



## **HORMÔNIO TIREOIDIANO COMO FATOR PREDITIVO DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE E NÓDULOS MALIGNOS À CITOLOGIA E ASSOCIAÇÃO A FATORES INDICATIVOS DE RESISTÊNCIA À INSULINA.**

**Palavras-Chave: NÓDULO DE TIREOIDE, RESISTÊNCIA À INSULINA, RISCO CARDIOVASCULAR**

Lina Celescuecki<sup>1</sup>, Mariana Pereira Pinto<sup>1</sup>, Ilka Mara Borges Botelho<sup>2</sup>, Elizabeth João Pavin<sup>2</sup>, Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, PUC-Campinas; <sup>2</sup>Endocrinologia, Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP

### **1. Introdução**

Os nódulos de tireoide são achados comuns, sendo diagnosticados em 65% da população geral. Destes, 90% são benignos e assintomáticos (1). Nos últimos anos houve aumento significativo da incidência de câncer de tireoide, devido, principalmente, à capacidade crescente de detecção de tumores tireoidianos subclínicos por maior utilização da ultrassonografia e da citologia obtida por punção com agulha fina (PAAF) (2). Contudo, o desenvolvimento das técnicas diagnósticas não parece explicar o aumento do número de casos em sua totalidade. Outros fatores provavelmente estão envolvidos, pois observa-se o crescimento na incidência de todos os tamanhos de nódulo e não somente daqueles não palpáveis, como seria esperado que ocorresse com o uso mais frequente das tecnologias diagnósticas (3). Vários fatores de risco estão classicamente associados ao carcinoma diferenciado de tireoide, como histórico familiar de câncer de tireoide ou de síndromes hereditárias e histórico pessoal de exposição à radiação externa na infância ou adolescência (1). No entanto, fatores relacionados ao risco cardiovascular e à sensibilidade à insulina, como a maior circunferência abdominal, concentrações elevadas de triglicérides, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR elevado, parecem ter forte relação com a presença de nódulos tireoidianos (4,5), mas ainda faltam estudos que comprovem tais hipóteses.

O objetivo do presente estudo é avaliar a relação entre as características ultrassonográficas, funcionais, citológicas e anatomo-patológicas dos nódulos de tireoide com fatores indicativos de risco cardiovascular, assim como de alterações no metabolismo lipídico e da glicose. Adicionalmente, avaliamos o efeito do uso de medicações para o tratamento da dislipidemia e do Diabetes Mellitus tipo 2.

### **MÉTODOS**

#### **Desenho do estudo e Casuística**

Foi realizado estudo analítico transversal, envolvendo pacientes de ambos os sexos, com mais de 18 anos de idade, atendidos no Ambulatório de Nódulo de Tireoide do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP com nódulos tireoidianos diagnosticados e caracterizados por exame de Ultrassonografia Cervical realizada no período entre 2007 e 2017. Os dados foram obtidos de prontuários médicos e entrevista durante consulta médica de rotina para avaliar a relação entre a presença de nódulos e suas características: (1) ultrassonográficas (tais como tamanho, número, consistência, ecogenicidade, regularidade das margens, tipo de vascularização ao Doppler, presença ou ausência de calcificação e volume tireoidiano); (2) funcionais e de autoimunidade (Concentrações de T4L, TSH, ActPO, ActTg), (3) citológicas (classificação de II a VI pelo Sistema de Bethesda); e (4) anatomopatológicas (Carcinoma folicular ou carcinoma papilífero) a parâmetros indicativos de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e risco cardiovascular.

A sensibilidade à insulina foi avaliada por meio de valores de HBA1c e de glicemia de jejum; e o risco cardiovascular foi avaliado pelos Escores de Framingham e ASCVD calculados pelos aplicativos Guidelines On-The-Go, desenvolvido pela American Heart Association e ASCVD Risk Estimador Plus, desenvolvido pela American College of Cardiology, respectivamente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE: 11329419.6.0000.5404 )

#### **Análise estatística**

Para descrever as características da amostra segundo as características ultrassonográficas, funcionais, citológicas e anatomopatológicas dos nódulos de tireoide com os fatores de risco cardiovasculares e parâmetros que compõem a Síndrome Metabólica foram produzidas tabelas de frequências para avaliar relação entre variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) na coluna e na linha e uso de teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Para avaliar relação entre variáveis categóricas e numéricas foram obtidas medidas descritivas (n, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) das numéricas em cada categoria das categóricas e, utilizou-se testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis para avaliar a relação. Para verificar a relação entre variáveis numéricas utilizou-se coeficientes de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

