



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Thaís Gomes de Melo

ESTUDO DOS ASPECTOS METABÓLICOS DE PACIENTES COM  
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE RELACIONADOS À  
EVOLUÇÃO E AO ESQUEMA TERAPÊUTICO

CAMPINAS

2017

THAÍS GOMES DE MELO

ESTUDO DOS ASPECTOS METABÓLICOS DE PACIENTES COM  
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE RELACIONADOS À  
EVOLUÇÃO E AO ESQUEMA TERAPÊUTICO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos  
exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, na  
área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN  
COORIENTADOR: PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. LIGIA VERA MONTALI DA ASSUMPÇÃO  
PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. SARAH MONTE ALEGRE

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA  
ALUNA THAÍS GOMES DE MELO, E ORIENTADA PELA  
PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN.

CAMPINAS

2017

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

M491e Melo, Thaís Gomes de, 1979-  
Estudo dos aspectos metabólicos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide relacionados à evolução e ao esquema terapêutico / Thaís Gomes de Melo. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann.

Coorientador: Lígia Vera Montali da Assumpção.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da glândula tireoide. 2. Peso corporal. 3. Índice de massa corporal. 4. Hipertireoidismo. 5. Resistência à insulina. I. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. II. Assumpção, Lígia Vera Montali da. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Metabolic aspects of patients with differentiated thyroid carcinoma related to disease evolution and therapy

**Palavras-chave em inglês:**

Thyroid neoplasms

Body weight

Body mass index

Hyperthyroidism

Insulin resistance

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Doutora em Ciências

**Banca examinadora:**

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann [Orientador]

Rosalinda Yossie Asato de Camargo

Rossana Corbo Ramalho de Mello

Heraldo Mendes Garmes

Elza Olga Ana Muscelli Berardi

**Data de defesa:** 25-08-2017

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE**

**THAÍS GOMES DE MELO**

---

**ORIENTADORA: PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN**

**CO-ORIENTADORA: PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. LÍGIA VERA MONTALI DA ASSUMPÇÃO**

**CO-ORIENTADORA: PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. SARAH MONTE ALEGRE**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN**

**2. PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. ROSALINDA YOSSIE ASATO DE CAMARGO**

**3. PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. ROSSANA CORBO RAMALHO DE MELLO**

**4. PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES**

**5. PROF<sup>A</sup>. DR<sup>A</sup>. ELZA OLGA ANA MUSCELLI BERARDI**

---

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: DATA DA DEFESA 25/08/2017**

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Suely e João, dos quais me orgulho pelo exemplo de dedicação, por sempre se esforçarem para me ensinar o valor inestimável da educação e por contribuírem para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu marido, Alexandre, que acompanhou de perto todo o desenvolvimento do trabalho, trazendo suporte para que eu conseguisse vencer os desafios.

À minha irmã, Viviane, por me motivar continuamente a seguir os passos acadêmicos, junto de minha sobrinha Luiza, que alegra meus dias, mesmo à distância, me estimulando a superar os possíveis obstáculos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Dra. Denise, por ter acreditado em mim e na realização desse trabalho, presenteando-me frequentemente com ideias motivadoras, conhecimento, sugestões e opiniões para que o trabalho pudesse contribuir de maneira relevante para a ciência.

Agradeço à minha co-orientadora, Dra. Ligia, por ter me apresentado, ainda durante a residência médica, o tema “câncer de tireoide”, e por ter permitido minha integração ao ambulatório por ela criado, onde foi possível efetuar o estudo.

Agradeço à minha co-orientadora, Dra. Sarah, pelas contribuições ao longo do desenvolvimento do protocolo e para a realização dos procedimentos.

Agradeço ao Aglecio Souza por ser uma peça fundamental na etapa dos procedimentos e por estar sempre disposto a fornecer informações de sua área de experiência.

Agradeço à Elizabeth Ficher por ajudar na coleta de dados e no contato com pacientes durante a execução do trabalho.

Agradeço aos residentes de Endocrinologia do HC-UNICAMP que estiveram no ambulatório especializado de câncer de tireoide no período de realização do trabalho, por fornecerem as informações necessárias para as análises dos pacientes.

Por fim, agradeço aos pacientes que cederam seus dados e seu tempo para que esse trabalho pudesse ser realizado, com a finalidade de acrescentar conhecimento para melhoria contínua do tratamento do câncer da tireoide.

## RESUMO

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) tem incidência crescente e os pacientes apresentam longa sobrevida. Alterações metabólicas como sobrepeso e obesidade têm prevalência igualmente crescente e relação com pior prognóstico de vários tipos de câncer. Por outro lado, o tratamento do CDT com supressão do hormônio tireoestimulante (TSH) para evitar recorrência pode associar-se a alterações metabólicas, como resistência à insulina.

Considerando que os dados sobre associação entre tamanho corporal e prognóstico do CDT e entre tireotoxicose exógena subclínica (TES) e sensibilidade à insulina são controversos na literatura, elaboramos o presente estudo para avaliar aspectos metabólicos de pacientes com CDT relacionados à evolução da doença e ao esquema terapêutico. Realizamos análise retrospectiva de dados de prontuários dos pacientes acompanhados no ambulatório especializado do HC-UNICAMP e, além disso, um subgrupo de mulheres não obesas, sem diabetes *mellitus*, com idade entre 20 e 50 anos, foi selecionado para avaliação transversal da sensibilidade à insulina pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, método padrão ouro, sendo comparado a um grupo de controle pareado por índice de massa corporal (IMC).

Foram incluídos 337 pacientes, com idade média ao diagnóstico de  $45,95 \pm 13,04$  anos, IMC médio de  $27,87 \pm 5,13$  kg/m<sup>2</sup> e área de superfície corporal (ASC) média de  $1,74 \pm 0,18$  m<sup>2</sup>. Após seguimento médio de  $9,5 \pm 6,9$  anos, o estado livre de doença foi reportado em 87,29% dos pacientes e doença persistente, em 12,71%; nenhum evoluiu a óbito. Análises comparativas entre dados antropométricos e variáveis clínico-laboratoriais mostraram que: pacientes com idade <45 anos com invasão extratireoideana tinham peso e ASC iniciais maiores do que aqueles sem a invasão (mediana de 79,5 kg *versus* 67 kg e 1,85 m<sup>2</sup> *versus* 1,74 m<sup>2</sup>, respectivamente); mulheres com tumores histologicamente pouco diferenciados e pacientes com idade  $\geq 45$  anos com metástases à distância apresentaram maior perda de peso na evolução do que os pacientes dos mesmos grupos e sem essas características

(mediana de -2 kg *versus* +1,5 kg e de -3 kg *versus* +1 kg, respectivamente). Não foi possível observar relação entre medidas de tamanho corporal e evolução do CDT.

Vinte mulheres foram submetidas ao *clamp*, com idade média de 36,8±10,2 anos, concentração sérica de TSH média de 0,1±0,1 mUI/mL e IMC médio de 26,2±3,3 kg/m<sup>2</sup>. A sensibilidade à insulina representada pelo índice M em mg/min\*kg mostrou-se reduzida nas pacientes em relação ao grupo de controle (4,2±1,6 *versus* 5,8±1,7, valor de p ajustado pela idade 0,0205).

Em conclusão, peso e ASC se associaram positivamente à maior chance de invasão tumoral extratireoideana em pacientes com idade <45 anos, mas não foi possível observar influência do tamanho corporal na evolução do CDT. O estado de TES associou-se à piora na sensibilidade à insulina. Assim, pacientes mais jovens com CDT e maior peso ou superfície corporal devem ser tratados com cautela, devido ao maior risco de invasão extratireoideana e, possivelmente, pior prognóstico em longo prazo. Por sua vez, pacientes com CDT sob TES devem ser avaliados quanto a fatores predisponentes à resistência à insulina para reduzir as chances de complicações metabólicas durante o tratamento do CDT.

Palavras-chaves: 1-Neoplasias da glândula tireoide. 2- Peso corporal. 3- Índice de massa corporal. 4- Hipertireoidismo. 5- Resistência à insulina.

## ABSTRACT

Differentiated thyroid cancer (DTC) is a neoplasia with raising incidence and patients usually present long survival. Metabolic disorders, such as overweight and obesity, are also increasing in prevalence and they are related to worsening in prognosis of many different types of cancer. On the other hand, treatment of DTC with TSH suppression aiming to decrease recurrence may be associated to metabolic disorders such as insulin resistance.

Considering controversial data published about the relationship between body size and prognosis of DTC as well as between subclinical exogenous thyrotoxicosis and insulin sensitivity, we have designed the current study in order to assess metabolic aspects of DTC patients related to disease progression and therapeutics. We performed a retrospective analysis of patient records from the Thyroid Cancer Unit at HC-UNICAMP and besides that a subgroup of 20 to 50 year-old, non-diabetic and non-obese women was selected for evaluation of insulin sensitivity through the gold-standard technique, euglycemic hyperinsulinemic clamp, and was compared to a BMI-matched control group.

The study group was composed by 337 patients, with mean age of  $45.95 \pm 13.04$  years-old, mean body mass index (BMI) of  $27.87 \pm 5.13$  kg/m<sup>2</sup> and mean body surface area (BSA) of  $1.74 \pm 0.18$  m<sup>2</sup>. After  $9.5 \pm 6.9$  years of mean follow-up, disease-free state was reported in 87.29% of patients and persistent disease in 12.71%; no patient had deceased due to DTC. Comparison analyses between body size measures and clinical and laboratorial variables demonstrated that: patients aged <45 years-old with extra thyroidal invasion tumor had greater initial weight and BSA than those without extra thyroid invasion (median 79.5 kg *versus* 67 kg and 1.85 m<sup>2</sup> *versus* 1.74 m<sup>2</sup>, respectively); women with poorly differentiated tumor and patients aged  $\geq 45$  years-old with distant metastasis presented greater weight loss compared to patients of the same groups without such characteristics (median -2 kg *versus* +1,5 kg and -3 kg *versus* +1 kg, respectively). It was not possible to observe relationship between body size measures and evolution of DTC.

The subgroup of 20 patients submitted to clamp evaluation was composed by women aged  $36.8 \pm 10.2$  years-old, mean TSH of  $0.1 \pm 0.1$  mIU/mL and mean BMI of  $26.2 \pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>. Insulin sensitivity assessed by M-value in mg/min\*kg was reduced in the patients group, compared to the control group ( $4.2 \pm 1.6$  versus  $5.8 \pm 1.7$ , age-corrected p-value 0.0205).

In conclusion, weight and BSA were associated to a higher chance of extra thyroidal invasion in DTC patients aged less than 45 years-old, but it was not possible to observe direct effect on evolution. Exogenous subclinical thyrotoxicosis was related to decreased insulin sensitivity. Therefore, younger DTC patients with higher weight or BSA should be carefully treated due to the increased risk of presenting extra thyroidal invasion and, possibly, worse long term prognosis. In addition, DTC patients under TSH suppression therapy should have their risk factors for insulin resistance assessed regularly in order to decrease the chance of metabolic complications.

Key words: 1- Thyroid neoplasms. 2- Body weight. 3- Body mass index. 4- Hyperthyroidism. 5- Insulin resistance.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Estratificação do risco de recorrência do CDT de acordo com a SBEM.....	32
<b>Tabela 2:</b> Análise descritiva das variáveis numéricas do grupo de pacientes..	54
<b>Tabela 3:</b> Análise descritiva das variáveis categóricas do grupo de pacientes.....	55
<b>Tabela 4:</b> Análise descritiva das características tumorais do grupo de pacientes.....	56
<b>Tabela 5:</b> Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos dentre pacientes do sexo feminino.....	57
<b>Tabela 6:</b> Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos dentre pacientes do sexo masculino.....	59
<b>Tabela 7:</b> Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos de pacientes com idade menor que 45 anos.....	61
<b>Tabela 8:</b> Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos de pacientes com idade de 45 anos ou mais.....	63
<b>Tabela 9:</b> Relação entre evolução e variáveis antropométricas em pacientes dos sexos feminino e masculino.....	66
<b>Tabela 10:</b> Relação entre evolução e variáveis antropométricas em pacientes com idade abaixo de 45 anos ou de 45 anos ou mais.....	67
<b>Tabela 11:</b> Análise comparativa entre evolução e categorias de IMC nas pacientes do sexo feminino.....	68
<b>Tabela 12:</b> Análise comparativa entre evolução e categorias de IMC nos pacientes do sexo masculino.....	68
<b>Tabela 13:</b> Comparação dos quartis da ASC com a evolução do tumor no sexo feminino.....	69

<b>Tabela 14:</b> Comparação dos quartis da ASC com a evolução do tumor no sexo masculino.....	69
<b>Tabela 15:</b> Características clínico-patológicas do grupo de pacientes submetidas ao <i>clamp</i> euglicêmico hiperinsulinêmico.....	70
<b>Tabela 16:</b> Características do grupo de pacientes submetidas ao <i>clamp</i> euglicêmico hiperinsulinêmico e grupo de controle.....	71
<b>Tabela 17:</b> Comparação do índice M entre pacientes e grupo de controle.....	71
<b>Tabela 18:</b> Média dos valores de glicemia durante o estado de equilíbrio do <i>clamp</i> - grupo de pacientes <i>versus</i> grupo de controle.....	72
<b>Tabela 19:</b> Análise comparativa do índice M e variáveis categóricas.....	73
<b>Tabela 20:</b> Correlação de Spearman entre o índice M e as variáveis numéricas.....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTG: anticorpos antitireoglobulina  
AJCC: *American Joint Committee on Cancer*  
Akt: proteína quinase B  
ASC: área de superfície corporal  
ATA: Associação Americana de Tireoide  
Bax: proteína X associada à Bcl-2  
Bcl-2: proteína do linfoma de célula B-2  
BRAF: proteína B-raf  
CA: células altas  
CAAE: certificado de apresentação de apreciação ética  
CDT: carcinoma diferenciado da tireoide  
CEH: *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico  
CEP: comitê de ética em pesquisa  
CFT: carcinoma folicular da tireoide  
CO: células oxifílicas  
CPT: carcinoma papilífero da tireoide  
DM2: diabetes *mellitus* tipo 2  
DMO: densidade mineral óssea  
DNA: ácido desoxirribonucleico  
DUOX-1: duol oxidase-1  
EGF: fator de crescimento epidérmico  
EIA: eletroquimioluminescência  
ER $\alpha$ : receptor de estrógeno tipo alfa  
ER $\beta$ : receptor de estrógeno tipo beta  
ERK-1: quinase regulada por sinal- 1  
ERK-2: quinase regulada por sinal- 2  
ERO: espécies reativas de oxigênio  
GLUT: transportador de glicose

Gy: gray

HC-UNICAMP: Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

HGF: fator de crescimento hepático

HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance* (modelo de avaliação de homeostase para resistência à insulina)

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: intervalo de confiança

IGF-1: fator de crescimento insulino-símile tipo 1

IGF-2: fator de crescimento insulino-símile tipo 2

IL: interleucina

IMC: índice de massa corporal

ISI: índice de sensibilidade à insulina

KITT: taxa de depuração da glicose plasmática durante o teste de tolerância à insulina

LT4: levotiroxina

MAP quinase: proteína quinase ativada por mitógenos

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *odds ratio*

PAI-1: inibidor do ativador de plasminogênio- 1

PCI-I: pesquisa de corpo inteiro com iodo

PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons

PI3K: fosfatidilinosítídeo quinase 3

Q: quartil

QUICKI: índice quantitativo de sensibilidade à insulina

RIT: radioiodoterapia

RNA: ácido ribonucleico

SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SREBP1c: proteína ligadora de elementos reguladores de esteroides- 1

T3: triiodotironina

T4: tetraiodotironina

T4L: tiroxina livre

TC: tomografia computadorizada  
TERT: transcriptase telomerase reversa  
TES: tireotoxicose exógena subclínica  
TFG- $\beta$ : fator de crescimento transformador beta  
TG: tireoglobulina  
TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa  
TNM: tumor, linfomas e metástases  
TRH: hormônio liberador da tireotrofina  
TSH: hormônio tireoestimulante  
TTOG: teste de tolerância oral à glicose  
UCP-3: proteína mitocondrial desacopladora-3  
US: ultrassonografia  
VC: variante clássica  
VF: variante folicular

## SUMÁRIO

1- Introdução.....	17
2- Justificativa.....	44
3- Hipóteses.....	45
4- Objetivos.....	45
5- Metodologia.....	46
6- Resultados.....	53
7- Discussão.....	74
8- Conclusões.....	87
9- Considerações finais.....	88
10- Referências bibliográficas.....	89
11- Anexos.....	98

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Carcinoma diferenciado de tireoide

O câncer de tireoide é a neoplasia endocrinológica mais frequente, sendo diagnosticado em cerca de 5% de todos os nódulos de tireoide (1). O tipo histológico carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) é originado das células foliculares tireoideanas e é responsável pela maioria dos tumores malignos da glândula (2). O CDT divide-se nos subtipos histológicos carcinoma papilífero de tireoide (CPT) e carcinoma folicular de tireoide (CFT) (3). Análise realizada com casos de câncer de tireoide do estado de São Paulo, Brasil, corroborou que o CPT é o tipo mais frequente, sendo responsável por 72% de todos os casos, dentre 15.892 tumores malignos de tireoide diagnosticados entre 1997 e 2008, seguido do CFT (12%), e então, dos subtipos medular (3%) e anaplásico (menos de 1%) (4). Nesse estudo, cerca de 10% dos casos apresentavam histologia pouco especificada e não foram classificados em uma das categorias descritas anteriormente (4).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou que, em 2016, haveria 1,08 novo caso de câncer de tireoide para cada 100.000 habitantes do sexo masculino e 5,7 novos casos para cada 100.000 habitantes do sexo feminino (5). Apesar da incidência do CDT ser variável nos diversos países, a tendência de aumento no número de casos novos tem sido notada globalmente nos últimos anos (6-8). Entre os períodos de 1997-2000 e 2005-2008, as taxas gerais de incidência desse câncer aumentaram em 5,2% ao ano no estado de São Paulo e, nos Estados Unidos, em 5,3% e 6,3% ao ano em homens e mulheres, respectivamente (4).

O aumento na incidência do CDT tem sido atribuído à maior realização de exames de imagem de triagem, que possibilitam diagnóstico mais frequente, principalmente de tumores com menos de um cm de diâmetro, os chamados microcarcinomas (9). O fato de as taxas de mortalidade do CDT terem se mantido estáveis ao longo dos anos poderia reforçar esta hipótese (3). Entretanto, há evidências de aumento na ocorrência não só de microcarcinomas (na taxa de 120,85%), mas também de tumores com tamanho acima de 4 cm (na taxa de 56,2%) nos Estados Unidos entre os períodos de

1988–1995 e 1996–2005 (7). Desta forma, o aumento da incidência desse câncer provavelmente se deve também a alterações na prevalência de fatores de risco predisponentes (7). Por isso é importante o estudo epidemiológico da associação do câncer de tireoide com fatores de risco suspeitos, a fim de aumentar o corpo de conhecimento sobre o assunto e possibilitar melhoria das estratégias de prevenção.

Quanto à evolução do CDT, mesmo que os pacientes possam apresentar sobrevida em 25 anos de até 95% (2), existem casos de recorrência ou resposta terapêutica inadequada, que podem culminar, inclusive, com o óbito pelo câncer de tireoide (10). Assim, é importante também entender profundamente os fatores relacionados à evolução da doença, para identificar indivíduos que possam requerer tratamento mais agressivo ou maior vigilância (2).

### **1.2. Fatores clínicos associados à ocorrência do carcinoma diferenciado de tireoide**

O CDT pode ocorrer em qualquer idade, mas acontece com maior frequência entre 25 e 55 anos, sendo as mulheres mais afetadas do que os homens, numa proporção de 2:1 a 4:1 (4, 11). É importante ressaltar que nos períodos pré-puberal e pós-menopausa, a incidência do CDT é similar entre homens e mulheres, o que sugere que exista envolvimento do estrógeno ou outros fatores hormonais em sua gênese (11). Banu et al. (12) demonstraram que tanto a testosterona quanto o estradiol apresentam efeitos sobre culturas de células de CPT e CFT e que as células tireoideanas apresentam receptores de estrógeno do tipo  $\alpha$  e do tipo  $\beta$  (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) (12) O ER $\alpha$  atua como estimulador da proliferação e supressor da apoptose, enquanto que o ER $\beta$  atua como facilitador da diferenciação celular e estimula a apoptose. Di Vito et al. (13) demonstraram em 2011 que linhagens celulares de CPT apresentavam maior expressão do ER $\alpha$ , concluindo que estes receptores podem ter um papel importante no desenvolvimento do CPT. Estudo com células-tronco de CPT corroboram essa relação, mostrando que exposição ao estradiol aumenta proliferação e diferenciação de células precursoras do CPT (14).

Outro fator associado à ocorrência do câncer de tireoide é a exposição à radiação na região do pescoço (15, 16). As células tireoideanas são muito sensíveis à radiação externa e interna e a glândula tireoide é o órgão com a melhor documentação da ocorrência de aumento da incidência de câncer após exposição à radiação, especialmente em crianças (11). Vários estudos foram consistentes em mostrar relação entre a dose de radiação e a incidência do câncer (11, 17). O excesso absoluto do risco de câncer no período de 4,6 a 9,6 anos após exposição foi calculado por Jacob et al. (17) como sendo de 2,1 casos por 104 pessoas-ano-gray (Gy) em regiões de Belarus e Rússia após o acidente nuclear de Chernobyl.

A radiação ionizante causa danos diretos ou indiretos no ácido desoxirribonucleico (DNA), sendo os últimos causados através da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) (16). As células tireoideanas contém grande quantidade de enzimas que facilitam a geração de ERO e a exposição à radiação leva ao aumento de uma dessas enzimas, a dual oxidase-1 (DUOX-1) (18). A maior atividade da enzima culmina em aumento significativo na produção de ERO na glândula tireoide após a exposição à radiação, o que pode explicar sua conhecida alta sensibilidade à radiação (18). Nos casos de CPT que ocorrem após exposição à radiação, alguns rearranjos cromossômicos são tipicamente observados, tais como a fusão do domínio tirosina quinase do protooncogene RET com domínios aminoterminais de outros genes (19). Isso resulta em rearranjos como o chamado RET/PTC3, que é o rearranjo mais frequente nos casos de CPT mais agressivos, que ocorreram em crianças jovens logo após o acidente nuclear de Chernobyl, e o chamado RET/PTC1, que é o mais frequentemente observado em casos de CPT clássicos que ocorreram mais tardiamente após o acidente (19).

Apesar da maioria dos casos de CDT ser esporádica, o histórico do câncer em familiares de primeiro grau confere maior risco e estima-se que entre 2,5% e 8% de todos os casos de CDT sejam familiares (20). Estudo de caso-controle realizado no Canadá com seguimento de 93.986 pessoas-ano mostrou risco até dez vezes maior em parentes de primeiro grau de pacientes com CDT (21). O câncer de tireoide não medular familiar pode se apresentar como um componente das síndromes de Gardner, Cowden e Werner ou aparecer

isoladamente (20). A maioria dos casos tem padrão de herança autossômica dominante e diversos loci gênicos predisponentes foram estudados nos últimos anos, mas os genes exatos que conferem o risco familiar ainda não foram identificados e por isso não é possível fazer o rastreamento genético precoce (20, 22).

