is classified in differentials, among them the most prevalent is the papillary, there are also few differentiated and undifferentiated. The increase in the incidence of TC already affects more than one million individuals in dozens of countries. In the United States, TC is increasing in risk faster than other cancers. According to Brazilian estimates, it is the fifth most frequent tumor in women in the Southeast and Northeast regions. The aim of the study was to analyze the prevalence and survival of malignant thyroid tumors in a tertiary hospital over a 15-year period. This is an observational, retrospective, longitudinal cohort epidemiological study of thyroids with a total sample of 4,050 cases of thyroid cancer from 2000 to 2014. Records of thyroid cancer in the aforementioned period were included and records without histological diagnosis were excluded. The collection occurred through the internal registry system of the Harold Juaçaba Diagnostic Center (HHJ) of the Hospital Instituto do Câncer do Ceará (ICC), the Brazilian Geography and Statistics database, and the Surveillance Information System database of the Quality of Water for Consumption Supply Coverage (SAA). An exploratory analysis by the description of the distribution of variables in the study population, stratified according to sex, race, histological type, year of diagnosis, municipal human development index (IDHM), region and federative unit of the patient, in addition to associating the prevalence of thyroid cancer with the level of fluoridation in the year 2014 of the municipalities of Ceará. Data were tabulated in Microsoft Excel and exported to SPSS software, in which analyzes were performed adopting a confidence of 95%. The Institute of Research and Economic Strategy of Ceará (IPECE) was used to create maps related to georeferencing. As a result, it was noted that the city of Fortaleza had the most cases, with 62.6% of all tumors evaluated and the highest density of cases per inhabitant of the city (9.49 cases/100,000 inhabitants). Females were the most prevalent with 85.4% (n=3,459) of the entire sample. The age distribution showed a gradual increase in prevalence up to the peak age group of 41-50 years (n=1003, 24.8% of cases) and a gradual reduction from this age onwards. Regarding the histological type, the most prevalent was papillary adenocarcinoma (n=3,743, 92.4%). Over 15 years of follow-up, the median survival was 90 months, and 94.8% of patients remained alive until the last visit. The relative rate of thyroid cancer was directly associated with a high survival rate (p=0.040). In multivariate analysis, year of diagnosis (p<0.001), female sex (p=0.003), level of education (p=0.027) and histological type of papillary

adenocarcinoma ($p < 0.001$) significantly reduced the risk of death, being age the factor directly associated with increased risk of death ($p < 0.001$). The georeferencing of the density of thyroid cancer cases treated at the HHJ/ICC and the fluoride coverage in the state showed an association between the variables of water fluoridation rate and the number of patients with thyroid cancer in the municipalities of the center of the state. There was a high survival rate for thyroid cancer in the analyzed period.

Keywords: Thyroid cancer; Diagnosis; Epidemiology, Fluoride.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição de câncer de tireoide nos municípios do e estado do Ceará- Ano 2014 e Cobertura de abastecimento dos municípios do Ceará com fluoretação- Ano 2014.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação Clínica do Câncer de Tireoide-TNM

Quadro 2: Estágios tumorais segundo a Classificação-TNM

Quadro 3: Variáveis que influenciam no risco da recorrência, metástase e morte por câncer de tireoide.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição da casuística de cânceres de tireoide por ano de diagnóstico e perfil sociodemográfico do município de origem de pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

Tabela 2: Perfil sociodemográfico dos pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

Tabela 3: Influência na Taxa relativa de câncer tireoide (casos/100.000hab) e na sobrevida em 10 anos do perfil sociodemográfico do município de origem de pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

Tabela 4: Análise multivariada dos fatores preditores de elevada taxa de câncer de tireoide e de sobrevida em cinco anos em pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	15
1.1	Incidências e mortalidades.....	17
1.2	Fatores Clínicos.....	19
1.3	Prognósticos e tratamento.....	23
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVOS GERAIS	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3	CAPÍTULO.....	26
3.1	<i>Estudo de Tumores de Tireoide em Período de 15 Anos.....</i>	<i>27</i>
4	CONCLUSÃO GERAL	51
	REFERÊNCIAS GERAIS	52
	ANEXO A- SEGMENTO DO REGIMENTO INTERNO.....	55
	ANEXO B –PARECER CONSUBSTANCIADO.....	56
	ANEXO C – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO.....	59

1. INTRODUÇÃO GERAL

A glândula tireoide é composta por dois tipos principais de células parenquimatosas: as do epitélio folicular, que concentram iodo e estão envolvidas na produção dos hormônios tireoidianos, e as células C ou parafoliculares, que são produtoras de calcitonina (KUMAR et al., 2010; FIGUEREDO et al., 2012).

Cerca de 95% dos carcinomas de tireoide são originários das células do epitélio folicular e são classificados em carcinomas diferenciados. Dentre eles estão o papilífero (entre 50% e 80% dos casos) e o folicular (de 15% a 20% dos casos), que são os mais frequentes e, em regiões nas quais os pacientes estão expostos a ingestão regular de iodo ainda há os carcinomas de células de Hürthle. Existem ainda os carcinomas pouco diferenciados (cerca de 10% dos casos) e os indiferenciados (anaplásicos, também cerca de 10%) e o carcinoma medular da tireoide, que tem origem nas células epiteliais parafoliculares ou células C (CHMIELIK et al, 2018; FIGUEREDO et al., 2012; INCA, 2020; KUMAR et al., 2010).

O câncer da tireoide (CT) é a neoplasia mais comum da região da cabeça e pescoço e acomete três vezes mais paciente do sexo feminino que o sexo masculino. É o câncer mais comum em mulheres com menos de 25 anos e pela mais recente estimativa brasileira, é o quinto tumor mais frequente em mulheres nas regiões Sudeste e Nordeste (Instituto Nacional do Câncer- INCA, 2020; ROSSI et al, 2021).

A prevalência dos diferentes tipos histológicos de neoplasia da tireoide varia de acordo com a idade, de forma que os tipos histológico menos agressivos são mais frequentes em adultos com idade entre os 40 e os 50 anos, enquanto os mais agressivos ocorrem geralmente acima de 60 anos de idade (FIGUEIREDO, 2012; ITO et al, 2014; ROSSI et al, 2021).

Alguns fatores de risco para o CT são bem definidos, como, por exemplo, sexo feminino, história familiar de câncer de tireoide, história pessoal de bócio ou nódulo tireoidiano e exposição à radiação ionizante na infância (UNITED NATIONS, 2013). De acordo com Boukheris e colaboradores (2020); Cabanillas e colaboradores (2016); Salamanca-Fennádez e colaboradores (2018) os demais fatores de risco estudados, como nível de TSH (hormônio tireoestimulante) sanguíneo, hormônios sexuais, fatores

reprodutivos, histórico de nódulos benignos e bócio, hipertireoidismo, padrões dietéticos, obesidade, tabagismo, etilismo e o envolvimento de doenças como tireoidite de Hashimoto na etiologia da neoplasia maligna da tireoide ainda não estão bem estabelecidos e que a ingestão de iodo tem um papel crucial na formação dos hormônios metabólicos da tireoide. Bloberg e colaboradores, 2012 relata que dietas pobres em iodo aumentam o risco de desenvolvimento de distúrbios benignos da tireoide.

Outro fator a considerar é o aumento de flúor no sangue através da ingestão, principalmente, da água. A revisão de Buzalaf (2011) discorre sobre o metabolismo do flúor no corpo. Ele explica que após a ingestão, os níveis plasmáticos de flúor aumentam rapidamente, atingindo um pico em 20-60 min devido à absorção de flúor no trato gastrointestinal e nos pulmões. O plasma é o compartimento central de qual e para qual o flúor deve transitar para sua posterior distribuição para tecidos duros e moles e excreção. Em adultos, cerca de 50% de uma quantidade absorvida de flúor ficará associada a tecidos calcificados (principalmente tecido ósseo), onde 99% do flúor no corpo é encontrado. No entanto, o flúor não está irreversivelmente ligado ao osso e pode ser liberado de volta para o plasma quando os níveis de flúor no plasma caem. A consequência dessa exposição seria, portanto, a perda da biodisponibilidade do iodo, levando a uma menor capacidade antioxidante, redução da capacidade anti-inflamatória, redução da imunidade e aumento do risco de CT (WAUGH, 2019).

Geralmente o CT é assintomático. No entanto os tumores avançados podem ocasionar rouquidão, tosse, disfagia e metástase para os linfonodos da região cervical. São diagnosticados, muitas vezes, acidentalmente durante um exame clínico (físico) de rotina laboratorial, como a ultrassonografia cervical (USG) (NCCN; 2020).

Para o estadiamento dos carcinomas de tireoide, umas das classificações utilizadas é o TNM onde são considerados T-tamanho do tumor, N-linfonodos acometidos e M-presença de metástase (DUH, 2017; ROMAN et al, 2017).

De uma maneira geral, os principais tratamentos são a cirurgia, na maioria das vezes a tireoidectomia total com ou sem remoção dos linfonodos regionais, e a ablação do tecido tireoidiano com iodo radioativo. Porém há controvérsias em muitas questões acerca do melhor tratamento a ser instituído, já que o excelente prognóstico da

maioria dos casos impossibilita a condução de estudos controlados (TAKANO, 2017; TUTTLE,2018).

Com relação aos indicadores socioeconômicos e de acesso ao serviço de saúde, também parece haver uma relação entre estes e o crescimento observado na incidência do câncer de tireoide. Estudo feito em Wisconsin, nos Estados Unidos, realizado por Sprague e colaboradores, revelou que houve um aumento da incidência do câncer de tireoide de acordo com aumento percentual de alguns indicadores socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde, como a renda familiar, o grau de escolaridade e o seguro saúde (MORRIS et al., 2013; SPRAGUE et al., 2008).

A identificação da doença em seu estágio inicial e encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado têm um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (ITO et al, 2014).

1.1. Incidência e Mortalidade

O aumento da incidência de CT já afeta mais de 1 milhão de indivíduos em dezenas de países. Nos Estados Unidos, o câncer de tireoide está aumentando em incidência mais rapidamente do que qualquer outro câncer, com um número estimado de 65 mil indivíduos diagnosticados em 2016, de acordo com o *National Cancer Institute*. Até o final de 2020, o CT, mostrou tendência a afetar jovens e pessoas de meia idade. Este deverá se tornar o terceiro câncer mais comum entre as mulheres (VACCARELLA et al, 2021; SCHWARTZ et al, 2019).

Publicado no *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, o estudo envolveu 26 países e foi dirigido por cientistas do Centro Internacional de Pesquisas sobre o Câncer (CIRC/IARC), com sede em Lyon, França, em colaboração com o Instituto Nacional do Câncer de Aviano, na Itália. Esse estudo aponta que mais de 1 milhão de indivíduos podem ter sido diagnosticados com esse tipo de câncer entre 2008 e 2012 nesses 26 países. A proporção estimada de casos de CT entre mulheres atribuível a um sobrediagnóstico, definido como a detecção e confirmação histológica de uma doença que, de outra forma, não teria sido diagnosticada em vida útil se os testes não tivessem sido feitos, entre 2008 e 2012 foi de 93% na Coreia do Sul, 91% em Belarus, 87% na China, 84% em Itália e Croácia e 83% em Eslováquia e França. Entre 2008 e 2012, os sobrediagnósticos entre as

mulheres afetaram 390 mil na China, 140 mil na Coreia do Sul, 120 mil nos Estados Unidos, 31 mil na Itália e 25 mil na França. Segundo o estudo, a incidência do CT seguiu aumentando entre 1998-2002 a 2008-2012 em todos os países estudados, a grande maioria dos diagnósticos de câncer de tireoide no mundo se deve a um sobrediagnóstico (ROMAN et al, 2017; VACCARELLA et al, 2021)

Nota-se a mesma tendência no Brasil, onde o número de novos casos de CT estimados para cada ano do triênio 2020-2022, será de 2.310 casos novos em homens e de 11.950 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 2,17 casos novos a cada 100 mil homens e 11,15 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2021; IBGE, 2000).

