

Relação entre hipotireoidismo e câncer: revisão de literatura

Relationship between hypothyroidism and cancer: literature review

DOI:10.34117/bjhrv4n1-015

Recebimento dos originais: 07/12/2020

Aceitação para publicação: 07/01/2021

Mateus Soares Chaves

Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: mateuschaves@unipam.edu.br

Gabriel Henrique Nogueira Marques

Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: gabrielhnm@unipam.edu.br

João Victor Marques Thiago

Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: joaovmt@unipam.edu.br

Lucca Cordeiro Teles

Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: luccateles@unipam.edu.br

Giselle Cunha Barbosa Safatle

Docente do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM MG-Brasil.

Mestrado em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca - UNIFRAN (2017). Graduação e Residência Médica em Endocrinologia-Metabologia pela Universidade Federal de Uberlândia - UFU (2009) e Doutoranda em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca, UNIFRAN (2020).

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: giselle@unipam.edu.br

Karine Siqueira Cabral Rocha

Docente do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil.

Médica formada na Universidade Federal de Minas Gerais (2001). Especialista

em Saúde da Família pela UFMG e em Homeopatia pela AMB e AMHB. Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João Del-Rei (2015). Doutoranda em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca, UNIFRAN (2020).

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.
Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207
E-mail: karinescr@unipam.edu.br

Priscila Capelari Orsolin

Docente do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM MG-Brasil. Possui Graduação em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário de Patos de Minas (2006), Mestrado (2011) e Doutorado (2015) em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.
Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207
E-mail: priscilaco@unipam.edu.br

Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

Docente do Centro Universitário de Patos de Minas UNIPAM MG-Brasil. Graduada em Fisioterapia pelo Centro Universitário de Patos de Minas (2010). Mestre, Doutora e Pós Doutora em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca, Especialista em Saúde Pública com Ênfase em Saúde da Família pelo Centro Universitário de Patos de Minas, Especialista em Fisioterapia na Saúde da Mulher pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.
Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207
E-mail: nataliafga@unipam.edu.br

RESUMO

O hipotireoidismo acomete parte significativa da população e causa distúrbios, especialmente de caráter metabólico, que afetam a saúde das pessoas acometidas. A formação de tumores, que podem ser agressivos e migrar para diferentes tecidos, o que torna essa doença potencialmente letal e de difícil cura se diagnosticada tardiamente, é conhecida como câncer. Sua etiologia é muito complexa e está relacionada a fatores possivelmente influenciados pelo hipotireoidismo. O objetivo do presente trabalho é buscar na literatura médica a possível relação entre hipotireoidismo e o desenvolvimento e a progressão do câncer. Esse estudo é uma revisão integrativa de literatura baseada em publicações das bases de dados: PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EBSCOHost. As palavras chaves usadas para fazer as buscas foram: “hipotireoidismo”, “neoplasia” ou “metástase neoplásica”. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos utilizados foram: textos integrais publicados a partir de 2015, na língua portuguesa ou inglesa. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram encontrados 404 artigos, dos quais 34 foram selecionados após a leitura dos títulos; desses 34 artigos, 15 foram escolhidos para a discussão dessa revisão após a leitura crítica de cada um deles. Conclui-se que o hipotireoidismo pode ser um fator de risco para os cânceres endometrial, colorretal e pituitário e a sua relação com o câncer de mama e o carcinoma hepatocelular ainda é ambígua, precisando de mais estudos para ser elucidada.

Palavras chave: Hipotireoidismo, Câncer, Fisiopatologia, Carcinogênese.