Com relação ao iodo na dieta, a deficiência crônica tem sido associada ao maior risco de CFT e de carcinomas anaplásicos e o seu excesso, ao CPT (23, 24). Um dos mecanismos propostos para a associação entre deficiência de iodo e carcinogênese é a maior resposta ao estímulo proliferativo do TSH, pois as células foliculares tireoideanas apresentam maior atividade das vias intracelulares de proliferação ativadas pelo TSH na situação de deficiência de iodo (25). Outro mecanismo está relacionado ao processo de organificação do iodo pelas células da tireoide, que leva ao aumento da produção de fator de crescimento transformador beta-1 (TFG- $\beta$ 1), um regulador negativo do crescimento tireoideano (25, 26). Assim, na vigência de deficiência de iodo há menor produção de TFG- $\beta$ 1 e perda de um dos mecanismos de controle do crescimento celular, propiciando a gênese tumoral. Além disso, a menor taxa de organificação do iodo se associa à maior produção do fator de crescimento epidérmico (EGF), que propicia a proliferação das células tireoideanas, levando ainda a menor diferenciação celular (25, 27).

Na região do Tirol, Áustria, um estudo comparou as taxas de incidência de CDT na década de 1960, quando havia deficiência dietética de iodo, com as do período de 1986-1995, quando houve normalização da suplementação de iodo na região. Foi demonstrado que houve aumento na proporção de ocorrência de CDT, dentre todos os tumores de tireoide, de 56% para 91,5%, sendo a maioria CPT (24). Na Irlanda, também foi observado aumento da incidência de CPT no período compreendido entre as décadas de 1970 e 1990, associado à maior concentração de iodo urinário (28). Em ambos os casos, porém, o aumento da incidência foi acompanhado de melhor prognóstico do câncer de tireoide, por se tratar de tumores mais diferenciados.

Além desses fatores classicamente associados ao CDT, outros foram estudados mais recentemente, sendo evidenciado que históricos de tabagismo

e de maior ingestão de álcool apresentam relação inversa com a incidência do tumor, ao contrário do que acontece em outros tipos de neoplasias malignas (15, 29). Uma análise combinada de cinco estudos prospectivos americanos incluindo 384.433 homens e 361.664 mulheres mostrou que tabagismo se associou ao menor risco de câncer de tireoide (razão de risco= 0,68) e maior intensidade do tabagismo se associou a reduções ainda mais expressivas (29). Também nessa análise, indivíduos que ingeriam pelo menos sete doses de álcool por semana tiveram risco 28% menor de desenvolver o câncer de tireoide em comparação com indivíduos que não ingeriam álcool (29).

Alguns mecanismos biológicos foram propostos para explicar o menor risco de carcinoma de tireoide em tabagistas: indução de menor concentração de TSH pelo tabagismo (30) e menor concentração de estrógeno em mulheres tabagistas (31). Mecanismos similares são discutidos sobre a relação entre ingestão de álcool e menor risco de CDT, como a demonstração de menor concentração sérica de TSH na situação de ingestão crônica de álcool em estudos animais (32) e a redução da resposta do TSH ao hormônio liberador da tireotrofina (TRH) em indivíduos que consomem álcool cronicamente (33).

Adicionalmente, em linha com outros tipos de câncer, a obesidade e o sobrepeso são fatores de risco que também mostraram associação com a maior incidência de CDT (34), conforme será detalhado nas próximas seções.

### **1.3. Fatores associados ao prognóstico do carcinoma diferenciado de tireoide**

As principais características tumorais que se associam ao prognóstico do CDT são o tipo histológico, o tamanho e a presença de invasão extratireoideana ou de metástases à distância (3). O CPT apresenta prognóstico geralmente mais favorável do que o CFT (35, 36). Dentre as variantes do CPT, a variante de células altas (CA) deve ser avaliada com mais cautela, pois apresenta prognóstico pior que a forma clássica, com estimativa de sobrevida em 10 anos de 75% (2). O risco de recorrência e mortalidade aumenta proporcionalmente com o tamanho do tumor: nódulos menores que

1,5 cm se associaram a taxa de mortalidade pelo tumor de 0,4% em 30 anos, comparada com uma taxa de 2% em pacientes com tumores que mediam mais que 4,5 cm (35). Extensão tumoral além da cápsula tireoideana também está associada com maior risco de recorrência do CDT, além de maior mortalidade, em relação a pacientes sem a extensão (3, 35, 36).

A relação entre metástases para linfonodos e prognóstico do CDT foi alvo de inúmeras pesquisas, com resultados inconsistentes. Há estudos, como o de Jukkola et al. (36), que mostram que tais metástases se associam significativamente com menor tempo de sobrevida livre de recorrência em comparação a pacientes que não as apresentam. Já o estudo realizado por Mazzaferri et al. (35) com mais de mil pacientes acompanhados por 15 anos mostrou que apenas metástases para linfonodos de mediastino se associaram à pior evolução do CDT. Diante dessa controvérsia, estudos mais detalhados conseguiram mostrar que não é apenas a presença de metástases em linfonodos que impacta na evolução dos pacientes com tumor de tireoide (37). O número e o tamanho de linfonodos acometidos e a presença de invasão tumoral extralinfonodal parecem apresentar melhor correlação com o prognóstico do CDT (37, 38). Metanálise publicada em 2012 mostrou aumento no risco de recorrência tumoral de acordo com o número de linfonodos cervicais acometidos por metástases: risco de 4% em pacientes com menos de cinco linfonodos cervicais acometidos e de 19% em pacientes com acometimento de cinco ou mais linfonodos (38). Além disso, a presença de extensão tumoral extralinfonodal conferiu um risco mediano de recorrência de 24% (38).

Metástases à distância constituem a principal causa de morte por CDT (3). Elas ocorrem em menos de 10% dos pacientes ao diagnóstico, principalmente nos pulmões e nos ossos (3, 35, 39). Estudo publicado em 2006 por Benbassat et al. (39) mostrou que as taxas de sobrevida em 5 e em 10 anos foram de 88% e 77%, respectivamente, em pacientes com CDT e metástases à distância. Outro estudo, publicado por Sampson et al. (40) em 2007, mostrou um resultado um pouco pior, com taxa de sobrevida de apenas 50% em 3,5 anos na presença de metástases à distância ao diagnóstico.

Dentre as características clínicas, a idade ao diagnóstico é um fator prognóstico independente do CDT, sendo que pacientes mais velhos tendem a apresentar tumores de pior evolução, com maior ocorrência de metástases à distância e de variantes histológicas mais agressivas (3, 11, 41). A idade de 45 anos ao diagnóstico é usada como ponto de corte para o pior prognóstico de acordo com o sistema de classificação tumoral da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (42). Porém, publicações recentes sugerem que a idade de 55 anos seja mais apropriada para discriminar o pior prognóstico de maneira mais realista, evitando utilização desnecessária de terapias demasiadamente agressivas em uma boa parte dos pacientes com CDT (43, 44).

Outros fatores têm sido associados à evolução mais favorável do CDT, como a coexistência de tireoidite autoimune (45, 46). Estudo realizado na Universidade de São Francisco, Estados Unidos, com seguimento de mais de 600 pacientes por 25 anos, mostrou que pacientes com CDT e tireoidite autoimune apresentaram menor frequência de invasão tumoral extratireoideana e de metástases à distância, bem como taxas significativamente menores de recorrência (6,3% *versus* 24,1%) e mortalidade (0,8% *versus* 8,0%), em comparação a pacientes com CDT sem a tireoidite concomitante (45).

A obesidade e o sobrepeso têm sido também estudados como fatores prognósticos do CDT (47), mas ainda não há confirmação definitiva sobre a relação com a sobrevida dos pacientes. O assunto será abordado com mais detalhes nas próximas seções.

## **1.4. Relação entre peso corporal e carcinoma diferenciado de tireoide**

### **1.4.1. Associação entre peso corporal e câncer em geral**

A prevalência crescente da obesidade é um dos fatores que tem contribuído para o maior impacto das doenças crônicas não transmissíveis sobre a mortalidade nos últimos anos (48). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam mais de 1,3 bilhão de adultos com sobrepeso, definido como índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 29,99 kg/m<sup>2</sup>, e cerca de 600 milhões de adultos com obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) no mundo (49). De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, a frequência de excesso de peso

(IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) no país foi de 52,2% no inquérito telefônico para vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas publicado em 2015, sendo maior entre homens (60,8%) do que entre mulheres (45,4%) (50). No mesmo inquérito, 17,9% da população adulta referiu apresentar obesidade.

Tanto o sobrepeso quanto a obesidade influenciam diretamente a mortalidade, conforme demonstrado numa grande análise publicada em 2016 pelo grupo de pesquisa denominado “*Global Body Mass Index Mortality Collaboration*”, envolvendo 10.625.411 participantes de 239 estudos, acompanhados pela mediana de tempo de 13,7 anos (51). O grupo demonstrou que a mortalidade por todas as causas foi a menor em indivíduos com IMC entre 20 e 25 kg/m<sup>2</sup>, e aumentou significativamente em indivíduos com IMC mais baixo e com IMC a partir de 25 kg/m<sup>2</sup>, sendo o aumento relacionado de maneira log-linear com o IMC em indivíduos com sobrepeso e obesidade (razão de risco para cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento no IMC foi de 1,29 para indivíduos na Europa, 1,39 na América do Norte, 1,39 no leste asiático e 1,31 na Austrália e Nova Zelândia) (51). Quanto às causas específicas de mortalidade, o IMC mostrou-se positivamente relacionado com mortalidade por doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doenças respiratórias e câncer. Assim, é extremamente relevante o entendimento da associação de sobrepeso e obesidade com a ocorrência de câncer (51).

Diversos estudos mostram consistentemente que obesidade e sobrepeso estão associados à maior incidência de pelo menos 17 tipos de cânceres, incluindo o da tireoide (52, 53). A maior análise já publicada sobre o assunto foi realizada no Reino Unido e envolveu 5,24 milhões de indivíduos e 166.955 cânceres diagnosticados num período de seguimento médio de 7,5 anos (53). Foi evidenciado que para cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento no IMC houve aumento linear e significativo na incidência de câncer de útero, vesícula biliar, rim, colo uterino, tireoide e leucemia, com razões de risco de 1,62; 1,31; 1,10; 1,09 e 1,09, respectivamente. Além disso, houve associação positiva do IMC com câncer de mama no período pós-menopausa, câncer de fígado, cólon e ovário, mas os efeitos foram variáveis de acordo com IMC inicial e outras características individuais. O maior IMC também se correlacionou com maior incidência de câncer de esôfago e estômago, mas apenas em indivíduos não

tabagistas. Por outro lado, houve associação inversa entre IMC e câncer de mama no período pré-menopausa, câncer de cavidade oral, pulmão e próstata. O estudo não demonstrou relação do IMC com câncer de reto, bexiga, sistema nervoso central, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo. Segundo os autores, o impacto do aumento de  $1 \text{ kg/m}^2$  no IMC da população do Reino Unido seria de 3.790 casos adicionais de câncer (53).

#### **1.4.2. Associação entre peso corporal e ocorrência de carcinoma diferenciado de tireoide**

Conforme descrito anteriormente, o excesso de peso é um dos fatores considerados para explicar o aumento observado na incidência de câncer de tireoide. Um dos primeiros grandes estudos a confirmar essa associação foi publicado em 2006 após análise de mais de dois milhões de indivíduos da Noruega que possuíam medidas de peso e altura documentadas e que foram observados por um tempo médio de 23 anos (54). Três mil e quarenta e seis casos de CDT foram diagnosticados no período e o risco relativo do câncer por unidade de IMC incremental foi de 1,03 (IC 95%: 1,00–1,05) em homens e 1,02 (IC 95%: 1,01–1,03) em mulheres. Posteriormente, uma metanálise que incluiu sete estudos de coorte que analisaram 5.154 casos de câncer de tireoide em uma população total de 8.099.411 indivíduos concluiu que houve aumento significativo de 13% na incidência do câncer em indivíduos com sobrepeso e de 18% em indivíduos obesos (34). Adicionalmente, a análise do Reino Unido acima mencionada concluiu que dentre os 2.654 casos de câncer de tireoide que ocorrem por ano no país, a ocorrência de pelo menos 51 casos seria atribuída à obesidade e ao sobrepeso como fatores desencadeadores (53).

Com relação à população brasileira, foi demonstrado em estudo envolvendo 115 pacientes com CDT e 103 indivíduos como grupo de controle que o IMC acima de  $25 \text{ kg/m}^2$  aumentou a susceptibilidade individual para o CDT (*odds ratio* (OR) = 3,787), sendo o aumento evidente em mulheres, mas não em homens (55). Excesso de calorias ingeridas também foi mais frequente em pacientes com CDT do que no grupo de controle, e tanto o excesso de ingestão de proteínas (OR = 4,601) quanto o excesso de carboidratos (OR =

4,905) foram associados ao maior risco de CDT neste estudo, o que não aconteceu com os parâmetros de ingestão de fibras e de prática regular de atividade física (55).

Dessa forma, podemos afirmar que há evidências consistentes de que o aumento da prevalência do excesso de peso no mundo contribui para o aumento observado na ocorrência de CDT.

### **1.4.3. Mecanismos fisiopatológicos da associação entre obesidade e câncer**

Os mecanismos através dos quais o excesso de peso influencia o desenvolvimento de tumores têm sido objeto de estudos aprofundados. As principais hipóteses remontam sobre os seguintes fatores: insulina, fator de crescimento insulino-símile tipos 1 e 2 (IGF-1, IGF-2), citocinas, como interleucinas 1, 6, 7 (IL-1, IL-6, IL-7), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), adiponectinas, leptina, além de esteroides sexuais (56).

A obesidade induz a um estado de inflamação e estresse oxidativo crônicos, caracterizado por produção anômala de citocinas, síntese aumentada de proteínas de fase aguda e ativação de sinais pró-inflamatórios que contribuem para o desenvolvimento de hiperinsulinemia, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e aterosclerose associada à obesidade (57). A hiperinsulinemia em si predispõe ao aumento da concentração sérica de IGF-1 livre, que amplifica os efeitos de outros fatores de crescimento e aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias (56). Além disso, a insulina e o IGF-1 também estimulam a atividade da tirosina quinase através da ligação com seus receptores (58). A ativação destes receptores resulta na maior expressão do substrato respondedor à insulina 1 (IRS-1), que consequentemente ativa a via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAP quinase) e a via da fosfatidilinosítídeo quinase 3/ proteína quinase B (PI3K/ Akt) (58-60). A ativação dessas vias promove crescimento celular e redução da apoptose, o que facilita o desenvolvimento do câncer por múltiplas vias de sinalização (60). Há vários relatos confirmando a associação da maior expressão de IGF-1 com aumento de volume da tireoide e desenvolvimento de bócio, suportando a hipótese do

efeito do IGF-1 nas células tireoideanas como facilitador do crescimento celular (61, 62).

As citocinas também são responsáveis por ativação de sinais celulares proliferativos e angiogênicos, que aumentam a chance de desenvolvimento de tumores (57). Muitos processos metabólicos acontecem no tecido adiposo e, na obesidade, existe secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF $\alpha$ , leptina, resistina, proteína ligadora do retinol-4, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), fator de crescimento hepático (HGF), além de redução da secreção de citocinas com efeitos metabólicos benéficos, como adiponectina e visfatina (63). Apesar de haver apenas poucos resultados relacionando diretamente interleucinas e o câncer de tireoide, a IL-6 parece ser importante para o ambiente inflamatório que influencia o desenvolvimento do CDT (64, 65). O aumento na concentração de leptina que acontece na obesidade pode também ser um fator desencadeante de câncer, devido à sua conhecida atividade mitogênica, pró-inflamatória, antiapoptótica e pró-angiogênica (66, 67).

Por sua vez, a adiponectina é uma adipocina cuja concentração sérica é inversamente relacionada ao IMC, à obesidade visceral e também à ocorrência de câncer (68). Esta molécula tem papel protetor na carcinogênese, indiretamente por agir contra o desenvolvimento da resistência à insulina (69), e também de maneira direta através da ativação da via da monofosfato de adenosina (AMP) quinase e inativação das vias das MAP quinases 1 e 3 e das quinases reguladas por sinal 1 e 2 (ERK-1 e ERK-2) (70). Adicionalmente, a adiponectina é capaz de reduzir a expressão da proteína do linfoma de célula B 2 (Bcl-2), que apresenta atividade anti-apoptótica, e de induzir a expressão da proteína p53 e da proteína X associada à Bcl-2 (Bax), que possuem atividade supressora de tumor (70), culminando com a inibição da angiogênese e da migração celular (57, 70). A adiponectina também exerce papel anti-inflamatório por reduzir expressão de moléculas de adesão vascular e, por consequência, reduzir o potencial para disseminação tumoral (57). Assim, como a concentração de adiponectina está reduzida em indivíduos obesos, esta desponta como um importante fator que explica a associação entre obesidade e câncer. Especificamente no campo de câncer de tireoide, um estudo publicado em 2012 mostrou que pacientes com CDT diagnosticado

apresentavam concentrações séricas de adiponectina significativamente mais baixas que pacientes com nódulos tireoideanos benignos. Inversamente, a concentração de leptina foi maior nos pacientes com CDT (71).

A obesidade também influencia a síntese e a biodisponibilidade hormonal por promover a produção de estrógenos a partir de precursores androgênicos no tecido adiposo, sendo este tecido a principal fonte de estrógenos em mulheres no período pós-menopausa e em homens (72). O mecanismo fisiopatológico da relação entre estrógenos e carcinogênese tireoideana foi descrito na seção 1.2.

#### **1.4.4. Efeitos da obesidade e do sobrepeso sobre a evolução do carcinoma diferenciado de tireoide**

Os mesmos mecanismos que explicam o maior risco de surgimento de câncer em pacientes com excesso de peso podem estar associados a maior agressividade e pior evolução da doença (57). Por exemplo, no campo de câncer de mama, há evidências de que mulheres com IMC mais elevado desenvolvem tumor com pior grau histológico, maior taxa de mitose celular e de maior tamanho, em comparação a mulheres com IMC menor (57, 73). De maneira mais contundente, a relação direta entre IMC e mortalidade pelo câncer tem sido comprovada em diversos tipos de tumores malignos. Um dos maiores estudos foi o que avaliou prospectivamente essa relação numa população de mais 900.000 adultos americanos acompanhados por 16 anos e que não apresentavam diagnóstico de câncer no início do seguimento (74). Como resultado, o IMC de homens e mulheres foi significativamente associado com maiores taxas de óbito devido a câncer de esôfago, cólon, reto, fígado, vesícula biliar, pâncreas, rins, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo. Foi observada, ainda, tendência de aumento no risco de morte por câncer de estômago e próstata em homens e de mama, útero, colo uterino e ovários em mulheres, com a elevação do IMC (74).

No entanto, no cenário de câncer de tireoide tal relação positiva entre IMC e maior incidência de fatores de pior prognóstico ou demonstração de pior evolução em termos de recorrência ou sobrevida, ainda não está

absolutamente comprovada (47). Os dados existentes são inconsistentes e a maioria dos estudos publicados analisou principalmente a relação de IMC com as características tumorais mais agressivas e pouco se sabe sobre o impacto direto em mortalidade.

Como exemplo de resultados a favor da associação direta entre IMC e características tumorais mais agressivas, Tresallet et al. (75) publicaram uma análise de 1.216 pacientes com CPT acompanhados por 6 anos e sugeriram que o IMC seria um marcador de risco independente para recorrência cervical da doença (OR = 3,8) apenas em tumores medindo um cm ou mais. Nesse estudo, o risco de doença recorrente local foi significativamente diferente entre os grupos, sendo de 18,7% em pacientes obesos, de 9,8% em pacientes com IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e de 8,5% em pacientes com IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (p = 0,03). Já o estudo de Kim et al. (76) relatou que um aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC associou-se com maior frequência de CPT de tamanho acima de um cm (OR = 1,3), com invasão tumoral extratireoideana (OR = 1,23) e de estágio de classificação “Tumor, Linfonodos e Metástases” (TNM) mais avançado (OR = 1,30), de maneira independente de sexo, idade e concentração sérica de TSH. Todavia, durante seguimento por tempo mediano de 84 meses, variando de 1 a 185 meses, apenas 2,1% dos pacientes apresentaram recorrência do CPT e os autores não encontraram diferenças significativas nas taxas de recorrência entre as faixas de IMC (76).

Um exemplo que não comprovou a associação entre maior IMC e pior evolução do CDT foi estudo publicado por Paes et al. em 2010 (77). O grupo analisou retrospectivamente uma coorte de 259 pacientes com câncer de tireoide que foram atendidos consecutivamente e considerou o IMC da primeira consulta para determinar a sua relação com características histológicas tumorais e evolução da doença no período médio de 6,2 anos. Não foi identificada associação positiva entre IMC, estágio tumoral ao diagnóstico, invasão vascular, persistência ou recorrência de doença em análises univariada e multivariada. A ausência de associação também foi comprovada nas análises considerando-se as faixas de IMC por quartis. Uma inesperada associação inversa foi identificada entre IMC e metástase para linfonodos e invasão tumoral, sugerindo que nessa população o CDT apresentou menor agressividade em obesos (77).

Em linha com essa publicação, outro estudo, realizado em 2011 com 315 pacientes com CPT, também não demonstrou relação entre índices de tamanho corporal (peso, altura e IMC) e agressividade ou recorrência do tumor (78). Os dados antropométricos foram coletados da ficha cirúrgica de cada paciente. Após seguimento mediano de 23,6 meses (variação de 9 a 44 meses), sete pacientes apresentaram recorrência da doença em linfonodos cervicais, mas não houve correlação estatisticamente significativa entre tamanho corporal e a recorrência. Adicionalmente, não encontraram relação entre tamanho corporal e tamanho do tumor (78).

Estudo publicado sobre o assunto no ano de 2016 analisou a relação do comportamento do CPT e características antropométricas incluindo não apenas IMC, mas também a área de superfície corporal (ASC) (47). O grupo da Coreia do Sul analisou retrospectivamente 5.081 pacientes com CPT entre janeiro de 2001 e junho de 2015 e separou a análise entre homens e mulheres. A área de superfície corporal foi analisada com o agrupamento de pacientes em quartis. Para mulheres, os grupos foram BSA1 ( $ASC < 1,52m^2$ ), BSA2 ( $1,52 \leq ASC < 1,59m^2$ ), BSA3 ( $1,59 \leq ASC < 1,67m^2$ ), e BSA4 ( $ASC \geq 1,67m^2$ ). Para homens, os grupos foram BSA1 ( $ASC < 1,77m^2$ ), BSA2 ( $1,77 \leq ASC < 1,86m^2$ ), BSA3 ( $1,86 \leq ASC < 1,96m^2$ ), e BSA4 ( $ASC \geq 1,96m^2$ ). Em mulheres, o sobrepeso e a obesidade foram fatores de risco independentes para multiplicidade tumoral e invasão extratireoideana, mas não para bilateralidade do tumor e metástases para linfonodos. A maior ASC (grupos BSA 3 e 4) foi também um fator de risco independente para multiplicidade tumoral, mas não para invasão extratireoideana, bilateralidade ou invasão linfonodal. Nos homens, nem o maior IMC e nem a maior ASC mostraram ser fatores de risco associados a multiplicidade, bilateralidade, invasão extratireoideana ou metástases para linfonodos. Com este resultado, seria interessante avaliar se as associações encontradas acarretariam em pior evolução do tumor em mulheres com maior IMC e ASC. Entretanto, a análise de sobrevida foi prejudicada no estudo, dado que apenas um óbito associado ao tumor foi reportado no período de seguimento mediano 52,3 meses. A recorrência locorregional aconteceu em 3,4% das mulheres. Com relação ao IMC, as taxas de sobrevida livre de recorrência em 5 e em 10 anos foram respectivamente de 95,7% e de 92,7% no grupo de peso normal, de 96,6% e de 93,6% no grupo com sobrepeso e de

97,7% e de 97,7% no grupo das mulheres obesas. Não foi observada diferença significativa entre os grupos e o mesmo ocorreu ao analisarem os resultados por grupo de ASC (47).