#### **RESULTADOS**

Foram incluídos 160 pacientes portadores de Nódulo de Tireoide, sendo 136 mulheres (85.53%) e 23 homens (14.37%), 62 portadores de Obesidade (41.3%), 50 portadores de sobrepeso (33.33%), 37 portadores de *Diabetes Mellitus* do Tipo 2 (24.18%), 97 hipertensos (63.4%), 14 pacientes com histórico de Doença Cardiovascular prévia (9.15%), 58 portadores de dislipidemia (38.16%) e 19 tabagistas (11.95%). Destes, 59 eram portadores de Carcinoma Papilífero de Tireoide (38.5%) e 13 de Carcinoma Folicular (8.5%). Em relação à PAAF, 53 destes pacientes foram classificados como Bethesda II (34.64%), 13 como Bethesda III (8.5%), 17 como Bethesda IV (11.11%), 41 como Bethesda V (26.8%) e 13 como Bethesda VI (8.5%).

#### **OBESIDADE, DIABETES MELLITUS TIPO 2, RISCO CARDIOVASCULAR E CARACTERÍSTICAS DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS.**

A presença de microcalcificação se associou a maiores valores dos Scores de Risco Cardiovascular de Framingham ( $p=0.0427$ ) e ASCVD ( $p=0.0413$ ), de glicemia de jejum ( $p=0.001$ ) e de Hemoglobina Glicada ( $p=0.0013$ ). Características Ultrassonográficas como a ecogenicidade, a vascularização, as margens do nódulo, a composição e o TIRADS não se associaram com estas variáveis.. Em relação ao Risco Cardiovascular e as características Citológicas, pacientes que possuíam nódulos classificados pela PAAF como Bethesda II apresentavam glicemia de jejum menor ( $p=0.0149$ ); como Bethesda III, Hemoglobina Glicada maior ( $p=0.0316$ ); e como Bethesda IV, valores mais altos em ambos os Scores de risco cardiovascular (ASCVD  $p=0.0357$ ; Framingham  $p=0.0472$ ). Em relação as características Anatomopatológicas, o Score de Framingham foi menor nos pacientes com carcinoma papilífero ( $p=0.0323$ ), assim como a cintura abdominal foi menor nos pacientes com carcinoma folicular de tireoide ( $p=0.0124$ ) (dados não mostrados).

Quanto à presença ou ausência de autoimunidade tireoidiana, não houve diferenças significativas em relação a valores de IMC, RFM, Circunferência Abdominal, Scores de Risco Cardiovascular, e diagnóstico de Diabetes Mellitus do Tipo 2 ou Dislipidemia (dados não mostrados).

#### **CORRELAÇÕES**

O Volume da glândula se correlacionou positivamente com o RFM, a circunferência abdominal, a glicemia e a hemoglobina glicada; o maior número de nódulos, com maiores valores de IMC e Hemoglobina Glicada. O maior

**Tabela 1 – Correlações entre função tireoidiana, características ultrassonográficas dos nódulos e fatores relacionados ao risco cardiovascular**

Variável	T4L		TSH		Volume Glândula		Número nódulo		Maior diâmetro do Nódulo		Volume Nódulo	
	Spearman	P-valor	Spearman	P-valor	Spearman	P-valor	Spearman	P-valor	Spearman	P-valor	Spearman	P-valor
IMC	0.04188	0.612	-0.09134	0.2679	0.09857	0.2536	<b><u>0.17044</u></b>	<b><u>0.0377</u></b>	0.1141	0.1703	0.07387	0.3755
RFM	-0.08157	0.4635	<b><u>-0.32067</u></b>	<b><u>0.0031</u></b>	<b><u>0.30312</u></b>	<b><u>0.0091</u></b>	0.19144	0.083	0.20377	0.0681	0.16649	0.1374
CA	-0.1378	0.2141	-0.20726	0.0601	<b><u>0.27462</u></b>	<b><u>0.0187</u></b>	0.16413	0.1382	<b><u>0.30394</u></b>	<b><u>0.0058</u></b>	<b><u>0.24993</u></b>	<b><u>0.0244</u></b>
Glicemia	0.17190	0.0454	0.06334	0.4638	0.21339	0.0169	0.05750	0.5061	<b><u>0.19663</u></b>	<b><u>0.0228</u></b>	0.16214	0.0603
Hemoglobina glicada	-0.00914	0.9315	0.13981	0.1862	0.24290	0.0269	0.21406	0.0416	<b><u>0.27536</u></b>	<b><u>0.0086</u></b>	<b><u>0.22437</u></b>	<b><u>0.0335</u></b>
Score ASCVD	<b><u>0.27893</u></b>	<b><u>0.0093</u></b>	0.11267	0.3017	0.17346	0.1288	-0.01551	0.8873	-0.03463	0.7545	-0.05922	0.5926
Score Framingham	0.14274	0.1653	0.17995	0.0794	0.04789	0.654	0.05147	0.6185	0.04884	0.6402	0.01173	0.9107

diâmetro do maior nódulo se correlacionou com maiores valores de circunferência abdominal, glicemia e hemoglobina glicada. O volume do maior nódulo com maiores valores de circunferência abdominal e de hemoglobina glicada. Maiores valores de T4L se correlacionaram diretamente com maiores glicemias de jejum e Scores ASCVD. Maiores concentrações de TSH se correlacionaram negativamente com o RFM (tabela 1).

**FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE MALIGNIDADE (CITOLOGIA V E VI DE BETHESDA).**

A análise de regressão logística univariada evidenciou que maiores concentrações de T4 livre sérico elevaram em 4.7 vezes a chance de malignidade à citologia. Similarmente, a cada unidade de HDL que se elevou, houve aumento das chances de malignidade em 3%. Pacientes não usuários de estatina apresentaram chances 3 vezes maior de malignidade à citologia (OR = 1/0,316 = 3,1645). À análise de regressão logística multivariada, níveis mais baixos do HDL se mostraram como fator preditivo para malignidade à citologia (OR = 1/0,940 = 1,063) (Tabela 2).

**FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE**

A análise de regressão logística univariada evidenciou maior chance de Carcinoma diferenciado de tireoide (microcarcinoma papilífero + carcinoma papilífero + carcinoma folicular) quanto mais jovem for o paciente (OR = 1/0.967 = 1.034). Adicionalmente, maiores concentrações de T4 livre sérico se mostraram como fator preditivo de CDT (OR = 1/0.315 = 3.17) à análise de regressão logística multivariada (Tabela 3).

Tabela 2. FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE MALIGNIDADE				
Fator	n	OR	IC 95%	p
Análise de Regressão Univariada				
T4L (contínua)	153	4.756	1.822 – 12.418	<b>0.0014</b>
Uso de Estatina	153	0.316	0.134 – 0.744	<b>0.0083</b>
HDL (contínua)	118	1.030	1.002 – 1.059	<b>0.0389</b>
Análise de Regressão Multivariada				
HDL (contínua)	48	0.940	0.894 – 0.988	<b>0.0158</b>

Modelos de regressão univariada e múltipla incluíram os fatores sexo, Idade ao diagnóstico, TSH, IMC, RFM, Circunferência abdominal, glicemia, Hemoglobina glicada, uso de metformina, de insulina, diagnóstico de dislipidemia, LDL-colesterol, Escore de Framingham e ASCVD (dados não significativos e não mostrados).

**Tabela 3. Fatores associados ao diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide**

Fator	n	OR	IC 95%	p
Análise de Regressão Univariada				
Idade ao diagnóstico (contínua)	153	0.967	0.945 – 0.989	<b>0.0041</b>
T4L (contínua)	153	10.725	3.846 – 32.990	<b>&lt; 0.0001</b>
Análise de Regressão Multivariada				
T4L (contínua)	63	0.135	0.031 – 0.595	<b>0.0081</b>

Modelos de regressão univariada incluiu os fatores sexo, TSH, IMC, RFM, Circunferência abdominal, glicemia, Hemoglobina glicada, uso de metformina, de insulina, diagnóstico de dislipidemia, LDL-colesterol, HDL-colesterol, Escore de Framingham e ASCVD. #Análise de Regressão Multivariada (Modelo não incluiu RFM, CA e Escore ASCVD) (dados não significativos e não mostrados)

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Esse estudo analítico transversal observou que maiores concentrações de T4 livre sérico, dentro dos valores de referência e em pacientes eutireoideos, elevaram em 4.7 vezes a chance de malignidade à citologia e se mostraram como fator preditivo de Carcinoma Diferenciado de Tireoide. Estes achados foram descritos na literatura em estudos *in vitro* e em modelos animais, que demonstraram efeitos dos hormônios T3 e T4 na proliferação e apoptose celular, assim como no processo de angiogenese do câncer (6). Além disso, a associação entre maiores concentrações de T4L e o desenvolvimento de vários tipos de câncer é amplamente citado (7), mas poucos estudos relacionam ao câncer de tireoide, especificamente .

Adicionalmente, verificou-se chances 3% maiores de citologia maligna à elevação de cada unidade de HDL e em 3 vezes em pacientes não usuários de estatina. Nesse sentido, o uso de estatina se associou a maior frequência de citologia indeterminada BIII e menor de BV, assim como, com menor frequência de carcinoma papilífero de tireoide, o que mostrou-se consistente com relação à menor chance de malignidade. Ainda é conflitante se o uso de estatina representa fator protetor ou de risco para o carcinoma de tireoide, pois a maioria dos estudos experimentais apontou para efeitos antineoplásicos, enquanto que estudos observacionais sugeriram, em sua maioria, que as estatinas podem aumentar o risco de carcinoma de tireoide. (8).

