

RELAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL COM O RISCO DE CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE E SUAS CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

THAIS MANFRINATO MIOLA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. João Gonçalves Filho

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Miola, Thais Manfrinato

Relação do perfil nutricional com o risco de câncer diferenciado de tireoide e suas características clinicopatológicas / Thais Manfrinato Miola - São Paulo, 2015.

50p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: João Gonçalves Filho

Descritores: 1. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL. 2. NEOPLASIAS DA GLÂNDULA TIREOIDE/epidemiologia. 3. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL. 4. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. 5. TIREOIDECTOMIA.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Neuza, exemplo de dedicação, honestidade, coragem, por minha educação e formação baseadas no amor, fé e respeito. Seu suporte, carinho e torcida fazem de mim procurar sempre ser um profissional melhor, dedicando todo meu conhecimento e carinho aos meus pacientes.

Ao meu pai, José Walter (*in memoriam*), pelo amor e apoio em todos os momentos da realização deste trabalho. Me ensinou que tudo é possível, sempre na persistência de buscarmos nossos objetivos.

Ao meu irmão, Thiago, pelo amor incondicional, me apoiando em todos os momentos profissionais e me aconselhando sempre para ser um ser humano melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Gonçalves Filho, pela oportunidade de desenvolver este trabalho, pelo direcionamento e ensinamento durante a realização deste estudo.

Ao Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço pelo fornecimento dos dados para a realização deste trabalho.

À Fernanda Pires e todo departamento de nutrição do A.C.Camargo Cancer Center, pelo apoio e compreensão durante todo os momentos da pós graduação.

À pós graduação pela competência e responsabilidade dedicadas ao longo deste curso, especialmente à Vanusa, pela compreensão e apoio.

À Suely Francisco e todos os colaboradores da biblioteca por ajudarem esse trabalho se tornar melhor.

Às amigas Natalia Leonetti, Ana Carolina Cantelli e Evelyn Fiori, pelo incentivo e suporte, por sempre estarem ao meu lado e torcendo para que tudo desse certo.

Aos amigos da pós-graduação José Luiz Gasparini e Yelma Jacob, por tornarem mais fáceis nossos desafios ao longo do curso e pela companhia e aprendizado.

À minha família, Daniela Manfrinato Ramos, Carla Manfrinato, Nadia Manfrinato Ramos, José Roberto Ramos, Sueli Manfrinato e Norival Manfrinato pelo carinho e incentivo.

Aos meus avós, Ana, Primo, Almerindo e Antônia, por sempre acreditarem em mim.

RESUMO

Miola TM. **Relação do perfil nutricional com o risco de câncer diferenciado de tireoide e suas características clinicopatológicas.** São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: O câncer diferenciado de tireoide apresenta uma incidência que vem continuamente aumentando nas últimas décadas em todo o mundo e vários são os fatores que têm sido estudados como possíveis responsáveis no aumento de sua incidência. Entre esses, a obesidade tem sido apontada em estudos epidemiológicos como um possível fator.

OBJETIVO: Estudar a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e percentual de gordura corporal (%GC) com o risco de carcinoma diferenciado da tireoide em pacientes com citologia indeterminada (Bethesda III-IV). Além disso, avaliar a associação do IMC e %GC com carcinoma diferenciado de tireoide e suas características histopatológicas.

MATERIAL E MÉTODOS: Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado com 997 pacientes que foram submetidos a tireoidectomia total entre 2013 e 2014. Os pacientes foram divididos em: Grupo 1 ou indeterminado (Bethesda III e IV), e Grupo 2 ou suspeitos para carcinoma (Bethesda V e VI). **RESULTADOS:** O sobrepeso e obesidade foram prevalentes em 38% e 22% dos pacientes. A média do IMC foi significativamente maior em pacientes com diagnóstico histológico de malignidade para ambos os sexos ($p=0,006$) e ($p=0,049$), respectivamente. O %GC foi associado significativamente ao diagnóstico de câncer ($p=0,01$). No entanto, nos pacientes do grupo indeterminado não tiveram associação estatisticamente significativa com a obesidade no risco de câncer de tireoide. Entre as características histopatológicas do carcinoma diferenciado de tireoide, apenas a invasão perineural foi associada à obesidade ($p=0,015$). **CONCLUSÃO:** Neste estudo, os pacientes diagnosticados com carcinoma diferenciado de tireoide apresentaram um IMC médio significativamente maior e os pacientes obesos classificados pelo %GC foram associados com um risco aumentado de câncer. No entanto, no grupo indeterminado, o IMC e %GC não apresentaram associação significativa com o diagnóstico histológico de câncer. A histopatologia de tumores malignos não foi associado ao IMC e %GC, exceto para a invasão perineural.

SUMMARY

Miola TM. **[Relationship between nutritional status and the risk of differentiated thyroid cancer and its clinicopathological characteristics]**. São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Differentiated thyroid cancer incidence has continuously increased all over the world in the last decades and several factors have been studied as possible cause. Among potential factors, obesity has been reported as a possible reasons of this increase. **OBJECTIVE:** To study the relationship between body mass index (BMI) and body fat percentage (%BF) at the risk of differentiated thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology (Bethesda III-IV). Also, to evaluate the association of the BMI and %BF with differentiated thyroid carcinoma and histopathologic features. **MATERIAL E METHODS:** A retropective cohort study was performed in 997 patients underwent to total thyroidectomy between 2013 and 2014. The patients were divided in: Group 1 or indeterminate (Bethesda III and IV), and Group 2 or suspicious for cancer (Bethesda V and VI). **RESULTS:** Overweight and obesity were prevalent in 38% and 22% of the patients. The mean BMI was significantly higher in patients with histological diagnosis of malignancy for both gender ($p = 0.006$) and ($p = 0.049$), respectively. Body fat percentage was significantly associated to cancer diagnosis ($p=0.01$). However, the patients in the indeterminate group did not show statistical significant association with obesity at the risk of thyroid cancer. Among histopathological characteristics of the differentiated thyroid carcinoma, only perineural invasion was associated to obesity ($p=0.015$). **CONCLUSION:** In this study, patients diagnosed with differentiated thyroid carcinoma presented a mean BMI significantly greater and obese patients classified by the body fat percentage (% BF) were associated with an increased risk of cancer. However, indeterminate group the BMI and %BF did not show significant association with histological diagnosis of cancer. Histopathological characteristics of malignant tumors were not associated to BMI and % BF, except for perineural invasion.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURA

Quadro 1	Sistema Bethesda de classificação citopatológica de nódulos tireoidianos e risco para malignidade.....	5
Quadro 2	Classificação do estado nutricional segundo IMC.....	8
Tabela 1	Características dos pacientes.....	20
Tabela 2	Associação entre o diagnóstico citológico e os grupos de risco com o diagnóstico histopatológico.....	23
Tabela 3	Características histopatológicas dos tumores malignos.....	24
Tabela 4	Relação do IMC e %GC com o diagnóstico histológico.....	26
Tabela 5	Associação do IMC e %GC com o diagnóstico histológico em pacientes do grupo 1.....	28
Tabela 6	Associação do IMC e %GC com o diagnóstico histológico em pacientes do grupo 2.....	30
Tabela 7	Associação do IMC e %GC com o sexo nos pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer.....	31
Tabela 8	Associação do IMC e %GC com a faixa etária nos pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer.....	33
Tabela 9	Correlação das características histopatológicas dos tumores malignos com IMC.....	34
Tabela 10	Correlação das características histopatológicas dos tumores malignos com %GC.....	35
Figura 1	Critérios de Elegibilidade.....	18