Na região Nordeste este tipo de câncer, em homens, ocupa a décima segunda posição mais frequente (1,93/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (1,93/100 mil) e Sul (1,79/100 mil), ocupa a décima terceira posição e, nas Regiões Sudeste (2,98/100 mil) e Norte (0,50/100 mil), ocupa a décima quarta posição. Para as mulheres, é a terceira posição mais frequente na Região Sudeste (17,21/100 mil), nas Regiões Centro-Oeste (8,12/100 mil) e Nordeste (7,98/100 mil), é a quinta posição. Na Região Norte, é a nona mais frequente (2,84/100 mil) e na Região Sul (6,12/100 mil), a décima segunda (IBGE, 2000; INCA, 2021).

Muitos estudos têm relatado um aumento contínuo na incidência do CT nas últimas três décadas, embora com magnitudes variáveis nas diversas regiões do mundo (MORRIS et al., 2013; VACCARELLA et al, 2021). Exames de ultrassonografia e citologia identificaram um número crescente de cânceres de tireoide pequenos e assintomáticos. O uso de ultrassom, em particular, aumentou a detecção de pequenos nódulos tireoidianos que não teriam sido detectados na prática clínica (apenas 40% dos nódulos tireoidianos menores que 1,5 cm de diâmetro máximo são descobertos durante um exame físico) (DUH, 2017; PELLEGRITI et al, 2013) e fatores genéticos, sexo, raça, influências ambientais e acesso a cuidados médicos podem explicar facilmente a alta variabilidade (até quase dez vezes) na incidência de CT por área geográfica e etnia (PELLEGRITI et al, 2013). O aumento é quase exclusivamente devido a aumentos na incidência do tipo histológico papilar, sem alteração significativa para os histotipos folicular, medular ou anaplásico. Em apoio a um efeito de rastreamento aumentado, está também a observação de que o CT está positivamente associado a altos níveis de renda,

educação e outros indicadores socioeconômicos de acesso à saúde. (ENEWOLD et al, 2009; MORRIS et al., 2013;)

Dados do *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER, 2014) descreveu que a mortalidade baseada na incidência do CT de todas as variantes histológicas aumentou nos Estados Unidos de uma média de 0,40 por 100.000 pessoas-ano durante 1994-1997, para uma média de 0,46 por 100.000 pessoas-ano durante 2010–2013. Isso representou um aumento médio relativo anual na mortalidade de 1,1% ao ano. A taxa geral de mudança na mortalidade não foi significativa para aqueles com câncer papilar, exceto entre os pacientes com câncer papilar de tireoide em estágio avançado no momento da apresentação.

Em virtude da sobrevida a longo prazo ser favorável para a grande maioria dos indivíduos com CT, o número de casos incidentes previstos para 2012 para o Brasil foi cerca de 18 vezes maior do que o de mortes. Dessa maneira, a prevalência do CT é mais alta do que seria esperado, com base nas taxas de incidência. Guimarães e colaboradores (2013) observaram que a mortalidade por CT no Brasil é menor em indivíduos de 20 a 39 anos, sem diferença de magnitude entre os gêneros. No entanto, as taxas crescem progressivamente entre aqueles de 40-59 anos e de 60 anos e mais, com um aumento significativamente maior entre as mulheres (GUIMARÃES et al., 2013; SCHWARTZ et al, 2019).

A ocorrência das maiores taxas de mortalidade em indivíduos com mais de 60 anos se deve, em parte, aos carcinomas anaplásicos da tireoide, que acometem mais comumente os indivíduos idosos e apresentam altas taxas de letalidade (ROMAN et al, 2017).

1.2. Fatores Clínicos

O CT se apresenta comumente como um nódulo detectado pela palpação ou detectado pela ultrassonografia (USG) cervical. Em geral, somente nódulos de 1 cm ou mais de diâmetro devem ser investigados, pois têm maior potencial de progredirem para neoplasias malignas (TAKANO, 2017). No entanto, indivíduos com nódulos de dimensões inferiores com características suspeitas à ultrassonografia, tais como, presença de linfonodomegalia cervical, história de irradiação da cabeça e pescoço ou história de

câncer em parentes de primeiro grau devem ser submetidos à propedêutica (DUH, 2017). É fundamental um exame físico cuidadoso com palpação da região cervical, caracterização do nódulo quanto à consistência, fixação a outras estruturas cervicais e avaliação da presença de disfonia secundária à paralisia de corda vocal (KUMAR et al., 2010).

O paciente com diagnóstico CT deve ter a dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), com o objetivo de avaliar a função tireoidiana. Na presença de níveis inferiores aos valores considerados normais, recomenda-se a realização de captação e cintilografia com radioisótopo para investigar a possibilidade de hiperfunção tireoidiana (PASCHOU et al, 2017).

A USG é uma técnica disseminada e, na atualidade, o exame de primeira linha para detectar e caracterizar a doença nodular tireoidiana, devendo ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita de CT. Algumas características ultrassonográficas são associadas com malignidade: hipocogenicidade, microcalcificações, ausência de halo periférico, bordas irregulares, aspecto sólido, fluxo intranodular e a forma (VACCARELLA et al, 2021). Embora a USG de alta resolução detecte nódulos impalpáveis, ela apenas sugere malignidade, sendo necessária a realização da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) para confirmar a suspeita por citologia, possibilitando o diagnóstico de lesões subclínicas de poucos milímetros (BAHAJ et al, 2020).

Para o estadiamento do CT, o sistema TNM considera o tipo histológico e a idade, além das seguintes variáveis: tamanho do tumor, linfonodos acometidos e presença de metástase (Quadro 1) (DUH, 2017; ROMAN et al, 2017). Essas informações associadas permitem o agrupamento por estágios (Quadro 2), que tem como objetivo: determinar a extensão da doença, fundamentar e direcionar o planejamento terapêutico, subsidiar o prognóstico, auxiliar na avaliação dos resultados do tratamento, facilitar a troca de informação entre os centros de tratamento e contribuir para a pesquisa contínua da lesão. (SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2012)

Quadro 1: Classificação Clínica do Câncer de Tireoide -TNM

CATEGORIA TNM	CRITÉRIOS
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário.
T1a	Tumor de 2cm ou menos na maior dimensão, limitado à tireoide
T1b	Tumor >1 cm, mas 2 cm na maior dimensão, limitado à tireoide.
T2	Tumor > 2 cm, mas 4 cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide.
T3	Tumor > 4 cm rna maior dimensão, limitado à tireoide ou com extensão extratireoidiana grosseira, invadindo apenas os músculos da cinta (músculos esterno-hioideo, esfenotireoideo ou omo-hioideo)
T3a	Tumor > 4cm em sua maior dimensão, limitado à tireoide.
T3b	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira que invade os músculos da cinta músculos esterno-hioideo, esfenotireoideo ou omo-hioideo)
T4a	Tumor se estende além da cápsula tireoidiana e invade tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente.
T4b	Tumor com invasão de fáscia pré-vertebral ou vasos mediastinais ou envolve a artéria carótida.
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástases em linfonodos locoregionais.
N1	Metástase de linfonodos regionais.
N1a	Metástases linfáticas em nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e pré-faríngeo/linfonodos Delfos) ou mediastino superior/superior).
N1b	Metástase em outros compartimentos cervicais unilaterais, bilaterais ou contra laterais (Níveis I,II, III, IV ou V) ou retrofaríngeos.
M0	Ausência de metástase(s) à distância.
M1	Presença de metástase(s) à distância.

FONTE: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017.

Quadro 2: Estágios tumorais segundo a Classificação TNM

ESTÁGIO	IDADE ABAIXO DE 45 ANOS	IDADE ACIMA DE 45 ANOS
I	Qualquer T, qualquer N, M0.	T1a, T1b, N0, M0.
II	Qualquer T, qualquer N, M1.	T2, N0, M0.
III		T3, N0, M0. T1, T2, T3, N1a, M0.
IVA		T1, T2, T3, N1b, M0. T4a, N0, N1, M0.
IVB		T4b, qualquer N, M0.
IVC		Qualquer T, qualquer N, M1.

FONTE: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, 2017;

Com o objetivo de prever os riscos de recidiva tumoral, a *American Thyroid Association* (ATA) propõe que os pacientes sejam classificados em alto risco, intermediário e de baixo risco (Quadro 3). Pesquisadores têm buscado identificar fatores de prognóstico que possibilitem, essencialmente otimizar a abordagem cirúrgica e o acompanhamento destes pacientes. (ATA, 2021; SEER, 2014; WARD E ASSUMPCÃO, 2004)

Quadro 3: Variáveis que influenciam no risco da recorrência, metástase e morte por câncer de tireoide.

FATORES PREDITIVOS DE ALTO RISCO
1. Paciente
Idade <15 anos ou > 45 anos
Sexo masculino
História familiar de câncer da tireoide
2. Tumor
Tumor > 4cm de diâmetro
Doença bilateral
Extensão vascular
Linfonodos cervicais ou mediastinais acometidos
Alguns subtipos tumorais: Hurtle, células altas, colunar, esclerose difusa, variante insular
Atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular (isto é baixo grau de diferenciação histológica)
Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases
Metástases à distância
FATORES PREDITIVOS INTERMEDIÁRIO OU BAIXO RISCO
1. Paciente
Idade entre 15 e 45 anos
Sexo feminino
Sem história familiar de câncer de tireoide
2. Tumor
Tumor < 2cm de diâmetro
Doença unilateral

Sem extensão extratiroideiana
Sem invasão vascular
Sem linfonodos cervicais ou mediastinais acometidos
Carcinoma papilífero encapsulado, microcarcinoma papilífero, carcinoma papilífero cístico
Sem atipia nuclear acentuada, necrose tumoral e invasão vascular (isto é, alto grau de diferenciação histológica)
Baixa ou nenhuma captação de iodo no tumor ou nas metástases
Sem metástase à distância

FONTE: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (2017);

1.3. Prognósticos e Tratamento

Os pacientes são considerados de baixo risco quando não apresentam doença metastática, tiveram toda lesão macroscópica removida, não apresentavam evidência de invasão tumoral local de tecidos ou estruturas adjacentes, não possuem tumores de variantes histológicas sabidamente agressivas e não apresentaram captação de radioiodo em local cirúrgico em cintilografia de corpo inteiro (PCI) realizada após a radioiodoterapia inicial. São classificados como de risco intermediário aqueles pacientes que tenham quaisquer das seguintes características: invasão microscópica de estruturas adjacentes, presença de variantes histológicas agressivas ou com invasão vascular, presença de metástase(s) linfática(s) ou que cursaram com captação de área adjacente tireoidiana de radioiodo na PCI após dose ablativa. Por fim aqueles indivíduos nos quais há presença de doença residual local macroscópica após o tratamento cirúrgico, tumor com invasão local evidente ou doença metastática à distância são descritos como de alto risco (NCCN Guideline, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Dados do programa de vigilância epidemiológica norte-americana *Surveillance Epidemiology and End Results program – SEER*, ilustra a importância da idade sobre os índices de sobrevivência, mostrando sobrevivências de 95 a 100% em 5 anos para pacientes abaixo dos 45 anos de idade em estágio I-II. Pacientes com menos de 20 anos de idade têm 99% de sobrevivência em 10 anos, em contraste com os pacientes com mais de 70 anos que possuem 86% e 70% de chance de estarem vivos, para os carcinomas papilíferos e carcinomas foliculares, respectivamente (WARD E ASSUMPCÃO, 2004). O *National Cancer Database (NCDB)* mostra que a influência da idade é ainda mais importante para os pacientes de 60 a 69 anos de idade, com queda de sobrevivência para 65%

e 57% em 10 anos para os carcinomas papilares e carcinomas foliculares, respectivamente (CHMIELIK et al, 2018; ITO et al, 2014).