ABSTRACT

Hypothyroidism affects a significant part of the population and causes disorders, especially of a metabolic character, which affects the health of people with this disease. Cancer, on the other hand, consists of the formation of tumors that can be aggressive and that may have the ability to migrate to different tissues, which makes this disease potentially lethal and difficult to cure if diagnosed late. Besides, cancer etiology is very complex and is related to factors possibly influenced by hypothyroidism. Thus, this article's objective is to search for medical literature on how hypothyroidism influences cancer development and progression. This study is an integrative literature review based on publications from the databases: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and EBSCOHost. The keywords used to perform the searches were: "hypothyroidism", "neoplasia" or "neoplastic metastasis". The inclusion criteria were: full texts published from 2015 in Portuguese or English. After applying the inclusion criteria, 404 articles were found from which 34 were selected after reading the titles; of the 34 articles, we selected 15 to discuss this review after a critical reading of each one. It was concluded that hypothyroidism may be a risk factor for endometrial, colorectal, and pituitary cancers and its relationship with breast cancer and hepatocellular carcinoma is still ambiguous, needing further studies to be evaluated.

Keywords: Hypothyroidism, Cancer, Pathophysiology, Carcinogenesis.

1 INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula localizada na região cervical. A produção dos hormônios tiroidianos (HT), triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4) é feita por essa glândula e eles atuam em praticamente todas as células do organismo. Suas ações são predominantemente ligadas à expressão da produção de proteínas e acontecem após a ligação do hormônio a elementos responsivos no núcleo das células. O T4 é o precursor do T3, sendo que 80% da concentração periférica de T3 deriva da conversão enzimática de T4 em T3 no interior dos tecidos alvo. Essa conversão é realizada pelas deiodinases teciduais. Os 20% restantes são produzidos pela conversão intratireoidiana de T4 em T3. As concentrações de HT são finalmente controladas por outro hormônio, o estimulador da tireoide (TSH), produzido pela adenohipófise. Por meio da alça de feedback, o TSH tem o papel de estimular a produção dos HT, assim como o crescimento tiroidiano. O TSH é um hormônio glicoproteico com subunidades alfa e beta e é secretado pelos tireotrofos. É também regulado positivamente pelo TRH (Hormônio Estimulador de Tireotrofina), produzido pelo hipotálamo (BECK-PECCOZ et al., 2017).

O hipotireoidismo é uma patologia tireoidiana na qual ocorre um déficit na produção de T4 e T3. O distúrbio na produção de T4 e T3 promove uma hipersecreção do TSH, em um feedback de alça negativo (CHIOVATO; MAGRI; CARLÉ, 2019). Nessa condição os hormônios tireoidianos estão em níveis séricos baixos, e os níveis de TSH elevados. O hipotireoidismo pode ser classificado em: periférico (no qual há falha na produção de T3 e T4 e aumento do TSH (CHIOVATO; MAGRI; CARLÉ, 2019) e central (no qual há uma redução dos HT, mas com TSH reduzido ou “normal” (PEETERS, 2017). Também pode ser classificado como subclínico (quando há elevação dos níveis do TSH com níveis normais de HT) e clínico (elevação do TSH com níveis reduzidos de HT) (BECK-PECCOZ et al., 2017). O diagnóstico de um paciente com hipotireoidismo pode ser suspeitado pela sintomatologia de ganho de peso, boca seca, fadiga, constipação e ciclos menstruais irregulares. É importante ressaltar, porém, que em muitos casos, especialmente no caso do hipotireoidismo subclínico, o diagnóstico pode ser feito em exames de rastreamento de pacientes assintomáticos (BECK-PECCOZ et al., 2017).

A prevalência do hipotireoidismo varia de região para região e é bastante influenciada pela ingestão de iodo, sendo que em regiões onde o consumo de iodo é insuficiente há alta prevalência dessa condição, e regiões com excesso de consumo de iodo possuem maior prevalência de distúrbios autoimunes da tireoide (CHIOVATO; MAGRI; CARLÉ, 2019). A prevalência do hipotireoidismo varia de 0,3 a 3,7% nos Estados Unidos, e de 0,2 a 5,3% na Europa, onde se estima que há a prevalência de 4,7% de casos não diagnosticados. Além disso, estudos realizados no Reino Unido evidenciam que a incidência de hipotireoidismo espontâneo é bem maior em mulheres (de 3,5 a 5 por 1000) do que em homens (de 0,6 a 1 por 1000) (TAYLOR et al., 2018; MENDES et al., 2019).