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de Tireoide	1
1.2	Obesidade	6
1.3	Câncer de Tireoide e Obesidade	11
2	OBJETIVOS	15
3	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1	Crerios de Elegibilidade	17
3.2	População de Estudo	17
3.3	Metodos.....	21
3.3.1	ndice de Massa Corporea.....	21
3.3.2	Percentual de Gordura Corporal.....	21
3.4	Análise Estatística	21
4	RESULTADOS.....	23
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	42
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

ANEXOS

- Anexo 1** Aproxoo do Comitê de tica em Pesquisa da Fundação
Antônio Prudente-CEP
- Anexo 2** Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE TIREOIDE

O câncer de tireoide é a principal neoplasia maligna do sistema endócrino, sendo responsável por mais de 90% dos casos e aproximadamente 1,5% dos casos novos de câncer diagnosticados anualmente, com uma incidência que vem continuamente aumentando nas últimas três décadas em todo o mundo (HUNDAHL et al. 2000; CURADO et al. 2007; DAVIES e WELCH 2014; SIEGEL et al. 2014). Segundo dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER*, nos Estados Unidos, nas últimas três décadas a incidência de câncer de tireoide quase triplicou, passando de 4,9 para 14,3 casos/100.000 habitantes (DAVIES e WELCH 2014), com uma variação percentual anual na incidência que era de 2,4% de 1980 a 1997 para 6,6% de 1997 a 2009, representando a quinta neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino (PELLEGRITI et al. 2013; SIEGEL et al. 2014). No período de 2007 a 2011 observou-se um aumento de 4,5% na incidência anual deste tipo de tumor (SIEGEL et al. 2015). Esse aumento é relacionado principalmente a um aumento na incidência do carcinoma papilífero de tireoide que aumentou de 3,4 casos para 13,1 casos/100.000 pessoas (DAVIES et al. 2015). Segundo a *American Cancer Society-ACS* (2015), estima-se que para os Estados Unidos, no ano de 2015, que venha ocorrer 47.230 novos casos de câncer de tireoide nas mulheres e 15.220

novos casos nos homens. Da mesma forma, no Brasil a incidência do câncer de tireoide vem crescendo em proporção semelhante e segundo dados do Ministério da Saúde, o câncer de tireoide representa o quinto mais frequente entre as mulheres com uma estimativa de 8.050 casos novos para o sexo feminino e 1.150 para o sexo masculino para 2015 (VEIGA et al. 2013; Ministério da Saúde 2014).

Recentemente, VEIGA et al. (2013) estudaram os padrões de incidência do câncer de tireoide na cidade de São Paulo (SP) e nos Estados Unidos (EUA), e segundo os dados do registro de câncer de São Paulo e os dados americanos do SEER, observaram um aumento na incidência de câncer de tireoide de forma similar ao longo do tempo em ambas as populações, mas sendo maior na cidade de São Paulo para ambos os sexos. Segundo dados do *International Agency for Research on Cancer*-IARC, São Paulo apresenta uma das maiores taxas de incidência de câncer de tireoide do mundo com 14.9 casos por 100.000 mulheres e 3.9 casos por 100.000 homens (CURADO et al. 2007), e o quarto câncer mais comum entre mulheres (Ministério da Saúde 2011). Sendo mais comum em mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos (National Cancer Institute-NCI 2002).

O carcinoma de tireoide é classificado de acordo com sua histologia: carcinomas bem diferenciados (papilífero, folicular e variantes), medular e anaplásico. O carcinoma papilífero é o mais comum, sendo responsável por cerca de 85% dos casos e de comportamento menos agressivo, apresentando taxa de cura para pacientes de baixo risco na ordem de 98-

99% em 20 anos (SHAHA et al. 1998; SANDERS e CADY 1998). Já o carcinoma anaplásico é o tipo mais agressivo e representa cerca de 1-3% dos tumores de tireoide com uma sobrevida mediana em torno de 6 meses após diagnóstico (NCI 2002; GONÇALVES FILHO e KOWALSKI 2008; BRITO e DAVIES 2014).

Vários fatores têm sido estudados e aventados como possíveis responsáveis no aumento da incidência do câncer de tireoide, que tem ocorrido basicamente como consequência do aumento dos casos de carcinoma bem diferenciado (carcinoma papilífero) (DAVIES e WELCH 2014). Para o carcinoma bem diferenciado, a exposição à radiação e a deficiência alimentar de iodo são os principais fatores relacionados ao desenvolvimento desse tumor (PAES et al. 2010; PELLEGRITI et al. 2013). No entanto, outros fatores têm sido estudados na busca de identificar e justificar o crescente aumento na incidência do câncer de tireoide. Alguns autores referem-se a esse aumento como consequência do crescente uso de exames de ultrassonografia diagnosticando lesões indetectáveis clinicamente (PAZAITOU-PANAYIOTOU et al. 2013; BRITO e DAVIES 2014; OBERMAN et al. 2015; DAVIES et al. 2015). Outros a uma maior detecção de microcarcinomas em pacientes submetidos a tireoidectomias por doença benigna devido a uma maior acurácia e estudo histopatológico mais minucioso das peças cirúrgicas (SAKORAFAS et al. 2007). Alguns têm estudado o impacto da presença de fatores dietéticos (CHOI e KIM 2014; O'GRADY et al. 2014), bem como, associação da maior exposição à radiação pelo excesso de exames de imagens (MEINHOLD et al. 2010;

YUAN et al. 2014) e associação com o consumo de álcool e tabaco (STANSIFER et al. 2015). No entanto, ultimamente a obesidade tem sido consistentemente apontada como o possível fator associado com o aumento do câncer de tireoide em estudos epidemiológicos (RENEHAN et al. 2008; HAN et al. 2013; ZHAO et al. 2012; DIERINGER et al. 2015; MA et al. 2015; DAVIES et al. 2015).

O diagnóstico do câncer de tireoide, a partir de um nódulo na tireoide, segue etapas que vão desde uma cuidadosa avaliação clínica, exames laboratoriais e a realização de uma punção biópsia aspirativa por agulha fina (PAAF), sendo a PAAF o teste mais preciso para determinar a diferença entre um nódulo benigno de um maligno. No entanto, os resultados são superiores quando essa é realizada com o auxílio da ultrassonografia. Embora a punção aspirativa por agulha fina de nódulos de tireoide tem sido utilizada desde o início da década de 80 de forma progressiva contribuindo para o diagnóstico do carcinoma de tireoide, essa pode apresentar amostras classificados como satisfatório ou insatisfatório em 5 a 10% dos casos. Dentre os resultados satisfatórios podemos ainda ter resultados indeterminados em 10 a 20% dos casos (GOELLNER et al. 1987; DEAN e GHARIB 2015).