O tempo médio para diagnóstico de recorrência costuma ser em torno de 4,6 a 5,0 anos, e o tempo médio para diagnóstico de metástases à distância de cerca de 7,6 anos após o diagnóstico. A sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do carcinoma bem diferenciado da tireoide é de 6 a 10 anos (QIU et al, 2021). Por causa deste prognóstico tão bom, em comparação com outros tipos de câncer, autores têm sugerido tratamentos menos agressivos para o carcinoma bem diferenciado da tireoide, como uma abordagem cirúrgica mais limitada ou mesmo tireoidectomia parcial. Infelizmente, nem todos os casos de carcinomas bem diferenciados da tireoide são diagnosticados precocemente (BOJOGA et al, 2020).

Há controvérsias sobre o tratamento ideal de pacientes com CT, levantando a questão se alguns dos pacientes com CT de baixo risco podem ser supertratados e, portanto, em risco de complicações desses tratamentos sem um benefício claro em termos de desfecho oncológico. Até recentemente, a tireoidectomia total (TT) seguida de tratamento pós-operatório com iodo radioativo (RAI) para ablação do tecido remanescente da tireoide ou como terapia adjuvante era recomendada para a maioria dos pacientes por muitas diretrizes internacionais. Na última década, a prática clínica mudou para uma abordagem mais individualizada. Em particular, uma melhor compreensão da biologia e excelentes resultados desses tumores levou a recomendar uma abordagem mais conservadora para pacientes de baixo risco (BOJOGA et al, 2020; TUTTLE, 2018). TT não é mais recomendado para pacientes com microcarcinoma removido radicalmente, pois é reconhecido que esses tumores têm um resultado excelente e evidências prospectivas e retrospectivas sugerem que muitos dos pacientes com microcarcinomas papilares indolentes podem até ser acompanhados de forma conservadora (ITO et al, 2014). Porém, para os pacientes com CT de baixo risco, ou seja, com tumores entre 1 e 4 cm, há mais controvérsia quanto à extensão da cirurgia. Embora a maioria das publicações não tenha encontrado o impacto da extensão da cirurgia na sobrevida desses pacientes, alguns relatam um risco maior de doença recorrente na lobectomia da tireoide (MURTHY et al, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar um estudo epidemiológico acerca da sobrevida de tumores malignos em tireoide em um hospital terciário no período de 15 anos.

2.2. Objetivos Específicos

- Analisar uma série histórica de tumores de tireoide de um centro de alta complexidade no tratamento oncológico em um período de 15 anos
- Descrever a prevalência dos tumores de tireoide de um centro de alta complexidade no tratamento oncológico em um período de 15 anos, segundo características sociodemográficas e o tipo histológico.
- Avaliar a sobrevida global dos tumores de tireoide de um centro de alta complexidade no tratamento oncológico em um período de 15 anos.
- Realizar o georreferenciamento da taxa de prevalência dos tumores de tireoide de um centro de alta complexidade no tratamento oncológico em um período de 15 anos.
- Associar a prevalência de câncer de tireoide com o nível de fluoretação das águas no estado do Ceará.

3. CAPÍTULO

Esta dissertação está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará (Anexo A), que regulamenta o formato alternativo para dissertações de mestrado e teses de doutorado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato. Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, o presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará/PROPESQ e aprovado com o parecer consubstanciado de número 4.718.803.

Diante disso, tal dissertação de mestrado é composta por um capítulo que contém um artigo científico, o qual será submetido à publicação no periódico *Caderno de Saúde Pública (CSP) Reports in Public Health*, ISSN (impresso): 0102311X e ISSN (online): 1678-4464, (Anexo C), conforme descrito a seguir:

3.1- Estudo dos Tumores de Tireoide em Instituição de referência em Período de 15 Anos

ESTUDO DOS TUMORES DE TIREOIDE EM INSTITUIÇÃO DE REFERÊNCIA EM PERÍODO DE 15 ANOS

Carla Welch da Silva

Grau acadêmico: Estudante de Mestrado em Odontologia, Graduação em Odontologia. Especialista em Odontologia Hospitalar

Afiliação institucional: Departamento de Clínica Odontológica, Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

Paulo Goberlânio Barros Silva

Grau acadêmico: Doutor e Mestre em Odontologia, Graduação em Odontologia. Posição: Professor do Centro Universitário UNICHRISTUS. Afiliação institucional: Curso de Odontologia da UNICHRISTUS, Programa de Pós-graduação em Odontologia- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

Karuza Maria Alves Pereira

Grau acadêmico: Pós-Doutora em Odontologia, Doutora em Patologia Oral, Mestre em Patologia Oral, Graduação em Odontologia. Posição: Professora Associada da Universidade Federal do Ceará. Afiliação institucional: Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Odontologia- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

Autor de Correspondência: Karuza Maria Alves Pereira. Endereço: Rua Delmiro de Farias, S/N, Rodolfo Teófilo – Fortaleza, Ceará, Brasil, CEP: 60416-030. Telefone: +55-85-3366 8471.

E-mail: karuzaalves@ufc.br

RESUMO

O câncer da tireoide é uma neoplasia maligna, sendo a mais comum da região de cabeça e pescoço. O estudo objetivou analisar a sobrevida de tumores malignos em tireoide em um hospital terciário no período de 15 anos. A coleta ocorreu pelo sistema interno de registro, buscando casos com diagnóstico de câncer de tireoide no período de 2000 a 2014. A análise deu-se de forma exploratória, com a descrição da distribuição das variáveis na população de estudo, além de associar a prevalência do câncer de tireoide com o nível de fluoretação das águas dos municípios do Ceará no ano de 2014. Os dados foram exportados para o software SPSS no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%. Os mapas de georreferenciamento foram criados pelo Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará. Como resultados, obteve-se total de 4.050 pacientes, sendo o sexo feminino o mais prevalente de toda a amostra. A distribuição etária mostrou aumento gradual da prevalência até a faixa etária de 41-50 anos, e com relação ao tipo histológico, o mais prevalente foi o adenocarcinoma papilar. No período avaliado, a sobrevida mediana foi de 90 meses, e 94,8% dos pacientes permaneceram vivos até a última consulta. A taxa relativa de câncer de tireoide foi associada a uma elevada sobrevida. Em análise multivariada o ano de diagnóstico, o sexo feminino, o grau de instrução e o tipo histológico de adenocarcinoma papilar reduziram significativamente o risco de morte. O georreferenciamento da densidade dos casos de câncer de tireoide tratados no serviço e a cobertura de flúor do estado evidenciaram aumento da taxa de fluoretação quando associadas estas duas variáveis, no entanto ressalta-se a importância da realização de mais estudos considerando um maior período de fluoretação.

Palavras Chaves: Câncer de tireoide; Diagnóstico; Epidemiologia, Flúor.

ABSTRACT

Thyroid cancer is a malignant neoplasm, being the most common in the head and neck region. The study aimed to analyze the survival of malignant thyroid tumors in a tertiary hospital over a period of 15 years. The collection occurred through the internal registry system, looking for cases with diagnosis of thyroid cancer in the period from 2000 to 2014. The analysis was performed in an exploratory way, with a description of the distribution of variables in the study population, in addition to associating the prevalence of thyroid cancer with the level of fluoridation of the waters of the municipalities of Ceará in the year 2014. The data were exported to the SPSS software in which the analyzes were performed adopting a confidence of 95%. The georeferencing maps were created by the Institute of Research and Economic Strategy of Ceará. As a result, a total of 4,050 patients were obtained, with females being the most prevalent of the entire sample. The age distribution showed a gradual increase in prevalence up to the age group of 41-50 years, and regarding the histological type, the most prevalent was papillary adenocarcinoma. In the period evaluated, the median survival was 90 months, and 94.8% of the patients remained alive until the last visit. The relative rate of thyroid cancer was associated with a high survival rate. In multivariate analysis, year of diagnosis, female sex, education level and histological type of papillary adenocarcinoma significantly reduced the risk of death. The georeferencing of the density of thyroid cancer cases treated at the service and the fluoride coverage of the state showed an increase in the fluoridation rate when these two variables are associated, however, it is important to carry out more studies considering a longer period of fluoridation.

Key words: Thyroid cancer; Diagnosis; Epidemiology, Fluoride

INTRODUÇÃO

A glândula tireoide é composta por dois tipos principais de células parenquimatosas: as do epitélio folicular, que concentram iodo e estão envolvidas na produção dos hormônios tireoidianos, e as células C ou parafoliculares, que são produtoras de calcitonina^{1,2}.

Cerca de 95% dos carcinomas de tireoide são originários das células do epitélio folicular e são classificados em carcinomas diferenciados. Dentre eles estão o papilífero (entre 50% e 80% dos casos) e o folicular (de 15% a 20% dos casos), que são os mais frequentes e, em regiões nas quais os pacientes estão expostos a ingestão regular de iodo ainda há os carcinomas de células de Hürthle. Existem ainda os carcinomas pouco diferenciados (cerca de 10% dos casos) e os indiferenciados (anaplásicos, também cerca de 10%) e o carcinoma medular da tireoide, que tem origem nas células epiteliais parafoliculares ou células C^{1,2,3,4}.

Alguns fatores de risco para o Câncer de Tireoide (CT) são bem definidos, como, por exemplo, sexo feminino, história familiar de câncer de tireoide, história pessoal de bócio ou nódulo tireoidiano e exposição à radiação ionizante na infância⁵. Outro fator a considerar é o aumento de flúor no sangue, principalmente pela ingestão da água. Tem sido descrito que o metabolismo do flúor diminui a biodisponibilidade de iodo, levando a uma menor capacidade antioxidante, redução da capacidade anti-inflamatória, redução da imunidade e aumento do risco de CT⁶.

O aumento da incidência de CT já afeta mais de 1 milhão de indivíduos em dezenas de países. Nos Estados Unidos, o CT está aumentando em incidência mais rapidamente do que qualquer outro câncer^{7,8}. Existem estudos que correlacionam esse aumento da incidência com a ocorrência de sobrediagnósticos, definido como a detecção e confirmação histológica de uma doença que, de outra forma, não teria sido diagnosticada em vida útil se os testes não tivessem sido realizados. Tal fato justifica a necessidade de estudos epidemiológicos acerca do tema^{7,9}. Assim, o objetivo do trabalho foi estudar o CT em serviço terciário de referência do estado do Ceará por período amplo de 15anos, com ênfase nos dados epidemiológicos.