Carcinogênese é o termo que se refere ao processo de formação e progressão de cânceres. Esse processo é complexo e depende de alterações genéticas e epigenéticas, especialmente em locos envolvidos na divisão e na diferenciação celular. Tais alterações são responsáveis por gerar células imortalizadas, com divisão autônoma, com capacidade de invadir tecidos vizinhos e capacidade de causar metástases. Os fatores capazes de promover a carcinogênese são diversos, por exemplo, hereditariedade, hábitos de vida, o estado metabólico do indivíduo, exposição à radiação e exposição a substâncias cancerígenas (BRASILEIRO FILHO, 2018).

Estudos recentes associam mecanismos envolvidos na fisiopatologia do hipotireoidismo com fatores de risco para o desenvolvimento de câncer endometrial (CE): obesidade, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e alta exposição de estrógeno e progesterona (WANG et al., 2019). Outros estudos também associam essa patologia tireoidiana com lesões neoplásicas no carcinoma hepatocelular (ZHANG et al., 2018). Apesar disso, o hipotireoidismo pode agir como um fator de proteção, considerando que os níveis séricos elevados de hormônio tireoidiano repercutem em hiperplasia de células mamárias, bem como em angiogênese no câncer de mama (SØGAARD et al., 2020).

O objetivo, portanto, dessa revisão é buscar na literatura médica como o hipotireoidismo influencia o desenvolvimento e a progressão do câncer. Justifica-se o desenvolvimento do presente estudo, pois o hipotireoidismo é uma patologia de grande relevância clínica, uma vez que ela influencia diversos determinantes da homeostase e acomete uma parte significativa da população mundial, e o câncer é uma doença influenciada por inúmeros fatores. A relação entre elas é incerta para as comunidades acadêmica, médica, científica, assim como para a comunidade em geral (incluindo-se os para os portadores de hipotireoidismo e neoplasias associadas).