O diagnóstico citológico de nódulos de tireoide foi por muito tempo convencionalmente classificados como: benigno, indeterminado e maligno. Contudo, CIBAS e ALI (2009) com o objetivo de tornar mais compreensivo o diagnóstico citológico dos nódulos de tireoide e sua relação com risco de malignidade, publicaram uma nova classificação citológica de nódulo de

tireoide (Classificação de Bethesda), com 6 categorias, onde cada categoria antiga foi subdividida em duas de acordo com o risco de malignidade. O Quadro 1 apresenta a classificação de Bethesda com suas categorias e seus riscos de malignidade.

Quadro 1 – Sistema Bethesda de classificação citopatológica de nódulos tireoidianos e o risco para malignidade.

Classificação	Característica do nódulo	Risco de Malignidade (%)
I	Amostra insatisfatória	1-4
II	Benigno	0-3
III	Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	5-15
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular	15-30
V	Suspeito para malignidade	60-75
VI	Maligno	97-99

Fonte: CIBAS e ALI (2009).

A cirurgia é principal modalidade terapêutica empregada no tratamento dos tumores malignos da tireoide. No tratamento dos carcinomas bem diferenciados a extensão da cirurgia dependerá de fatores histológicos relacionado ao tumor e fatores relacionados ao paciente, podendo ser realizada de forma total ou parcial. A associação de esvaziamento cervical e sua extensão com tireoidectomia no tratamento desses tumores dependerá da presença de metástase linfonodal, no momento do diagnóstico do carcinoma bem diferenciado da tireoide, da localização dessa metástase e de sua comprovação por meio de exames de imagem, punção aspirativa ou biópsia do linfonodo. No entanto, em algumas situações, em paciente de pior

prognóstico, será necessário a utilização de tratamento adjuvante complementar com iodoradioativo (I^{131}) de acordo com o grupo de risco ou radioterapia nos casos de ressecção incompleta em tumores não captantes de iodo¹³¹ localmente invasivos (KOWALSKI e GONÇALVES FILHO 2002; GONÇALVES FILHO e KOWALSKI 2008; COOPER et al. 2009; PACINI et al. 2012).

1.2 OBESIDADE

A obesidade é definida como uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal levando a um maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) (WHO 1997). Esta é considerada uma doença multifatorial, causada por fatores genéticos e fisiológicos, porém fatores culturais, sociais e psicológicos também são considerados. A obesidade ocorre quando há um desequilíbrio entre o aporte e o gasto energético e neste último, deve ser considerado três elementos importantes que são o metabolismo basal, o efeito térmico dos alimentos e o nível de atividade física do indivíduo (LOTTENBERG 2004).

A obesidade é uma doença que apresenta crescimento prevalente nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, as taxas de obesidade quase dobraram nas últimas décadas e, segundo dados do *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) compilado em 2009-2010, a prevalência de indivíduos obesos foi de 35,5% e 35,8% entre os homens e mulheres adultos, respectivamente, com um aumento significativo de 12% entre os

homens e 17% entre as mulheres em comparação com 1976-1980 (FLEGAL et al. 2012). Similarmente, os países da América Latina, incluindo o Brasil, sofreram um avanço na transição nutricional a partir dos anos 2000, levando a um aumento na incidência de indivíduos obesos em suas populações (MARTINEZ et al. 2014). No mundo, o número de indivíduos com excesso de peso e obesos passou de 857 milhões na década de 80 para 2,1 bilhões no ano de 2013 (NG et al. 2014).

A mudança no padrão dietético, que ocorreu nos últimos 20 anos, caracterizada pelo aumento no consumo de açúcares, gorduras e produtos de origem animal, como carnes processadas, diminuição no consumo de alimentos fontes de cereais e fibras, como grãos integrais, frutas e hortaliças, contribuem para o aumento da prevalência do excesso de peso e obesidade. Além disso, o consumo de água foi substituído pelo consumo de bebidas adoçadas. Características essas conhecidas como a “dieta do ocidente”, onde o consumo de energia passa a ser mais de 30% só pela ingestão de gorduras (POPKIN 2001, 2011; MARTINEZ et al. 2014; NG et al. 2014).

A redução da atividade física também vem colaborando para o aumento da prevalência da obesidade, não só pela diminuição da atividade física pela redução nas práticas de exercícios físicos, mas também como consequência das mudanças do estilo de vida, como a utilização de automóveis para locomoção, trabalho que requer muitas horas sentado, uso de televisores e computadores para o lazer (TARDIDO e FALCÃO 2006; POPKIN 2011).

Embora existam variações nos níveis de gordura corporal entre os indivíduos, a obesidade pode ser classificada pelo Índice de Massa Corpórea (IMC). O IMC se apresenta como uma ferramenta útil para estimar a prevalência de obesidade em uma determinada população (WHO 1997). Da mesma forma, o cálculo do percentual de gordura corporal (%GC) realizado através do emprego da fórmula publicada e validada por DEURENBERG et al. (1991) que utiliza dados do IMC, sexo e idade para definir gordura corporal e obesidade.

O IMC é calculado pelo peso dividido pela altura ao quadrado e valores acima de 30, são classificados como obesidade (Quadro 2) (WHO 1997; ZHAO et al. 2012).

Quadro 2 - Classificação do estado nutricional segundo IMC.

Classificação	IMC
Desnutrição	≤18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidade Grau I	30,0-34,9
Obesidade Grau II	35,0-39,9
Obesidade Grau III	≥40,0

Fonte: WHO (1997).

Segundo relatos da Organização Mundial de Saúde-OMS, nos Estados Unidos da América (EUA) a média do IMC em 1990 era de 26,6 kg/m² e em 2008 aumentou para 28,5 kg/m². Já no Brasil, a média em 1990 era de 23,6 kg/m² e em 2008 subiu para 25,8 kg/m², mostrando um aumento

significativo devido a transição nutricional (WHO 2011). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a prevalência de sobrepeso e obesidade vem crescendo com variação anual de 1,30 e 0,82 pontos percentuais, respectivamente. Em 2006, a prevalência de sobrepeso e obesidade em ambos os sexos era de 42,6% e 11,8%, respectivamente. Em 2014 esse percentual aumentou para 52,5% de sobrepeso e 17,9% de obesidade (Ministério de Saúde 2015).

A obesidade facilita o aparecimento de diversas co-morbidades, independentemente da idade, e se destacam as doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, dislipidemia e alguns tipos de câncer (BRAY e POPKIN 1998; CETIN e NASR 2014). O excesso de peso está relacionado com cerca 20% das causas de câncer e a obesidade está relacionada com 20% das causas de morte por câncer nas mulheres e 14% nos homens, perdendo apenas para o tabagismo, nos cânceres evitáveis. Os principais cânceres relacionados com a obesidade são endométrio, mama, próstata, adenocarcinoma de esôfago e colorretal (WOLIN et al. 2010; FORTE et al. 2012; PERGOLA e SILVESTRIS 2013).

RENEHAN et al. (2008) em uma meta-análise observaram que o aumento do IMC é proporcional ao aumento do risco de câncer mesmo em diferentes etnias. Os autores avaliaram estudos que incluíram 282.137 casos de câncer e observaram que o aumento do IMC em homens foi proporcionalmente positivo com o aumento dos cânceres de esôfago, tireoide, cólon e rim. Já nas mulheres, o aumento do IMC apresentou

associação positiva com aumento de cânceres de endométrio, vesícula biliar, esôfago e rim.