MÉTODOS

Tipo de estudo, amostra e critérios de inclusão e exclusão

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional do tipo coorte retrospectivo, longitudinal, com análise de sobrevida e caráter quantitativo, onde foi realizada uma coleta de dados do sistema de Registro do Centro de diagnóstico Haroldo Juçaba (HHJ) do Hospital Instituto do Câncer do Ceará (ICC) com diagnóstico de CT no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2014 com uma amostra total de 4.050 casos de câncer de tireoide. Realizou-se, ainda, para descrever e caracterizar a amostra, uma análise transversal dos dados.

No banco de dados dos serviços, foram incluídos todos os registros de câncer de tireoide do período supracitado e excluídos registros que não apresentaram o diagnóstico histológico.

Local do estudo

Os dados foram coletados no HHJ/ICC, grupo referência há 21 anos em tratamento oncológico nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. Seu perfil de atendimento é de modo terciário, e oferece atendimento em várias especialidades, dentre elas a de Cancerologia Cirúrgica, Oncologia Clínica, Oncologia Pediátrica, Radioterapia, Radioisotopoterapia e Medicina Nuclear. Também integra o complexo hospitalar, o serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Laboratório de Análises Clínicas, Anatomia Patológica e Imuno-histoquímica, juntamente com terapias complementares.

Coleta de dados

O Serviço de Registro de Câncer do HHJ/ICC integra uma base de dados própria do hospital e cataloga rotineiramente todas as informações clínicas dos pacientes com atendimento concluído nesse centro. Tipo histológico, idade, sexo, raça, localização do tumor, estadiamento clínico, tratamento realizado, origem do encaminhamento, convênio de saúde, naturalidade, procedência, data de óbito, motivo do óbito, data da última consulta são as principais informações coletadas dos prontuários dos pacientes e registrados nesse sistema de base de dados.

Adicionalmente, foi coletado através da base de dados do IBGE (www.ibge.gov.br), os dados da cidade de procedência e de naturalidade de cada paciente para os anos de 2014, bem como a população estimada da cidade procedente, índice de

desenvolvimento humano Municipal (IDHM), estabelecimentos de saúde, densidade demográfica, média salarial, escolaridade e tamanho da área territorial.

A base com os dados de fluoretação das águas dos municípios do estado do Ceará do ano de 2014 foi fornecido pela Secretaria do Saúde do Estado que possui o Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Cobertura de Abastecimento (SAA). Esta gerou um relatório com os seguintes dados: População total abastecida por SAA, Ano de referência, Nome do Município, Código (IBGE) do Município, População (IBGE) do Município e População que foi abastecida por Município no ano de 2014.

Análise estatística dos dados

Foi realizada uma análise exploratória pela descrição da distribuição das variáveis na população de estudo, estratificada segundo sexo, tipo histológico e município de procedência. A amostra dos dados de fluoretação das águas dos municípios do Ceará foram agrupadas em municípios sem cobertura, com cobertura de 1 a 75% de flúor e municípios com cobertura acima de 75% de flúor. Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e exportados para o software SPSS no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%.

Foram expressas as frequências absolutas e percentual de cada variável e construídas curvas de Kaplan-Meier para calcular a sobrevida global. Testes de Log-Rank Mantel-Cox e regressão de Cox foram utilizadas para avaliar os fatores preditivos da sobrevida do câncer de tireóide.

Para a criação dos mapas relativos ao georrefenciamento, foi utilizado o programa ArcGis (versão 10.7), que constitui um sistema de informações geográficas pertencente à empresa ESRI que constrói software de mapeamento e análise. O programa gera as classes para o georreferenciamento. Os municípios possuem códigos pré-estabelecidos pelo IBGE e esses códigos são lançados na plataforma ArcGis. Este programa é licenciado para o Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE), o responsável pela geração desses dados e análise dessas estatísticas.

Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC) após anuências do HHJ/ ICC sob parecer de número 4.718.803- CAE: 46187421.2.0000.5054 (ANEXO B).

RESULTADOS

Um total de 4.050 casos de câncer de tireoide foram levantados no período de 2000 a 2014, com uma média anual de 270 ± 182 casos e uma incidência crescente ao longo desses 14 anos de avaliação ($y = 38,71x - 77430$; $r^2 = 0,905$). O município de Fortaleza representou a maior parte dos casos, com 62,6% de todos os tumores avaliados e a maior taxa de prevalência de casos por habitante do município (9,49 casos/100.000 habitantes) (Material suplementar 1).

O ano de 2013 foi o ano que apresentou a maior quantidade de casos (n=618, 15,3%) e a maior parte da casuística foi oriunda de municípios com mais de 500.000 habitantes, com IDHM entre 0,700-0,799 e mais de 100 estabelecimentos de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) (n= 2.534, 62,6%). A maior parte dos pacientes eram provenientes de municípios com >75% de cobertura de flúor na água (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição da casuística de cânceres de tireoide por ano de diagnóstico e perfil sociodemográfico do município de origem de pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

	N	%
ANO DIAGNÓSTICO		
2000	56	1,4
2001	39	1,0
2002	99	2,4
2003	128	3,2
2004	146	3,6
2005	215	5,3
2006	218	5,4
2007	227	5,6
2008	273	6,7
2009	270	6,7
2010	298	7,4
2011	359	8,9
2012	510	12,6
2013	618	15,3
2014	594	14,7
POPULAÇÃO		
De 5 001 a 10 000 hab.	27	0,7
De 10 001 a 20 000 hab.	151	3,7
De 20 001 a 50 000 hab.	403	10,0
De 50 001 a 100 000 hab.	490	12,1

De 100 001 a 500 000 hab.	445	11,0
Mais de 500 000 hab.	2534	62,6
IDHM		
0,500 a 0,599	142	3,5
0,600 a 0,699	1252	30,9
0,700 a 0,799	2656	65,6
ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE		
Até 20	585	14,4
21 a 50	555	13,7
50 a 100	376	9,3
>100	2534	62,6
COBERTURA DE FLÚOR		
Sem cobertura	599	14,8
1-75%	692	17,1
>75%	2759	68,1

Fonte: Própria da Pesquisa

O sexo feminino foi o mais prevalente com 85,4% (n=3.459) de toda a amostra. Distribuição etária mostrou aumento gradual da prevalência até a faixa etária de pico de 41-50 anos (n=1003, 24,8% dos casos) e redução gradual a partir desta idade. Os pardos (n=2.306, 58,6%) seguido dos brancos (n=1.565, 29,8%) foram a maioria e a escolaridade frequentemente mencionada foi o ensino médio (n=809, 28,6%) (Tabela 2).

Tabela 2: Perfil sociodemográfico dos pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

	N	%
SEXO		
Masculino	591	14,6
Feminino	3459	85,4
IDADE		
0-10	4	0,1
11-20	96	2,4
21-30	473	11,7
31-40	787	19,4
41-50	1003	24,8
51-60	886	21,9
61-70	533	13,2
71-80	205	5,1
81-90	63	1,6

RAÇA		
Branca	1565	39,8
Preta	28	0,7
Amarela	24	0,6
Parda	2306	58,6
Indígena	13	0,3
ESCOLARIDADE		
Analfabeto	117	4,1
Fund. Incompleto	670	23,7
Fund. Completo	592	21,0
Médio	809	28,6
Sup. Incompleto	61	2,2
Sup. Completo	576	20,4

Fonte: Própria da Pesquisa

Quanto a distribuição dos casos de câncer de tireoide segundo os tipos histológicos de câncer de tireoide diagnosticados em pacientes tratados no HHJ/ ICC, no período de 2000-2014 observou-se que o tipo histológico mais prevalente foi o adenocarcinoma papilar (n=3.743, 92,4%), seguido adenocarcinoma folicular (n=80, 2,0%), Carcinoma da Tireoide Sem Outra Especificação (SOE) (n=44, 1,1%) e Carcinoma Medular, SOE (n=43, 1,1%). Já os tipos de menor prevalência foram Carcinoma Insular (n=3, 0,1%) e Linfoma Maligno de Células Grandes B Difuso (n=2, 0,0%).

Ao longo de 15 anos de estudo o percentual de sobrevida em 5 anos foi de 96,1% (n=3.893/4.050). Uma alta taxa de cânceres de tiroide (>4/100.000 habitantes) foi diretamente relacionada com o período entre 2005-2010 (p<0,001), com municípios com mais de 500.000 habitantes (p<0,001), com IDH entre 0,700 e 0,799 (p<0,001), com mais de 100 estabelecimentos de saúde do SUS (p<0,001) e com uma cobertura de flúor de >75% (p<0,001). Já com relação a sobrevida em 5 anos os pacientes do período entre 2011-2014 (p<0,001), do sexo feminino (p<0,001), com idade até 60 anos (p<0,001) e escolaridade superior ao ensino fundamental completo (p<0,001) apresentaram maior prevalência de sobrevida em 5 anos (Tabela 3).

Tabela 3: Influência na Taxa relativa de câncer tireoide (casos/100.000hab) e na sobrevida em 10 anos do perfil sociodemográfico do município de origem de pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

	Taxa relativa de câncer tireoide (casos/100.000hab)		p-Valor	Sobrevida em 5 anos		p- Valor
	Até 4	>4		Não	Sim	
Ano diagnóstico						
2000-2004	159 (11.8%)	309 (11.4%)	<0,001	58 (36.9%)*	410 (10.5%)	<0,001
2005-2010	273 (20.3%)	930 (34.4%)*		56 (35.7%)*	1147 (29.5%)	
2011-2014					2336	
	914 (67.9%)*	1465 (54.2%)		43 (27.4%)	(60.0%)*	
População 2019						
De 5 001 a 10 000 hab.	18 (1.3%)	9 (0.3%)	<0,001	0 (0.0%)	27 (0.7%)	0,348
De 10 001 a 20 000 hab.	137 (10.2%)*	14 (0.5%)		6 (3.8%)	145 (3.7%)	
De 20 001 a 50 000 hab.	374 (27.8%)*	29 (1.1%)		13 (8.3%)	390 (10.0%)	
De 50 001 a 100 000 hab.	372 (27.6%)*	118 (4.4%)		17 (10.8%)	473 (12.2%)	
De 100 001 a 500 000 hab.	445 (33.1%)*	0 (0.0%)		11 (7.0%)	434 (11.1%)	
Mais de 500 000 hab.	0 (0.0%)	2534 (93.7%)*		110 (70.1%)	2424 (62.3%)	
IDHM 2010						
0,500 a 0,599	142 (10.5%)*	0 (0.0%)	<0,001	7 (4.5%)	135 (3.5%)	0,117
0,600 a 0,699	1106 (82.2%)*	146 (5.4%)		37 (23.6%)	1215 (31.2%)	
0,700 a 0,799	98 (7.3%)	2558 (94.6%)*		113 (72.0%)	2543 (65.3%)	
Estabelecimentos saúde SUS						
Até 20	504 (37.4%)*	81 (3.0%)	<0,001	20 (12.7%)	565 (14.5%)	0,159
21 a 50	466 (34.6%)*	89 (3.3%)		19 (12.1%)	536 (13.8%)	
50 a 100	376 (27.9%)*	0 (0.0%)		8 (5.1%)	368 (9.5%)	
>100	0 (0.0%)	2534 (93.7%)*		110 (70.1%)	2424 (62.3%)	
Cobertura de flúor no município						
Sem cobertura	580 (43.1%)*	19 (0.7%)	<0,001	21 (13.4%)	578 (14.8%)	0,349
1-75%	617 (45.8%)*	75 (2.8%)		21 (13.4%)	671 (17.2%)	
>75%	149 (11.1%)	2610 (96.5%)*		115 (73.2%)	2644 (67.9%)	
Sexo						
Masculino	208 (15.5%)	383 (14.2%)	0,274	52 (33.1%)*	539 (13.8%)	<0,001
Feminino					3354	
	1138 (84.5%)	2321 (85.8%)		105 (66.9%)	(86.2%)*	
Idade						
Até 40 anos			0,561		1352	<0,001
	464 (34.5%)	896 (33.1%)		8 (5.1%)	(34.7%)*	
41-60 anos					1827	
	612 (45.5%)	1277 (47.2%)		62 (39.5%)	(46.9%)*	
>60 anos	270 (20.1%)	531 (19.6%)		87 (55.4%)*	714 (18.3%)	