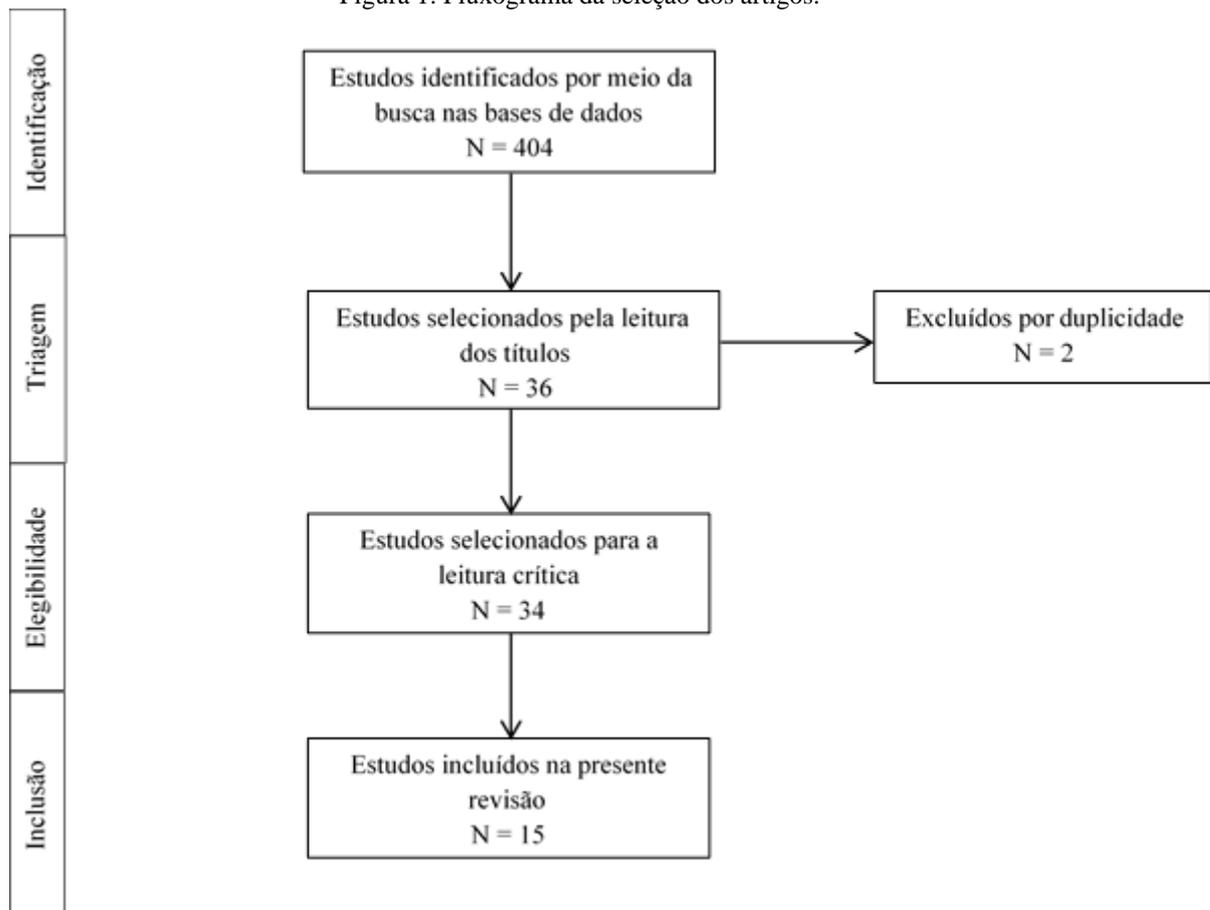
2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de investigar a relação entre hipotireoidismo e a gênese e a progressão de neoplasias. Elaborou-se uma questão para nortear a pesquisa com base na estratégia PICO (acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison e Outcome*); a questão foi: “indivíduos com hipotireoidismo têm incidência e prognóstico de cânceres diferentes da população geral?”. Nela, temos indivíduos com hipotireoidismo como P, população geral como C e incidência e prognóstico de câncer diferente como O. Os artigos foram buscados em setembro de 2020 nas bases de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Academic Search Premier* (ASP) e Fonte Acadêmica, sendo os dois últimos acessados pela plataforma EBSCOHost. Os descritores, obtidos da DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), utilizados para encontrar os artigos foram: “hipotireoidismo”, “neoplasia” ou “metástase neoplásica” e seus sinônimos em inglês: “hypothyroidism”, “neoplasms” e “neoplasm metastasis”.

Os critérios de inclusão e filtros usados para a busca nas bases de dado foram: textos completos, publicados a partir de 2015 e com idioma português ou inglês. Após a

busca nas bases de dados foram selecionados os artigos cujo título condizia com o tema. Depois da leitura crítica e integral dos artigos selecionados, para a análise final e construção da revisão bibliográfica, elegeram-se os artigos com metodologias que propiciam alto grau de evidência quanto à relação entre hipotireoidismo e câncer, e também artigos que forneçam suporte teórico aos resultados encontrados.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: elaborado pelos próprios autores (2020).

3 RESULTADOS

Com os filtros de busca estabelecidos (**Figura 1**), foram encontrados 404 artigos nas bases dados. Após a leitura dos títulos, 36 artigos foram selecionados, mas dois foram excluídos por estarem duplicados. Dessa forma, 34 artigos foram lidos integralmente e 15 deles foram selecionados para a discussão. A **tabela 1** descreve brevemente cada um dos artigos selecionados.

Tabela 1. Relação entre hipotireoidismo e cânceres encontrados nas publicações do período de 2015 a 2020.