Os mecanismos pelo qual a obesidade aumenta o risco de câncer são complexos e multisistêmicos e têm sido bem discutidos na literatura. Um dos prováveis mecanismos é que a obesidade pode ser considerada uma doença inflamatória, onde os adipócitos, células de gordura que estão em alta concentrações nos obesos, liberam citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa), interleucina-6 e proteína C reativa, citocinas essas que participam do processo da tumorigênese. Hormônios sexuais também parecem influenciar no risco de câncer em obesos. Isso porque o tecido adiposo produz estrógenos em homens, em mulheres pós-menopausadas e nos obesos, os níveis circulantes aumentam e estes são fortemente relacionados ao desenvolvimento de tumores da mama e endométrio. Além disso, a obesidade acarreta a hiperinsulinemia, que por sua vez, reduz a produção hepática e os níveis circulantes de globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), que em combinação com as altas concentrações de estrógenos, levam a danos nas células da mama e do endométrio, estimulando a proliferação tumoral. A resistência à insulina é outra condição encontrada em indivíduos obesos que pode ser relacionada à carcinogênese. Altos níveis circulantes de insulina e de seu fator de crescimento IGF-1, são mediados por vias de sinalização relacionadas à patologia do câncer (American Institute for Cancer Research-AICR 2007; WOLIN et al. 2010; FORTE et al. 2012; PERGOLA e SILVESTRIS 2013).

1.3 CÂNCER DE TIREOIDE E OBESIDADE

Como no câncer de tireoide, a incidência de indivíduos com sobrepeso e obesos tem aumentado continuamente nas últimas décadas em todo o mundo (ZHAO et al. 2012). Diversos estudos vêm investigando a relação da obesidade como um fator de risco para o aumento na incidência do câncer de tireoide e ressaltam que o aumento na incidência do câncer de tireoide é paralelo ao aumento da obesidade no mundo todo, porém os mecanismos pelo qual a obesidade pode aumentar o risco de câncer de tireoide é complexo e incerto na literatura (MIJOVIC et al. 2009; KITAHARA et al. 2011; CAPPELLI et al. 2012; ZHAO et al. 2012; PAZAITOU-PANAYIOTOU et al. 2013; HAN et al. 2013; PAPPA e ALEVIZAKI 2014; DIERINGER et al. 2015; MA et al. 2015).

Dentre os mecanismos estudados, sugere-se que os elevados níveis de TSH, resistência à insulina e efeitos das células adiposas possam explicar a relação da obesidade e risco de câncer de tireoide (MARCELLO et al. 2014; ZHANG et al. 2014; MA et al. 2015). KITAHARA et al. (2011) realizaram uma meta-análise de cinco estudos prospectivos com 413.979 mulheres e 434.953 homens em um seguimento de 10 anos e observaram que durante o período de seguimento, 768 mulheres e 388 homens foram diagnosticados com câncer de tireoide. Os autores observaram que houve uma relação positiva entre o aumento de 5 kg/m² no IMC com o risco aumentado de câncer de tireoide em ambos os sexos. Da mesma forma, HAN et al. (2013) em seu estudo verificaram que o aumento de 5 kg/m² no

IMC foi positivamente correlacionado com a ocorrência de câncer de tireoide em mulheres.

Na meta-análise realizada por MA et al. (2015), os autores também encontraram correlação positiva da obesidade com aumento do risco do câncer de tireoide. Os autores também apontam que a obesidade pode estar relacionada com aumento do risco do carcinoma papilífero, folicular e anaplásico de tireoide, diferente do câncer medular de tireoide, onde encontrou-se relação inversa da obesidade com seu risco. Em contrapartida, STANSIFER et al. (2015) não encontraram relação com a obesidade e risco de câncer de tireoide quando compararam 467 indivíduos diagnosticados com câncer de tireoide e 255 indivíduos saudáveis, onde a média do IMC foi de 29,3 kg/m² no grupo com câncer e de 28,8 kg/m² no grupo controle.

KIM et al. (2014) avaliaram a relação da obesidade com fatores clínico-patológicos de pacientes portadores de carcinoma papilífero da tireoide e encontraram que os indivíduos com diagnóstico abaixo dos 45 anos de idade não apresentavam relação significativa com o IMC. Porém, nos pacientes com idade superior a 45 anos, o aumento do IMC foi associado com carcinoma papilífero mais agressivos e invasivos. Todavia, MIJOVIC et al. (2009), ao estudar 253 indivíduos com nódulos benignos e malignos da tireoide, após a realização da tireoidectomia, não observaram diferenças significativas entre a obesidade e o risco de malignidade do nódulo em ambos os sexos e idade. Porém, os autores observaram que as mulheres obesas acima de 45 anos tiveram maior associação de malignidade. Outros estudos tem também demonstrados a correlação do

IMC com o tamanho e estadiamento do carcinoma papilífero de tireoide (DIERINGER et al. 2015; KIM et al. 2014).

OBERMAN et al. (2015) investigaram a relação da obesidade e diabetes com o risco de câncer de tireoide. Os autores compararam três grupos, sendo um grupo com indivíduos com diagnóstico de câncer diferenciado de tireoide, um grupo com indivíduos diagnosticados com hiperparatireoidismo controlado e um grupo controle. Os autores observaram que o IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ foi mais prevalente nos indivíduos com câncer diferenciado de tireoide (87,5%) do que quando comparado com o grupo com hiperparatireoidismo (35,7%) e o grupo controle (35,3%), mostrando relação positiva da obesidade e risco de câncer de tireoide. Nesse estudo os autores também avaliaram o percentual de gordura corporal que se mostrou significativamente associado ao aumento do risco deste câncer.

Na meta-análise realizada por SCHMID et al. (2015), os autores observaram que IMC indicando excesso de peso e obesidade aumentou o risco de câncer de tireoide em homens e mulheres, em 25% e 55%, respectivamente, quando comparados com indivíduos com IMC dentro da normalidade, enfatizando que o aumento de 5 kg/m^2 no IMC e o aumento de 5 kg no peso corporal, aumentaram o risco de câncer de tireoide em 30% e 5%, respectivamente. Quando os autores analisaram a relação do excesso de peso e obesidade com os tipos histológicos de câncer de tireoide, encontraram aumento no risco de carcinoma papilífero para 36% dos indivíduos com excesso de peso e 65% nos indivíduos com obesidade, sendo comparados com indivíduos saudáveis. A obesidade também foi

associada com maior risco de câncer de tireoide do tipo folicular e anaplásico, mas demonstrou uma relação inversa com o risco de tumores medulares de tireoide.

XHAARD et al. (2015) realizaram um estudo caso-controle com indivíduos franceses de 18 a 35 anos, onde analisaram 761 casos de câncer de tireoide, sendo 90% carcinoma papilífero, e 825 controles. Os autores verificaram que quanto maior o peso e maior a área de superfície corpórea, maior o risco de câncer de tireoide em homens e mulheres. Enquanto que para as mulheres do estudo, o aumento da porcentagem de gordura corporal, também mostrou-se associado ao risco de câncer de tireoide. Porém o estudo não observou associação entre o IMC e o risco de câncer de tireoide.