Raça						
Branca	507 (37.7%)	1058 (39.1%)	0,369	49 (31.2%)	1516 (38.9%)	0,051
Não-branca	839 (62.3%)	1646 (60.9%)		108 (68.8%)	2377 (61.1%)	
Grau instrução						
Analfabeto	40 (4.1%)	77 (4.2%)	0,895	17 (13.6%)*	100 (3.7%)	<0,001
Fund. Incompleto	236 (24.2%)	434 (23.4%)		61 (48.8%)*	609 (22.6%)	
Fund. Completo	214 (22.0%)	378 (20.4%)		21 (16.8%)	571 (21.1%)*	
Médio	268 (27.5%)	541 (29.2%)		21 (16.8%)	788 (29.2%)*	
Sup. Incompleto	21 (2.2%)	40 (2.2%)		0 (0.0%)	61 (2.3%)*	
Sup. Completo	195 (20.0%)	381 (20.6%)		5 (4.0%)	571 (21.1%)*	
Tipo histológico (adenocarcinoma papilar)						
Não	98 (7.3%)	209 (7.7%)	0,612	55 (35.0%)*	252 (6.5%)	<0,001
Sim					3641	
	1248 (92.7%)	2495 (92.3%)		102 (65.0%)	(93.5%)*	

*p<0,05, teste qui-quadrado de Pearson; n (%).

Fonte: Própria da Pesquisa

Em análise multivariada quando comparadas com a taxa de câncer de tireoide notou-se que as variáveis dos pacientes oriundos de municípios com cobertura de flúor >75% mostraram associação direta com a cobertura de flúor (p<0.001) e com alto IDHM e inversa, ou seja, redução do p-valor com os adenocarcinomas papilares (p=0.031), independente das demais variáveis estudadas. A taxa de sobrevida em 5 anos foi diretamente associada com o ano de diagnóstico (p<0.001), com o subtipo histológico de adenocarcinoma papilar (p<0.001) e inversamente associada com o grau de instrução (p=0.026) e com a idade (p<0.001) (Tabela 4).

Tabela 4: Análise multivariada dos fatores preditores de elevada taxa de câncer de tireoide e de sobrevida em cinco anos em pacientes com câncer de tireoide diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juacaba, Instituto do Câncer do Ceará, no período de 2000-2014.

Variáveis	Taxa de câncer de tireoide (>4/100.000hab)		Sobrevida em 5 anos de câncer de tireoide	
	p-Valor	OR Ajustada (IC95%)	p-Valor	OR Ajustada (IC95%)
Ano do diagnóstico (2011-2014)	0,093	1,82 (0,91-3,64)	<0,001	3,00 (1,75-5,16)
População (>500.000 hab)	1,000	7,64 (0,76-76,41)	0,197	3,94 (0,49-31,59)
IDHM (>0,700)	0,007	2,72 (1,32-5,61)	0,633	0,58 (0,06-5,31)

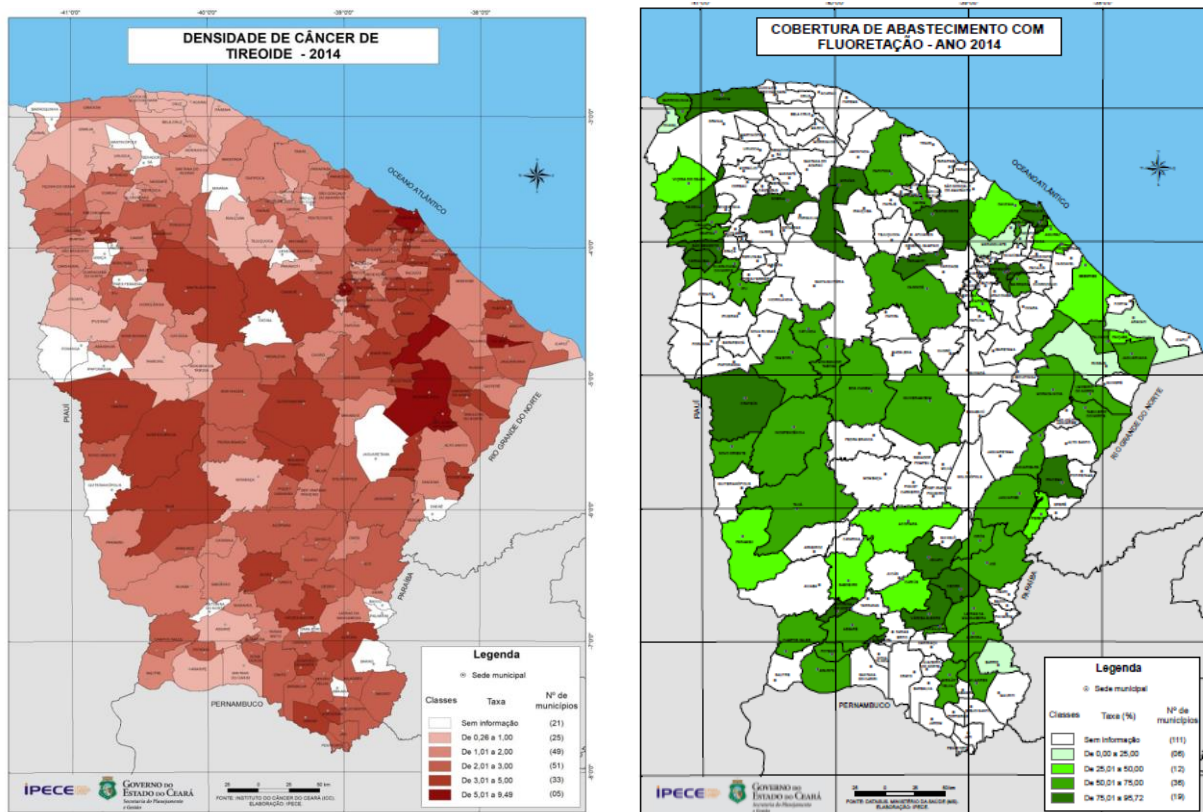
Estabelecimentos de saúde SUS (>100)	1,000	0,10 (1,11-12,21)	1,000	0,90 (0,02-9,14)
Cobertura de flúor (>75%)	<0,001	8,26 (5,01-13,60)	0,518	0,64 (0,16-2,51)
Sexo (Feminino)	0,371	1,31 (0,73-2,36)	0,001	2,27 (1,41-3,66)
Idade (<60 anos)	0,923	1,03 (0,57-1,86)	<0,001	14,49 (6,36-32,99)
Raça (Branco)	0,469	0,85 (0,56-1,31)	0,240	1,32 (0,83-2,08)
Grau de instrução (até nível médio)	0,429	0,78 (0,43-1,44)	0,026	0,31 (0,11-0,87)
Tipo histológico (adenocarcinoma papilar)	0,031	0,48 (0,25-0,94)	<0,001	4,61 (2,84-7,49)

*p<0,05, regressão logística multinomial; OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95%.

Fonte: Própria da Pesquisa

O georreferenciamento da densidade de casos de câncer de tireoide tratados no HHJ/ICC e a cobertura de flúor do estado se encontram dispostos na figura 1. Nota-se associação entre as duas variáveis, densidade de câncer de tireoide e cobertura de abastecimento com fluoretação de águas no estado do Ceará, na região Central do estado, das extremidades leste (divisa com Piauí) a oeste (divisa com o sul do Rio Grande do Norte e Norte da Paraíba) distantes da região praieira (norte do estado) ou do sul do estado (divisa com Pernambuco).

Figura 1: Densidade de câncer de tireoide e cobertura de abastecimento com fluoretação de águas no estado do Ceará- Ano 2014.



DISCUSSÃO

O câncer de tireoide é o tumor maligno mais comum dentre os tumores endócrinos e representa, no Brasil, em média, de 5,4% a 6% de todos os cânceres do sexo feminino e 1,5% dos cânceres no sexo masculino¹⁰. Ocupando, no sexo masculino, a décima segunda posição em termos de frequência na Região Nordeste (1,93/100 mil) e no sexo feminino, a terceira posição mais frequente (7,98/100 mil), sendo estimada a incidência, no Ceará, de 19,93/100 mil habitantes no último ano⁴.

Nas últimas três décadas foi possível observar o aumento significativo na incidência do câncer de tireoide, em ambos os sexos, em vários países¹¹. É possível observar no presente estudo a incidência crescente ao longo desses 15 anos de avaliação ($y = 38,71x - 77430$; $r^2 = 0,905$) do câncer de tireoide no Ceará. As possíveis explicações para a observação desse aumento da incidência podem decorrer do aumento na intensidade do diagnóstico, a partir da sensibilidade das técnicas diagnósticas para avaliação da tireoide, busca ativa para o diagnóstico precoce, bem como as mudanças nos fatores ambientais e estilo de vida^{7,12,13}. No Brasil, devido ao aumento da incidência do câncer de tireoide, ocorreu um aumento do uso de ferramentas diagnósticas para nódulos de tireoide, o que permite aumento no diagnóstico e no tratamento deste câncer e procedimentos relacionados ao seguimento¹³.

O índice de desenvolvimento humano (IDHM) brasileiro segue as mesmas três dimensões do IDH Global - longevidade, educação e renda, acrescido da disponibilidade de indicadores nacionais. No presente estudo foi possível observar um aumento de incidência do câncer de tireoide em uma população com o IDHM entre 0,700-0,799, isso é uma população com alto desenvolvimento humano, advindas do estabelecimento de saúde do SUS. O estudo de Veiga¹⁴ e colaboradores (2013), realizado em São Paulo, avaliou que 75% dos casos de câncer de tireoide foram diagnosticados no serviço privado de saúde. No presente estudo é possível identificar aumento da incidência do CT no serviço do SUS, isso pode estar associado ao aumento da exposição aos fatores de risco, dessa população.

Sprague e colaboradores¹⁵ (2008) avaliaram, nos EUA, a correlação entre o aumento da incidência do câncer de tireoide e a renda média familiar, sendo atribuída essa incidência ao acesso a novos métodos de diagnóstico. Um estudo anterior de Vergamini e colaboradores (2013) sugeriu que não apenas um melhor diagnóstico, mas também diferenças na nutrição de iodo podem afetar a incidência desta doença. A incidência de

câncer de tireoide pode refletir diferenças socioeconômicas, uma vez que a falta de acesso a cuidados de saúde limitaria os esforços de rastreamento entre segmentos da população¹⁴ (VEIGA et al., 2013). Corroborando com os achados do presente estudo em que o perfil de IDH elevado está relacionado com de maior incidência do CT.