Estudo	Título	Achados principais
TSENG et al. (2015)	Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Increased Risk for Cancer Mortality in Adult Taiwanese—A 10 Years Population-Based Cohort	Indivíduos com hipotireoidismo subclínico tiveram um risco aumentado de mortalidade por câncer entre os adultos taiwaneses.
BOURSI et al. (2015)	Thyroid Dysfunction, Thyroid Hormone Replacement, and Colorectal Cancer Risk	A reposição do hormônio tireoidiano (THR) em longo prazo está associada a uma diminuição do risco de câncer colorretal (CCR). Hipertireoidismo e hipotireoidismo não tratados são associados a risco moderadamente elevado de CCR.
FRAU et al. (2015)	Local Hypothyroidism Favors the Progression of Preneoplastic Lesions to Hepatocellular Carcinoma in Rats	Lesões pré-neoplásicas e carcinomas hepatocelulares têm receptores para hormônio tireoidiano do tipo β -1 inibidos pela alta expressão de micro-RNAs tanto em ratos quanto em humanos. Essa inibição promove atividade carcinogênica que pode ser suprimida pela terapia com T3, sugerindo que o hipotireoidismo contribui para a progressão neoplásica dessas lesões.
SØGAARD et al. (2016)	Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study	↑ Risco de câncer de mama em mulheres com hipertireoidismo e ↓ risco em mulheres com hipotireoidismo.
ANGELOUSI et al. (2016)	Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer?	Não foi encontrada associação entre alterações na tireoide e câncer mama, porém T4 livre é aumentado em pacientes com câncer de mama. Pacientes com câncer de mama e hipotireoidismo tiveram uma menor incidência de metástases linfonodais. Mais estudos são necessários.
PERRA; PLATEROTI; COLUMBANO (2016)	T3/TRs axis in hepatocellular carcinoma: new concepts for an old pair	A ausência ou baixa expressão dos receptores nucleares dos hormônios tireoidianos é comum em muitos cânceres humanos, como o carcinoma hepatocelular. Portanto, T3 e seus receptores nucleares funcionando tem efeitos antitumorigênicos e sua subexpressão está ligada com cânceres.
ZHANG et al. (2018)	Hypothyroidism is associated with worse outcomes of hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation	Pacientes com hipotireoidismo e carcinoma hepatocelular tiveram pior sobrevida geral e livre de recorrência depois de submetidos a transplante de fígado quando comparados à população geral.
WENG et al. (2018)	Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a Nationwide population-based case-control study in Taiwan	Tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo estão relacionados a um maior risco de câncer de mama.
NACHAWI; BODNAR (2018)	Pituitary ‘pseudotumor’: an under-recognised complication of undertreated primary hypothyroidism	O hipotireoidismo causa hiperplasia na glândula pituitária.

WANG et al. (2019)	Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer	O hipotireoidismo contribui para o desenvolvimento do câncer endometrial por influenciar os seguintes fatores de risco: diabetes, hipertensão, síndrome do ovário policístico, obesidade e níveis séricos de leptina alterados.
FALSTIE-JENSEN et al. (2019)	Hypothyroidism and the risk of breast cancer recurrence and all-cause mortality - a Danish population-based study	O hipotireoidismo presente no tratamento de pacientes com câncer de mama não tem impacto na doença ou na sobrevida do paciente.
ROSTKOWSKA; SPYCHALSKI; DOBRZYCKA (2019)	Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk — a systematic review	Em todos os estudos analisados, pacientes com a concentração de hormônios tireoidianos dentro do limite tiveram menor risco de câncer colorretal. Portanto, disfunções tireoidianas são fatores de risco para cânceres.
WANG et al. (2020).	Does hypothyroidism increase the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis	Na população europeia, o hipotireoidismo pode reduzir o risco de câncer de mama. Fora da população europeia não houve correlação. Mais estudos necessitam ser feitos.
SAHIN et al. (2020)	Can hypothyroidism be a protective factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis?	O hipotireoidismo foi confirmado em pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular. O resultado mostrou que a atividade exacerbada da tireoide pode ter efeito no desenvolvimento de câncer em pacientes com cirrose.
DU et al. (2020)	Pituitary adenoma secondary to primary hypothyroidism	Um hipotireoidismo primário causou um adenoma na glândula pituitária. Essa hiperplasia teve melhora quando houve tratamento da tireoide.

4 DISCUSSÃO

Estudos recentes demonstram a relação do hipotireoidismo com o prognóstico de diversos cânceres. Dentre eles, destaca-se a relação dessa patologia com o câncer de mama, endometrial, hepatocelular, hiperplasia da glândula pituitária e câncer colorretal.