Diante do exposto, é importante verificar a associação da obesidade com o risco de carcinoma de tireoide e se esta apresenta relação com as características histopatológicas nos tumores de tireoide, pois estes resultados podem auxiliar na identificação de grupos de risco e em uma melhor definição terapêutica e ainda auxiliar em políticas de prevenção neste tipo de tumor.

2 OBJETIVOS

Estudar a associação entre o índice de massa corpórea (IMC) e o percentual de gordura corporal com o risco de carcinoma bem diferenciado de tireoide em pacientes portadores de citologia indeterminada (Bethesda III ou IV) submetidos a tireoidectomia total.

Estudar a associação do IMC e o percentual de gordura corporal com o carcinoma bem diferenciado de tireoide e suas características clinicopatológicas.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte transversal, realizado a partir de banco de dados de pacientes submetidos às cirurgias da glândula tireoide existente no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do A.C.Camargo Cancer Center, no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2014. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) sob o nº 1984/14 (Anexo 1).

Segundo dados do Departamento de Cirurgia Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia no ano de 2013 foram realizadas 968 cirurgias de tireoide (tireoidectomias) e no ano de 2014 foram 1007 cirurgias, totalizando 1975 cirurgias em 1852 pacientes. As informações referentes as características clínicas, demográficas, diagnóstico por imagem, diagnóstico citológico e histopatológico, tipo de cirurgia, bem como, as informações nutricionais dos pacientes para cálculo do índice de massa corporal (IMC) e de percentual de gordura corporal (%GC), foram obtidas a partir do prontuário eletrônico da instituição (Sistema MV) para formação de um banco de dados específico para o estudo, respeitando os critérios de elegibilidade.

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que preenchiam os seguintes critérios:

- Operados pelo Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do A.C Camargo Cancer Center;
- Ausência de cirurgia prévia de tireoide;
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Pacientes com citologia suspeita para carcinoma (Bethesda V ou VI) ou indeterminada (Bethesda III ou IV);
- Diagnóstico histológico de carcinoma bem diferenciado de tireoide (Papilífero, folicular e variantes);
- Presença dos dados para definição do perfil nutricional;
- Ausência de alteração funcional da tireoide (hipotireoidismo ou hipertireoidismo) antes da cirurgia;
- Ausência de história familiar de câncer de tireoide;
- Ausência de neoplasia prévia (exceto tumor de pele não melanoma);
- Ausência de história prévia de irradiação na região cervical.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

De um total de 1852 pacientes submetidos a cirurgia da tireoide durante o período de estudo (2013 e 2014), foram selecionados 997 pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade (Figura 1). Dentre os

pacientes excluídos, a maioria foi por apresentar bócio volumoso com Bethesda I-II (13%) ou alteração funcional da glândula tireoide (13,3%), e menos frequentemente pela ausência de diagnóstico citológico (PAAF) em 3,5% dos pacientes (Figura 1).

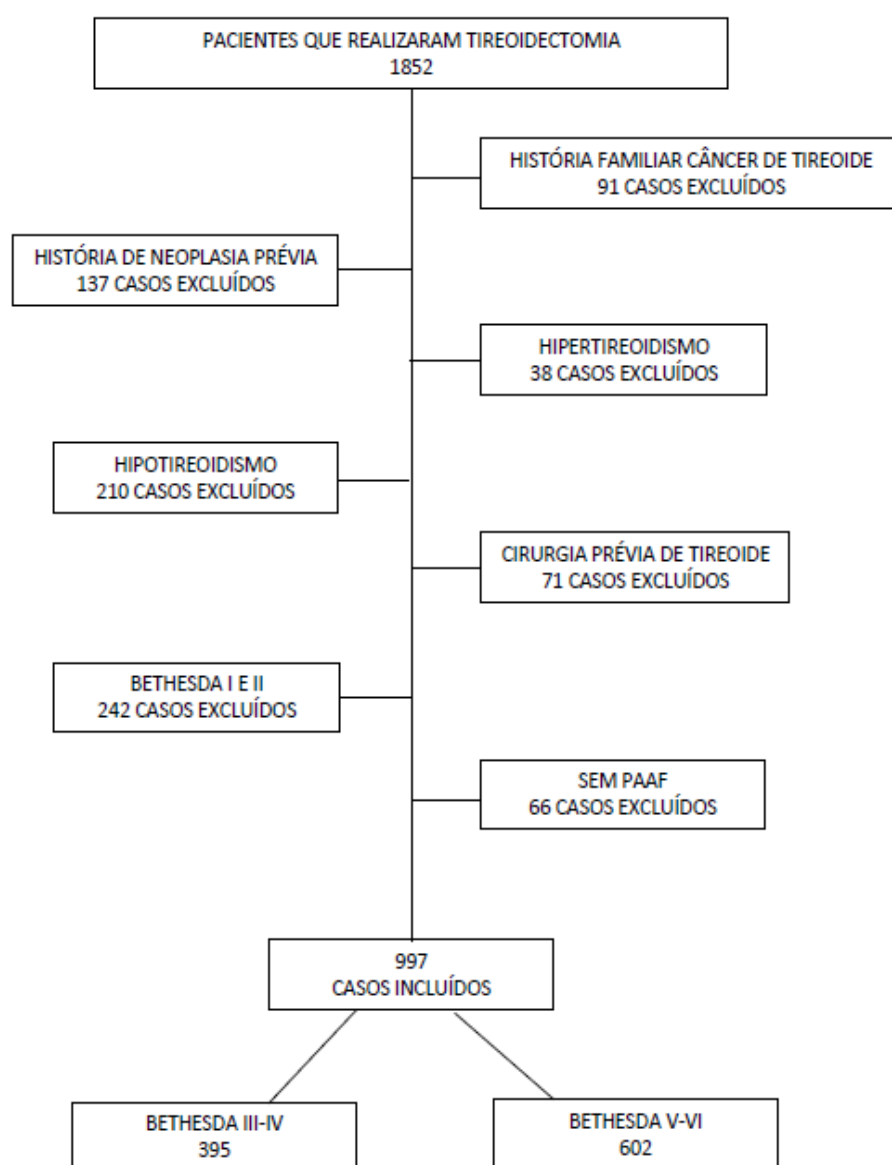


Figura 1 – Critérios de Elegibilidade

Dos pacientes selecionados para o estudo, duzentos e onze (21,2%) era do sexo masculino e 786 eram do sexo feminino (78,8%), com uma idade mediana de 43 anos, variando de 18 a 87 anos. A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes.

Os pacientes elegíveis para o estudo foram classificados em dois grupos de acordo com o diagnóstico citológico, obtido através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), e a classificação de Bethesda (CIBAS e ALI 2009): grupo 1 ou indeterminado (Bethesda III ou IV) e grupo 2 ou suspeito para câncer (Bethesda V ou VI). O grupo 1 era composto por 395 pacientes, nesse grupo 37,7% das lesões foram classificadas como Bethesda III e 62,3% foram classificadas como Bethesda IV. O grupo 2 era formado por 602 pacientes com 36,4% das lesões sendo classificadas como Bethesda V e 63,6% classificadas como Bethesda VI (Tabela 1).