Assim, o real impacto do IMC e da ASC na evolução do CDT ainda não está bem elucidado e há espaço para novas análises, a fim de confirmar alguns achados ou fazer correlações diferentes das previamente realizadas, na tentativa de buscar respostas mais abalizadas para orientar o seguimento dos pacientes com CDT e maior peso corporal.

## **1.5. Efeitos do esquema terapêutico do carcinoma diferenciado de tireoide sobre parâmetros metabólicos**

### **1.5.1. Visão geral do tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide**

Além de potencial associação com a ocorrência e evolução do CDT, alterações metabólicas podem ocorrer como consequência do tratamento do CDT, mais especificamente do tratamento supressivo do TSH, que será explorado em mais detalhes a partir desta seção.

Os objetivos do tratamento inicial do CDT são aumentar a sobrevida, reduzir o risco de persistência ou de recorrência do tumor e de morbidades associadas (79). O tratamento do CDT inicia-se, geralmente, com a tireoidectomia total, que é o procedimento cirúrgico mais indicado para a grande maioria das situações (10). Após a cirurgia e análise histopatológica do tumor, é necessário determinar o risco inicial de recorrência para recomendar os passos seguintes do tratamento, procurando assertividade e evitando complicações ou estratégias terapêuticas desnecessárias (79). Diversas sociedades publicaram suas diretrizes para estratificação de risco dos pacientes com CDT e subsequente tratamento, todas levando em consideração informações como tamanho do tumor, metástases para linfonodos ou à distância, características histológicas e informações da cirurgia (10, 79). A sugestão de estratificação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) está exemplificada na tabela 1, abaixo.

Tabela 1: Estratificação do risco de recorrência do CDT de acordo com a SBEM

Dados anatomopatológicos e informação pós-operatória						
Risco	Tamanho do tumor/ invasão extratireoideana	Metástases para linfonodos	Metástases à distância	Histologia	Ressecção tumoral	Captação na PCI-I
<b>Alto (qualquer achado)</b>	Invasão extratireoideana extensa	>10 ou >3 com extensão tumoral extranodal	Presente		Incompleta	Metástases à distância
<b>Intermediário (qualquer achado)</b>	>4 cm	4 a 10 ou de 1 a 3 com extensão extranodal		Subtipo agressivo ou invasão vascular		Metástases para linfonodos cervicais
<b>Intermediário (2 achados)</b>	- até 4 cm com invasão extratireoideana mínima - 2 a 4 cm sem invasão extratireoideana - 2 a 4 cm com invasão extratireoideana mínima	- 1 a 3 sem extensão extranodal - 1 a 3 sem extensão extranodal - Ausente				
<b>Baixo risco (todos os achados)</b>	- ≤4 cm sem invasão extratireoideana - ≤2 cm sem invasão extratireoideana - ≤2 cm com invasão extratireoideana mínima	- Ausente - 1 a 3 sem extensão extranodal - Ausente	Ausente	Forma clássica, sem invasão vascular	Completa	Leito tireoideano
<b>Muito baixo risco (todos os achados)</b>	- ≤1 cm sem invasão extratireoideana - 1 a 2 cm sem invasão extratireoideana	Ausente	Ausente	Forma clássica, sem invasão vascular	Completa	

PCI-I: pesquisa de corpo inteiro com iodo radioativo

De acordo com a Associação Americana de Tireoide (ATA), pacientes com baixo risco de recorrência são definidos como aqueles com CDT sem evidência de extensão extratireoideana ou metástases à distância, além daqueles com metástases para até cinco linfonodos cervicais com no máximo 0,2 cm de diâmetro, ou com tumor intratireoideano com invasão capsular ou vascular mínima e microcarcinomas papilíferos com mutação do gene produtor da proteína B-raf (BRAF). Pacientes de risco intermediário são os que apresentam extensão microscópica para tecidos peritireoideanos, metástases para mais que cinco linfonodos cervicais com diâmetro de até 3 cm, captação de iodo radioativo em região cervical fora do leito tireoideano, invasão vascular ou histologia tumoral agressiva, ou CPT de 1 a 4 cm de diâmetro com mutação BRAF ou ainda microcarcinoma papilífero multifocal com extensão extratireoideana e com mutação BRAF. Os pacientes classificados como de alto risco são os que apresentam extensão extratireoideana macroscópica, ressecção tumoral incompleta, metástases à distância ou concentração sérica de tireoglobulina (TG) alta mesmo após a cirurgia (79), ou ainda pacientes com grande envolvimento linfonodal (linfonodos acometidos com pelo menos 3 cm de diâmetro) e CFT com invasão vascular extensa ou invasão extracapsular (79).

Como tratamento sequencial à cirurgia, a terapia de ablação com iodo radioativo, radioiodoterapia (RIT), e a supressão do TSH com levotiroxina (LT4) exógena são estratégias utilizadas para redução do risco de recorrência e de mortalidade. Segundo a ATA, a ablação com RIT deve ser considerada para pacientes classificados como de risco intermediário para recorrência e está indicada para pacientes de alto risco. O benefício da RIT pós-cirurgia é comprovado em pacientes com CPT e metástases à distância, especialmente naqueles com idade acima de 45 anos e com tumor de tamanho maior que 2 cm. Em pacientes com CFT, há evidências de que a dose ablativa de iodo melhora em até duas vezes a sobrevida geral (80). A ATA recomenda a dose de 30 mCi para a ablação com RIT em pacientes com risco intermediário ou baixo, quando indicada, mas doses maiores são recomendadas para os pacientes com alto risco de recorrência (79). A SBEM recomenda a dose de 100 mCi para pacientes com risco de recorrência intermediário a alto (10).

Na sequência da cirurgia e da ablação, as condutas determinadas incluem a supressão do TSH, acompanhamento da concentração sérica de TG e realização de ultrassonografia (US) cervical periodicamente, além de outros métodos como pesquisa de corpo inteiro com iodo (PCI-I), tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), conforme necessidade indicada nas diretrizes para tratamento.

De acordo com as diretrizes da SBEM, depois de seis meses da ablação, os pacientes com ausência de captação de iodo fora do leito tireoideano devem ser avaliados com dosagem de TG sérica e US cervical (10). Nesse momento, espera-se que a maioria apresente concentração de TG  $\leq 1$  ng/mL e ausência de achados anormais à US. Nesse caso, a TG estimulada (sob aumento da concentração de TSH) deve ser avaliada em 9 a 12 meses após a ablação e a PCI-I diagnóstica concomitante pode ser útil em pacientes de risco intermediário e alto. Os pacientes classificados inicialmente como de baixo risco podem ser acompanhados apenas com a avaliação da TG ultrasensível, sem necessidade de TG estimulada ou PCI-I, caso TG e US se mantenham inalteradas (10). Os pacientes que atingem a remissão completa (TG indetectável na ausência de anticorpos antitireoglobulina e com achados negativos nos exames de imagem) após o tratamento inicial apresentam baixo risco de recidiva em longo prazo (10, 81). Portanto, esses pacientes podem ser avaliados uma vez por ano com exame clínico e dosagem de TG sérica. A US cervical deve ser realizada anualmente nos primeiros cinco anos de seguimento nos pacientes de risco intermediário e alto e pode ser realizada com frequência menor nos pacientes de baixo risco.

Durante o seguimento, sempre que a concentração de TG sérica se elevar, a investigação clínica deve ser complementada com TC de tórax e mediastino, PCI-I após dose empírica de iodo radioativo ou PET-CT. Se a TG sérica permanecer estável ou com concentração em queda, nenhuma investigação adicional é necessária e o desfecho clínico será muito provavelmente favorável (10, 82, 83).

Para pacientes que apresentem TG sérica  $> 1$  ng/mL e US cervical sem alterações, a SBEM recomenda realização de TC de mediastino e tórax, e se

não houver anormalidades, há indicação para dose empírica de iodo radioativo (100 mCi) seguida de PCI-I ou avaliação com PET-CT (10). Por outro lado, quando pacientes que estão com TG indetectável sob supressão do TSH apresentarem aumento na concentração de TG para valores acima de 1 ng/mL após estímulo do TSH e metástases não forem encontradas na avaliação inicial com métodos de imagem, a conduta conservadora expectante está recomendada pela SBEM, a não ser que a TG estimulada esteja acima de 10 ng/mL. Nessa situação, investigação mais aprofundada é recomendada com as ferramentas descritas anteriormente. Essa conduta baseia-se no fato de que muitos pacientes com TG elevada e sem doença aparente evoluem para remissão completa posteriormente (84).

No caso de diagnóstico de metástases para linfonodos no compartimento cervical central, a ressecção cirúrgica com esvaziamento cervical está indicada e deve ser feita avaliação pré-operatória para definir a extensão da ressecção para os compartimentos laterais (10). No caso de metástases para linfonodos no compartimento lateral, o esvaziamento dos linfonodos centrais está indicado, caso ainda não tenha sido feito, além da ressecção dos linfonodos laterais sabidamente acometidos. Quando a ressecção cirúrgica não é completa ou não é possível, o paciente deve ser submetido ao tratamento com iodo radioativo. A radioterapia externa pode ser indicada em pacientes com doença locorregional clinicamente significativa e não passível de ressecção (10).

Quanto a metástases à distância, pacientes com metástases pulmonares microscópicas ou macroscópicas que captam iodo devem ser tratados com doses de 100 mCi a 200 mCi de iodo radioativo até atingirem remissão, respeitando uma dose acumulada de até 600 mCi (10). Um grande número de pacientes com macrometástases pulmonares mantidos sob supressão de TSH apresentam boa evolução clínica e podem ser acompanhados com conduta conservadora. Outros casos de metástases pulmonares podem exibir maior agressividade e tratamentos com ressecção cirúrgica, radioterapia externa e ablação endobrônquica por laser podem ser considerados (10). As metástases ósseas devem ser tratadas cirurgicamente sempre que possível e lesões não passíveis de ressecção que mostrem captação de iodo podem ser tratadas

com doses de 150 mCi a 200 mCi de iodo radioativo, a fim de melhorar qualidade de vida e sobrevida (10, 85).

Procedimentos adicionais, como quimioterapia ou terapia com inibidores da tirosina quinase podem ser indicados de acordo com a evolução dos pacientes e ausência de resposta aos tratamentos acima descritos (10, 79). É importante ressaltar que a estimativa inicial do risco de recorrência deve ser continuamente reavaliada durante o acompanhamento, pois o risco pode mudar ao longo do tempo, em função do curso clínico da doença e resposta à terapia (79). Destaca-se ainda que a supressão do TSH é parte importante da recomendação do acompanhamento dos pacientes com CDT e será detalhada na seção seguinte.

#### **1.5.2. Supressão do TSH no tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide**

A supressão do TSH como parte do tratamento dos pacientes com CDT tem o objetivo de evitar progressão da doença, recorrência e morte (86). Como as células do CDT expressam na membrana celular receptores de TSH que respondem ao estímulo do hormônio com aumento da expressão de proteínas específicas da tireoide e aumento das taxas de crescimento celular (87), a supressão do TSH com doses suprafisiológicas de LT4 pode reduzir o ritmo de crescimento de células tumorais residuais (79). Tal supressão visa a manter a concentração sérica de tiroxina livre (T4L) normal e o TSH suprimido, levando ao estado de tireotoxicose exógena subclínica (TES) (10, 79).

Estudos retrospectivos e prospectivos demonstraram que a supressão de TSH para atingir concentrações séricas abaixo de 0,1 mUI/mL melhorou a sobrevida e desfechos clínicos de pacientes com CDT de alto risco (88, 89). Pujol e et al. (88) demonstraram que o TSH mantido abaixo de 0,05 mUI/mL foi associado a maior sobrevida sem recorrências, em comparação a concentração de TSH igual a 1 mUI/mL ou mais nestes pacientes. Similarmente, Hovens et al. (89) demonstraram associação positiva entre a concentração de TSH e o risco de recorrência do CDT ou morte pelo tumor, sendo que o limiar de TSH < 2 mUI/mL foi o principal fator diferenciador entre

pacientes que ficaram livres de doença e os que evoluíram com recorrência ou morte pelo tumor. Entretanto, a supressão do TSH não mostrou benefícios consistentes em pacientes com CDT de risco mais baixo (79). Um grande estudo publicado por Cooper et al. (90) mostrou que o estágio da doença, idade do paciente e terapia com iodo radioativo foram fatores de risco independentes para a progressão do CDT, mas não o grau de supressão do TSH. Devido a tais resultados divergentes, o alvo de concentração de TSH deve ser indicado individualmente aos pacientes no tratamento do CDT, com base em sua estratificação de risco (79).

A ATA recomenda que a concentração de TSH deva ser mantida inicialmente abaixo de 0,1 mUI/mL para pacientes classificados como de alto risco para recorrência. Para pacientes de risco intermediário, concentrações entre 0,1 e 0,5 mUI/mL estão indicadas. Pacientes classificados como de baixo risco que foram ou não submetidos à ablação com RIT e apresentam concentração sérica de TG indetectável podem ser mantidos com a concentração de TSH entre 0,5 e 2 mUI/mL. Já os pacientes de baixo risco que fizeram ablação com RIT e apresentam baixa concentração sérica de TG devem ser inicialmente mantidos com TSH entre 0,1 e 0,5 mUI/mL (79).

Esta ponderação na indicação da supressão do TSH também se baseia na necessidade de minimização dos potenciais eventos adversos do estado de TES. Os efeitos indesejados da supressão do TSH por tempo prolongado incluem exacerbação de angina em pacientes com doença cardíaca isquêmica, maior risco de fibrilação atrial em idosos, maior ativação do sistema nervoso simpático, alterações pró-trombóticas e efeitos deletérios sobre a densidade mineral óssea (DMO) (79, 91-94). No que diz respeito à DMO, nosso grupo demonstrou previamente que mulheres pós-menopausa acompanhadas por CDT em estado de TES não apresentaram redução do T-score ou do Z-score na densitometria óssea em comparação a um grupo de controle; porém, o valor limiar de TSH < 0,185 mUI/mL discriminou entre pacientes com DMO normal e osteopenia (95). Com o TSH mantido abaixo desse limiar, houve maior risco de redução da DMO nesta população.

Além dos efeitos descritos, é plausível que efeitos adversos relacionados à glicemia e sensibilidade à insulina possam acontecer no estado de TES, visto que existe relação entre hormônios tireoideanos e metabolismo glicêmico.

### **1.5.3. Efeitos da supressão do TSH sobre a sensibilidade à insulina**

#### **1.5.3.1. Relação entre hormônios tireoideanos e metabolismo glicêmico**

Os hormônios tetraiodotironina (T4) e triiodotironina (T3) têm grande impacto na homeostase glicêmica, sendo que os primeiros efeitos foram descritos em 1947 por Bernardo Alberto Houssay (96). Esses hormônios exercem tanto efeitos agonistas quanto antagonistas à ação da insulina em diferentes órgãos e, assim, seu equilíbrio é necessário para manter o metabolismo glicêmico normal. Seu excesso ou sua falta podem alterar tal equilíbrio e ocasionar consequências sobre o metabolismo de carboidratos (96).

Alguns dos mecanismos relacionados às ações agonistas ou antagonistas da insulina ocorrem através da regulação da expressão de determinadas proteínas pelos hormônios tireoideanos (97-99). Estudos em animais mostraram que o T3 estimula o aumento da expressão do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro da glicose-6-fosfatase, enzima envolvida nos passos finais da gliconeogênese e glicogenólise (97). Outro achado em animais decorrente da ação do T3 foi a redução da expressão do RNA mensageiro da Akt, que é essencial para a sinalização intracelular da insulina e que promove síntese de glicogênio ao inativar a glicogênio-sintase quinase-3. A redução na concentração desta proteína poderia reduzir a síntese de glicogênio, culminando em efeito antagonista de insulina dos hormônios tireoideanos no fígado (97). Outro mecanismo pelo qual os hormônios tireoideanos aumentam a produção hepática de glicose é pelo estímulo da expressão do transportador de glicose GLUT-2, conforme demonstrado em modelos animais (100). Esses achados nos ajudam a entender que os hormônios tireoideanos apresentam efeitos antagonistas da insulina no fígado, levando ao aumento da produção hepática de glicose ao induzir gliconeogênese e glicogenólise (96).

Além dos efeitos no fígado, os hormônios tireoideanos também afetam o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos. Uma das explicações para a

resistência periférica à insulina na vigência de hipertireoidismo é a secreção aumentada pelo tecido adiposo de citocinas como IL-6 (101), além de aumento da concentração de TNF- $\alpha$ , que mostrou ser revertido com a normalização da concentração dos hormônios tireoideanos (102). Um estudo conduzido por Mitrou et al. (103) mostrou que indivíduos com hipertireoidismo de origem não autoimune apresentavam concentrações séricas de IL-6 e TNF- $\alpha$  mais elevadas, associadas a maior concentração de insulina sérica e maior resistência à insulina avaliada pelo método de HOMA-IR (“homeostasis model assessment”), em comparação com um grupo de controle eutireoideano. Esse estudo foi importante por ser o primeiro a excluir pacientes com hipertireoidismo autoimune, pois esses indivíduos poderiam apresentar alterações nas citocinas inflamatórias que não fossem relacionadas ao hipertireoidismo, mas à disfunção autoimune (103, 104).

Outros efeitos periféricos dos hormônios tireoideanos sobre o metabolismo glicêmico ocorrem nos músculos, onde o transportador de glicose GLUT-4 tem sua expressão induzida pelo T3, o que aumenta a capacidade de captação de glicose (105). A proteína mitocondrial desacopladora-3 (UCP-3) também é um alvo do T3 nos músculos (106). A infusão intravenosa de T3 em animais mostrou aumento na concentração de ácidos graxos livres, associada a maior expressão muscular de UCP-3, o que reforça a hipótese de que esta proteína seja um determinante molecular da ação do T3 sobre o metabolismo energético (107). Adicionalmente, estudos com cultura de adipócitos humanos mostraram que o T3 leva ao aumento do RNA mensageiro da proteína do receptor adrenérgico  $\beta_2$ , favorecendo a lipólise induzida por catecolaminas, e também leva à redução da expressão da proteína ligadora de elementos reguladores de esteroides- 1 (SREBP1c), que está envolvida na expressão de genes promotores de lipogênese (108). Esses últimos efeitos periféricos descritos culminam com o aumento da concentração sérica de lipídeos, que podem contribuir, inclusive, para a ocorrência de resistência à insulina no tecido hepático, como efeito secundário ao aumento da concentração sérica de ácidos graxos (96).

Apesar de haver ampla gama de dados que explicam os mecanismos pelos quais o aumento na concentração dos hormônios tireoideanos se associa

a resistência à insulina no hipertireoidismo, há poucos estudos que correlacionam o efeito da concentração reduzida TSH, típica dos estados de hipertireoidismo, com o metabolismo glicêmico. A maioria dos estudos disponíveis conclui que o TSH se relaciona positivamente com a resistência à insulina, ou seja, concentrações maiores de TSH estão associadas à maior ocorrência de resistência à insulina, mesmo que o TSH esteja na faixa de concentração considerada normal (109, 110), mas não discutem sobre os possíveis mecanismos diretos do TSH sobre a sensibilidade à insulina.

### **1.5.3.2. Técnicas de avaliação da sensibilidade à insulina**

Antes de discorrer sobre os estudos que analisaram a sensibilidade à insulina em situações de tireotoxicose subclínica, é válido detalhar melhor as técnicas disponíveis para tal avaliação.

O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH) é considerado o método padrão-ouro para a avaliação da sensibilidade à insulina em tecidos periféricos (111). A técnica foi inicialmente descrita por DeFronzo et al. em 1979 (112) e consiste na infusão intravenosa de insulina a uma taxa constante, com ajuste da taxa de infusão de glicose a fim de manter a concentração de glicose normal. A infusão constante de insulina resulta em concentrações séricas de insulina acima da concentração inicial em jejum (hiperinsulinemia). Como consequência, a entrada de glicose nos músculos e no tecido adiposo é facilitada, enquanto que a produção hepática de glicose é suprimida. Sob essa condição, a glicose é administrada por via intravenosa a fim de manter a glicemia dentro da faixa normal (euglicemia). Depois de algumas horas de infusão constante de insulina, atinge-se o estado de equilíbrio. Nessa situação, assumindo-se que o estado de hiperinsulinemia é suficiente para suprimir completamente a produção hepática de glicose e desde que não haja alterações na concentração de glicose, assume-se que a taxa de infusão de glicose seja igual à taxa de utilização periférica de glicose. Assim, a utilização total de glicose na vigência de determinada concentração de insulina sérica pode ser diretamente determinada (112). A forma mais comum de expressar o

resultado do CEH é através da taxa de disposição total de glicose corrigida pelo peso corporal ( $\text{mg/kg} \cdot \text{min}$ ), conhecido como índice M (113).

Entretanto, apesar de ser vantajoso por determinar diretamente a sensibilidade à insulina, o CEH é custoso e invasivo. Por isso, métodos substitutivos foram desenvolvidos para possibilitar a avaliação da sensibilidade à insulina em estudos epidemiológicos ou em intervenções de grande escala (114). Tais métodos são baseados na avaliação das concentrações de insulina e/ou glicose em jejum ou durante um teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Os métodos que utilizam as medidas em jejum refletem principalmente a sensibilidade hepática à insulina, e os métodos baseados nas alterações da concentração de insulina e glicose durante o TTOG avaliam tanto a sensibilidade periférica quanto a hepática, sendo que as alterações que acontecem a partir da segunda hora do procedimento se relacionam melhor com a sensibilidade periférica à insulina (111).

Diante de tantos métodos disponíveis para a avaliação indireta da sensibilidade à insulina, é importante entender quais apresentam resultados que mais se aproximam do método padrão-ouro a fim de aprimorar a interpretação dos estudos que envolvem tais análises. Com esse objetivo, uma metanálise publicada em 2014 por Otten et al. (111) envolvendo 120 artigos publicados mostrou que dentre os métodos indiretos baseados no TTOG, os que apresentam melhor correlação com o CEH são: taxa de depuração metabólica de Stumvoll ( $r=0,70$ ; IC 95%= 0,61- 0,77), sensibilidade à insulina de acordo com glicose oral (OGIS;  $r=0,70$ ; IC 95%= 0,57-0,80), índice de Matsuda ( $r=0,67$ ; IC 95%= 0,61- 0,73), índice de sensibilidade à insulina de Stumvoll (Stumvoll ISI;  $r=0,67$ ; IC 95%= 0,60-0,72) e índice de Gutt ( $r=0,65$ ; IC 95%= 0,60-0,69). Ainda segundo essa metanálise, os índices baseados nas medidas em jejum que melhor se correlacionam com o CEH são: índice quantitativo de sensibilidade à insulina (QUICKI) revisado ( $r=0,68$ ; IC 95%= 0,58-0,77), QUICKI ( $r=0,61$ ; IC 95%= 0,55- 0,65), HOMA-IR logarítmico ( $r=-0,60$ ; IC 95%= -0,66- -0,53) e o HOMA gerado por computador (HOMA-%S;  $r=0,57$ ; IC 95%= 0,46- 0,67) (111).