Com relação ao câncer de mama, nos resultados de Søggaard et al. (2016) foram analisadas 61873 mulheres com hipotireoidismo e 80343 com hipertireoidismo, com médias de acompanhamento de 4,9 anos e 7,4 anos, respectivamente. Quando buscada a relação com o câncer de mama, teve-se o resultado de que o hipotireoidismo foi um fator para menor incidência da doença, já nos casos de hipertireoidismo ocorreu o contrário, constatando um aumento na chance de desenvolvimento deste câncer, quando comparado com a população geral.

Angelousi et al. (2016) fizeram um estudo com mulheres que tiveram câncer primário de mama, alterações benignas da mama e hiperplasia ductal atípica, e estas foram comparadas com um grupo controle de mulheres saudáveis, com mamografia normal nos últimos 2 anos. Vale ressaltar que todas as mulheres do estudo estavam na mesma área geográfica. Pelo estudo foi constatado que níveis baixos de T4 livre, com ou sem alterações de TSH, se associaram ao aumento no desenvolvimento de câncer de mama. Também foi percebido que mulheres com hipotireoidismo não tinham risco aumentado para a doença, porém este estaria ligado a uma menor incidência de metástases linfonadais.

Em estudo desenvolvido por Wang et al. (2020) verificou-se que a queda na produção de hormônios da tireoide não tem correlação com câncer de mama, porém, em um subgrupo europeu com a doença, demonstrou-se um menor risco de câncer de mama. No estudo de Falstie-Jensen et al. (2019), feito utilizando dados de 35463 mulheres dinamarquesas, buscou-se a relação entre hipotireoidismo e a reincidência do câncer de mama e não foi identificada associação entre esses fatores.

No estudo de Weng et al. (2018) foi evidenciado que o hipotireoidismo aumentou o risco para desenvolvimento de câncer de mama, e o hipertireoidismo mais ainda. Mesmo com todos esses artigos abordando o câncer de mama em mulheres com hipotireoidismo, verifica-se que os resultados são inconclusivos, evidenciando que mais estudos são necessários para validar essas afirmações.

No que concerne à associação entre o câncer endometrial e o hipotireoidismo, verifica-se que, nesses casos, a carcinogênese pode estar relacionada com níveis séricos elevados de TSH, por meio de processos inflamatórios e por desequilíbrio hormonal, porém, o mecanismo ainda não é muito bem explicado. A relação mais exata entre hipotireoidismo e CE pode ser percebida nos possíveis mecanismos fisiológicos que interferem nos fatores de risco para a neoplasia em questão e esses fatores são: dislipidemia, hipertensão, obesidade, síndrome do ovário policístico, infertilidade e a alteração no hormônio leptina (WANG et al., 2019).

O possível mecanismo que explica a influência do hipotireoidismo sobre o fator de risco de dislipidemia acontece pela desregulação dos receptores de TSH no hepatócito e, uma vez que o fígado é órgão responsável pela metabolização do LDL, HDL, colesterol total e triglicérides, esse perfil lipídico é todo alterado, o que faz a gênese ou a catálise descompensada desses componentes lipídicos. No hipotireoidismo há elevação do IMC e há aumento da pressão arterial, pois níveis baixos de T3 causam vasoconstrição, já que

esse hormônio tem ação vasodilatadora. Além disso, o hipotireoidismo promove a redução da filtração glomerular e o metabolismo anormal do sódio. Com a síndrome do ovário policístico, o hipotireoidismo relaciona-se com a influência que o fator de necrose tumoral (TGF- β) exerce no crescimento dos cistos pelos elevados níveis de hormônios sexuais (precursores neoplásicos para CE, com destaque para o estrógeno). A infertilidade está mais ligada com a disfunção tireoidiana pela desregulação de TRH, GnRH e prolactina somada a desordens de coagulação e anovulação. E, por fim, a desordem da leptina, a qual o hipotireoidismo influencia nos adipócitos e provoca hipersecreção (WANG et al., 2019).