Relativo à prevalência do CT e o consequente mapa de georreferenciamento no estado do Ceará, os dados desse estudo trazem destaque para os municípios de Fortaleza (9,49 casos/100.000 habitantes), Mulungu (8,32 casos/100.000 habitantes) e São João do Jaguaribe (6,54 casos/100.000 habitantes). No caso desses municípios, a alta taxa de prevalência pode ter associação com a grande vigilância médica e maior suporte diagnóstico, uma vez que Fortaleza é a capital do Estado do Ceará onde se concentram os centros de diagnóstico e tratamento dado a este tipo de câncer. Os dois municípios seguinte distam menos de 4h de Fortaleza, seguindo resultados parecidos com um estudo de características demográficas do CT realizado nos Estados Unidos, onde as capitais das unidades federativas e cidades do entorno (menos de 4h de distância) apresentaram maiores taxas de prevalência para o câncer de tireoide¹⁶.

No entanto, é consenso na literatura que outras hipóteses além da sensibilidade diagnóstica de um município devem ser exploradas para justificar a alta prevalência do CT em certas localidades. Seguindo essa linha de raciocínio, é válido comentar que a análise dos mapas de georreferenciamento evidenciou, ainda, que as maiores prevalências de CT no estado do Ceará estão em municípios que são descritos com alta taxa de cobertura de fluoretação das águas, coincidindo também com as maiores taxas de IDHM. Essa associação é evidenciada no estudo de Wagh (2019)⁶, que mostra uma forte relação entre a exposição ao flúor interferindo no metabolismo do iodo e aumentando o risco de alterações na tireoide, convergindo para o desenvolvimento do câncer. Vale ressaltar que na pesquisa atual não podemos inferir tão associação com certeza, pois os dados são limitados de tempo.

Para fundamentar os riscos da exposição ao flúor, Singla, Sashi (2013)¹⁷ e Waugh (2019)⁶ demonstram que o metabolismo a partir da ingestão do Flúor inibe a expressão e funcionalidade da proteína de suporte dos íons Na⁺ e I⁻ (NIS), contribuindo assim para a absorção de iodeto prejudicada, capacidade de concentração de iodeto diminuída e distúrbios de deficiência de iodo. Logo, segundo esses autores, há hipótese de que a exposição crônica ao flúor na infância pode influenciar o estado de iodo a longo prazo na idade adulta.

Referente ao tipo histológico, nos estudos de Veiga e colaboradores (2013)¹⁴

foi observado que o câncer papilar (adenocarcinoma papilar) de tireoide foi o tipo histológico mais comum, respondendo por 72% de todas as neoplasias malignas de tireoide no estado de São Paulo. A partir de um estudo de coorte realizado na Argélia foi possível analisar que a incidência de carcinomas papilares aumentou significativamente ($p < 0,001$) enquanto a incidência de outros tipos histológicos diminuiu significativamente ao longo do tempo¹⁸. Nesse estudo foi possível avaliar que o tipo histológico de adenocarcinoma papilar ($n=3.743$, 92,4%) foi o mais prevalente entre os tipos de câncer de tireoide, corroborando com os achados da literatura^{18,19}.

Da mesma forma que descrito no nosso estudo, uma análise transversal realizada em um centro de referência para câncer de tireoide no Equador, de 452 pacientes, 74,8% eram adultos jovens e 94,2% (426) eram mulheres e 93,3% tinham câncer papilar de tireoide²⁰. Tem sido sugerido que o aumento observado da incidência do tipo histológico papilar seja relacionado ao alto consumo de iodo²¹. No Brasil com o decreto número 39.814 de 17 de agosto de 1956, a iodização do sal se tornou obrigatória para todo território nacional, iniciando uma campanha para erradicação desse micronutriente. Atualmente, o Brasil é considerado um país com consumo excessivo de iodo²². Em abril de 2013 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou a nova faixa de iodização do sal produzido no Brasil, que passou a ser entre 15 e 45 miligramas, substituindo a faixa anterior que podia variar de 20 a 60mg/kg.

Uma análise de tumores raros em crianças e adolescentes (0–19 anos) no Brasil mostrou diferentes taxas de incidência de carcinomas de tireoide nas regiões geográficas brasileiras. As taxas de incidência aumentam com a idade e foram consideradas as mais altas entre adolescentes (15-19 anos)²³. Esse fato pode estar associado ao alto teor de iodo na dieta, podendo desenvolver a tireoidite, hipotireoidismo, hipertireoidismo, aumento do risco de adenocarcinoma papilar e diminuição do risco de carcinoma folicular, por mais que o papel do iodo na patogênese do câncer de tireoide seja bastante controverso, a deficiência de iodo está associada ao carcinoma folicular, enquanto o excesso de iodo aumenta o risco de câncer de tireoide do tipo papilar^{24,25}. E o Brasil mudou o perfil de deficiência de iodo para a ingestão nutricional excessiva de iodo a partir da resolução - RDC nº 23, de abril de 2013, em que estabelece a determinação do nível de adequação da iodização do sal consumido pela população brasileira.

Em São Paulo, as taxas aumentaram rapidamente entre pessoas com menos de 50 anos (6,5% e 7,5% para mulheres e homens, respectivamente) do que para pessoas com 50 anos ou mais (3,7% e 3,5% para mulheres e homens, respectivamente)¹⁴.

Corroborando com o presente estudo em que o sexo feminino foi o mais prevalente com 85,4% (n=3.459) e a faixa etária de pico de 41-50 anos (n=1003, 24,8% dos casos), após 50 anos observou-se um declínio da incidência.

Yamashita e colaboradores (1998) ²⁶, em um estudo de coorte, avaliaram 2.423 pacientes com diagnóstico de carcinoma papilífero tratados com cirurgia curativa, entre 1960 e 1990 no Japão, observaram que os casos de câncer foram diagnosticados em um estágio precoce e que houve uma melhora na sobrevida de 10 anos ao longo do período estudado. Enfatizando a importância do diagnóstico precoce para a taxa de sobrevida.

De acordo com Adam e colaboradores (2016) ¹⁹ a sobrevida de 10 anos é inversamente proporcional ao aumento da idade: 99% entre 2 a 49 anos; 98%, 50 a 59 anos; 94%, 60 a 69%; 91%, 70 a 79 anos; 79%, 80 a 89 anos; e 73% aos 90 anos. A incidência de câncer de tireoide é consideravelmente maior na população branca e em mulheres¹⁴. A análise multivariada de sobrevida global realizada na cidade do México, em dez anos foi de 89,4% e a sobrevida livre de doença de 79,2%²⁷. Em comparação com nosso estudo, ao longo de 15 anos o percentual de sobrevida em 5 anos foi de 96,1% (n=3.893/4.050). Uma alta taxa de cânceres de tireoide foi diretamente relacionada com o período entre 2005-2010, com municípios com mais de 500.000 habitantes, com IDH entre 0,700 e 0,799, com mais de 100 estabelecimentos de saúde do SUS e com uma cobertura de flúor de >75% (p<0,001). A escolaridade superior ao ensino fundamental completo apresentou maior prevalência de sobrevida em 5 anos. Desta forma, nosso estudo notou que a taxa de sobrevida em 5 anos foi diretamente associada com o ano de diagnóstico, com o subtipo histológico de adenocarcinoma papilar e inversamente associada com o grau de instrução e idade.

Quando comparados o sexo e taxa de sobrevida em pacientes com adenocarcinoma papilar, há registros na literatura de um comportamento mais agressivo do CT e com piores prognósticos atingindo o sexo masculino, quando comparados com o sexo feminino²⁸.

É importante ressaltar que apesar das análises de investigação do CT ter mostrado que há bom prognóstico no estado do Ceará, o papel das exposições ocupacionais na etiologia deste ainda é incerto e necessita ser mais estudado.

O presente estudo apresenta como principal limitação o caráter transversal das análises. A avaliação dos municípios com abastecimento de flúor foi feita em um único recorte de tempo devido o SAA iniciar os registros a partir do ano de 2014

prejudicando a tomada de inferências acerca da relação entre fluoretação de águas e incidência de CT, apesar dessa associação ser uma associação independentemente observada na análise multivariada. Estudos de coorte seriam fundamentais para solidificar essas hipóteses. Outra limitação importante é que a coleta de dados clínicos de um único centro de atenção terciária. Mesmo o HHJ/ICC sendo o maior Centro de Assistência de Alta Complexidade (CACON) do Nordeste e possuindo, desta forma, a maior parte dos tratamentos de alta complexidade em câncer, existem outros centros de atenção pública para tratamento do CT e uma rede de atenção privada em saúde que poderiam ter uma valiosa importância nesse estudo.

Apesar disso, esse é o primeiro estudo nacional de abrangência estadual que conseguiu associar dados de fluoretação das águas com associações sociodemográficas e, especialmente, clínicas importantes sobre o câncer de tireoide. Porém, devido suas limitações, esses achados têm de ser vistos com prudência uma vez que os benefícios para saúde pública da fluoretação das águas são inquestionáveis no controle da cárie dentária. Se esses achados forem perpetuados em trabalhos futuros é provável que possam fomentar o norteamto de uma política de uso racional de flúor no estado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no presente trabalho, tem-se verificado aumento na prevalência de câncer de tireoide, com maior frequência no sexo feminino. A associação entre câncer de tireoide, incidência, indicadores socioeconômicos e o acesso à saúde, são consistentes com a literatura de que o aumento na incidência pode ser atribuível à utilização de novos meios para diagnóstico e que os pacientes dos municípios do Ceará, com esse diagnóstico, nem sempre tem acesso a esse serviço. Adicionalmente, associações entre densidade de câncer de tireoide e cobertura de abastecimento com fluoretação de águas no estado do Ceará chamam atenção para a necessidade de estudos futuros e consolidam um conjunto de informações que contribuem para melhorar o conhecimento do tema.

REFERÊNCIAS

1. KUMAR V., ABBAS A.K., FAUSTO N., ASTER J.C., RBBINS & COTRAN Patologia - bases patológicas das doenças. 8^a ed. Nova Iorque: Saunders Elsevie; 2010.

2. FIGUEIREDO, I. F.T. Identificação De Alterações Moleculares Envolvidas Na Progressão E Desdiferenciação Dos Carcinomas Da Tireoide. Disponível em:< http://run.unl.pt/bitstream/10362/8519/1/Figueredo_2012.pdf >. Acesso em: março 2022
3. CHMIELIK E, *et al.* Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):117-129. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29408820.
4. INCA- Instituto Nacional de câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em:< <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide> >. Acesso em: Abril 2022.
5. UNITED NATIONS. Sources, effects and risks of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York: United Nations Publication, p. 313, 2013.
6. WAUGH DT. Fluoride Exposure Induces Inhibition of Sodium/Iodide Symporter (NIS) Contributing to Impaired Iodine Absorption and Iodine Deficiency: Molecular Mechanisms of in hibition and Implications for Public Health. *Int J N Environ Resv Public Health*. 2019. March 16(6): 1086
7. VACARELLA S; Li M, DAL ML. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. June, 2021 Disponível em <[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30115-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30115-7/fulltext)>
8. SCHWARTZ GG, KLUG MG. Thyroid Cancer Incidence Rates in North Dakota are Associated with Land and Water Use. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3805. Published 2019 Oct 10.
9. ROMAN BR, MORRIS LG, DAVIS L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Oct;24(5):332-336. doi: 10.1097/MED.0000000000000359. PMID: 28692457; PMCID: PMC5864110
10. FERLAY J, BRAY F, SOERJOMATARAM I. *et al.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;0: 1-31.
11. AL-LAWATI NA, SHENOY SM, AL-BAHRANI BJ. Increasing Thyroid Cancer Incidence in Oman: A Joinpoint Trend Analysis. *Oman Med J*. 2020 Feb 18;35(1): e98. PMID: 32095279; PMCID: PMC7029156.