Com esses resultados, os autores do estudo concluíram que as intensidades de correlação dos diferentes métodos indiretos para avaliação da sensibilidade à insulina com o CEH são, no máximo, moderadas. Dessa forma, eles argumentam que a relação entre custo e benefício deve ser considerada ao se realizar a avaliação da sensibilidade à insulina e que o CEH deve continuar a ser o método de escolha para a condução de estudos pequenos. Segundo eles, os métodos substitutivos indiretos devem ser reservados apenas para estudos epidemiológicos e intervenções de grande escala e, de acordo com os resultados encontrados, recomendam que o QUICKI revisado ou as medidas realizadas após TTOG sejam preferencialmente utilizados (como Stumvoll, Matsuda e Gutt) (111).

### **1.5.3.3. Evidências sobre a relação entre tireotoxicose subclínica e sensibilidade à insulina**

Devido aos efeitos dos hormônios tireoideanos sobre o metabolismo glicêmico, seria esperado que os estados de hipertireoidismo acarretassem em alterações na sensibilidade à insulina. A associação entre o hipertireoidismo franco e a resistência à insulina já é bem conhecida (96), conforme exemplificado pelo estudo feito por Cavallo-Perin et al. (115), que avaliou a sensibilidade à insulina de 12 pacientes com doença de Graves através do CEH e a comparou com um grupo de controle. Nesse estudo, o grupo dos pacientes com hipertireoidismo mostrou maior resistência à insulina do que o grupo de controle, e os parâmetros metabólicos alterados tornaram-se comparáveis aos do grupo de controle após a normalização da função tireoideana decorrente do tratamento com metimazol (115).

Diferentemente do hipertireoidismo franco, os estados de hipertireoidismo subclínico ou de TES não apresentam comprovação consistente da associação com resistência à insulina, já que existem alguns estudos publicados mostrando que a sensibilidade à insulina está reduzida nessas situações (116-119) e outros mostrando que está inalterada (120, 121). O grupo de Rezzonico et al. (119) avaliou a sensibilidade à insulina de 125 mulheres de peso normal no período da menacme, sendo 53 em estado de

TES devido a tratamento de bócio multinodular ou de hipotireoidismo, 12 com hipertireoidismo subclínico endógeno, 20 com TES devido a tratamento de CDT e 20 mulheres eutireoideanas como grupo de controle. A sensibilidade à insulina foi avaliada após um teste de refeição padrão pelos índices de HOMA-IR, QUICKI e índice de Avignon de 2 horas, corrigido por Aloulou. Como resultado, as pacientes em todos os estados de tireotoxicose subclínica avaliados apresentaram sensibilidade à insulina pior do que a do grupo de controle. Dentre os grupos de pacientes, os resultados foram ainda piores no grupo do hipertireoidismo subclínico endógeno (119). Na mesma linha, o grupo de Yavuz et al. (116, 117) demonstrou que pacientes com TES decorrente de tratamento de bócio multinodular atóxico com LT4 apresentavam piora na sensibilidade à insulina. No primeiro estudo, publicado em 2004, o grupo analisou 20 pacientes com bócio multinodular e mostrou que dois meses após o tratamento com LT4 e indução do estado de TES, houve piora significativa na sensibilidade à insulina determinada pelo índice de sensibilidade à insulina (ISI) medido após TTOG, em comparação com a determinação no período basal. No segundo estudo, publicado em 2008, o grupo avaliou 22 pacientes com bócio multinodular atóxico, que foram tratados durante oito semanas com LT4 para manter a concentração de TSH  $< 0,5$  mUI/mL, e o comparou com um grupo de controle composto por indivíduos eutireoideanos. Novamente, após as oito semanas de tratamento houve piora do índice de sensibilidade à insulina no grupo de pacientes com bócio e TES em comparação ao período basal e ao grupo de controle (117).

Por outro lado, Heemstra et al. (120) não encontrou resultados que comprovassem a piora da sensibilidade à insulina, avaliada pelo HOMA-IR e pelo índice de sensibilidade à insulina (ISI) pela fórmula de Matsudo, em pacientes com CDT em estado de TES. O estudo avaliou indivíduos com CDT que estavam sendo tratados com supressão de TSH e que foram divididos em dois grupos: um grupo manteria a supressão e outro grupo substituiria a terapia supressiva de TSH por terapia de reposição de LT4 com manutenção de concentrações normais de TSH durante 6 meses. O grupo de pacientes que manteve a supressão de TSH apresentou média da concentração sérica de TSH de  $0,07$  mUI/mL e o outro grupo mostrou média de concentração de TSH

de 4,35 mUI/mL. Ambos os grupos demonstraram avaliações similares de sensibilidade à insulina, medidas por HOMA-IR e índice de sensibilidade à insulina (ISI), que são métodos indiretos de avaliação (120). Resultados semelhantes foram reportados pelo grupo de Brenta et al. (121), em estudo que avaliou 4 pacientes com CDT e supressão de TSH e comparou a sensibilidade à insulina medida pelo índice de KITT (taxa de depuração da glicose plasmática durante o teste de tolerância à insulina) pelo teste curto de tolerância à insulina intravenosa e mostrou que não havia diferença frente ao grupo de controle composto por indivíduos eutireoideanos e com IMC semelhante (121).

Apesar dos resultados conflitantes, todos esses estudos têm em comum o fato de apresentarem casuística pequena e terem sido realizados com medidas indiretas para avaliação da sensibilidade à insulina. Nenhum estudo até o momento avaliou a relação entre estados de tireotoxicose subclínica e sensibilidade à insulina pelo método padrão-ouro para tal, o CEH. Como os métodos indiretos são mais indicados para avaliações populacionais ou de grande escala, ainda faltam evidências mais robustas para se concluir algo acerca dessa questão.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando que a obesidade se associa à maior incidência de vários tipos de tumores, incluindo o câncer de tireoide, e também à pior evolução de diversos tipos de câncer, mas ainda não há confirmação sobre isso em pacientes com CDT, o presente estudo foi elaborado para avaliar o real impacto do tamanho corporal sobre diferentes fatores prognósticos e evolução desse tipo de tumor.

Além disso, tendo em vista que os hormônios tireoideanos apresentam efeitos diversos sobre o metabolismo glicêmico e que estados de hipertireoidismo se associam à resistência à insulina, mas os dados existentes sobre a associação de tireotoxicose subclínica e sensibilidade à insulina são conflitantes, um subgrupo do estudo foi utilizado para avaliar também o impacto

da tireotoxicose exógena subclínica resultante do tratamento do CDT sobre um importante parâmetro metabólico, a sensibilidade à insulina, pelo método padrão-ouro de sua avaliação.

### 3. HIPÓTESES

- a) Alterações metabólicas inerentes ao indivíduo, como presença de maior índice de massa corporal e maior área de superfície corporal podem estar associadas a fatores de risco de pior prognóstico do carcinoma diferenciado de tireoide.
- b) Alterações metabólicas podem ocorrer em decorrência do estado de tireotoxicose exógena subclínica induzido por levotiroxina em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, reduzindo a sensibilidade à insulina.

### 4. OBJETIVOS

#### a) Geral:

- ✓ Estudar aspectos metabólicos de pacientes com CDT relacionados à evolução da doença e ao tratamento supressivo de TSH.

#### b) Específicos:

- ✓ Avaliar a influência do índice de massa corporal e da área de superfície corporal sobre parâmetros histológicos e clínicos do CDT no momento do diagnóstico e durante a evolução, incluindo relação com sobrevida e evolução do tumor.
- ✓ Avaliar a sensibilidade à insulina de pacientes com CDT e estado de tireotoxicose exógena subclínica pelo método padrão-ouro

(*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) *versus* um grupo de controle.

- ✓ Avaliar a influência de parâmetros clínicos e patológicos sobre a sensibilidade à insulina nos pacientes avaliados.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. Desenho do estudo

Para avaliar o objetivo relacionado à influência do IMC e da ASC sobre parâmetros histológicos e clínicos do CDT, incluindo evolução da doença, o estudo consistiu em uma análise retrospectiva de dados de prontuários médicos de pacientes com CDT acompanhados no ambulatório especializado de neoplasia de tireoide do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP). Além disso, um subgrupo dentre os pacientes em acompanhamento foi selecionado para a avaliação dos objetivos relacionados à sensibilidade à insulina, com a realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico em um único momento de seu seguimento, consistindo em uma avaliação transversal da sensibilidade à insulina durante terapia supressiva do TSH.

O estudo envolvendo análise dos prontuários foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, através da Plataforma Brasil, com o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 61613416.4.0000.5404. A avaliação da sensibilidade à insulina pelo CEH foi aprovada pelo mesmo comitê com o CAAE 23142814.2.0000.5404. As pacientes submetidas ao CEH foram orientadas quanto ao procedimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido detalhando o estudo.

## 5.2. População do estudo

Pacientes em seguimento por CDT no ambulatório especializado de neoplasia de tireoide por pelo menos 12 meses após tratamento cirúrgico inicial e que possuíam registros suficientes em seus prontuários médicos com informações sobre medidas corporais no início e ao longo do acompanhamento clínico foram considerados para o estudo. Todos os pacientes deveriam ter sido submetidos à tireoidectomia total e ter mantido acompanhamento regular no ambulatório de acordo com as diretrizes de tratamento vigentes no momento.

Para o grupo submetido ao CEH com objetivo de avaliação da sensibilidade à insulina, foram considerados pacientes de acordo com os critérios de inclusão descritos abaixo e também foi selecionado um grupo de controle, com indivíduos pareados na proporção 1:1.

### 5.2.1. Critérios de inclusão para a avaliação da sensibilidade à insulina

Pacientes do sexo feminino com idade entre 20 e 50 anos, no período de menacme, em estado de TES como resultado do tratamento do CDT, com TSH sustentadamente  $< 0,4$  mUI/mL e T4L na faixa normal em pelo menos 3 avaliações nos 12 meses antecedentes ao procedimento.

### 5.2.2. Critérios de exclusão para a avaliação da sensibilidade à insulina

- ✓ Obesidade ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>);
- ✓ Idade abaixo de 20 ou acima de 50 anos;
- ✓  $TSH \geq 0,4$  mUI/mL;
- ✓ Mulheres com ausência de ciclos menstruais há pelo menos 12 meses;
- ✓ Diagnóstico de diabetes *mellitus* ou pré-diabetes, de acordo com critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015 (122);
- ✓ Uso de medicamentos que interferem com a sensibilidade à insulina (tais como metformina, antipsicóticos, corticoesteroides e outros) no período de até um ano antes da inclusão do estudo;

- ✓ Presença de outras doenças endocrinológicas, como por exemplo, doença de Cushing, acromegalia, feocromocitoma;
- ✓ Doenças pancreáticas exócrinas, tais como pancreatite, hemocromatose ou fibrose cística;
- ✓ Gestação ou lactação;
- ✓ Diagnóstico de outros tumores além do CDT.

### **5.2.3. Grupo de controle para a avaliação da sensibilidade à insulina**

O grupo de controle foi composto por vinte voluntários saudáveis recrutados no HC-UNICAMP, sendo consideradas apenas mulheres com idade entre 18 e 40 anos, IMC <30 kg/m<sup>2</sup> e glicemia <100mg/dL em jejum. Foram excluídas do grupo de controle mulheres em período de aleitamento, com antecedente familiar de primeiro grau de diabetes *mellitus* tipo 1 ou 2, portadoras de doenças crônicas, hirsutismo ou síndrome de ovários policísticos e em uso regular de quaisquer medicamentos.

### **5.3. Variáveis clínico-laboratoriais**

Para a avaliação da influência do IMC e da ASC sobre parâmetros histológicos e clínicos do CDT, os seguintes parâmetros foram registrados a partir dos prontuários médicos dos pacientes:

- ✓ Idade ao diagnóstico;
- ✓ Etnia;
- ✓ Histórico familiar de CDT;
- ✓ Histórico de tabagismo;
- ✓ Tempo de seguimento;
- ✓ Peso e altura para cálculo do IMC e da ASC no início do acompanhamento e na última avaliação presente no prontuário;
- ✓ Presença ou ausência de anticorpo antitireoglobulina e anticorpo antimicrosomal tireoideano no início do acompanhamento;

- ✓ Características histológicas do tumor: tamanho e número de nódulos malignos, tipo histológico, variante histológica, presença ou ausência de invasão angiolinfática, extracapsular ou extratireoideana e grau de diferenciação histológica;
- ✓ Características relativas à avaliação inicial e acompanhamento dos pacientes: presença ou ausência de metástases para linfonodos ou metástases à distância ao diagnóstico, surgimento de metástases durante a evolução, estágio de acordo com a classificação TNM (42), dose de iodo radioativo para ablação ou doses de tratamento subsequentes com RIT, valor da última concentração de tireoglobulina sérica avaliada, resultado da última PCI-I realizada no seguimento;
- ✓ Estado dos pacientes com relação ao CDT no momento da última avaliação descrita no prontuário, sendo classificados nos seguintes grupos: a) livres de doença; b) doença persistente; c) doença recorrente; d) óbito devido ao CDT.

Os pacientes foram considerados livres de doença se apresentassem concentração sérica de TG < 1ng/mL (avaliada pelo método de radioimunoensaio), ausência de anticorpos antitireoglobulina séricos (avaliados pelo método de radioimunoensaio) e ausência de achados anormais à US cervical (linfonodos de aspecto não habitual), conforme definido pela SBEM em seu consenso atualizado em 2013 para o manejo de nódulos tireoideanos e CDT (10). A doença persistente foi considerada como a presença de TG sérica  $\geq$  1ng/mL ou achados de doença estrutural em exames de imagem ou funcional, que tenham sido contínuos desde o início do acompanhamento clínico. Já a doença recorrente foi definida para o grupo que apresentasse algum desses achados, porém, após ter sido classificado previamente como livre de doença em algum momento do acompanhamento clínico.

O IMC foi calculado com a fórmula:  $IMC (kg/m^2) = peso / altura^2$ . Os resultados foram categorizados de acordo com a orientação da OMS em normal ( $18,5 \leq IMC < 25 kg/m^2$ ), sobrepeso ( $25 \leq IMC < 30 kg/m^2$ ) e obesidade ( $IMC \geq 30 kg/m^2$ ) (49). A ASC foi calculada com a fórmula desenvolvida por DuBois e DuBois:  $ASC (m^2) = 0,007184 \times peso (kg)^{0,425} \times altura (cm)^{0,725}$

(123). Como não existe consenso para a categorização da ASC, os pacientes foram classificados de acordo com quartis de ASC.

Para as pacientes que foram submetidas à análise da sensibilidade à insulina pelo CEH, os seguintes dados adicionais foram compilados:

- ✓ Concentração sérica de TSH imediatamente antes da realização do *clamp* (pelo método da electroquimioluminescência -EIA – técnica *sandwich*, utilizado em analisador de imunoensaio Roche Hitachi- Modular Cobas 601, sendo considerado intervalo de normalidade de 0,4 a 4,5 mUI/mL);
- ✓ Concentração sérica de T4L imediatamente antes da realização do *clamp* (pelo método de EIA – princípio de competição utilizado em analisador de imunoensaio Roche Hitachi- Modular Cobas 601, sendo considerado intervalo de normalidade de 0,9 a 1,8 ng/mL).

Dos indivíduos que compuseram o grupo de controle para a avaliação da sensibilidade à insulina pelo CEH, as seguintes variáveis foram coletadas:

- ✓ Idade;
- ✓ Peso, altura e IMC;
- ✓ Concentração de TSH e de T4L imediatamente antes da realização do procedimento, com os mesmos métodos descritos acima.

#### **5.4. *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico**

Vinte pacientes e 20 indivíduos-controle foram submetidos à técnica do CEH para avaliação acurada da sensibilidade à insulina, de acordo com a técnica descrita por DeFronzo et al. (112). Para tal, os participantes foram orientados a comparecer à Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas da UNICAMP em jejum de alimentos por um período de 12 horas, com livre ingestão de água. O CEH foi realizado por pessoas experientes e capacitadas para o procedimento. A avaliação incluiu 120 minutos de período experimental com infusão de insulina e 60 minutos para a observação do paciente após término da infusão de insulina.

O estudo iniciava-se com a mensuração do peso e punção de duas veias periféricas utilizando-se cateter de teflon agulhado do tipo *abocath* número 20GA ou 22GA, de preferência homolateral no membro superior, sendo a primeira punção em sentido retrógrado na veia antecubital e a segunda no antebraço, próximo ao cotovelo. Cada *abocath* foi fixado a um sistema de três vias. A mão onde foi puncionada a veia antecubital permanecia em caixa aquecida entre 50° e 60°C, para diminuir a diferença arteriovenosa. O sistema foi mantido permeável através da injeção de 2 mL de uma solução de heparina (2UI diluídas em 20 mL de soro fisiológico). Durante todo o experimento, as amostras de sangue foram coletadas desta veia, sendo desprezados 2 mL iniciais, por estarem diluídos em solução de heparina. A dose de insulina foi calculada para obter uma administração intravenosa de 40 $\mu$ UI/m<sup>2</sup> de superfície corporal por minuto. A insulina regular humana era colocada numa seringa contendo 51 mL de soro fisiológico e 4 mL de sangue do próprio indivíduo, a fim de evitar que o hormônio aderisse à parede interna da seringa.

Foi considerado o período experimental ou período de *clamp* o intervalo entre o início e o final da infusão de insulina. O tempo de equilíbrio foi considerado o intervalo entre 60 e 120 minutos. Do tempo 0 a 4 minutos, a infusão de insulina foi mantida em 45,6 mL/h, correspondente a quatro vezes a velocidade de 40 $\mu$ UI/m<sup>2</sup>SC/min. Aos 4 minutos, a infusão foi reduzida para 22,8 mL/h, correspondente a duas vezes o valor calculado e, por fim, a partir do sétimo minuto, para 11,4 mL/h, constante até o fim do período experimental. A infusão de glicose foi iniciada simultaneamente à de insulina. De 0 a 4 minutos foram administrados 0,5 mg/kg/min; de 4 a 7 minutos, 1 mg/kg/min e de 7 a 10 minutos 1,5 mg/kg/min. A partir desse tempo, a velocidade de infusão dependeu dos valores das glicemias medidas a intervalos de 5 a 10 minutos em amostras de 1 ml de sangue. O objetivo do ajuste da infusão foi manter a glicemia o mais próximo possível da média das glicemias medidas no período basal (variação  $\pm 10\%$ ). A solução contendo a insulina regular e a solução de glicose a 10% foram infundidas na veia antecubital. Para a glicose, usou-se uma bomba de infusão (AVI 270, 3M Health Care, EUA) e a insulina foi administrada através de bomba de infusão com precisão de frações decimais (AVI *syringe pump*, modelo 600, 3M Health Care, EUA).

Após o período experimental, foi oferecida uma refeição geral para o voluntário e durante a alimentação reduziu-se progressivamente a infusão de glicose sempre para a metade do valor que estivesse sendo infundido, mantendo o controle através de avaliação da glicemia. Este procedimento foi mantido até que a glicemia estivesse estável, sem a necessidade de administração de glicose.

Conforme a técnica original descrita por DeFronzo et al. (112), assume-se que com a infusão de altas doses de insulina o estado hiperinsulinêmico é suficiente para suprimir a produção hepática de glicose e que não ocorrem alterações significativas na glicemia durante o estado de equilíbrio. Nessas condições, a taxa de infusão da glicose se equivale à taxa de utilização da mesma pelo organismo e reflete a quantidade de glicose necessária para compensar a hiperinsulinemia. Assim, o índice M foi calculado em função da quantidade de glicose infundida no período de tempo em relação ao peso corporal, sendo expresso em mg/min\*kg. O valor obtido foi corrigido pelas variações da glicemia, considerando-se o volume de distribuição corporal da glicose de 250 ml/kg de peso corporal. Os valores foram corrigidos pelo peso corporal ou pela massa magra.

### **5.5. Análise estatística dos dados**

Os dados obtidos foram transcritos em planilhas de Excel. Para a avaliação do impacto do IMC e da ASC sobre parâmetros histológicos e clínicos do CDT, foi realizada análise exploratória dos dados através de medidas resumo (média, desvio-padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). As variáveis foram comparadas através dos testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Qui-Quadrado ou exato de Fisher. A sobrevida livre de doença foi avaliada através da regressão de Cox. As análises envolvendo os dados antropométricos foram também planejadas para serem realizadas separadamente para os sexos feminino e masculino, já que a composição corporal de homens e mulheres é sabidamente distinta (124). A separação entre pacientes com idade abaixo ou maior ou igual a 45 anos também foi planejada, já que esse é o ponto de corte de idade atualmente considerado como limiar de pior prognóstico (42).

Para a análise dos resultados do CEH, a comparação entre os grupos foi feita pelo teste de Mann-Whitney e ANOVA com a variável resposta transformada em postos. A correlação do índice M com as variáveis numéricas foi avaliada através do coeficiente de Spearman, e para a comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%. O programa de computador utilizado foi o “SAS System for Windows (Statistical Analysis System)”, versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Avaliação da influência do IMC e da ASC sobre parâmetros histológicos, clínicos e evolução do CDT**

#### **6.1.1. Análises descritivas do grupo de pacientes**

Dentre 939 pacientes com registro no ambulatório especializado de câncer de tireoide do HC-UNICAMP, 337 apresentavam as informações antropométricas necessárias para o estudo devidamente registradas em seus prontuários médicos. A maioria (87,8%) dos pacientes era do sexo feminino e apresentava histologia compatível com CPT (89,29%). A idade média ao diagnóstico foi de  $45,95 \pm 13,04$  anos e o tamanho médio dos nódulos tumorais foi de  $2,27 \pm 1,73$  cm. O IMC médio no início do acompanhamento foi de  $27,87 \pm 5,13$  kg/m<sup>2</sup> e a ASC inicial média foi de  $1,74 \pm 0,18$  m<sup>2</sup>. Após tempo médio de seguimento clínico de  $114,82 \pm 83,94$  meses (ou  $9,5 \pm 6,9$  anos), a média do IMC dos pacientes no último momento de avaliação registrado aumentou para  $28,51 \pm 5,34$  kg/m<sup>2</sup> e a ASC média aumentou para  $1,76 \pm 0,18$  m<sup>2</sup>. Metástases para linfonodos no momento do diagnóstico estiveram presentes em 26,75% dos pacientes e metástases à distância em 4,57%, sendo que 2,97% evoluíram com metástases à distância apenas durante o seguimento. Cerca de 60% dos pacientes foram classificados inicialmente como estágio TNM I e cerca de 10% como estágio IV. Quanto à evolução da doença, não foi possível obter dados para classificar em uma das categorias propostas em 38 prontuários. Dos 299

restantes, 87,29% dos pacientes foram classificados como livres de doenças no momento da última avaliação descrita no prontuário e 12,71% foram classificados como portadores de doença persistente. Nenhum paciente avaliado evoluiu a óbito pelo tumor ou apresentou doença recorrente.