Tabela 1 – Características dos pacientes

Variável	Categoria	N (%)
Sexo	Masculino	211(21,2)
	Feminino	786(78,8)
Idade (anos)	Min-Max	18-87
	Mediana	43
Diagnóstico Citológico	Bethesda III	149(14,9)
	Bethesda IV	246(24,7)
	Bethesda V	219(22)
	Bethesda VI	383(38,4)
Índice de massa Corporal (IMC)	Min.-Max	16-61,9
	Mediana	25,9
	Média ± DP	26,6 ± 4,87
Classificação do IMC	Normal	398(39,9)
	Sobrepeso	378(37,9)
	Obesidade	221(22,2)
Porcentual Gordura Corporal (%GC)	Min-Max	14,7-66,6
	Mediana	33,8
	Média ± DP	34,6 ± 7,43
Classificação do %GC	Normal	200(20)
	Obesidade	797 (80)

Legenda: Min.: mínimo; Max.: máximo; dp: desvio padrão

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Índice de Massa Corpórea (IMC)

Para a avaliação do estado nutricional foi calculado o IMC pela seguinte fórmula: $IMC = P / A^2$, onde P = peso e A = altura. Os valores de referência para classificação do estado nutricional foram da WHO (1997).

3.3.2 Percentual de Gordura Corporal

Para a avaliação nutricional de acordo com percentual de gordura corporal (%GC) foi utilizado a fórmula:

□ $\%GC = 1.2 \times IMC + 0.23 \times Idade - 10.8 \times Sexo - 5.4$, onde IMC = índice de massa corpórea, Idade= em anos e Sexo = feminino (=0) e masculino (=1). Os valores de referência para classificação de obesidade foram de 30% para o sexo feminino e 25% para o masculino (DEURENBERG et al. 1991).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada, após a coleta e transcrição dos dados para uma ficha padronizada (Anexo 2) e confecção de um banco de dados específico no programa “Microsoft Excel 2010- Microsoft Office”, utilizando-se o Software Estatístico SPSS versão 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL, EUA).

As características demográficas e clínicas da população do estudo foram apresentadas na forma de estatística descritiva de acordo com as respectivas distribuições de frequências (média, mediana, valores mínimo e máximo).

A associação das variáveis clínicas, citológicas e histopatológicas qualitativas com as categorias do IMC e %GC foram analisadas por meio do teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Já na comparação das médias do IMC e %GC como variáveis contínuas com as variáveis clínicas e histopatológicas foram utilizados os testes paramétrico t de Student ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney de acordo com a avaliação da distribuição de normalidade das variáveis contínuas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A significância estatística foi adotada para um valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Foram selecionados para o estudo 997 pacientes que realizaram cirurgias da glândula tireoide, onde a maioria dos operados apresentava-se com diagnóstico citológico suspeito para carcinoma (Bethesda V-VI), representando 60,4% dos pacientes. Da mesma forma que esse grupo de pacientes com Bethesda V-VI foi significativamente associado com um diagnóstico histopatológico de malignidade ($p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre o diagnóstico citológico e os grupos de risco com o diagnóstico histopatológico.

Variável	Categoria	Diag. histológico		Valor <i>p</i>
		Benigno	Maligno	
Diag. Citológico				0,001
	Bethesda III	77(51,7)	72(48,3)	
	Bethesda IV	143(58,1)	103(41,9)	
	Bethesda V	40(18,3)	179(81,7)	
	Bethesda VI	1(0,3)	382(99,7)	
Grupos de risco				0,001
	Grupo 1	220(55,7)	175(44,3)	
	Grupo 2	41(6,8)	561(93,2)	

Legenda: Diag.: diagnóstico

Do total de pacientes operados, duzentos e sessenta e um (26,2%) tiveram o diagnóstico histológico de benigno e em 736 pacientes (73,8%) o diagnóstico foi de um tumor maligno. Entre os pacientes com diagnóstico de malignidade, a maioria era portador de carcinoma papilífero (98,2%) e apresentava tumor com tamanho variando entre 0,1 e 9,7cm, com uma mediana de 1,1cm. A Tabela 3 apresenta o diagnóstico histológico e as características histopatológicas dos tumores malignos.

Tabela 3 – Características histopatológicas dos tumores malignos

Variável	Categoria	N(%)
Histologia	Carcinoma papilífero	723(98,2)
	Carcinoma folicular	11(1,5)
	Carcinoma Células de Hurthle	2(0,3)
Tamanho do tumor (cm)	Variação	0,1-9,7
	Mediana	1,1
Estadio Patológico T	pT1	482(65,4)
	pT2	39 (5,3)
	pT3	212(28,9)
	pT4	3(0,4)
Estadio Patológico N	pN0	587(79,8)
	pN+	149(20,3)
Multifocalidade	Não	512(69,6)
	Sim	224(30,4)
Extensão extra-tireoidiana	Não	521(70,7)
	Sim	215(29,3)
Invasão Vascular	Não	724(98,4)
	Sim	12(1,6)
Invasão Linfática	Não	724(98,4)
	Sim	12(1,6)
Invasão Perineural	Não	731(99,3)
	Sim	5(0,7)

O índice de massa corporal (IMC) e o percentual de gordura corporal (%GC) variaram de acordo com as variáveis do estudo em proporções diferentes. O IMC da população de estudo variou de 16 a 61,9 kg/m², com uma mediana de 25,9 kg/m², sendo que no sexo masculino variou de 18 a 44,7 kg/m², com mediana de 26,4 kg/m². Já no sexo feminino os valores do IMC variaram de 16 a 61,9 kg/m², com uma mediana de 25,6 kg/m². Nos pacientes com diagnóstico de benigno o IMC variou de 17,7 a 43,14 kg/m², com mediana de 25,34 kg/m². Enquanto o IMC dos pacientes com diagnóstico de maligno variou de 16 a 61,94 kg/m², com mediana de 26,4 kg/m². Quando as médias do IMC dos pacientes estudados foram comparadas com o diagnóstico histológico foi observado que os pacientes com diagnóstico de malignidade apresentavam uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,006$). Da mesma forma, os pacientes do sexo masculino com diagnóstico de malignidade apresentavam uma média significativamente maior ($p=0,049$), bem como os pacientes do sexo feminino ($p=0,034$). Por outro lado, quando o IMC foi classificado em categorias não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa ($p=0,223$) (Tabela 4).

Nos pacientes estudados, o percentual de gordura corporal (%GC) apresentou uma variação de 14,7 a 66,6%, com mediana de 33,8%. Enquanto que nos pacientes com diagnóstico de benigno o %GC variou de 15,3 a 56,3%, com mediana de 34,3% e nos pacientes com tumores malignos o %GC variou de 14,7 a 66,6%, com uma mediana de 33,7%. No entanto, nenhuma diferença significativa foi observada entre as médias do

%GC e o diagnóstico histológico, bem como, entre as categorias do %GC e o diagnóstico de benigno ou maligno (Tabela 4).