Em relação as características Ultrassonográficas dos nódulos tireoidianos, a presença de microcalcificação se associou a maiores valores dos Scores de Risco Cardiovascular de Framingham e ASCVD, de glicemia de jejum e de Hemoglobina Glicada, sugerindo relação com nódulos de maior potencial de malignidade, à medida em que a microcalcificação é uma das características ultrassonográficas mais específicas para malignidade. Consistentemente a este achado, um grande estudo (9) apontou aumento de 2.67 vezes o risco para microcalcificação em homens portadores de Síndrome Metabólica. Além disso, em metanálise foi demonstrado que resistência insulínica, disglucemia, maior valor de IMC e hipertensão arterial estão significativamente associados ao maior risco de desenvolver câncer de tireoide. (10)

Ainda sobre as características ultrassonográficas, o maior volume da glândula se correlacionou com maiores RFM, circunferência abdominal, glicemia e hemoglobina glicada, bem como o maior número de nódulos se correlacionou a maiores valores de IMC e Hemoglobina Glicada. Ainda, maior volume nodular se associou a maior circunferência abdominal e hemoglobina glicada. Tais achados sugerem que bóciós e nódulos maiores, assim como maior nodularidade se relacionaram a fatores indicativos de resistência à insulina e poderiam ser explicados pelo

estímulo exercido pela insulina na replicação celular e efeitos anti-apoptóticos, levando à proliferação e hiperplasia tissular (11).

Em relação as características Citológicas, pacientes que possuíam nódulos classificados pela PAAF como Bethesda II apresentaram glicemia de jejum menor. Por outro lado, nódulos Bethesda III se associaram a Hemoglobina Glicada mais alta; e os Bethesda IV, a valores mais altos em ambos os Scores de risco cardiovascular, respectivamente, corroborando os achados anteriores e sugerindo que lesões benignas não estariam relacionadas a maior risco cardiovascular ou alterações da ação da insulina.

Em conclusão, tiroxina em maiores concentrações em pacientes eutireoideos, se mostrou como fator preditivo de citologia maligna e de Carcinoma Diferenciado de Tireoide. Nódulos de maior potencial de malignidade à ultrassonografia se associaram a maior RCV e alteração do metabolismo de glicose, ao contrário do encontrado em lesões benignas. Bócios e nódulos maiores e múltiplos se relacionaram a fatores indicativos de resistência à insulina. Além disso, HDL mais alto e não uso de estatina se associaram a citologia maligna, ao contrário do encontrado em pacientes sob uso destas drogas, que exibiram menor chance de malignidade.

Sendo assim, nódulos malignos e potencialmente malignos parecem se relacionar a fatores hormonais que induzem à maior replicação celular, como a tiroxina e resistência à insulina e alterações do metabolismo da glicose, no entanto esses achados necessitam de estudos adicionais para a devida comprovação.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Durante, C, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018; v.319, n.9, p.914–924.
- 2- Kent, W. D.t. et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Canadian Medical Association Journal*, 2007, v.177, n.11, p.1357-1361.
- 3- Enewold, L. et al. Rising Thyroid Cancer Incidence in the United States by Demographic and Tumor Characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2009, v.18, n.3, p.784-791
- 4- Panagiotou, G. et al. Association Between Lifestyle and Anthropometric Parameters and Thyroid Nodule Features. *Endocrine*, 2017, v.56, n.3, p.560-567
- 5- Shin, J. et al. Relationship Between Metabolic Syndrome and Thyroid Nodules in Healthy Koreans. *The Korean Journal Of Internal Medicine*, 2015, v.31, n.1, p.98-105.
- 6- Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. . Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids* (2007) 72:180–7. 10.1016/j.steroids.2006.11.014
- 7- Krashin E, Piekiełko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:59. Published 2019 Feb 13. doi:10.3389/fendo.2019.00059
- 8-Zhao J, Xu C, Yao J, Yu C, Liao L, Dong J. Statins and Thyroid Carcinoma: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1422-1431. doi: 10.1159/000490832.
- 9- Yi Chen, Chunfang Zhu, Yingchao Chen, Ningjian Wang, Qin Li, Bing Han, Li Zhao, Chi Chen, Hualing Zhai, Yingli Lu, "The Association of Thyroid Nodules with Metabolic Status: A Cross-Sectional SPECT-China Study", *International Journal of Endocrinology*, vol. 2018, doi.org/10.1155/2018/6853617
- 10- De-tao Yin, Huanan He, Kun Yu, Jing Xie, Mengyuan Lei, Runsheng Ma, Hongqiang Li, Yongfei Wang, Zhen Liu, The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of Surgery*, Volume 57, 2018, 66-75 https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.07.013.
- 11-Tsatsoulis, A. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, v.7, n.3, p.37.