A relação entre hipotireoidismo e o carcinoma hepatocelular ainda é bastante inconclusiva. Estudos demonstraram que os baixos níveis de hormônios tireoidianos são independentemente associados a menores taxas de sobrevivência e maiores taxas de recorrência de tumores em indivíduos que fizeram transplante de fígado como tratamento para essa neoplasia (ZHANG et al., 2018). Em outro estudo, os níveis da forma livre de T3 estavam mais altos em um grupo com câncer de fígado e cirrose em comparação com um grupo com cirrose apenas, sugerindo que baixo nível de T3 livre, como é comum no hipotireoidismo, possa ser um fator protetor para esse tipo de câncer (SAHIN et al., 2020).

Muitos estudos, geralmente estudos experimentais com camundongos e estudos de análise genética e epigenética, exploraram os mecanismos pelos quais o hipotireoidismo influencia o carcinoma hepatocelular. Um fator bastante investigado é a expressão de receptores para hormônio tireoidiano, em especial o receptor β -1. Muitos trabalhos demonstram que esses receptores sofrem inibição em células neoplásicas e pré-neoplásicas, acredita-se que por consequência de processos de metilação e por microRNAs. Em camundongos, o tratamento com adição de T3 reverte a inibição dos receptores de hormônio tireoidiano β -1 e promove a regressão dos tumores. Assim, supõe-se que os níveis baixos de T3 do hipotireoidismo contribuiriam para a progressão de neoplasias. Apesar disso, existem dados que indicam baixos níveis de T3 como um fator de proteção contra o câncer. Por exemplo, estudos demonstraram que a ligação do T3 com seus receptores promove proliferação celular, um processo bastante relacionado com a carcinogênese (FRAU et al., 2015; PERRA; PLATEROTI; COLUMBANO, 2016).

Quanto aos cânceres na glândula pituitária, nota-se que o hipotireoidismo pode possuir uma relação direta, causando alterações como hiperplasias. Como a hipófise está intimamente relacionada a diversos hormônios e, por conseguinte, várias funções do organismo, é provável e esperado que se tenha algumas alterações e variados sintomas

em diferentes sistemas, como cefaleias, visão embaçada, ganho de peso e galactorreia (NACHAWI; BODNAR, 2018). Porém, os adenomas hipofisários secundários ao hipotireoidismo são extremamente raros e, muitas vezes, acabam sendo sub diagnosticados, além dos mecanismos não estarem bem esclarecidos (DU et al., 2020). Na literatura também é consenso que a hiperplasia hipofisária causada por hipotireoidismo primário responde bem à terapia de reposição do hormônio tireoidiano (DU et al., 2020) e que, por isso, primeiramente, deve-se evitar cirurgias hipofisárias (NACHAWI; BODNAR, 2018).

Apesar das diretrizes de rastreamento atuais para câncer de colorretal não considerarem os distúrbios tireoidianos como um fator de risco para o desenvolvimento da doença, o hipotireoidismo está relacionado a um risco maior para esse tipo de câncer (BOURSI et al., 2015). Por outro lado, a terapia de reposição hormonal tireoidiana tem sido relatada como fator protetor, principalmente quando administrada por mais tempo (BOURSI et al., 2015). Essa teoria pode ser reforçada, pois os pacientes com hipotireoidismo são diagnosticados com cerca de vinte anos, enquanto a idade média de diagnóstico de câncer de colorretal é de sessenta anos (ROSTKOWSKA; SPYCHALSKI; DOBRZYCKA, 2019). Logo, quanto maior o tempo de exposição à terapia, provavelmente menores serão as chances de desenvolver esse tipo de câncer. Entretanto, ainda é necessário um maior volume de estudos sobre esse tema, mesmo que os já realizados demonstrem estar em consenso.