As medidas de dispersão e frequência das variáveis numéricas e categóricas analisadas estão dispostas nas tabelas 2, 3 e 4, abaixo.

**Tabela 2: Análise descritiva das variáveis numéricas do grupo de pacientes**

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade ao diagnóstico (anos)	337	45,95	13,04	18	47	82
Tamanho do nódulo (cm)	335	2,27	1,73	0,10	1,80	12
Tempo de seguimento (meses)	337	114,82	83,94	12	104	500
Peso inicial (kg)	337	71,45	14,24	40	70	125,3
Altura (cm)	337	160,02	7,43	138	160	183
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	337	27,87	5,13	17,85	27,07	46,38
ASC inicial (m <sup>2</sup> )	337	1,74	0,18	1,27	1,74	2,34
Último peso (kg)	337	73,09	14,86	40	72	133
Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	337	28,51	5,34	16,8	27,2	51,44
Última ASC (m <sup>2</sup> )	337	1,76	0,18	1,29	1,75	2,39
Dose de ablação RIT (mCi)	310	113,26	51,33	0	100	400
Dose de RIT adicional (mCi)	78	81,47	179,44	0	0	1000
Última tireoglobulina sérica (ng/dl)	319	40,70	371,23	0,20	0,20	4500

**Tabela 3: Análise descritiva das variáveis categóricas do grupo de pacientes**

<b>Variável</b>	<b>Resultado</b>
<b>Sexo feminino, n (%)</b>	296 (87,83%)
<b>Tabagistas, n (%)</b>	98 (29,34%)
<b>Etnia branca, n (%)</b>	271 (82,12%)
<b>Antecedente familiar de CDT, n (%)</b>	13 (3,86%)
<b>Anticorpo antitireoperoxidase detectável ao diagnóstico, n (%)</b>	15 (4,74%)
<b>Anticorpo antitireoglobulina detectável ao diagnóstico, n (%)</b>	15 (4,45%)
<b>Metástase linfonodal presente ao diagnóstico, n (%)</b>	88 (26,75%)
<b>Metástase à distância presente ao diagnóstico, n (%)</b>	15 (4,57%)
<b>Estágio TNM I, n (%)</b>	200 (61,92%)
<b>Estágio TNM II, n (%)</b>	48 (14,86%)
<b>Estágio TNM III, n (%)</b>	43 (13,31%)
<b>Estágio TNM IV, n (%)</b>	32 (9,91%)
<b>Metástase à distância tardia, n (%)</b>	10 (2,97%)
<b>Última PCI positiva, n (%)</b>	23 (8,01%)
<b>Livres de doença à avaliação, n (%)</b>	261 (87,29%)
<b>Doença persistente à avaliação, n (%)</b>	38 (12,71%)

**Tabela 4: Análise descritiva das características tumorais do grupo de pacientes**

<b>Variável</b>	<b>Resultado</b>
Tipo histológico CPT, n (%)	300 (89,29%)
Tipo histológico CFT, n (%)	36 (10,71%)
CPT forma clássica (VC), n (%)	124 (41,89%)
CPT variante de células altas (CA), n (%)	37 (12,50%)
CPT variante de células oxifílicas (CO), n (%)	11 (3,72%)
CPT variante folicular (VF), n (%)	106 (35,81%)
Outras variantes de CPT, n (%)	18 (6,08%)
Tumor unifocal, n (%)	192 (57,31%)
Invasão angiolinfática presente, n (%)	56 (16,82%)
Invasão capsular presente, n (%)	77 (23,12%)
Invasão extratireoideana presente, n (%)	70 (21,02%)
Tumor bem diferenciado, n (%)	314 (92,29%)
Tumor moderadamente diferenciado, n (%)	14 (4,20%)
Tumor pouco diferenciado, n (%)	5 (1,5%)

#### **6.1.2. Análise comparativa entre os dados antropométricos e demais dados clínico-laboratoriais**

As análises comparativas entre os dados antropométricos (peso inicial e final, IMC inicial e final, ASC inicial e final e variação de peso entre a primeira e última avaliação) e as variáveis categóricas clínico-laboratoriais foram feitas separadamente para os sexos feminino e masculino, analisando os valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis. Como resultados no sexo feminino, a variação de peso se associou com o grau histológico do tumor, sendo que as cinco pacientes com tumor de grau histológico pouco diferenciado apresentaram maior perda de peso durante a evolução do que as 278 pacientes com tumor de grau bem diferenciado (mediana de -2 kg *versus* +1,5 kg de variação em relação ao peso

inicial,  $p=0,0306$ ). As demais análises não mostraram relação significativa com os dados antropométricos, conforme demonstrado na tabela 5, abaixo.

**Tabela 5: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos dentre pacientes do sexo feminino**

<b>Variáveis comparadas</b>	<b>Peso inicial (kg)</b>	<b>IMC inicial (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>ASC inicial (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Último peso (kg)</b>	<b>Último IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Última ASC (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Variação de peso (kg)</b>
<b>Tipo histológico*</b>							
<b>CPT (n=263)</b>	70,2±14	28,8±5,2	1,72±0,17	72,1±14,6	27,8±5,2	1,74±0,17	1,8±6,1
<b>CFT (n=32)</b>	69,1±13,8	27,7±5,09	1,70±0,17	69±15,4	27,7±5,7	1,70±0,18	-0,04±5,8
<b>Variante CPT<sup>§</sup></b>							
<b>VC (n=109)</b>	70,3±15,2	28,14±5,3	1,71±0,19	72,6±15,2	28,9±5,1	1,74±0,18	2,06±6,19
<b>CA (n=32)</b>	65,8±10,9	26,6±4,4	1,67±0,14	66,2±12,4	26,4±5,1	1,67±0,15	0,34±4,06
<b>CO (n=10)</b>	76,6±9,68	29,5±4,06	1,81±0,12	80,2±14,4	30,9±6,1	1,84±0,15	3,54±7,3
<b>VF (n=93)</b>	70,8±14,1	27,9±5,6	1,73±0,16	73±14,54	28,8±5,7	1,75±0,17	2,25±6,51
<b>Outras (n=16)</b>	69,9±12,5	27,26±4,1	1,73±0,16	70,6±13,2	27,5±4,2	1,73±0,16	0,73±7,37
<b>Focalidade*</b>							
<b>Unifocal (n=169)</b>	69,8±14,4	27,8±5,5	1,71±0,17	71,8±15,3	28,6±5,8	1,73±0,18	2,03±6,24
<b>Multifocal (n=125)</b>	70,4±13,5	27,9±4,84	1,72±0,17	71,83±13	28,3±4,9	1,74±0,17	1,28±5,95
<b>Invasão capsular*</b>							
<b>Sim (n=62)</b>	70,6±13,2	28±5,51	1,72±0,15	72,2±15,6	28,7±6,4	1,74±0,17	1,58±6,25
<b>Não (n=230)</b>	69,9±14,2	27,7±5,15	1,71±0,17	71,7±14,5	28,5±5,1	1,73±0,18	1,77±6,12
<b>Invasão angiolinfática*</b>							
<b>Sim (n=46)</b>	70,6±17,8	28,12±6,9	1,71±0,20	73,4±20,4	29,2±7,8	1,74±0,22	2,85±6,95
<b>Não (n=246)</b>	70±13,24	27,76±4,8	1,72±0,16	71,5±13,4	28,3±4,8	1,73±0,17	1,52±5,96
<b>Invasão extratireoide*</b>							
<b>Sim (n=56)</b>	70,8±15,4	27,76±5,3	1,73±0,19	73±17,67	28,6±6,1	1,75±0,2	2,23±5,6
<b>Não (n=236)</b>	69,9±13,7	27,8±5,2	1,71±0,16	71,5±13,9	28,4±5,2	1,73±0,17	1,61±6,26
<b>Grau diferenciação<sup>§</sup></b>							
<b>Bem (n=278)</b>	70,1±13,9	27,8±5,26	1,72±0,17	72,1±14,6	28,6±5,4	1,74±0,17	<b>1,96±6,07</b>
<b>Mod. (n=9)</b>	71,5±17,7	27,28±5,3	1,75±0,21	69,2±16,6	26,3±4,8	1,73±0,21	<b>-2,3±6,3</b>
<b>Pouco (n=5)</b>	66,3±12	26,9±3,5	1,66±0,16	62,4±14,3	25,2±4,3	1,62±0,20	<b>-3,92±5,4</b>

**Tabela 5: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos dentre pacientes do sexo feminino (continuação)**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Metástase inicial para linfonodos*:</b>							
<b>Sim (n=69)</b>	70,9±13	28±5,3	1,73±0,16	73,2±15	28,9±5,6	1,75±0,17	2,3±5,45
<b>Não (n=219)</b>	69,7±14	27,7±5	1,71±0,17	71,2±14,5	28,3±5,4	1,73±0,17	1,51±6,06
<b>Metástase à distância inicial*:</b>							
<b>Sim (n=13)</b>	69,3±17,6	27,5±5,4	1,70±0,22	70,7±19,4	28,1±6,1	1,71±0,24	1,38±4,43
<b>Não (n=274)</b>	70±13,87	27,8±5,2	1,72±0,17	71,7±14,5	28,4±5,4	1,73±0,17	1,73±6,24
<b>Metástase à distância tardia*:</b>							
<b>Sim (n=7)</b>	69,3±17,6	27,6±5,4	1,65±0,14	70,7±19,4	28,1±6,1	1,71±0,24	1,38±4,43
<b>Não (n=289)</b>	70±13,87	27,8±5,2	1,72±0,17	71,7±14,5	28,4±5,4	1,73±0,17	1,73±6,24

\*valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Mann-Whitney não significativos ( $p > 0,05$ ).

§valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Kruskal-Wallis não significativos ( $p > 0,05$ ), exceto para grau de diferenciação e variação do peso ( $p = 0,0306$ ).

A análise nos pacientes do sexo masculino não demonstrou relação entre os dados antropométricos e as variáveis categóricas, sendo que não houve número suficiente em cada grupo para comparação entre as categorias de variantes do CPT e metástases à distância ao diagnóstico. Essa análise está representada na tabela 6.

**Tabela 6: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos dentre pacientes do sexo masculino**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Tipo histológico*</b>							
CPT (n=37)	80,7±13,3	28±4,8	1,92±0,16	82,3±13,7	28,5±5,4	1,93±0,17	1,62±7,52
CFT (n=4)	79,5±4,07	29±0,92	1,87±0,09	79,4±3,4	29,1±1,7	1,87±0,07	0,05±4,09
<b>Variante CPT*</b>							
VC (n=15)	79,4±17,1	27,07±5,3	1,91±0,20	81,1±14	27,5±3,8	1,92±0,19	1,71±8,53
CA (n=5)	81,8±7,15	28,5±3,8	1,93±0,07	80±6,96	27,9±3,9	1,91±0,06	-1,8±1,52
CO (n=1)	84	30,48	1,92	81	29,39	1,89	-3
VF (n=13)	80,5±11	28,2±5,04	1,91±0,14	84,9±16,2	29,8±6,9	1,95±0,18	4,38±7,55
Outras (n=2)	94±8,49	32,5±1,85	2,05±0,10	88,5±14,8	30,5±4,1	2,0±0,17	-5,5±6,36
<b>Focalidade*</b>							
Unifocal (n=23)	79,5±15,6	28,3±5,5	1,88±0,18	80,7±15,4	28,8±5,8	1,90±0,18	1,3±9,05
Multifocal (n=18)	81,9±7,8	27,9±3,07	1,95±0,11	83,6±9,4	28,4±3,3	1,96±0,12	1,68±4,12
<b>Invasão capsular*</b>							
Sim (n=15)	80,3±8,9	28±2,42	1,91±0,14	80,9±11,6	28,2±3,1	1,91±0,16	0,59±6,56
Não (n=26)	80,7±14,6	28,15±5,5	1,91±0,16	82,7±14	28,8±5,6	1,93±0,16	1,98±7,67
<b>Invasão angiolinfática*</b>							
Sim (n=10)	78,3±8,4	27,4±1,97	1,89±0,13	80,4±12,8	28±2,92	1,91±0,18	2,1±6,9
Não (n=31)	81,3±13,8	28,3±5,15	1,92±0,16	82,5±13,3	28,8±5,3	1,93±0,16	1,27±7,44
<b>Invasão extratireoide*</b>							
Sim (n=14)	83,9±15,1	28,9±5,11	1,95±0,16	83,8±13,3	28,8±4,2	1,95±0,16	-0,11±7,8
Não (n=27)	78,8±11,2	27,72±4,3	1,89±0,15	81,1±13	28,5±5,1	1,91±0,16	2,29±6,9
<b>Grau diferenciação<sup>s</sup></b>							
Bem (n=36)	80,7±12,8	28,2±4,6	1,91±0,16	81,5±13,6	28,51±5	1,92±0,17	0,82±7,13
Mod. (n=15)	79,4±13,4	27,3±5,06	1,91±0,13	85,5±8,6	29,4±3,3	1,98±0,09	6,14±6,88

**Tabela 6: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos dentre pacientes do sexo masculino (continuação)**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Metástase inicial para linfonodos*:</b>							
<b>Sim (n=19)</b>	82,05±10,3	27,7±3,2	1,95±0,13	83,9±11,6	28,3±3,3	1,97±0,15	1,83±6,39
<b>Não (n=22)</b>	79,3±14,57	28,4±5,5	1,88±0,16	80,4±14,2	28,8±5,8	1,89±0,16	1,16±8,03
<b>Metástase à distância inicial*:</b>							
<b>Sim (n=2)</b>	82±7,07	25,2±2,7	2,02±0,06	84±15,56	25,8±5,3	2,04±0,14	2±8,49
<b>Não (n=39)</b>	80,5±12,9	28,3±4,6	1,91±0,15	81,9±13,1	28,7±4,8	1,92±0,16	1,44±7,29
<b>Metástase à distância tardia*:</b>							
<b>Sim (n=3)</b>	91,6±19,2	32,8±8,5	1,99±0,31	85,3±18,8	30,7±5,4	1,93±0,22	-6,2±10,5
<b>Não (n=38)</b>	79,7±10,8	27,7±4,1	1,91±0,14	81,7±12,8	28,4±4,8	1,93±0,16	2,08±6,73

\*valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Mann-Whitney não significativos ( $p > 0,05$ )

§valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Kruskal-Wallis não significativos ( $p > 0,05$ )

A análise comparativa entre as variáveis categóricas e os dados antropométricos considerando pacientes com idade abaixo de 45 anos ou com 45 anos ou mais mostrou que os 26 pacientes mais jovens que apresentaram tumores com invasão extratireoideana tinham peso inicial e ASC inicial maiores do que os 111 pacientes da mesma faixa etária que não apresentaram a invasão (mediana de 79,5 kg *versus* 67 kg,  $p=0,0253$  e 1,85 m<sup>2</sup> *versus* 1,74 m<sup>2</sup>,  $p= 0,0096$ , respectivamente). Na evolução, esta diferença persistiu na última avaliação de peso e ASC (mediana de 80,9 kg *versus* 72 kg,  $p= 0,0307$  e 1,89 m<sup>2</sup> *versus* 1,76 m<sup>2</sup>,  $p= 0,0105$ , respectivamente).

Os sete pacientes com idade de 45 anos ou mais e que apresentaram metástases à distância durante a evolução apresentaram maior perda de peso do que os 191 pacientes desta faixa etária que não apresentaram metástases à distância tardiamente (mediana de -3 kg *versus* +1 kg de variação em relação ao peso inicial,  $p= 0,0370$ ). Os resultados detalhados estão nas tabelas 7 e 8, abaixo.

**Tabela 7: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos de pacientes com idade menor que 45 anos**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Tipo histológico*</b>							
CPT (n=129)	71,7±15,4	27,2±5,2	1,76±0,19	75±15,7	28,5±5,2	1,79±0,19	3,37±6,7
CFT (n=10)	74,3±16,5	28,7±5,96	1,78±0,19	76,3±18,3	29,4±6,6	1,79±0,19	1,94±6,1
<b>Variante CPT*</b>							
VC (n=56)	70,3±17	27±5,65	1,73±0,21	74,5±17,5	28,6±5,6	1,78±0,21	4,21±6,95
CA (n=10)	72,1±16,6	27,4±5,7	1,76±0,21	72,6±17,7	27,5±6,1	1,76±0,22	0,5±5,09
CO (n=2)	74,75±4,6	31,02±5,8	1,75±0,03	79±4,24	32,7±5,9	1,79±0,04	4,25±0,35
VF (n=45)	72,5±14,8	27,1±5,25	1,78±0,19	76,3±15,1	28,5±5	1,82±0,19	3,72±6,7
Outras (n=12)	74,6±12,5	28,1±3,8	1,80±0,15	75,8±10,9	28,6±3,5	1,81±0,13	1,26±7,82
<b>Focalidade*</b>							
Unifocal (n=79)	70,9±15,5	27,3±5,6	1,74±0,18	74,7±16,3	28,7±5,7	1,78±0,19	3,73±7,37
Multifocal (n=59)	72,8±15,4	27,3±4,8	1,78±0,20	78,5±15,3	28,3±4,7	1,81±0,20	2,68±5,61
<b>Invasão capsular*</b>							
Sim (n=26)	73,5±12,8	27,3±4,38	1,80±0,16	76,1±14,3	28,2±4,8	1,82±0,18	2,6±5,92
Não (n=111)	71,2±16,1	27,26±5,5	1,75±0,20	74,7±16,3	28,5±5,4	1,78±0,20	3,49±6,86
<b>Invasão angiolinfática*</b>							
Sim (n=24)	72,3±19,1	26,6±6,06	1,78±0,23	77,6±21,3	28,5±6,7	1,83±0,24	5,28±7,25
Não (n=113)	71,5±14,7	27,4±5,16	1,75±0,18	74,4±14,5	28,5±4,9	1,78±0,18	2,9±6,52

**Tabela 7: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos de pacientes com idade menor que 45 anos (continuação)**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Invasão extratireoide</b>							
<b>*Sim (n=26)</b>	<b>78,18±17,9</b>	28,5±5,92	<b>1,85±0,22</b>	<b>82,2±19,7</b>	29,9±6,3	<b>1,89±0,23</b>	4,02±5,8
<b>Não (n=111)</b>	<b>70,17±14,5</b>	26,98±5,1	<b>1,74±0,18</b>	<b>73,3±14,4</b>	28,1±5	<b>1,77±0,18</b>	3,16±6,8
<b>Grau de diferenciação<sup>§</sup></b>							
<b>Bem (n=128)</b>	71,8±15,4	27,33±5,32	1,76±0,19	75,2±15,9	28,6±5,3	1,79±0,19	3,44±6,6
<b>Mod. (n=6)</b>	73,5±20,2	27,01±6,65	1,80±0,23	76,8±17,6	28±5,31	1,84±0,23	3,25±9,1
<b>Pouco (n=2)</b>	66,05±8,56	25,66±3,54	1,69±0,09	63,6±2,26	24,7±1,1	1,67±0,02	-2,4±6,3
<b>Metástase inicial para linfonodos*:</b>							
<b>Sim (n=48)</b>	74,17±16	27,3±5,21	1,80±0,21	77,9±17,7	28,7±5,5	1,84±0,22	3,7±7,02
<b>Não (n=86)</b>	70,3±15,18	27,18±5,4	1,73±0,18	73,5±14,7	28,3±5,2	1,77±0,18	3,1±6,61
<b>Metástase à distância inicial*:</b>							
<b>Sim (n=4)</b>	78,7±24,7	29,2±6,9	1,84±0,33	82,7±27,7	30,5±7,3	1,88±0,36	3,98±4,88
<b>Não (n=130)</b>	71,5±15,2	27,2±5,3	1,76±0,19	74,8±16,6	28,4±5,3	1,79±0,19	3,31±6,8
<b>Metástase à distância tardia*:</b>							
<b>Sim (n=3)</b>	64,3±15,9	24,4±4,7	1,68±0,23	63,4±10,6	24,1±2,1	1,67±0,18	-0,9±6,51
<b>Não (n=136)</b>	72±15,46	27,4±5,3	1,76±0,19	75,4±15,8	28,6±5,3	1,80±0,19	3,36±6,65

\*valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Mann-Whitney não significativos ( $p > 0,05$ ), exceto para invasão extratireoideana e peso/ ASC iniciais ( $p = 0,0253$  e  $p = 0,0096$ ) e invasão extratireoideana e peso/ ASC finais ( $p = 0,037$  e  $p = 0,0105$ ).

<sup>§</sup>valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Kruskal-Wallis não significativos ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 8: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos de pacientes com idade de 45 anos ou mais**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Tipo histológico*</b>							
<b>CPT (n=171)</b>	71,4±13,5	28,3±5,07	1,73±0,17	72,1±14,1	28,6±5,4	1,74±0,17	0,70±5,82
<b>CFT (n=26)</b>	68,7±12	27,54±4,4	1,70±0,16	67,9±13	27,2±4,9	1,69±0,17	-0,79±5,3
<b>Variante CPT<sup>§</sup></b>							
<b>VC (n=68)</b>	72,7±14,5	28,8±4,9	1,74±0,19	72,9±13,2	28,9±4,5	1,75±0,18	0,22±5,49
<b>CA (n=27)</b>	66,5±9,4	26,2±3,9	1,69±0,14	66,4±10,1	26,3±4,6	1,68±0,13	-0,1±3,42
<b>CO (n=9)</b>	77,9±10,3	29,2±3,7	1,84±0,13	80,5±15,2	30,3±6,1	1,86±0,16	2,66±8,02
<b>VF (n=61)</b>	71,6±13,6	28,6±5,6	1,74±0,19	73,2±15,2	29,3±6,3	1,74±0,17	1,63±6,51
<b>Outras (n=6)</b>	68,5±17,7	27,3±5,2	1,69±0,23	73,2±15,2	26,2±5,4	1,67±0,25	-2,4±6,28
<b>Focalidade*</b>							
<b>Unifocal (n=113)</b>	70,9±14,4	28,2±5,3	1,72±0,18	71,6±14,9	28,5±5,8	1,73±0,18	0,69±6,73
<b>Multifocal (n=84)</b>	71,3±11,9	28,2±4,5	1,73±0,16	71,7±12,8	28,3±4,7	1,74±0,16	0,38±5,68
<b>Invasão capsular*</b>							
<b>Sim (n=51)</b>	71,9±13,2	28,5±5,3	1,74±0,16	72,7±15,6	28,8±6,3	1,74±0,18	0,77±6,42
<b>Não (n=145)</b>	70,9±13,5	28,2±4,8	1,72±0,17	71,4±13,4	28,41±5	1,73±0,17	0,5±5,46
<b>Invasão angiolinfática*</b>							
<b>Sim (n=32)</b>	71,7±14,9	29±6,38	1,72±0,17	72,5±17,8	29,3±7,6	1,72±0,20	0,8±6,03
<b>Não (n=164)</b>	71,1±13,1	28,1±4,7	1,73±0,17	71,6±13,2	28,3±4,9	1,73±0,17	0,52±5,67
<b>Invasão extratireoide*</b>							
<b>Sim (n=44)</b>	70,6±14,4	27,7±4,9	1,73±0,18	71±14,5	27,9±5,3	1,73±0,18	0,44±5,96
<b>Não (n=152)</b>	71,3±13,1	28,4±5,02	1,73±0,17	71,9±13,9	28,7±5,4	1,73±0,17	0,61±5,66
<b>Grau diferenciação<sup>§</sup></b>							
<b>Bem (n=186)</b>	71±13,37	28,3±5	1,72±0,17	71,7±13,9	28,6±5,5	1,73±0,17	0,73±5,66
<b>Mod. (n=8)</b>	74,9±14	27,5±3,9	1,82±0,19	73,7±15,9	26,9±4	1,80±0,21	-1,2±5,98
<b>Pouco (n=3)</b>	66,6±15,9	27,8±3,9	1,64±0,22	61,7±20,1	25,6±6	1,59±0,27	-4,9±5,91

**Tabela 8: Análise comparativa entre as variáveis categóricas e dados antropométricos de pacientes com idade de 45 anos ou mais (continuação)**

Variáveis comparadas	Peso inicial (kg)	IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	ASC inicial (m <sup>2</sup> )	Último peso (kg)	Último IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Última ASC (m <sup>2</sup> )	Variação de peso (kg)
<b>Metástase inicial para linfonodos*:</b>							
<b>Sim (n=40)</b>	72,3±10,9	28,8±4,5	1,74±0,14	72,7±11,2	29±4,79	1,74±0,14	0,36±5,07
<b>Não (n=155)</b>	70,7±13,9	28±5,14	1,72±0,17	71,3±14,6	28,3±5,5	1,73±0,18	0,58±5,87
<b>Metástase à distância inicial*:</b>							
<b>Sim (n=11)</b>	68,2±13,8	26,5±4,6	1,71±0,20	68,7±14,8	26,8±5,4	1,71±0,21	0,55±4,5
<b>Não (n=183)</b>	71,2±13,3	28,3±5	1,73±0,17	71,7±13,9	28,5±5,4	1,73±0,17	0,55±5,79
<b>Metástase à distância tardia*:</b>							
<b>Sim (n=7)</b>	75,7±23,09	29,3±6,9	1,78±0,26	71,6±17,3	27,7±5	1,74±0,22	<b>-4,2±6,76</b>
<b>Não (n=191)</b>	70,98±12,9	28,2±4,9	1,73±0,17	71,6±13,9	28,5±5,4	1,73±0,17	<b>0,67±5,66</b>

\*valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Mann-Whitney não significativos ( $p>0,05$ ), exceto para variação de peso e metástase à distância tardia ( $p=0,037$ ).