Tabela 4 – Relação do IMC e %GC com o diagnóstico histológico

Variável	Categoria	Benigno	Maligno	Valor <i>p</i>
IMC	Média ± DP	25,9 ± 4,3	29,9 ± 5,0	0,006
IMC masculino	Média ± DP	26,3 ± 3,7	27,6 ± 4,7	0,049
IMC feminino	Média ± DP	25,9 ± 4,9	26,9 ± 5,0	0,034
Classificação IMC	Normal	111(27,9) ^{&}	287(72,1) ^{&}	0,223
	Sobrepeso	102(27) ^{&}	276(73) ^{&}	
	Obesidade	48(21,7) ^{&}	173(78,3) ^{&}	
%GC	Média ± DP	35,2 ± 7,6	34,3 ± 7,3	0,108
%GC masculino	Média ± DP	29,2 ± 6,7	29,1 ± 7,0	0,988
%GC feminino	Média ± DP	36,6 ± 7,0	35,8 ± 6,7	0,129
Classificação %GC	Normal	56(28) ^{&}	144(72) ^{&}	0,284
	Obesidade	205(25) ^{&}	592(75) ^{&}	

Legenda: DP: desvio padrão; &: Número(%)

No grupo 1 ou grupo indeterminado (Bethesda III-IV) o IMC variou de 17,2 a 43,1 kg/m², com uma mediana de 26,6 kg/m². No entanto, o IMC variou de 19 a 36,3 kg/m² no sexo masculino e de 17,2 a 43,1 kg/m² no sexo feminino, mas nenhuma diferença significativa foi observada entre as médias do IMC segundo os sexos ($p=0,423$). Os pacientes apresentaram em sua maioria uma massa corpórea acima do normal, com sobrepeso em 36,7% dos pacientes e obesidade em 21,3%. No entanto, quando as médias dos IMC dos sexos foram comparadas com o diagnóstico, não foram observadas nenhuma diferença significativa ($p=0,577$) e ($p= 0,297$), respectivamente. Semelhantemente, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada entre as categorias do IMC com o diagnóstico de benigno ou maligno ($p=0,629$) (Tabela 5).

A porcentagem de gordura corporal (%GC) nos pacientes do grupo 1 variou de 14,7 a 61,4% em ambos os sexos, com mediana de 33,9%. Considerando os valores de referência do cálculo do %GC, 69% dos homens e 80,3% das mulheres deste grupo encontravam-se com obesidade. No entanto, nesse grupo nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada em relação ao diagnóstico de benigno ou maligno (Tabela 5).

Tabela 5 – Associação do IMC e %GC com o diagnóstico histológico nos pacientes do grupo 1.

Variável	Categoria	Benigno	Maligno	Valor <i>p</i>
IMC masculino	Média ± DP	26,5 ± 3,7	26 ± 3,8	0,577
IMC feminino	Média ± DP	26 ± 4,6	26,6 ± 5,2	0,297
Classificação IMC	Normal	91(54,8) ^{&}	75(45,2) ^{&}	0,629
	Sobrepeso	85(58,6) ^{&}	60(41,4) ^{&}	
	Obesidade	44(52,4) ^{&}	40(47,6) ^{&}	
Classificação IMC Sexo Masculino	Normal	12(44,4) ^{&}	15(55,6) ^{&}	0,124
	Sobrepeso	23(69,7) ^{&}	10(30,3) ^{&}	
	Obesidade	7(50) ^{&}	7(50) ^{&}	
Classificação IMC Sexo Feminino	Normal	79(56,8) ^{&}	60(43,2) ^{&}	0,861
	Sobrepeso	62(55,4) ^{&}	50(44,6) ^{&}	
	Obesidade	37(52,9) ^{&}	33(47,1) ^{&}	
%GC masculino	Média ± DP	29 ± 7,0	28,4 ± 6,8	0,732
%GC feminino	Média ± DP	36,5 ± 7,2	35,7 ± 6,8	0,314
Classificação %GC	Normal	51(59,3) ^{&}	35(40,7) ^{&}	0,447
	Obesidade	169(54,7) ^{&}	140(45,3) ^{&}	
Classificação %GC Sexo Masculino	Normal	14(60,9) ^{&}	9(39,1) ^{&}	0,800
	Obesidade	28(54,9) ^{&}	23(45,1) ^{&}	
Classificação %GC Sexo Feminino	Normal	37(58,7) ^{&}	26(41,3) ^{&}	0,575
	Obesidade	141(54,7) ^{&}	117(45,3) ^{&}	

Legenda: DP: desvio padrão; &: Número(%)

No grupo 2 ou grupo suspeito para câncer, o IMC variou de 16 a 61,9 kg/m², com mediana de 26 kg/m². Nesse grupo, 233 (38,7%) pacientes se encontravam com sobrepeso e 137 (22,8%) estavam com obesidade. Assim, quando as médias do IMC foram comparadas com sexo observou-se que os pacientes do sexo masculino apresentavam uma média significativamente maior ($p=0,016$). Quando as médias dos IMC dos sexos foram comparadas com o diagnóstico, observou-se que os pacientes do sexo feminino com diagnóstico de maligno apresentavam uma média de IMC significativamente maior ($p=0,036$), mas nenhuma diferença significativa foi observada para o sexo masculino ($p=0,133$). Entretanto, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada entre as categorias do IMC com o diagnóstico de benigno ou maligno ($p=0,103$) (Tabela 6). Nesse grupo o %GC variou de 15,1 a 66,6% em ambos os sexos, com mediana de 33,8%, com obesidade presente em 73,7% dos homens e em 83,2% das mulheres. Porém, quando analisamos a associação da %GC com o diagnóstico de benigno ou maligno, não encontramos nenhuma diferença estatisticamente significativa (Tabela 6).

Tabela 6 – Associação do IMC e %GC com o diagnóstico histológico nos pacientes do grupo 2.

Variável	Categoria	Benigno	Maligno	Valor <i>p</i>
IMC masculino				
	Média ± DP	25,2 ± 3,9	27,9 ± 4,9	0,133
IMC feminino				
	Média ± DP	25,2 ± 3,5	26,7 ± 5,0	0,036
Classificação IMC				
	Normal	20(8,6) ^{&}	212(91,4) ^{&}	0,103
	Sobrepeso	17(7,3) ^{&}	216(92,7) ^{&}	
	Obesidade	4(2,9) ^{&}	133(97,1) ^{&}	
Classificação IMC	Normal	4(9,3) ^{&}	39(90,7) ^{&}	0,406
Sexo Masculino	Sobrepeso	3(5,7) ^{&}	50(94,3) ^{&}	
	Obesidade	1(2,4) ^{&}	40(97,6) ^{&}	
Classificação IMC	Normal	16(8,5) ^{&}	173(91,5) ^{&}	0,228
Sexo Feminino	Sobrepeso	14(7,8) ^{&}	166(92,2) ^{&}	
	Obesidade	3(3,1) ^{&}	93(96,9) ^{&}	
%GC masculino				0,851
	Média ± DP	29,8 ± 5,3	29,3 ± 7,1	
%GC feminino				0,292
	Média + DP	37,1(6,4)	35,8 ± 6,7	
Classificação %GC				0,254
	Normal	5(4,4) ^{&}	109(95,6) ^{&}	
	Obesidade	36(7,4) ^{&}	452(92,6) ^{&}	
Classificação %GC				
Sexo Masculino	Normal	1(2,8) ^{&}	35(97,2) ^{&}	0,681
	Obesidade	7(6,9) ^{&}	94(93,1) ^{&}	
Classificação %GC	Normal	4(5,1) ^{&}	74(94,9) ^{&}	0,630
Sexo Feminino	Obesidade	29(7,5) ^{&}	358(92,5) ^{&}	

Legenda: DP: desvio padrão; &: Número(%)

Quando as características clínicas como idade e sexo dos pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer foram analisadas de acordo com IMC e o %GC observamos uma diferença significativa entre as variáveis estudadas. Nesse grupo de pacientes notou que os pacientes do mesmo sexo apresentavam um percentual de gordura corporal estatisticamente diferente quanto à classificação do %GC ($p=0,005$), com 72,7% homens e 82,6% mulheres apresentando obesidade pela %GC. Entretanto, o IMC não apresentou nenhuma diferença estatisticamente significativa com sexo dos pacientes (Tabela 7).