5 CONCLUSÃO

Por meio da realização desta revisão foi possível compreender com maior propriedade os mecanismos existentes nas patologias da glândula tireoide, especialmente o hipotireoidismo, e sua relação com o desenvolvimento e o prognóstico de neoplasias. Alguns cânceres, como o endometrial, o colorretal e o pituitário sofrem influência direta do hipotireoidismo, sendo esse um fator de risco. No entanto, outras neoplasias, como as de mama e as hepatocelulares, precisam de novos estudos para averiguar melhor a associação entre eles e baixos níveis de HT. Assim, mesmo que sejam manifestos os prováveis efeitos do hipotireoidismo na evolução de cânceres, necessita-se de mais estudos para analisar se há influência do hipotireoidismo na carcinogênese em geral.

REFERÊNCIAS

- ANGELOUSI, A. et al. Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? **Arch. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 61, n. 1, p. 54-61, fev. 2017.
- BECK-PECCOZ, P. et al. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. **Nature reviews endocrinology**, v. 13, p. 588-598, out. 2017.
- BOURSI, B. et al. Thyroid Dysfunction, Thyroid Hormone Replacement and Colorectal Cancer Risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 6, jun. 2015.
- BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo - Patologia Geral**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, ed. 6. 2018.
- CHIOVATO, L; MAGRI, F; CARLÉ, A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. **Adv Ther**, v. 36, n. 2, p. 47-58, set. 2019.
- DU, J. et al. Pituitary adenoma secondary to primary hypothyroidism: two case reports. **Medicine**, v. 99, n. 8, p. e19222, fev. 2020.
- FALSTIE-JENSEN, A. M. et al. Hypothyroidism and the risk of breast cancer recurrence and all-cause mortality - a Danish population-based study. **Breast cancer research**, v. 21, n. 44, mar. 2019.
- FRAU, C. et al. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats. **Hepatology**, Baltimore, v. 61, n.1, p. 249-259, jan, 2015.
- MENDES, D. et al. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. **European Thyroid Journal**. v. 8, n. 3, p 130-143, 2019.
- NACHAWI, N.; BODNAR, T. W. Pituitary 'pseudotumor': an under-recognised complication of undertreated primary hypothyroidism. **BMJ Case Reports**, jun 2018.
- PEETERS, R. P. Subclinical Hypothyroidism. **The New England journal of medicine**. vol 376, p. 2556-2565, jun. 2017.
- PERRA, A; PLATEROTI, M; COLUMBANO, A. T3/TRs axis in hepatocellular carcinoma: new concepts for an old pair. **Endocr Relat Cancer**, Woodlands, v. 23, n. 8, p. 353-369, ago 2016.
- ROSTKOWSKA, O; SPYCHALSKI, P; DOBRZYCKA, M. et al. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk - a systematic review. **Endokrynol Pol**, Warszawa, v. 70, n. 2, p 190-197, abr. 2019.
- SAHIN, T. et al. Can hypothyroidism be a protective factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, v. 99, n. 11, mar. 2020.
- SØGAARD, M. et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. **Eur J Endocrinol**, Oslo, v. 174, n. 4, p. 409-14. abr. 2016.

TAYLOR, P. N. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nat Rev Endocrinol**, Londres. v. 14, n. 5, p. 301-316, mar. 2018.

TSENG, F. et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Increased Risk for Cancer Mortality in Adult Taiwanese—A 10 Years Population-Based Cohort. **PloS one**. São Francisco, v. 10, n. 4, abr. 2015.

WANG, B. et al. Does hypothyroidism increase the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis. **BMC Cancer**, [online], Londres, v. 20, n. 733, ago. 2020.

WANG, Y. et al. Relationship between Hypothyroidism and Endometrial Cancer. **Aging And Disease**, [online], v. 10, n. 1, p. 190-196, 2019.

WENG, Chien-Hsiang et al. Thyroid disorders and breast cancer risk in Asian population: a nationwide population-based case control study in taiwan. **Bmj Open**, [online], v. 8, n. 3, p. e020194, mar. 2018.

ZHANG, N. et al. Hypothyroidism is associated with worse outcomes of hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. **Cancer Med**, [online], v. 7, n. 12, p. 5870-5878, nov. 2018.