§valores de p para comparação das medianas das categorias pelo teste de Kruskal-Wallis não significativos ( $p>0,05$ ).

### 6.1.3. Relação entre variáveis avaliadas e a evolução do CDT

Dentre as variáveis numéricas avaliadas, apresentaram relação com a evolução do tumor, de acordo com teste de Mann-Whitney para comparação do valor de mediana das variáveis entre os grupos de pacientes livres de doença *versus* pacientes com doença persistente: o tamanho do nódulo ( $p=0,021$ ), a dose de ablação com RIT ( $p=0,003$ ), as doses subsequentes de RIT ( $p<0,0001$ ) e o valor da última TG sérica avaliada ( $p<0,0001$ ). A idade, bem como o peso inicial ou final, a altura, IMC inicial ou final e ASC inicial ou final, considerando-se todo o grupo de pacientes em conjunto, não apresentaram diferenças significativas entre pacientes que evoluíram com o estado livre de doença e os pacientes que evoluíram com doença persistente ( $p=0,3821$ ;  $p=0,8212$ ;  $p=0,05017$ ;  $p=0,6088$ ,  $p=0,6384$ ;  $p=0,2926$ ;  $p=0,9003$  e  $p=0,7283$ , respectivamente).

Quanto às variáveis categóricas, as seguintes características se associaram significativamente à pior evolução do CDT de acordo com o teste de Fisher para comparação das variáveis entre os dois grupos (livres de doença ou doença persistente): tipo histológico CFT ( $p=0,0030$ , *versus* CPT), presença de metástases à distância ao diagnóstico ( $p<0,0001$  *versus* ausência) ou durante a evolução ( $p<0,0001$  *versus* ausência) e resultado da última PCI positiva para captação de iodo radioativo ( $p <0,0001$ ). A avaliação com o teste de qui-quadrado para comparação das variáveis entre os dois grupos (livres de doença ou doença persistente) mostrou associação de pior evolução para tumores com invasão angiolinfática, capsular ou extratireoideana ( $p=0,0008$ ;  $p<0,0001$  e  $p=0,0036$  respectivamente, *versus* ausência das invasões), além da presença de metástases para linfonodos cervicais ao diagnóstico ( $p=0,0002$  *versus* ausência). As variáveis, avaliadas por teste exato de Fisher, sexo ( $p=0,0659$ ), antecedente familiar de CDT ( $p=1,0$ ), presença de anticorpos antitireoperoxidase ( $p=0,3239$ ) ou antitireoglobulina ( $p=0,3367$ ), variantes do CPT ( $p=0,1064$ ) e grau de diferenciação histológica ( $p=0,1931$ ), além das variáveis avaliadas pelo teste de qui-quadrado etnia ( $p=0,3463$ ), tabagismo ( $p=0,2150$ ) e número de nódulos ( $p=0,2809$ , unifocal *versus* multifocal) não apresentaram relação significativa com a evolução nessa população.

Considerando separadamente pacientes do sexo feminino e masculino, o estudo da relação entre a evolução do tumor e as variáveis antropométricas de interesse com o teste de Mann-Whitney, comparando os valores de mediana das variáveis entre os grupos de pacientes classificados como livres de doença *versus* os classificados com doença persistente, não mostrou relação significativa. O mesmo aconteceu ao separar pacientes com idade abaixo de 45 anos ou com 45 anos ou mais. Os detalhes das análises encontram-se nas tabelas 9 e 10, abaixo.

**Tabela 9: Relação entre evolução e variáveis antropométricas em pacientes dos sexos feminino e masculino**

Variável	Valor de p para sexo feminino	Valor de p para sexo masculino
<b>Peso inicial</b>	0,4672	0,8545
<b>Altura</b>	0,8873	0,4724
<b>IMC inicial</b>	0,4004	0,6527
<b>ASC inicial</b>	0,5167	0,7015
<b>Último peso</b>	0,2928	0,6646
<b>Último IMC</b>	0,2197	0,8415
<b>Última ASC</b>	0,3794	0,5050
<b>Variação de peso</b>	0,4630	0,2362

Valor de p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação do valor de mediana das variáveis entre os dois grupos (livres de doença *versus* doença persistente)

**Tabela 10: Relação entre evolução e variáveis antropométricas em pacientes com idade abaixo de 45 anos ou de 45 anos ou mais**

Variável	Valor de p para idade <45	Valor de p para idade ≥45
Peso inicial	0,8390	0,5991
Altura	0,6700	0,6792
IMC inicial	0,8481	0,4784
ASC inicial	0,7856	0,7405
Último peso	0,9481	0,3513
Último IMC	0,8421	0,2573
Última ASC	0,8782	0,5422
Variação de peso	0,8993	0,1331

Valor de p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação do valor de mediana das variáveis entre os dois grupos (livres de doença versus doença persistente)

#### **6.1.4. Análise comparativa entre evolução e categorias de IMC**

Ao analisarmos a evolução dos pacientes, separados por sexo, de acordo com as categorias de IMC (peso normal, sobrepeso e obesidade), não encontramos diferenças significativas entre o percentual de pacientes classificados como livres de doença ou com doença persistente, de acordo com o teste de qui-quadrado no sexo feminino ( $p=0,571$ ) ou teste exato de Fisher no sexo masculino ( $p=0,1104$ ). Os resultados estão dispostos nas tabelas 11 e 12.

**Tabela 11: Análise comparativa entre evolução e categorias de IMC nas pacientes do sexo feminino**

<b>Categoria de IMC</b>	<b>Pacientes livres de doença- n (%)</b>	<b>Pacientes com doença persistente- n (%)</b>
<b>IMC normal</b>	60 (25,97%)	10 (34,48%)
<b>Sobrepeso</b>	90 (38,96%)	11 (37,93%)
<b>Obesidade</b>	81 (35,06%)	8 (27,59%)

Valor de p para comparação entre as categorias pelo teste de qui-quadrado= 0,571

**Tabela 12: Análise comparativa entre evolução e categorias de IMC nos pacientes do sexo masculino**

<b>Categoria de IMC</b>	<b>Pacientes livres de doença- n (%)</b>	<b>Pacientes com doença persistente- n (%)</b>
<b>IMC normal</b>	4 (13,33%)	3 (33,3%)
<b>Sobrepeso</b>	18 (60%)	2 (22,2%)
<b>Obesidade</b>	8 (26,67%)	4 (44,44%)

Valor de p para comparação entre as categorias pelo teste exato de Fisher= 0,1104

#### **6.1.5. Análise comparativa dos quartis de ASC e evolução do tumor**

Ao separar os resultados de ASC inicial em quartis, não observamos relação das categorias de ASC com a evolução do CDT (comparação através dos testes de Qui-Quadrado ou exato de Fisher) no sexo feminino ou masculino ( $p=0,6935$  e  $p= 0,84$ , respectivamente). Os dados estão nas tabelas 13 e 14 abaixo.

**Tabela 13: Comparação dos quartis da ASC com a evolução do tumor no sexo feminino**

Quartil de ASC	Pacientes livres de doença- n (%)	Pacientes com doença persistente- n (%)
Q1	58 (25,11%)	24,14%
Q2	53 (22,94%)	31,03%
Q3	61 (26,41%)	27,59%
Q4	59 (25,54%)	17,24%

Valor de p para comparação entre as categorias pelo teste de qui-quadrado= 0,6935

**Tabela 14: Comparação dos quartis da ASC com a evolução do tumor no sexo masculino**

Quartil de ASC	Pacientes livres de doença- n (%)	Pacientes com doença persistente- n (%)
Q1	7 (23,33%)	3 (33,33%)
Q2	7 (23,33%)	3 (33,33%)
Q3	8 (26,67%)	2 (22,22%)
Q4	8 (26,67%)	1 (11,11%)

Valor de p para comparação entre as categorias pelo teste exato de Fisher= 0,8400

## **6.2. Efeitos da supressão do TSH sobre a sensibilidade à insulina (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico)**

### **6.2.1. Análises descritivas do grupo de pacientes e do grupo de controle**

Considerando os critérios de inclusão, 43 pacientes em seguimento no ambulatório de neoplasia de tireoide do HC-UNICAMP foram convidadas a participar do estudo e 20 aceitaram. O grupo de pacientes foi composto por 19 pacientes com CPT e uma paciente com CFT. O tamanho do tumor variou de 0,6 cm a 9 cm (média  $2,46 \pm 2,06$  cm), o tempo de diagnóstico variou de um a

19 anos (média  $5,75 \pm 4,48$  anos) e a média da dose de LT4 administrada com o objetivo de supressão do TSH foi de  $1,84 \pm 0,41$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Oitenta por cento das pacientes foram classificadas como estágio I (TNM I), 15% das pacientes como estágio II (TNM II) e 5% como estágio III (TNM III) (42).

As principais características clínicas e patológicas estão demonstradas na tabela 15, abaixo. Os principais parâmetros avaliados no grupo de pacientes e sua comparação com o grupo de controle estão demonstrados na tabela 16. Os dois grupos diferiram nas médias das concentrações séricas de TSH e de T4L, conforme esperado. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao IMC, mas sim e quanto à idade e, por isso, a análise do índice M foi realizada com ajuste para a idade.

**Tabela 15: Características clínico-patológicas do grupo de pacientes**

Variável	Resultado
<b>Carcinoma papilífero de tireoide, n (%)</b>	19 (95%)
<b>Tamanho do tumor, (cm, mediana <math>\pm</math> desvio-padrão)</b>	$2,46 \pm 2,06$ cm
<b>Tumor multifocal, n (%)</b>	10 (50%)
<b>Tempo de diagnóstico (anos, mediana <math>\pm</math> desvio-padrão)</b>	$5,75 \pm 4,48$
<b>Dose de LT4 (<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, média <math>\pm</math> desvio-padrão)</b>	$1,84 \pm 0,41$
<b>Pacientes com TG indetectável, n (%)</b>	17 (85%)
<b>Pacientes sem linfonodos detectáveis em US, n (%)</b>	11 (55%)
<b>TNM I (%)</b>	80%
<b>TNM II (%)</b>	15%
<b>TNM III (%)</b>	5%

**Tabela 16: Características do grupo de pacientes e grupo de controle**

Variável	Pacientes	Grupo de controle	Valor p
Idade, anos (média ± desvio-padrão)	36,8 ± 10,2	30,8 ± 8,5	0,028 <sup>1</sup>
TSH, mUI/mL (média ± desvio-padrão)	0,11 ± 0,1	1,7 ± 0,8	<0,0001 <sup>2</sup>
T4L, ng/dL (média ± desvio-padrão)	1,8 ± 0,3	1,2 ± 0,1	<0,0001 <sup>2</sup>
IMC, kg/m <sup>2</sup> (média ± desvio-padrão)	26,2 ± 3,3	25,3 ± 3,8	0,38 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Teste de Mann-Whitney test    <sup>2</sup>ANOVA, ajustado pela idade

### 6.2.2. Análises comparativas envolvendo o índice M

O parâmetro utilizado para avaliar a sensibilidade à insulina, o índice M, foi significativamente menor no grupo das pacientes, conforme demonstrado na tabela 17.

**Tabela 17: Comparação do índice M entre pacientes e grupo de controle**

Variável	Pacientes	Grupo de controle	Valor p
Índice M, mg/min*kg (média ± desvio-padrão)	4,2 ± 1,6	5,8 ± 1,7	0,0205

ANOVA, ajustado pela idade

A tabela 18 abaixo demonstra que as glicemias avaliadas durante o estado de equilíbrio do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico foram comparáveis entre os grupos.

**Tabela 18: Média dos valores de glicemia durante o estado de equilíbrio do *clamp*- grupo de pacientes versus grupo de controle**

<b>Tempo</b>	<b>60 minutos</b>	<b>70 minutos</b>	<b>80 minutos</b>	<b>90 minutos</b>	<b>100 minutos</b>	<b>110 minutos</b>	<b>120 minutos</b>
<b>Pacientes: glicemia, mg/dL (média ± DP)</b>	87±7,3	88,6±7,3	88±8,5	86,3±9,2	85,6±9,5	84,2±8,6	85,3±7
<b>Grupo de controle: glicemia, mg/dL (média ± DP)</b>	86,9 ±4,9	85,3±4,6	84,9±6,6	86,7±5,7	87,3±4,5	86,7±4,5	85,1±5,1
<b>Valor de p (pacientes versus grupo de controle)<sup>1</sup></b>	0,63	0,57	0,35	0,61	0,93	0,60	0,92

<sup>1</sup>Mann-Whitney test

As análises comparativas da correlação do índice M com as variáveis categóricas (tabela 19) ou numéricas (tabela 20) não mostraram relações significativas com as variáveis clínico-laboratoriais analisadas.

**Tabela 19: Análise comparativa do índice M Índice e variáveis categóricas**

Variável	Índice M	Valor p
<b>Tabagismo</b>		
• Sim (n=5)	• 4,26 ± 1,63	0,9631
• Não (n=14)	• 4,38 ± 1,61	
<b>Uso de contraceptivo</b>		
• Sim (n=9)	• 3,54 ± 1,18	0,0792
• Não (n=10)	• 4,89 ± 1,78	
<b>Tumor multifocal</b>		
• Sim (n=10)	• 4,16 ± 1,90	0,6232
• Não (n=10)	• 4,32 ± 1,32	
<b>Variante tumoral</b>		
• Clássica (n=10)	• 4,78 ± 1,74	0,1041
• Outra (n=10)	• 3,70 ± 1,30	
<b>Linfnodos detectáveis ao US</b>		
• Sim (n=7)	• 4,85 ± 1,90	0,3651
• Não (n=11)	• 3,83 ± 1,49	

Teste de Mann-Whitney

**Tabela 20: Correlação de Spearman entre o Índice M e as variáveis numéricas**

Variável	Correlação	Valor p
<b>IMC</b>	-0,44152	0,0513
<b>Idade</b>	-0,26793	0,2534
<b>Tamanho do tumor</b>	-0,05352	0,8227
<b>Dose LT4 (µg/kg)</b>	0,35940	0,1196
<b>TSH</b>	-0,20794	0,379
<b>T4L</b>	0,11809	0,620
<b>Tempo de diagnóstico</b>	0,21734	0,3573

## 7. DISCUSSÃO

As características do grupo de pacientes com CDT incluídos no estudo estão em linha com os dados descritos na literatura (3, 6, 15, 21, 125): maioria do sexo feminino, menos de 5% com histórico familiar de CDT, ampla maioria com histologia de CPT, idade média ao diagnóstico próxima de 45 anos, entre 20% e 30% com metástases para linfonodos cervicais e menos de 10% com metástases à distância inicialmente. Assim, o grupo de pacientes de nosso ambulatório é uma amostra representativa de população de CDT. Quanto à evolução da doença, ressaltamos que a mediana do tempo de seguimento foi de 104 meses, sendo que a maioria apresentava-se livre de doença no momento da avaliação e nenhum dos prontuários avaliados revelou óbito devido ao tumor, o que está de acordo com a alta taxa de sobrevida do CDT, conforme descrito em vários estudos (9, 35).

Com relação às medidas antropométricas, nota-se que o IMC médio inicial do grupo de pacientes foi de  $27,87 \text{ kg/m}^2$ , ligeiramente maior que o IMC médio descrito em estudos populacionais no Brasil. Lobato et al. (126) publicaram em 2015 análise sobre IMC da população adulta e prevalência de obesidade, obtida a partir da Pesquisa de Orçamentos Familiares do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), envolvendo 48.470 habitantes de 26 capitais brasileiras. Como resultado, o IMC médio em homens foi de  $24,9 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ , variando de  $23,8 \text{ kg/m}^2$  em Salvador até  $25,7 \text{ kg/m}^2$  em Cuiabá e em mulheres o IMC médio foi de  $24,1 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ , com valores mínimos e máximos respectivamente de  $22,6 \text{ kg/m}^2$  em Florianópolis e de  $25,1 \text{ kg/m}^2$  em Recife. Além disso, outros estudos menores confirmaram esse achado. Como exemplo, Freitas et al. (127) publicaram que o IMC médio de uma amostra da população em Ouro Preto, Minas Gerais era de  $26,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$  em mulheres e de  $24,2 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$  em homens. Em 2013, Anjos et al. (128) mostraram que em uma amostra da população adulta de Niterói, Rio de Janeiro, o IMC médio em mulheres era de  $25,3 \text{ kg/m}^2$  e em homens,  $25,1 \text{ kg/m}^2$ . Dessa forma, pudemos mostrar que os pacientes com CDT acompanhados em nosso ambulatório apresentam, em geral, IMC médio acima do da população brasileira, o que poderia reforçar a associação entre maior IMC e ocorrência de CDT.

Ao relacionar as medidas antropométricas com as características clínico-laboratoriais dos pacientes com CDT estudados, encontramos algumas relações significativas. Uma delas foi a associação do maior peso e da maior ASC com maior chance de invasão tumoral extratireoideana em pacientes com idade abaixo de 45 anos. Outros estudos mostraram dados na mesma direção (apesar de se tratarem de medidas antropométricas distintas), como o liderado por Kim HJ et al. (76), chegando à conclusão de que um aumento de  $5 \text{ kg/m}^2$  se associou a maior risco de invasão tumoral extratireoideana microscópica (*odds ratio* de 1,23, independentemente de idade e gênero). Na mesma linha, outro grupo sulcoreano demonstrou relação significativa entre invasão extratireoideana e maior IMC em mulheres em publicação de 2016 (47). Ainda corroborando esse achado, Choi et al. (129) publicaram uma análise retrospectiva de 612 pacientes com CPT, em que o  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  foi associado a presença de extensão extratireoideana. Os autores chegam a sugerir que, devido a essa associação, o maior IMC poderia um fator a ser considerado na decisão da extensão cirúrgica no tratamento desse tipo de tumor. Entretanto, o grupo da Universidade de Ohio liderado por Paes et al. (77) não encontrou associação entre IMC e tal tipo de invasão e os estudos de Tresallét et al. (75) e Kim J-Y et al. (78), que estudaram a relação entre tamanho corporal e agressividade do CDT, não avaliaram esse aspecto específico.

A invasão tumoral extratireoideana ocorre em 7,5% até 31% dos casos de CDT (130-132) e é um fator de pior prognóstico bem estabelecido, sendo associado ao maior risco de recorrência e persistência tumorais, além de maior mortalidade (3, 35). A relação entre maior tamanho corporal e a invasão do tumor para além da tireoide poderia ser explicada pela presença comum de marcadores específicos em ambas as situações. O fator de crescimento transformador beta ( $\text{TGF-}\beta$ ) é uma citocina comprovadamente relacionada com malignidade de nódulos de tireoide, além de invasão tumoral extratireoideana local e metástases para linfonodos em CDT (133, 134). Essa mesma citocina está presente em maiores quantidades no tecido adiposo, conforme demonstrado em estudos animais e humanos (135, 136) e pode ser um dos elos responsáveis pela maior presença de invasão extratireoideana em

indivíduos de maior peso encontrada no estudo. Entretanto, tal achado só foi evidenciado em pacientes com idade abaixo de 45 anos em nosso estudo. Em geral, os pacientes mais velhos tendem a apresentar invasão tumoral extratireoideana com mais frequência que pacientes mais jovens (131) e outros fatores, que não as medidas de peso corporal, podem estar envolvidos em sua ocorrência nessa faixa etária. A expressão de determinadas formas aberrantes de microRNA (como a forma 146b) já foi descrita como um dos fatores relacionados à maior chance de extensão extratireoideana e ocorre mais frequentemente em pacientes com idade mais avançada (137). Outro fator que está presente em pacientes com maior idade e também levam à maior chance de extensão tumoral extratireoideana é a ocorrência de mutações promotoras gene de transcriptase telomerase reversa (TERT) (138). Considerando a existência de outros fatores presentes em pacientes mais velhos que determinam extensão extratireoideana, pode-se aventar que as medidas de peso corporal teriam um papel menor no desenvolvimento da invasão extratireoideana nessa faixa etária. No caso de pacientes mais jovens, com menos propensão a apresentar a invasão extratireoideana por outros fatores, as medidas de tamanho corporal podem exercer papel mais determinante na ocorrência da invasão, como demonstrado no presente estudo.