- Associated with Land and Water Use. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* vol 16, p. 02-08; 2019
12. SALAMANCA-FENNÁNDEZ E, *et al.* Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study. *Endocrine.* 2018 Nov;62(2):423-431. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30043094.
 13. JANOVSKY CCPS, BITTENCOURT MS, NOVAIS MAP, MACIEL RMB, BISCOLLA RPM, ZUCCHI P. Thyroid cancer burden and economic impact on the Brazilian public health system. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Oct;62(5):537-544. PMID: 30462807.
 14. VEIGA LH, NETA G, ASCHEBROOK-KILFOY B, RON E, DEVESSA SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid.* 2013 Jun;23(6):748-57. Epub 2013 May 28. PMID: 23410185; PMCID: PMC3675840.
 15. SPRAGUE BL, WARREN AS, TRENTHAM-DIETZ A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control.* 2008. Epub ahead of print
 16. ENEWOLD L *et al.* Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):784-91. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19240234; PMCID: PMC2676561.
 17. SINGLA S., SHASHI A. Thyroid peroxidase activity as toxicity target for fluoride in patients with thyroid dysfunction. *Curr. Res. Microbiol. Biotechnol.* 2013;1:53–57.
 18. BOUKHERIS H, BETTAYEB A, ANDERSON LA, ACHOUR Z, BENBACHIR FZ, ATTAT S, SAIM H, ROUIGEB K, BERBER N. Changes in the Demographic and Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer: A Population-Based Investigation in Algeria, 1993-2013. *J Cancer Epidemiol.* 2020 Sep 22;2020:7812791. PMID: 33029144; PMCID: PMC7528096.
 19. ADAM MA, THOMAS S, HYSLOP T, SCHERI RP, ROMAN SA, SOSA JA. Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems. *J ClinOncol.* 2016; 34: 4415-4420.

20. SOLIS-PAZMINO P, *et al.* Thyroid cancer overdiagnosis and overtreatment: a cross-sectional study at a thyroid cancer referral center in Ecuador. *BMC Cancer*. 2021 Jan 8;21(1):42. PMID: 33419403; PMCID: PMC7791844.
21. GUAN H *et al.*, Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 94(5): 1612-7, 2009.
22. MEDEIROS-NETO G, Iodine nutrition in Brazil: where do we stand?. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 53(4): 470-474, 2009.
23. BALMANT NV, *et al.* Rare cancers in childhood and adolescence in Brazil: First report of data from 19 population-based cancer registries. *Cancer*. 2019 Aug 1;125(15):2638-2646. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013367.
24. BURGESS JR, DWYER T, MCARDLE K, TUCKER P, SHUGG D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1513-7. PMID: 10770190.
25. DE SOUZA REIS R, GATTA G, DE CAMARGO B. Thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults in Brazil: A report from 11 population-based cancer registries. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5):e0232416. PMID: 32357198; PMCID: PMC7194432.
26. YAMASHITA H, NOGUCHI S, MURAKAMI N, WATANABE S, UCHINO S, *et al.* Changing trends and prognoses for patients with papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 1998;133:1058-65.
27. RODRIGUEZ-CUEVAS S, *et al.* Multifactorial analysis of survival and recurrences in differentiated thyroid cancer. Comparative evaluation of usefulness of AGES, MACIS, and risk group scores in Mexican population. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 Mar;21(1):79-86. PMID: 12071534.
28. DING J, WU W, FANG J, ZHAO J, JIANG L. Male sex is associated with aggressive behaviour and poor prognosis in Chinese papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 5;10(1):4141. PMID: 32139703; PMCID: PMC7058033.

MATERIAL SUPLEMENTAR 1

Taxas de prevalência e distribuição dos casos de câncer de tireoide dos municípios cearenses e diagnosticados e tratados no Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, segundo município de origem do paciente, no período de 2000-2014.

	n	%	Taxa de prevalência/100.000 habitantes
Acarape	3	0,1	2,01
Acaraú	4	0,1	0,64
Acopiara	14	0,3	2,58
Aiuaba	2	0,0	1,15
Alcântaras	1	0,0	0,85
Altaneira	2	0,0	2,64
Alto Santo	2	0,0	1,17
Amontada	7	0,2	1,61
Apuiarés	4	0,1	2,74
Aquiraz	18	0,4	2,24
Araí	18	0,4	2,41
Aracoiaba	6	0,1	2,27
Ararendá	2	0,0	1,83
Araripe	2	0,0	0,93
Aratuba	1	0,0	0,84
Arneiroz	2	0,0	2,55
Assaré	1	0,0	0,43
Aurora	11	0,3	4,46
Banabuiú	3	0,1	1,65
Barbalha	14	0,3	2,34
Barreira	7	0,2	3,12
Baturité	11	0,3	3,08
Beberibe	10	0,2	1,87
Bela Cruz	1	0,0	0,31
Boa Viagem	14	0,3	2,57
Brejo Santo	12	0,3	2,43
Camocim	9	0,2	1,41
Campos Sales	7	0,2	2,55
Canindé	26	0,6	3,38
Capistrano	6	0,1	3,38
Caridade	6	0,1	2,66
Cariré	3	0,1	1,63

Caririaçu	6	0,1	2,23
Cariús	5	0,1	2,67
Carnaubal	3	0,1	1,70
Cascavel	27	0,6	3,62
Arina	4	0,1	1,93
Unda	2	0,0	1,93
Caucaia	111	2,7	3,06
Cedro	6	0,1	2,35
Chaval	1	0,0	0,77
Choró	2	0,0	1,48
Chorozinho	7	0,2	3,45
Coreaú	4	0,1	1,73
Crateús	34	0,8	4,53
Crato	31	0,8	2,35
Croatá	1	0,0	0,55
Cruz	2	0,0	0,81
Deputado Irapuan Pinheiro	1	0,0	1,04
Eusébio	24	0,6	4,48
Farias Brito	3	0,1	1,54
Forquilha	5	0,1	2,06
Fortaleza	2534	62,6	9,49
Fortim	6	0,1	3,64
Frecheirinha	2	0,0	1,42
Granja	5	0,1	0,91
Groaíras	5	0,1	4,52
Guaiúba	7	0,2	2,69
Guaraciaba do Norte	6	0,1	1,48
Guaramiranga	2	0,0	3,85
Hidrolândia	3	0,1	1,5
Horizonte	23	0,6	3,42
Ibaretama	5	0,1	3,74
Ibiapina	5	0,1	2,00
Ibicuitinga	4	0,1	3,19
Icapuí	1	0,0	0,50
Icó	18	0,4	2,65
Iguatu	27	0,7	2,63
Independência	8	0,2	3,06
Ipu	11	0,3	2,62
Iupeiras	1	0,0	0,26
Iracema	2	0,0	1,40

Irauçuba	2	0,0	0,83
Itaiçaba	4	0,1	5,11
Itaitinga	13	0,3	3,42
Itapajé	11	0,3	2,09
Itapipoca	21	0,5	1,62
Itapiúna	3	0,1	1,47
Itarema	2	0,0	0,48
Jaguaribara	4	0,1	3,51
Jaguaribe	9	0,2	2,6
Jaguaruana	10	0,2	2,97
Jardim	9	0,2	3,31
Jati	2	0,0	2,47
Jijoca de Jericoacoara	1	0,0	0,50
Juazeiro do Norte	85	2,1	3,10
Jucás	8	0,2	3,22
Lavras da Mangabeira	5	0,1	1,59
Limoeiro do Norte	20	0,5	3,36
Madalena	5	0,1	2,54
Maracanaú	75	1,9	3,22
Maranguape	35	0,9	2,71
Marco	3	0,1	1,10
Massapê	5	0,1	1,29
Mauriti	13	0,3	2,71
Meruoca	2	0,0	1,33
Milagres	7	0,1	2,18
Milhã	3	0,1	2,28
Missão Velha	10	0,2	2,74
Mombaça	3	0,1	0,68
Monsenhor Tabosa	1	0,0	0,58
Morada Nova	31	0,8	5,01
Moraújo	2	0,0	2,29
Morrinhos	1	0,0	0,44
Mucambo	5	0,1	3,44
Mulungu	9	0,2	8,32
Nova Olinda	4	0,1	2,57
Nova Russas	7	0,2	2,17
Novo Oriente	6	0,1	2,1
Ocara	9	0,2	3,50
Orós	3	0,1	1,40
Pacajús	12	0,3	1,66

Pauba	22	0,5	2,64
Pacoti	2	0,0	1,63
Palhano	1	0,0	1,07
Palmácia	1	0,0	0,75
Paracuru	10	0,2	2,85
Paraipaba	6	0,1	1,83
Parambu	6	0,1	1,90
Paramoti	1	0,0	0,82
Pedra Branca	11	0,3	2,54
Penaforte	2	0,0	2,20
Pentecoste	6	0,1	1,59
Pereiro	3	0,1	1,84
Pindoretama	4	0,1	1,94
Piquet Carneiro	5	0,1	2,95
Porteiras	5	0,1	3,33
Potengi	3	0,1	2,72
Potiretama	2	0,0	3,12
Quixadá	22	0,5	2,51
Quixelô	4	0,1	2,47
Quixeramobim	31	0,8	3,82
Quixeré	4	0,1	1,81
Redenção	5	0,1	1,72
Reriutaba	4	0,1	2,16
Russas	19	0,5	2,43
Saboeiro	2	0,0	1,26
Salitre	2	0,0	1,21
Santana do Acaraú	5	0,1	1,54
Santana do Cariri	1	0,0	0,56
Santa Quitéria	16	0,4	3,66
São Benedito	7	0,2	1,46
São Gonçalo do Amarante	6	0,1	1,24
São João do Jaguaribe	5	0,1	6,54
Senador Pompeu	8	0,2	3,14
Sobral	60	1,5	2,87
Solonópole	4	0,1	2,18
Tabuleiro do Norte	8	0,2	2,61
Tamboril	1	0,0	0,38
Tarrafas	1	0,0	1,16
Tauá	29	0,7	4,93
Tejuçuoca	1	0,0	0,52

Tianguá	18	0,4	2,37
Trairi	6	0,1	1,07
Tururu	1	0,0	0,61
Ubajara	8	0,2	2,30
Umari	1	0,0	1,29
Umirim	2	0,0	1,01
Uruburetama	3	0,1	1,37
Uruoca	1	0,0	0,72
Varjota	3	0,1	1,63
Várzea Alegre	18	0,4	4,42
Viçosa do Ceará	11	0,3	1,81

Fonte: Própria da Pesquisa

4. CONCLUSÃO GERAL

Com base no estudo realizado observou-se aumento na prevalência de câncer de tireoide ao longo dos anos, com maior frequência no sexo feminino.

A associação entre prevalência de câncer de tireoide, indicadores socioeconômicos e o acesso à saúde, são consistentes com a literatura de que o aumento na incidência pode ser atribuível à utilização de novos meios para diagnóstico e que os pacientes dos municípios do Ceará, com esse diagnóstico, nem sempre tem acesso a esse serviço. Adicionalmente, as associações entre densidade de câncer de tireoide e cobertura de abastecimento com fluoretação de águas no estado do Ceará chamam atenção para a necessidade de estudos futuros.