Outro achado significativo foi associação entre maior perda de peso ao longo do seguimento e determinadas características de maior agressividade do tumor em pacientes do sexo feminino e em pacientes com idade de 45 anos ou mais. A variação de peso ao longo do seguimento não foi objeto de avaliação dos estudos que relacionaram as medidas antropométricas e as características ou a evolução do CDT (47, 76-78) e, portanto, não é possível fazer comparações com resultados pré-existentes. As mulheres com tumores de pior grau histológico e pacientes com idade a partir de 45 anos e que apresentaram metástases tardias evoluíram com perda de peso significativa no período de observação do nosso estudo, ao contrário da média do grupo de pacientes, que apresentou aumento médio no peso de cerca de 1,6 kg. Até mesmo na população adulta geral é esperado aumento de peso ao longo dos anos, em diferentes níveis de educação (139), girando em torno de 0,3 kg ao ano de acordo com estudo dinamarquês (140). Assim, a perda de peso nos pacientes

dos subgrupos referidos foi um achado de anormalidade que merece melhor investigação. Pacientes com neoplasias malignas avançadas e incuráveis frequentemente se apresentam com perda de peso involuntária como consequência de redução da ingestão de nutrientes ou caquexia decorrente do câncer (141). Dessa forma, uma das explicações para a maior perda de peso nos subgrupos de pacientes no presente estudo poderia ser a anorexia decorrente do CDT, especialmente nos pacientes com idade acima de 45 anos e metástases à distância, que podem ser considerados como pacientes com câncer mais avançado, mesmo que tal perda de peso não seja amplamente descrita em casuísticas de CDT. Já foram descritos como fatores associados à perda de peso em pacientes com CDT os sintomas gastrintestinais, perda de apetite e náuseas decorrentes do tratamento com o iodo radioativo, que é um dos tipos de tratamentos usados com maior frequência e com maiores doses em pacientes com tumores mais agressivos ou com metástases (142, 143). Mas esse é um efeito de curto prazo após a radioiodoterapia e não foi avaliado em nosso estudo se os pacientes com maior perda de peso haviam sido submetidos a tratamento com iodo radioativo logo antes da última avaliação do peso. Portanto não foi possível estabelecer relação temporal da perda de peso com a radioiodoterapia. Outra hipótese que poderia ser levantada para discutir essa associação seria o uso de doses mais altas de LT4, visando à maior supressão de TSH em pacientes com CDT classificados como de maior risco, o que levaria à maior perda de peso. Entretanto, estudo de Polostsky et al. (144) publicado em 2012 mostrou que a supressão de TSH em pacientes com CDT durante 3 a 5 anos não levou à maior perda de peso em um grupo de 153 pacientes avaliados retrospectivamente. Este achado foi confirmado em estudo de Samuels et al. (145), que mostraram que a supressão do TSH com LT4 não alterou a composição corporal de 26 mulheres, em comparação com grupos de controle compostos por mulheres eutireoideanas e com terapia de reposição de LT4 sem supressão de TSH. Com isso, podemos dizer que a associação encontrada em nosso estudo entre redução de peso ao longo do seguimento e algumas características de maior agressividade tumoral não é facilmente explicada por mecanismos fisiopatológicos, o que torna difícil a conclusão definitiva sobre a relação entre perda de peso e pior evolução do CDT.

Entretanto, é um sinal que pode ser melhor avaliado em estudos posteriores dedicados ao assunto.

Com relação às demais análises das medidas antropométricas, o fato de não termos encontrado relação do IMC ou da ASC com os demais parâmetros indicativos de maior agressividade do tumor é concordante com alguns outros estudos, como o de Paes et al. (77) e outro realizado por grupo sulcoreano da cidade de Jinju (78). O primeiro estudo envolveu 259 pacientes com CDT de características bastante similares às de nosso estudo: idade média de 46,6 anos e IMC médio de 27,8 kg/m<sup>2</sup>, 90% dos pacientes com CPT. Como resultado, não houve relação do IMC com invasão tumoral, metástases à distância e tamanho do tumor, mas houve uma relação inesperada de maior IMC com menor chance de metástases para linfonodos cervicais (77). O segundo estudo envolveu 315 pacientes com CPT (47 homens e 268 mulheres) com idade média de 51,09 anos e o IMC médio era de 24,51 ± 3,20 kg/m<sup>2</sup>. Não foi demonstrada relação do maior peso ou do maior IMC com a presença de metástases linfonodais ou tumores de estágio mais avançado. Estudo sulcoreano publicado em 2016 avaliou separadamente pacientes dos sexos feminino e masculino e não demonstrou relação de variáveis de tamanho corporal com parâmetros tumorais em pacientes do sexo masculino (47), tal como em nosso estudo.

Na análise da evolução do tumor, nossos achados estão de acordo com os estudos reportados sobre o assunto, já que nenhum conseguiu mostrar associação do maior tamanho corporal com menor sobrevida pelo CDT ou maiores taxas de doença persistente ou recorrente. Como não houve nenhum óbito em decorrência do CDT em nossa casuística, pudemos apenas comparar o grupo de pacientes que foram considerados como livres de doença com o grupo considerado com doença persistente. O IMC e a ASC não apresentaram influência na evolução dos pacientes para uma dessas duas categorias no tempo médio de 9,5 anos de seguimento. As análises da evolução de acordo com as categorias do IMC (peso normal, sobrepeso e obesidade) e com quartis de ASC não mostraram relação significativa.

No estudo de Ohio o tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 6,2 anos e o maior IMC não se associou à maior chance persistência da doença ou recorrência (77), assim como em nosso estudo. A análise foi conduzida com a comparação entre os pacientes considerados livres de doença ou com doença persistente/ recorrente, similar à nossa metodologia. Poucos pacientes foram a óbito nessa análise e os autores comentam que por esse motivo não houve poder estatístico suficiente para fazer alguma correlação da mortalidade com o IMC (77). O estudo da cidade de Jinju avaliou a relação das medidas de tamanho corporal com a taxa de recorrência tumoral no período médio de seguimento de 23,6 meses, ou 1,96 ano (variação de 9 a 44 meses) e, novamente, não foi encontrada associação (78). O estudo sulcoreano de 2016 teve um seguimento considerado curto, de apenas 52,3 meses (4,3 anos), variando de 6 a 147,8 meses, e apenas dois pacientes evoluíram para óbito pelo tumor (47). Pelo curto seguimento e baixo número de óbitos, a análise de evolução ou de prognóstico também não foi possível. O estudo do grupo da cidade de Seul também avaliou as taxas de recorrência ao longo de 84 meses (sete anos) de seguimento e, apesar de terem encontrado associação do maior IMC com maior tamanho tumoral, invasão extratireoideana e tumores em estágios mais avançados, não houve associação com a recorrência (76). Em comparação com os estudos descritos, nosso estudo apresentou tempo de seguimento maior. Mas em todas as avaliações o número de pacientes que foram a óbito foi muito pequeno, como esperado em casuísticas de CDT, e essa pode ser a principal explicação para não se encontrar relação entre as medidas de tamanho corporal e a evolução do CDT.

Ao contrário do CDT, os tipos de tumores aos quais o maior IMC foi associado à evolução mais desfavorável são tumores que apresentam taxas de mortalidade mais elevadas, como câncer de esôfago, cólon, reto, fígado, vesícula biliar, pâncreas, rins, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo (74). Assim, a probabilidade de identificar a relação entre maior tamanho corporal e pior evolução em menor tempo é maior. Estudos de seguimentos ainda mais longos seriam necessários para identificar alguma relação significativa entre parâmetros de tamanho corporal e evolução desfavorável do CDT,

especialmente nos subgrupos que mostraram relação de algum parâmetro de pior prognóstico com peso, IMC ou ASC.

Com relação às outras variáveis clínico-laboratoriais avaliadas em nosso estudo, apresentaram relação com a evolução do tumor (maior frequência de evolução com doença persistente *versus* para o estado livre de doença): o tipo histológico CFT, o tamanho do nódulo, a presença de invasão tumoral angiolinfática, capsular ou extratireoideana, a presença de metástases para linfonodos cervicais ao diagnóstico e de metástases à distância ao diagnóstico ou durante a evolução, o valor da última TG sérica avaliada, o resultado positivo da última PCI diagnóstica e a dose ablativa e acumulada de RIT. Os dois últimos parâmetros citados estão principalmente associados ao diagnóstico ou ao tratamento da doença persistente e não são fatores prognósticos em si, mas os demais fatores encontrados são coerentes com os achados reportados na literatura. O CFT tem prognóstico comprovadamente pior que o CPT (3, 36), o que foi corroborado no presente estudo. Não pudemos observar influência de diferentes subtipos histológicos do CPT sobre a evolução do tumor, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com variantes não clássicas.

O maior tamanho do nódulo tumoral é um fator classicamente associado à pior evolução do CDT, o que foi mais uma vez corroborado em nosso estudo. Mazzaferri et al. (35) mostraram desde 1994 que o risco de recorrência e de mortalidade pelo tumor aumenta de maneira linear com o tamanho tumoral. Da mesma forma, inúmeros autores já demonstraram que invasões extratireoideana, angiolinfática ou extracapsular do tumor se associam ao maior risco de recorrência ou persistência do tumor, além de maior taxa de mortalidade relacionada ao CDT (3, 35). Por esse motivo, a presença de tais invasões são fatores que influem na classificação de risco de recorrência dos pacientes com CDT, de acordo com diferentes diretrizes (10, 79).

A presença de metástases à distância em pacientes com CDT é outro fator consistentemente associado com pior prognóstico (39, 40), mas a relação entre metástases linfonodais e prognóstico tem sido alvo de maior discussão. Em nossa análise, a presença de metástases para linfonodos no momento do

diagnóstico do CDT foi associada à maior chance de evolução com persistência de doença. A avaliação do número ou tamanho de linfonodos acometidos não foi alvo de nosso estudo, mas esses dados têm sido considerados cada vez mais importantes na avaliação da influência da presença de tais metástases na evolução do CDT (37). Quanto maior o número e o tamanho de linfonodos acometidos, pior o prognóstico (36, 37). Por essa razão, as diferentes diretrizes consideram atualmente o número de linfonodos acometidos para a avaliação do risco de recorrência e para determinação do tratamento, e não apenas a presença de acometimento (10, 79).

Assim, ao avaliarmos os resultados de associação das características clínico-laboratoriais dos pacientes com a evolução, nossa casuística mostrou-se bastante consistente com os dados de literatura, o que a valida como uma população usual de CDT e aumenta a confiabilidade da análise da influência dos parâmetros antropométricos sobre os fatores prognósticos. É importante salientar que nosso estudo foi o que avaliou o maior número de características clínico-laboratoriais e de parâmetros de tamanho corporal em uma única população de CDT, com período de seguimento mais longo dentre os estudos semelhantes, na tentativa de encontrar alguma associação significativa que pudesse auxiliar a guiar a avaliação de prognóstico e consequentemente a conduta no seguimento do câncer de tireoide. É importante dizer que, ainda assim, o resultado encontrado não comprovou totalmente a hipótese inicialmente levantada com relação à evolução da doença, sendo plausível dizer que o IMC e a ASC não apresentaram influência homogênea e isolada sobre todos os parâmetros de pior prognóstico ou sobre a evolução do CDT. Entretanto, a revelação de que o maior peso e a maior ASC se associaram à maior chance de invasão tumoral extratireoideana em pacientes com idade abaixo de 45 anos, em conjunto com resultados de estudos já publicados, mostra que pode existir influência das medidas de tamanho corporal sobre o prognóstico do CDT, mas que tempos mais prolongados de seguimento podem ser necessários para comprovação definitiva.

A análise da relação entre as medidas de tamanho corporal e evolução tumoral apresentou dentre suas limitações o número reduzido de prontuários com todas as informações antropométricas necessárias para o estudo frente ao

número total de pacientes em seguimento no ambulatório especializado, além da ausência de informação detalhada ou tempo de seguimento apropriado em cerca de 10% dos prontuários para classificação definitiva do estado do paciente como livre de doença ou com doença persistente. Sendo um serviço de referência terciário, muitos pacientes são encaminhados ao ambulatório após o tratamento cirúrgico inicial e informações antropométricas da época do diagnóstico do CDT podem ser frequentemente perdidas. Devido a limitações do sistema público de saúde, pode haver dificuldades ou atrasos na realização de exames complementares como US e PCI, o que leva à dificuldade para classificação assertiva do estado do paciente nos primeiros anos de seu seguimento.

Apesar de não verificarmos relação entre as medidas de tamanho corporal e evolução do CDT, julgamos importante também avaliar em nosso estudo se a supressão do TSH resultante do tratamento apresentaria impacto sobre outro importante parâmetro metabólico, a sensibilidade à insulina. Assim, a avaliação e reconhecimento de possíveis efeitos metabólicos deletérios da tireotoxicose exógena subclínica (TES) tem o objetivo de auxiliar o manejo clínico de distúrbios dessa natureza, o que se torna importante tendo em vista que os pacientes com CDT apresentam sobrevida longa e estão sujeitos à ocorrência de doenças cardiovasculares, cujo risco aumenta com a presença de resistência à insulina.

Sendo assim, em relação à estimativa da sensibilidade à insulina no grupo de 20 pacientes com CDT, o presente estudo foi o primeiro a fazer a avaliação com o CEH, e mostrou que a supressão de TSH nesse grupo se associou à apresentação de menor índice M, ou seja, à menor sensibilidade à insulina. Conforme descrito na literatura, o CEH é o método padrão-ouro para a avaliação da sensibilidade à insulina, pois mede diretamente a capacidade da insulina em estimular a captação de glicose, que apesar de não representar todos os aspectos envolvidos na ação da insulina, é uma definição prática e sem ambiguidade (114).

Essa comprovação é relevante, pois apesar de haver relação bem estabelecida entre hipertireoidismo franco e piora na sensibilidade à insulina

(96, 115), a relação não era totalmente elucidada em pacientes com quadros subclínicos (116-120). Três estudos que avaliaram a sensibilidade à insulina por métodos indiretos em pacientes com tireotoxicose subclínica chegaram à mesma conclusão do nosso estudo, que utilizou o CEH. Rezzonico et al. (119) mostraram pior sensibilidade à insulina em mulheres com tireotoxicose subclínica devido a tratamento com LT4 para bócio nodular ou CDT e com tireotoxicose subclínica endógena, pelos métodos de QUICKI e HOMA-IR. O grupo de Yavuz et al. (116, 117) mostrou em dois estudos distintos que a tireotoxicose exógena subclínica durante tratamento de bócio multinodular atóxico se associou a menor sensibilidade à insulina por métodos de avaliação indiretos após TTOG.

Achados diferentes foram reportados por Heemstra et al. (120) ao avaliar indivíduos com CDT que estavam sendo tratados com supressão de TSH. Nesse estudo, vinte e cinco pacientes com histórico de CDT e pelo menos 10 anos de tratamento supressivo do TSH com LT4 foram randomizados para manter o tratamento de supressão do TSH ( $TSH < 0,4$  mUI/mL) ou descontinuá-lo, mantendo concentração sérica de TSH entre 0,4 e 4,8 mUI/mL, durante seis meses. No período basal, a concentração plasmática de insulina e os índices de HOMA-IR e ISI eram semelhantes entre os grupos, assim como o IMC ( $23,46 \pm 6,74$  kg/m<sup>2</sup> no grupo que manteve TES e  $24,98 \pm 2,20$  kg/m<sup>2</sup> no grupo que foi tornado eutireoideano). Após seis meses, os índices continuaram comparáveis entre os grupos, sendo que os 13 pacientes que mantiveram a supressão de TSH e o estado de TES não apresentaram piora na sensibilidade à insulina em comparação ao grupo que foi mantido com TSH na concentração normal (eutireoideanos) (120). Da mesma forma, Brenta et al. (121) mostrou que a TES em 4 pacientes com CDT não afetou a sensibilidade à insulina. O grupo de pacientes avaliado por Brenta et al. (121) consistiu em mulheres com idade média de  $42 \pm 11$  anos e IMC médio de  $24 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>, com diagnóstico prévio de CDT e na vigência de terapia supressiva do TSH. As pacientes foram posteriormente submetidas à retirada do tratamento com LT4 e entraram em hipotireoidismo franco de maneira aguda. Além do grupo de pacientes, seis mulheres e dois homens compuseram um grupo de controle com idade média de  $37 \pm 2$  anos e IMC de  $23 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. A sensibilidade à insulina foi avaliada nas

pacientes no período de TES, uma semana após a retirada da LT4, no período de hipotireoidismo franco e no grupo de controle pelo teste curto de tolerância à insulina intravenosa, utilizando o índice de KITT (taxa de depuração da glicose plasmática durante o teste de tolerância à insulina). Como resultado, apenas a avaliação no período de hipotireoidismo mostrou piora da sensibilidade à insulina com relação ao grupo de controle. A avaliação no período de TES não apresentou diferenças no KITT frente ao grupo de controle (121).

Além dos estudos que avaliaram a associação entre sensibilidade à insulina e supressão do TSH, outros estudos avaliaram se os pacientes com CDT seriam mais frequentemente acometidos por resistência à insulina, independentemente da supressão de TSH, e novamente os resultados foram conflitantes. Rezzonico et al. (146) compararam 20 pacientes com CDT a um grupo de controle composto por 20 indivíduos eutireoideanos e encontrou maior prevalência de resistência à insulina pelo índice de HOMA- IR nos pacientes com CDT, concluindo que a resistência à insulina seria um fator de risco para o desenvolvimento do CDT. De maneira antagônica, Balkan et al. (147) não encontraram maior prevalência de resistência à insulina pelo HOMA-IR em 41 pacientes com CDT e sem supressão de TSH em comparação a 41 pacientes com bócio nodular atóxico eutireoideanos.

As discrepâncias de resultados acima descritas são de certa forma esperadas, já que todos os estudos citados foram propostos para avaliar a sensibilidade à insulina em grupos pequenos de pacientes, mas usaram métodos indiretos de avaliação, que foram criados essencialmente para uso em avaliações epidemiológicas ou em intervenções de grande escala (111). Por exemplo, o HOMA-IR foi uma das medidas mais utilizadas nos estudos descritos. De acordo com Pacini et al. (114) os índices de HOMA podem ser úteis em estudos epidemiológicos quando não é factível empregar outros métodos mais trabalhosos, situação na qual o grande número de pessoas avaliadas compensaria a limitação de precisão do método. Dessa forma, os estudos previamente publicados, ao envolverem apenas um número pequeno de indivíduos, não puderam dar uma resposta altamente confiável.

Uma vez que nosso estudo proveu resposta mais sólida sobre a relação entre a tireotoxicose subclínica e pior sensibilidade à insulina ao empregar o método padrão-ouro, faz-se necessário discutir os mecanismos por trás dos resultados. Nos estados de hipertireoidismo franco, a concentração sérica elevada de hormônios tireoideanos explica a resistência à insulina encontrada, devido à ação antagonista da insulina que tais hormônios exercem no tecido hepático e também devido aos efeitos periféricos decorrentes do T3 (96). Entretanto, a situação de tireotoxicose subclínica não explicaria a piora na sensibilidade à insulina. Nesse contexto, podemos supor que a concentração mais elevada de T4L, mesmo que dentro da faixa considerada normal, poderia ser uma das explicações para a menor sensibilidade à insulina no grupo de pacientes. Dados do estudo multicêntrico RISC (*Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease*) publicados em 2017 confirmaram que a concentração mais alta de T3 livre, mesmo que dentro da faixa da normalidade, se associou a maior resistência à insulina (148). Nesse estudo, 940 pacientes comprovadamente eutireoideanos, não obesos, não hipertensos, não diabéticos e sem doença cardiovascular foram submetidos ao CEH em diferentes centros de pesquisa. Quando estratificados por quartis de T3 livre, a maior concentração do hormônio foi associada à maior preponderância de sexo masculino, idade mais jovem, maior IMC, maior frequência cardíaca, maiores pressões sistólicas e diastólicas, maior concentração sérica de triglicérides, menor concentração de colesterol HDL, menor sensibilidade à insulina e maior concentração sérica de insulina. A concentração de T4L mostrou associação positiva com o índice M corrigido pela insulinemia. Tanto a obesidade quanto a resistência à insulina foram independentemente associadas a maiores concentrações séricas de T3 livre (148). Resultados semelhantes haviam sido encontrados previamente por Roef et al. (149) em 941 homens eutireoides avaliados pelo HOMA-IR e por Lambadiari et al. (150) ao demonstrar associação positiva entre maior HOMA-IR e maiores concentrações de T3 livre e de T4L. O mesmo fenômeno pode ter ocorrido em nossa coorte de pacientes, que apresentaram concentração de T4L significativamente mais elevada que os indivíduos do grupo de controle (1,8 ng/dL *versus* 1,2 ng/dL). Mesmo não tendo avaliado o T3 livre, podemos inferir que a maior concentração de T4L de nossos pacientes refletiu em maiores concentrações de T3 livre, o que

explicaria a piora na sensibilidade à insulina em comparação ao grupo de controle.

Considerando que a supressão de TSH seja um fator associado à piora na sensibilidade à insulina, devemos ficar atentos para as consequências da resistência à insulina nos pacientes acompanhados por CDT e submeter a tal tratamento apenas aqueles com maior risco de recorrência tumoral e que tenham benefícios na manutenção do TSH suprimido, conforme orientações das diretrizes de tratamento (10, 79). A resistência à insulina associa-se a diversas morbidades que impactam na qualidade de vida, como DM2 e doenças cardiovasculares (151), mas também já foi descrita como um fator de pior prognóstico para o próprio CDT (152). Pitoia et al. (152) compararam um grupo de 18 pacientes com CDT e resistência à insulina documentada por índice de HOMA-IR acima de 2,5 com um grupo de 20 pacientes com CDT e sem resistência à insulina. A resposta completa ao tratamento e a remissão foram mais frequentemente encontradas no grupo de pacientes sem resistência à insulina (36% *versus* 11%) e doença estrutural persistente ocorreu em 45% dos pacientes no grupo com resistência à insulina, em comparação a 36% no grupo de pacientes sem essa característica. Dessa forma, podemos inferir que a alteração metabólica induzida pela supressão de TSH pode piorar inclusive o prognóstico do CDT e os pacientes que necessitam da supressão devem ser orientados quando a medidas de hábitos de vida para minimizar a ocorrência e as consequências da resistência à insulina.

Uma das limitações do presente estudo é a ausência de avaliação de outros parâmetros metabólicos no grupo de 20 pacientes submetidos ao CEH. Porém, como o objetivo principal desta análise era avaliar a sensibilidade à insulina e tal avaliação foi feita pelo método padrão-ouro, consideramos que todas as demais medidas seriam apenas complementares. Outro possível ponto crítico seria a diferença significativa entre as médias de idade do grupo de pacientes e do grupo de controle (36,8 anos *versus* 30,8 anos). Ferrannini et al. (153) evidenciaram em 1996 que a idade não era um fator fortemente determinante da resistência à insulina avaliada pelo índice M por CEH. Mas mesmo assim, todas as análises foram feitas com correção para a idade, para neutralizar o efeito dessa diferença. Um ponto forte do estudo da sensibilidade

à insulina foi a inclusão apenas de pacientes mais jovens, do sexo feminino, em idade fértil, sem obesidade, com média de 26,2 kg/m<sup>2</sup> de IMC, minimizando assim os efeitos da obesidade e da menopausa na deterioração da sensibilidade à insulina e isolando o fator tireotóxico exógena subclínica na avaliação.

## 8. CONCLUSÕES

O estudo dos aspectos metabólicos de pacientes com CDT relacionados à evolução da doença e ao esquema terapêutico mostrou que:

- ✓ Pacientes com idade abaixo de 45 anos com maior peso e ASC apresentaram maior chance de invasão tumoral extratireoideana.
- ✓ Pacientes com idade de 45 anos ou mais e com metástases à distância e pacientes do sexo feminino com tumor de grau histológico pouco diferenciado apresentaram maior perda de peso durante a evolução.
- ✓ Não observamos relação entre os parâmetros antropométricos e evolução dos pacientes com CDT.
- ✓ Por outro lado, a avaliação do impacto metabólico da supressão do TSH em pacientes com CDT mostrou que o estado de tireotoxicose exógena subclínica associou-se à piora na sensibilidade a insulina.
- ✓ Não observamos influência de outros parâmetros clínicos e patológicos sobre a sensibilidade à insulina nos pacientes avaliados.
- ✓ Assim, pacientes mais jovens apresentam maior chance de invasão tumoral extratireoideana, que é um importante fator prognóstico a ser considerado na evolução do CDT, e devem ser cuidadosamente avaliados ao diagnóstico e no seguimento.
- ✓ Além disso, pacientes com CDT mantidos sob terapia supressiva de TSH devem ser avaliados e tratados quanto a outros fatores associados à resistência à insulina para reduzir as chances de complicações metabólicas e cardiovasculares em longo prazo.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados encontrados, nosso estudo contribui para o maior conhecimento sobre a relação entre medidas de tamanho corporal e fatores prognósticos do CDT, ao identificar a associação entre maior peso e ASC e maior chance de invasão extratireoideana em pacientes mais jovens, apesar de não ter sido possível demonstrar associação com pior evolução. Dessa forma, pacientes jovens com CDT e com maior peso e ASC podem necessitar de planejamento cirúrgico inicial mais cuidadoso, frente ao maior risco de invasão tumoral extratireoideana. Em conjunto com os resultados previamente relatados, o estudo abre perspectivas para que o efeito de maior IMC ou ASC sobre a evolução do CDT seja avaliado em estudos futuros, possivelmente multicêntricos, para permitir a avaliação com maior número de pacientes e tempo de seguimento mais prolongado. Além disso, o achado de perda de peso durante a evolução em determinados subgrupos com marcadores de pior prognóstico abre a possibilidade de estudo mais aprofundado dos fatores possivelmente associados à perda de peso em pacientes com CDT, que é um assunto pouco abordado no campo de câncer de tireoide, em comparação a outros tipos de tumores malignos.

Adicionalmente, a demonstração da relação entre tireotoxicose subclínica e resistência à insulina pelo CEH levanta a necessidade de continuar a investigação do metabolismo glicêmico em outras situações clínicas semelhantes. Mesmo com as hipóteses aqui discutidas, os reais mecanismos associados à resistência à insulina na vigência de tireotoxicose subclínica não estão esclarecidos e merecem estudos dedicados sob o ponto de vista de integração entre hormônios tireoideanos e ação da insulina.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
2. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S1-9.
3. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):395-404.
4. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid*. 2013;23(6):748-57.
5. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2015.
6. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):784-91.
7. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-31.
8. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Pineros M, de Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S23-s42.
9. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-7.
10. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):240-64.
11. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens, Greece)*. 2010;9(2):103-8.
12. Banu KS, Govindarajulu P, Aruldas MM. Testosterone and estradiol have specific differential modulatory effect on the proliferation of human thyroid papillary and follicular carcinoma cell lines independent of TSH action. *Endocr Pathol*. 2001;12(3):315-27.
13. Di Vito M, De Santis E, Perrone GA, Mari E, Giordano MC, De Antoni E, et al. Overexpression of estrogen receptor- $\alpha$  in human papillary thyroid carcinomas studied by laser-capture microdissection and molecular biology. *Cancer Science*. 2011;102(10):1921-7.
14. Zane M, Parello C, Pennelli G, Townsend DM, Merigliano S, Boscaro M, et al. Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: A preliminary study. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2017;85:399-411.
15. Myung SK, Lee CW, Lee J, Kim J, Kim HS. Risk Factors for Thyroid Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study in Korean Adults. *Cancer Res Treat*. 2017;49(1):70-8.
16. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017;0.
17. Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, Goulko G, Buglova E, Heidenreich WF, et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer*. 1999;80(9):1461-9.
18. Ameziane-El-Hassani R, Talbot M, de Souza Dos Santos MC, Al Ghuzlan A, Hartl D, Bidart JM, et al. NADPH oxidase DUOX1 promotes long-term persistence of oxidative stress after an exposure to irradiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(16):5051-6.
19. Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, Hatch M, Zurnadzy LY, et al. RET/PTC and PAX8/PPAR $\gamma$  chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with I-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer*. 2013;119(10):1792-9.

20. Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic Predisposition to Familial Nonmedullary Thyroid Cancer: An Update of Molecular Findings and State-of-the-Art Studies. *Journal of Oncology*. 2010;2010:385206.
21. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5307-12.
22. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21(4):367-71.
23. 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;85(4):1513-7.
24. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid*. 1997;7(5):733-41.
25. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):701-12.
26. Holting T, Zielke A, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Transforming growth factor-beta 1 is a negative regulator for differentiated thyroid cancer: studies of growth, migration, invasion, and adhesion of cultured follicular and papillary thyroid cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(3):806-13.
27. Nilsson M. Actions of epidermal growth factor and its receptor in the thyroid. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1995;6(5):175-82.
28. Dijkstra B, Prichard RS, Lee A, Kelly LM, Smyth PP, Crotty T, et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci*. 2007;176(2):87-90.
29. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control*. 2012;23(10):1615-24.
30. Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromso study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2006;114(7):343-7.
31. Gu F, Caporaso NE, Schairer C, Fortner RT, Xu X, Hankinson SE, et al. Urinary concentrations of estrogens and estrogen metabolites and smoking in caucasian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(1):58-68.
32. Mason GA, Stanley DA, Walker CH, Hashimoto H, Noonan LR, Prange AJ, Jr. Chronic alcohol ingestion decreases pituitary-thyroid axis measures in Fischer-344 rats. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1988;12(6):731-4.
33. Pienaar WP, Roberts MC, Emsley RA, Aalbers C, Taljaard FJ. The thyrotropin releasing hormone stimulation test in alcoholism. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 1995;30(5):661-7.
34. Zhao ZG, Guo XG, Ba CX, Wang W, Yang YY, Wang J, et al. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *J Int Med Res*. 2012;40(6):2041-50.
35. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418-28.
36. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(3):571-9.
37. Urken ML, Haser GC, Likhтеров I, Wenig BM. The Impact of Metastatic Lymph Nodes on Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: Have We Reached a Higher Level of Understanding? *Thyroid*. 2016;26(4):481-8.
38. Randolph GW DQ, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel, SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be

stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.

39. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2006;30(6):1088-95.
40. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*. 2007;110(7):1451-6.
41. Cho JK, Kim JY, Jeong CY, Jung EJ, Park ST, Jeong SH, et al. Clinical features and prognostic factors in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *J Korean Surg Soc*. 2012;82(5):281-7.
42. Edge SB BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editor. *AJCC cancer staging manual*. 7 ed. Nova York, NY: Spinger; 2010.
43. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(3):373-80.
44. Kim M, Kim YN, Kim WG, Park S, Kwon H, Jeon MJ, et al. Optimal cut-off age in the TNM Staging system of differentiated thyroid cancer: is 55 years better than 45 years? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):438-43.
45. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):458-63.
46. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S, et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1998;8(3):197-202.
47. Kim SK, Woo JW, Park I, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Influence of Body Mass Index and Body Surface Area on the Behavior of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(5):657-66.
48. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
49. WHO Obesity and overweight. Fact sheet N°311 [Internet]. World Health Organization. 2015 [cited 04/11/2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
50. *Vigitel Brasil 2014 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* Ministério da Saúde SdVeS, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
51. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86.
52. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
53. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014;384(9945):755-65.
54. Engeland A, Tretli S, Akslen LA, Bjorge T. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *Br J Cancer*. 2006;95(3):366-70.
55. Marcello MA, Sampaio AC, Geloneze B, Vasques AC, Assumpcao LV, Ward LS. Obesity and excess protein and carbohydrate consumption are risk factors for thyroid cancer. *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1190-5.
56. Sanchez RC, Ibanez C, Klaassen J. [The link between obesity and cancer]. *Rev Med Chil*. 2014;142(2):211-21.

57. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*. 2013;2013:11.
58. Chen J. Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. *Obesity Reviews*. 2011;12(12):1063-70.
59. Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. *Curr Diab Rep*. 2010;10(2):93-100.
60. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(3):159-69.
61. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(5):545-9.
62. Volzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Ludemann J, Nauck M, et al. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):4039-45.
63. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(1):35-42.
64. Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. *Cytokine*. 2010;50(3):229-33.
65. Cunha LL, Marcello MA, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(3):R85-R103.
66. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):189-206.
67. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318(1-2):69-78.
68. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69.
69. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):48-60.
70. Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(1):271-9.
71. Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, Ward LS. Obesity and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T255-71.
72. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010;61:301-16.
73. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):25-31.
74. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
75. Trésallet C, Seman M, Tissier F, Buffet C, Lupinacci RM, Vuarnesson H, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery*. 2014;156(5):1145-52.
76. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Sohn SY, Kim SW, Jin S-M, et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*. 2013;78(1):134-40.
77. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The Relationship between Body Mass Index and Thyroid Cancer Pathology Features and Outcomes: A Clinicopathological Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4244-50.
78. Kim J-Y, Jung E-J, Jeong S-H, Jeong C-Y, Ju Y-T, Lee Y-J, et al. The indices of body size and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc*. 2011;80(4):241-4.

79. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26(1):1-133.
80. Podnos YD, Smith DD, Wagman LD, Ellenhorn JDI. Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope. *Journal of Surgical Oncology*. 2007;96(1):3-7.
81. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012;22(11):1140-3.
82. do Rosario PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, et al. [Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(5):909-13.
83. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):132-8.
84. Valadao MM, Rosario PW, Borges MA, Costa GB, Rezende LL, Padrao EL, et al. Positive predictive value of detectable stimulated tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months. *Thyroid*. 2006;16(11):1145-9.
85. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2433-9.
86. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002;34(7-8):554-64.
87. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1167-9.
88. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4318-23.
89. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2610-5.
90. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8(9):737-44.
91. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-52.
92. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150(6):1250-7.
93. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Heemstra KA, Smit JW, Schoemaker RC, Romijn JA, et al. Autonomic nervous system function in chronic exogenous subclinical thyrotoxicosis and the effect of restoring euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2835-41.
94. Horne MK, 3rd, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, et al. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4469-73.
95. de Melo TG, da Assumpcao LV, Santos Ade O, Zantut-Wittmann DE. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res*. 2015;8:7.

96. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *Journal of thyroid research*. 2011;2011:152850.
97. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2000;14(7):947-55.
98. Attia RR, Connaughton S, Boone LR, Wang F, Elam MB, Ness GC, et al. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) by thyroid hormone: role of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC-1 alpha). *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(4):2375-85.
99. Clement K, Viguerie N, Diehn M, Alizadeh A, Barbe P, Thalamas C, et al. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome research*. 2002;12(2):281-91.
100. Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology*. 1994;135(2):649-54.
101. Pontikides N, Krassas GE. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction. *Thyroid*. 2007;17(5):421-31.
102. Diez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayon C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(4):515-21.
103. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Tsegka A, Raptis AE, Tountas N, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(1):121-6.
104. Liu C, Papewalis C, Domberg J, Scherbaum WA, Schott M. Chemokines and Autoimmune Thyroid Diseases. *Horm Metab Res*. 2008;40(06):361-8.
105. Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes*. 1994;43(10):1185-9.
106. Senese R, Valli V, Moreno M, Lombardi A, Busiello RA, Cioffi F, et al. Uncoupling protein 3 expression levels influence insulin sensitivity, fatty acid oxidation, and related signaling pathways. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2011;461(1):153-64.
107. de Lange P, Feola A, Ragni M, Senese R, Moreno M, Lombardi A, et al. Differential 3,5,3'-triiodothyronine-mediated regulation of uncoupling protein 3 transcription: role of Fatty acids. *Endocrinology*. 2007;148(8):4064-72.
108. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):630-4.
109. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Hill M, Hainer V. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017;67:90-8.
110. Le TN, Celi FS, Wickham EP, 3rd. Thyrotropin Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Euthyroid Adolescents. *Thyroid*. 2016;26(10):1441-9.
111. Otten J, Ahren B, Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(9):1781-8.
112. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*. 1979;237(3):E214-23.
113. Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Bastard JP. Is it important to consider how hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp results are expressed? *Diabetes & Metabolism*. 2011;37(5):460-1.
114. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2003;17(3):305-22.

115. Cavallo-Perin P, Bruno A, Boine L, Cassader M, Lenti G, Pagano G. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *European journal of clinical investigation*. 1988;18(6):607-13.
116. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):515-21.
117. Yavuz DG, Yazici D, Toprak A, Deyneli O, Aydin H, Yuksel M, et al. Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients. *Thyroid*. 2008;18(4):395-400.
118. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):625-30.
119. Rezzonico J, Niepomniszczce H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2011;21(9):945-9.
120. Heemstra KA, Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Heijboer AC, Frolich M, Romijn JA, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(6):737-44.
121. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I, Arias P. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid*. 2009;19(6):665-9.
122. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2 – Algoritmo SBD 2015. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes nº 02/2015. 2015.
123. Du BD, Du BE. Clinical calorimetry: Tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*. 1916;XVII(6\_2):863-71.
124. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):377-92.
125. Kao YH, Gan HK, Zaheer S, Lam WW, Loke KS, Wong WY, et al. Gender, Race, and Age at Diagnosis as Risk Factors for Metastasis or Recurrence among 1,657 Thyroid Cancer Patients Treated with Radioiodine across 40 Years in Singapore. *Oncology research and treatment*. 2015;38(12):679-82.
126. Lobato JC, Kale PL, Velarde LG, Szklo M, Costa AJ. Correlation between mean body mass index in the population and prevalence of obesity in Brazilian capitals: empirical evidence for a population-based approach of obesity. *BMC public health*. 2015;15:322.
127. de Freitas SN, Caiaffa WT, Cesar CC, Candido AP, Faria VA, Neto RM, et al. A comparative study of methods for diagnosis of obesity in an urban mixed-race population in Minas Gerais, Brazil. *Public health nutrition*. 2007;10(9):883-90.
128. Anjos LA, Teixeira Fda C, Wahrlich V, Vasconcellos MT, Going SB. Body fat percentage and body mass index in a probability sample of an adult urban population in Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2013;29(1):73-81.
129. Choi JS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2015;48(1):264-71.
130. Kim WY, Kim HY, Son GS, Bae JW, Lee JB. Clinicopathological, immunohistochemical factors and recurrence associated with extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2014;10(1):50-5.
131. Jin BJ, Kim MK, Ji YB, Song CM, Park JH, Tae K. Characteristics and significance of minimal and maximal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Oral oncology*. 2015;51(8):759-63.

132. Shin JH, Ha TK, Park HK, Ahn MS, Kim KH, Bae KB, et al. Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *International journal of surgery (London, England)*. 2013;11(9):944-7.
133. Brace MD, Wang J, Petten M, Bullock MJ, Makki F, Trites J, et al. Differential expression of transforming growth factor-beta in benign vs. papillary thyroid cancer nodules; a potential diagnostic tool? *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2014;43:22.
134. Eloy C, Santos J, Cameselle-Teijeiro J, Soares P, Sobrinho-Simões M. TGF-beta/Smad pathway and BRAF mutation play different roles in circumscribed and infiltrative papillary thyroid carcinoma. *Virchows Archiv*. 2012;460(6):587-600.
135. Messaoudi I, Handu M, Rais M, Sureshchandra S, Park BS, Fei SS, et al. Long-lasting effect of obesity on skeletal muscle transcriptome. *BMC genomics*. 2017;18(1):411.
136. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, Gavrilova O, Malek R, Chen W, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-beta/Smad3 signaling. *Cell metabolism*. 2011;14(1):67-79.
137. Wang Z, Zhang H, He L, Dong W, Li J, Shan Z, et al. Association between the expression of four upregulated miRNAs and extrathyroidal invasion in papillary thyroid carcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2013;6:281-7.
138. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT Promoter Mutations and Their Association with BRAF V600E Mutation and Aggressive Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(6):E1130-E6.
139. Nooyens AC, Visscher TL, Verschuren WM, Schuit AJ, Boshuizen HC, van Mechelen W, et al. Age, period and cohort effects on body weight and body mass index in adults: The Doetinchem Cohort Study. *Public health nutrition*. 2009;12(6):862-70.
140. Pajunen P, Vartiainen E, Mannisto S, Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M. Intra-individual changes in body weight in population-based cohorts during four decades: the Finnish FINRISK study. *European journal of public health*. 2012;22(1):107-12.
141. Solheim TS, Blum D, Fayers PM, Hjermstad MJ, Stene GB, Strasser F, et al. Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod? - analysis from a multicenter cross sectional study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2014;53(4):539-46.
142. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Annals of nuclear medicine*. 2004;18(4):345-9.
143. Jeon J-H, Yoon J, Cho C-K, Jung I-C, Kim S, Lee S-H, et al. Effect of Acupuncture for Radioactive-Iodine-Induced Anorexia in Thyroid Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*. 2015;14(3):221-30.
144. Polotsky HN, Brokhin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):582-5.
145. Samuels MH, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Purnell JQ, Schuff KG. Effects of Levothyroxine Replacement or Suppressive Therapy on Energy Expenditure and Body Composition. *Thyroid*. 2016;26(3):347-55.
146. Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscz H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009;7(4):375-80.
147. Balkan F, Onal ED, Usluogullari A, Tuzun D, Ozdemir D, Inancli SS, et al. "Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer? : a case control study". *Endocrine*. 2014;45(1):55-60.
148. Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, Ndreu R, Nannipieri M. Insulin resistance and normal thyroid hormone levels: prospective study and metabolomic analysis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2017:ajpendo.00464.2016.

149. Roef G, Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak HG, Tøye K, Kaufman JM, et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men. *European journal of endocrinology*. 2012;167(5):719-26.
150. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, Raptis SA, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2011;39(1):28-32.
151. McLaren DS. Is insulin resistance becoming a global epidemic? *Nutrition*. 1997;13(1):64-6.
152. Pitoia F, Abelleira E, Bueno F, Urciuoli C, Schmidt A, Niepomniszcz H. Insulin resistance is another factor that increases the risk of recurrence in patients with thyroid cancer. *Endocrine*. 2015;48(3):894-901.
153. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso L, Smith G. Insulin Action and Age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*. 1996;45(7):947-53.

## 10. ANEXOS

### 10.1. Anexo 1:

**Termo de consentimento livre e esclarecido para o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- GRUPO DE PARTICIPANTES QUE SERÁ SUBMETIDO AO *CLAMP* EUGLICÊMICO HIPERINSULINÊMICO (PACIENTES E GRUPO DE CONTROLE) , *Página 1 de 2*

Título do projeto: **Análise da composição corporal total e sensibilidade à insulina de pacientes com terapia supressiva do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide.**

Investigadora executante: Dra. Thaís G. Melo

JUSTIFICATIVA: Esse estudo tem por objetivo determinar a relação entre o uso da levotiroxina e a composição corporal total e sensibilidade à insulina. O conhecimento dessa informação pode ajudar a melhorar o tratamento e seguimento dos pacientes com neoplasia de tireóide.

PROCEDIMENTOS: Se você concordar em participar, além dos procedimentos descritos no termo de consentimento anterior, haverá uma avaliação composta por medidas de peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril e avaliação da sensibilidade à insulina por *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Nesse último exame, mediremos, por 2 horas, sua glicemia e a insulinemia. Além disso, será colhido um total de 200 ml de sangue para os exames. Os procedimentos serão realizados na Unidade Metabólica do HC-UNICAMP.

RISCOS: Ao participar da pesquisa você não estará correndo nenhum risco de vida. Haverá a coleta de 200 ml de sangue, que não acarreta risco algum à saúde e, além disso, este volume será repostado por igual volume de soro fisiológico para evitar que você tenha uma queda de pressão arterial. A coleta será realizada após jejum mínimo de 12 horas, por pessoas devidamente treinadas. Os exames serão realizados no Laboratório de Unidade Metabólica do HC-UNICAMP. O material utilizado para coleta será totalmente descartável, excluindo a possibilidade de qualquer contaminação. Os exames acima descritos são seguros e não trazem riscos à saúde.

BENEFÍCIOS: Você será informado sobre todos os resultados de seus exames.

PARTICIPAÇÃO E AFASTAMENTO: Sua participação é voluntária e você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo à sua saúde.

SIGILO: Os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e sua identidade não será divulgada em apresentações ou publicações.

Após os estudos de *clamp*, será oferecido um almoço.

Telefones para contato

Se você tiver alguma dúvida, comentário ou reclamação, pode entrar em contato com a equipe de pesquisa. A Dra. Thaís Gomes de Melo, tel (019) 3521-7775 estará disponível para responder minhas questões e preocupações.

Em caso de denúncias e/ou reclamações referente aos aspectos éticos da pesquisa, contatar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP através dos contatos:

- telefone (019) 3521-8936
- e-mail: cep@fcm.unicamp.br
- endereço: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Faculdade de Ciências Médicas (FCM)  
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Distrito de Barão Geraldo  
Campinas – SP  
CEP: 13083-887

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- GRUPO DE PARTICIPANTES QUE SERÃO SUBMETIDOS AO *CLAMP* EUGLICÊMICO HIPERINSULINÊMICO , *Página 2 de 2*

Título do projeto: **Análise da composição corporal total e sensibilidade à insulina de pacientes com terapia supressiva do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide.**

Investigadora executante: Dra. Thaís G. Melo

CONSENTIMENTO:

Eu confirmo que o(a) Dr(a).\_\_\_\_\_ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante ou responsável    Assinatura do participante ou responsável    Data

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha    Assinatura da testemunha    Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador    Assinatura do pesquisador    Data

## **10.2. Anexo 2**

**Comprovante do envio para aprovação para a Plataforma Brasil, com número de aprovação:**

“Estudo dos aspectos metabólicos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide relacionados à evolução da doença”

CAAE: 61613416.4.0000.5404

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo dos aspectos metabólicos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide relacionados à evolução da doença

**Pesquisador:** Thaís Gomes de Melo

**Versão:** 1

**CAAE:** 61613416.4.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**DADOS DO COMPROVANTE**

**Número do Comprovante:** 114566/2016

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Estudo dos aspectos metabólicos de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide relacionados à evolução da doença que tem como pesquisador responsável Thaís Gomes de Melo, foi recebido para análise ética no CEP UNICAMP - Campus Campinas em 03/11/2016 às 15:37.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.063-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

### **10.3. Anexo 3**

**Comprovante do envio para aprovação para a Plataforma Brasil, com número de aprovação:**

“Análise da composição corporal total e sensibilidade à insulina de pacientes com terapia supressiva do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide”

CAAE: 23142814.2.0000.5404



### COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise da composição corporal total e sensibilidade à insulina de pacientes com terapia supressiva do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide

**Pesquisador:** Thaís Gomes de Melo

**Versão:** 1

**CAAE:** 23142814.2.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

#### DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:** 005561/2014

**Patrocinador Principal:** Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Informamos que o projeto Análise da composição corporal total e sensibilidade à insulina de pacientes com terapia supressiva do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide que tem como pesquisador responsável Thaís Gomes de Melo, foi recebido para análise ética no CEP UNICAMP - Campus Campinas em 03/02/2014 às 16:51.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br