REFERÊNCIAS GERAIS

BALMANT, N.V. *et al.* **Rare cancers in childhood and adolescence in Brazil: First report of data from 19 population-based cancer registries.** *Cancer.* 2019 Aug 1;125(15):2638-2646. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013367.

BAHAJ, A. S. *et al.* **Role of fine-needle aspiration cytology in evaluating thyroid nodules. A retrospective study from a tertiary care center of Western region, Saudi Arabia.** *Saudi Med J.* 2020 Oct;41(10):1098-1103. PMID: 33026051; PMCID: PMC7841521

BLOMBERG, M. *et al.* **Thyroid câncer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation.** *Int J Cancer.* 131 (10): 2360-6, 2012.

BOJOSA, A. *et al.* **The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis.** *J Clin Med.* 2020 Jul 21;9(7):2316. PMCID: PMC7408649.

BUZALAF, M. A. R.; WITHFORD, G. M. **Fluoride and the Oral Environment.** *Monogr Oral Sci.* Basel, Karger, 2011, vol 22, pp 20–36

CABANILLAS, M. E.; MC FADDEN DG, DURANTE C. **Thyroid cancer.** *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795. Epub 2016 May 27. PMID: 27240885.

CHMIELIK, E. *et al.* **Heterogeneity of Thyroid Cancer.** *Pathobiology.* 2018;85(1-2):117-129. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29408820.

DUH, Q.Y., SHEN, W. T. **Clinical implications of postoperative up-staging of differentiated thyroid cancer based upon pathologic evaluation.** *Endocr Pract;* v.16; 2017.

ENEWOLD, L. *et al.* **Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):784-91. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19240234; PMCID: PMC2676561.

FIGUEIREDO, I. F. **Identificação De Alterações Moleculares Envolvidas Na Progressão e Desdiferenciação Dos Carcinomas Da Tireoide.** Disponível em:http://run.unl.pt/bitstream/10362/8519/1/Figueiredo_2012.pdf. Acesso em: Março 2022

GUIMARÃES, R. M. *et al.* **Evolution of thyroid cancer mortality in adults in Brazil.** *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2013, vol.57, n.7, pp.538-544. ISSN 1677-9487.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo 2000. Rio de Janeiro: IBGE 2020,** Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br>. Acesso em: Abril 2022.

INCA- Instituto Nacional de câncer. **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional.** Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide>. Acesso em: Abril 2022.

ITO, Y. *et al.* **Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation.** *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):27-34. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24001104; PMCID: PMC3887422.

KUMAR, V.; ABBAS A, K.; FAUSTO N., ASTER J. C. RBBINS & COTRAN **Patologia - bases patológicas das doenças.** 8^a ed. Nova Iorque: Saunders Elsevie; 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia.** Brasília-DF, ed. MS, p. 1-356, 2014.

MORRIS, L.G.T, SICORA, A.G., TOSTESON, G.D., DAVIS, L., **The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care.** *Thyreoid câncer incidence and access to care.* v.23, n. 7, p. 01-07, 2013.

MURTHY, S. P. *et al.* **Extent of Thyroidectomy in Differentiated Thyroid Cancers-Review of Evidence.** *Indian J Surg Oncol.* 2018 Mar;9(1):90-96. Epub 2017 May 9. PMID: 29563745; PMCID: PMC5856686.

NCCN; **Clinical practice guidelines in oncology:** Thyroid carcinoma. 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed nov 2020.

PASCHOU, S. A; VRYONIDOU, A.; GOULIS D. G. **Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up.** *Maturitas.* 2017 Feb; 96:1-9. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28041586

PELLEGRITI, G.; FRASCA, F.; REGALBUTO, C. *et al.* **Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors.** *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:965212. pub 2013 May 7. PMID: 23737785; PMCID: PMC3664492.

QIU, Z. L. *et al.* **Long-Term Outcomes and Prognoses of Elderly Patients (≥65-Years-Old) With Distant Metastases from Well-Differentiated Thyroid Cancer During Radioiodine Therapy and Follow-Up.** *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 25; 11:588024. PMID: 33716950; PMCID: PMC7947854.

ROMAN, B. R.; MORRIS, L.G.; DAVIS, L. **The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Oct;24(5):332-336. PMID: 28692457; PMCID: PMC5864110

SALAMANCA-FENNÁNDEZ, E. *et al.* **Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study.** *Endocrine.* 2018 Nov;62(2):423-431. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30043094.

SCHWARTZ, G. G.; KLUG, M.G. **Thyroid Cancer Incidence Rates in North Dakota are Associated with Land and Water Use.** Int J Environ Res Public Health. 2019;16(20):3805. Published 2019 Oct 10.

SEER- National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and Results, 2014. Disponível: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/research> Acesso em 02/05/2021

SOBIN, L. H; GOSPODAROWICZ, M.; WITTEKIND, C. **TNM: classificação de tumores malignos.** Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 7. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 325 p.

SPRAGUE, B. L.; WARREN, A. S.; TRENTHAM-DIETZ, A. **Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access.** Cancer Causes Control. 2008. Epub ahead of print.

TAKANO, T. **Natural history of thyroid cancer;** Endocrine Journal; v.6, p. 01-07, 2017.

TUTTLE, R.M. **Controversial Issues in Thyroid Cancer Management.** J Nucl Med. 2018 Aug;59(8):1187-1194. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29653980; PMCID: PMC6071505.

UNITED NATIONS. **Sources, effects and risks of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.** New York: United Nations Publication, p. 313, 2013.

VACARELLA, S.; Li, M.; DAL, M. L. **Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis.** The Lancet Diabetes & Endocrinology. June, 2021 Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30115-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30115-7/fulltext), Acesso em: 02/05/2021

WAUGH, D. T. **Fluoride Exposure Induces Inhibition of Sodium/Iodide Symporter (NIS) Contributing to Impaired Iodine Absorption and Iodine Deficiency: Molecular Mechanisms of inhibition and Implications for Public Health.** Int J N Environ Resv Public Health. 2019. March 16(6): 1086

WARD, L. S.; ASSUMPCÃO, L. V. **Thyroid cancer: prognostic factors and treatment.** Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004 Feb;48(1):126-36. Portuguese. Epub 2004 Jun 1. PMID: 15611825.

ANEXO A- SEGMENTO DO REGIMENTO INTERNO

ARTIGO 46- As dissertações apresentadas ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará poderão ser produzidas em formato alternativo ou tradicional. O formato alternativo estabelece: a critério do orientador e com a aprovação da Coordenação do Programa, que os capítulos e os apêndices poderão conter cópias de artigos de autoria ou coautoria do candidato, publicados ou ainda não submetidos para publicação em periódicos científicos, escritos no idioma exigido pelo veículo de divulgação.

§1º - O orientador e o candidato deverão verificar junto às editoras a possibilidade de inclusão dos artigos na dissertação ou tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral, obtendo, se necessária, a competente autorização, devendo assinar declaração de que não estão infringindo o direito autoral transferido à editora.

]

ANEXO B

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA DE TUMORES DE TIREOIDE E FATORES PROGNÓSTICOS NO ESTADO DO CEARÁ.

Pesquisador: Carla Welch da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46187421.2.0000.5054

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.718.803

Apresentação do Projeto:

O objetivo desse trabalho é realizar o levantamento epidemiológico de tumores malignos de tireoide em um período de 14 anos onde também será mapeado os municípios cearenses que possuem fluoretação das águas, para avaliar se há correlação entre a utilização da água fluoretada pelos pacientes acometidos por câncer de tireoide conforme os municípios. A coleta de dados dos pacientes, se dará através do sistema de Registro de Câncer do Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ) do Instituto do Câncer do Ceará com diagnóstico de câncer de tireoide no período de 01.01.2000 a 31.12.2014. A estimativa da amostra, segundo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), será de 10.500 pacientes. Os dados dos municípios com água fluoretada, serão coletados por meio do banco de dados da Secretaria de Saúde do Ceará (SESA). A análise se dará de forma exploratória pela descrição da distribuição das variáveis na população de estudo, estratificada segundo sexo, tipo histológico, região e UF do paciente. Os resultados serão tabulados e expressos como média \pm desvio padrão para as variáveis quantitativas ou frequência absoluta e percentual para as variáveis categóricas. Após avaliação da normalidade, será empregado o teste de Fisher. Os dados categóricos serão avaliados pelo teste do qui-quadrado. Será aplicado o modelo de regressão logística multinomial para avaliar os fatores de sobrevida. As curvas de Kaplan-Meier serão plotadas para determinar erro médio e padrão de sobrevida global. Que será submetido ao teste de long-rank Mantel-Cox. Todas as análises serão realizadas no software (SPSS) versão 20,0 para Windows ($p < 0,05$), usando

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.718.803

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante da ausência de pendências ou inadequações, emito parecer favorável ao presente projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1715268.pdf	22/04/2021 12:33:05		Aceito
Outros	termo_conpromisso_utilizacao_dados.pdf	22/04/2021 12:23:53	Carla Welch da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_concordancia_.pdf	22/04/2021 12:17:33	Carla Welch da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_UFC_ASSINADA.pdf	22/04/2021 12:16:51	Carla Welch da Silva	Aceito
Cronograma	cronograma_UFC.pdf	22/04/2021 12:15:36	Carla Welch da Silva	Aceito
Outros	Carta_de_apreciacao.pdf	22/04/2021 12:15:16	Carla Welch da Silva	Aceito
Outros	Lattes_Carla_Welch_da_Silva.pdf	22/04/2021 12:13:25	Carla Welch da Silva	Aceito
Orçamento	Orcamento_.pdf	22/04/2021 12:11:31	Carla Welch da Silva	Aceito
Outros	TERMO_FIEL_DEPOSITARIO_ICC.pdf	22/04/2021 12:09:04	Carla Welch da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declaracao_dispensa_TCLE.pdf	22/04/2021 12:07:54	Carla Welch da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_INCIDENCIA_DE_TUMORES_DE_TIREÓIDE_E_FATORES_PROGNOSTICOS_NO_ESTADO_DE_CEARA	22/04/2021 12:06:18	Carla Welch da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_UFC_PDF.pdf	22/04/2021 11:54:11	Carla Welch da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.718.803

Não

FORTALEZA, 18 de Maio de 2021

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO C – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO CADERNO DE SAÚDE PÚBLICA

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES:

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras).

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critério das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras.

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como, por exemplo, o PROSPERO.

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações). O Editorial 29(6) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos.

1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudo, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o Editorial 32(8).

1.8 – Comunicação Breve: relato de resultados de pesquisa que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações).

1.9 – Cartas: Comentário crítico sobre conteúdo de artigo científico publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras). (máximo de 700 palavras).

1.10 – Resenhas: crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As Resenhas devem conter título e referências bibliográficas. As informações sobre o livro resenhado devem ser apresentadas no arquivo de texto.

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6.

2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. FONTES DE FINANCIAMENTO

3.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

3.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

3.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

4. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

4.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

4.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

4.3 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

4.4As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

4.5 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

4.5.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração.

4.6 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

4.7 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

4.8 – Quadros destina-se a apresentar informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linha e/ou colunas. Os quadros podem ter 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente.

4.9 – Tabelas. Destinase a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas

podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

4.10 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas. As Figuras podem ter até 17 cm de largura. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

4.11 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

4.12 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

4.13 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

4.14 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

4.15 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

4.16 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

4.17 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma figura.

5. REFERÊNCIAS

5.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos so-

brescritos (por exemplo: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

5.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A verac-

idade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

5.3 – No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

6. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA

6.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos.

6.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

6.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.