Tabela 7 - Associação do IMC e %GC com o sexo nos pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer

Variável	Categoria	Sexo n(%)		<i>p</i>
		Masculino	Feminino	
IMC				0,110
	Normal	54(33,5)	233(40,5)	
	Sobrepeso	60(37,3)	216(37,6)	
	Obeso	47(29,2)	126(21,9)	
Classificação %GC				0,005
	Normal	44(27,3)	100(17,4)	
	Obeso	117(72,7)	475(82,6)	

A idade está entre os fatores clínicos mais relacionados ao carcinoma bem diferenciado de tireoide e nesse estudo agrupamos os pacientes em faixa etária ≤ 45 anos e >45 anos. Nesse grupo de pacientes observamos que a classificação do IMC quanto a classificação de %GC para ambas as faixas etárias apresentaram diferenças significativas ($p=0,013$) e ($p=0,001$), respectivamente. Na classificação da %GC de acordo com o sexo, observamos que nos pacientes masculinos 16,9% com idade ≤ 45 anos apresentavam obesidade, já nos pacientes com idade > 45 anos a obesidade foi encontrada em 83,1% dos pacientes ($p=0,008$). Da mesma forma, no sexo feminino a %GC apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$). A obesidade estava presente em 78% das mulheres com idade ≤ 45 anos e 88,7% das mulheres com idade superior a 45 anos ($p=0,001$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação do IMC e %GC com a faixa etária nos pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer.

Variável	Categoria	Idade n(%)		p
		≤ 45 anos	> 45 anos	
IMC				0,013
	Normal	178 (42,6)	109(34,3)	
	Sobrepeso	138(33)	138(43,4)	
	Obeso	102(24,4)	71(22,3)	
Classificação %GC				0,001
	Normal	104(24,9)	40(12,6)	
	Obeso	314(75,1)	278(87,4)	
Classificação %GC masculino				0,008
	Normal	32(35,6)	58(64,4)	
	Obeso	12(16,9)	59(83,1)	
Classificação % GC feminino				0,001
	Normal	72(22)	28(11,3)	
	Obeso	256(78)	219(88,7)	

Quando as características histopatológicas dos tumores malignos foram analisadas de acordo com IMC e o %GC observamos uma distribuição em proporções diferente entre as variáveis estudadas. A análise da associação das características histopatológica dos tumores malignos com o IMC demonstrou que não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa em relação ao diagnóstico histológico, tamanho do tumor, o estágio patológico T e N, a presença ou ausência de multifocalidade, extensão extra-tireoidiana, invasão vascular e invasão linfática. No entanto,

a presença de invasão perineural mostrou uma associação significativa com o IMC ($p=0,015$). A Tabela 9 apresenta a associação do IMC com as características histopatológicas dos tumores malignos.

Tabela 9 - Correlação das características histopatológicas dos tumores malignos com IMC

Variável	Categoria	IMC			Valor <i>p</i>
		Normal n(%)	Sobrepeso n(%)	Obesidade n(%)	
Tamanho do Tumor	<1 cm	183 (40,6)	164 (36,4)	104 (23,1)	0,536
	>1 cm	104 (36,5)	112 (39,3)	69 (24,2)	
Multifocalidade	Não	196 (38,3)	201 (39,3)	115 (22,5)	0,303
	Sim	91 (40,6)	75 (33,5)	58 (25,9)	
Ext. extra-tireoidiana	Não	203 (39)	202 (38,8)	116 (22,3)	0,380
	Sim	84 (39,1)	74 (34,4)	57(26,5)	
Invasão vascular	Não	282 (39)	273 (37,7)	169 (23,3)	0,597
	Sim	5 (41,7)	3 (25)	4 (33,3)	
Invasão linfática	Não	284 (39,2)	272 (27,6)	168 (23,2)	0,304
	Sim	3 (25)	4 (33,3)	5 (41,7)	
Invasão Perineural	Não	287 (39,3)	271 (37,1)	173 (23,7)	0,015
	Sim	0	5 (100)	0	
Estadio Patológico T	pT1-pT2	203 (39)	202 (38,3)	116 (22,3)	0,380
	pT3-pT4	84(39,1)	74 (34,4)	57(26,5)	
Estadio Patológico N	pN0	227 (38,7)	218 (37,1)	142 (24,2)	0,684
	pN+	60 (40,3)	58 (38,9)	31 (20,8)	

A associação do %GC com as características histopatológicas não apresentou resultado significativo com as variáveis histopatológicas dos tumores malignos. A Tabela 10 descreve com detalhes a associação do %GC com as características histopatológicas.

Tabela 10 - Correlação das características histopatológicas dos tumores malignos com %GC

Variável	Categoria	%GC		Valor <i>p</i>
		Normal n(%)	Obesidade n(%)	
Tamanho do Tumor	<1 cm	99 (22)	352 (78)	0,961
	>1 cm	63 (22,1)	222 (77,9)	
Multifocalidade	Não	116 (22,7)	396 (77,3)	0,523
	Sim	46 (20,5)	178 (79,5)	
Ext. extra-tireoidiana	Não	103 (19,8)	418 (80,2)	0,828
	Sim	41 (19,1)	174 (80,9)	
Invasão vascular	Não	160 (22,1)	564 (77,9)	0,652
	Sim	2 (16,7)	10 (83,3)	
Invasão linfática	Não	159 (22)	565 (78)	0,801
	Sim	3 (25)	9 (75)	
Invasão Perineural	Não	162 (22,2)	569 (77,8)	0,272
	Sim	0	5 (100)	
Estadio Patológico T	pT1-pT2	103 (19,8)	418 (80,2)	0,828
	pT3-pT4	41 (19,1)	174 (80,9)	
Estadio Patológico N	pN0	133 (22,7)	454 (77,3)	0,401
	pN+	29 (19,5)	120 (80,5)	

5 DISCUSSÃO

O câncer de tireoide é a quinta neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino, e sua incidência vêm aumentando nas últimas décadas e diversos fatores têm sido estudados com o objetivo de esclarecer esse crescimento. Isso tem sido principalmente relacionado ao aumento na incidência de carcinoma papilífero de tireoide (DAVIES e WELCH 2014; DAVIES et al. 2015; SIEGEL et al. 2015). Embora o diagnóstico citológico através da punção por agulha fina tem sido o maior instrumento na diferenciação de lesões benignas de malignas, assim evitando um número significativo de cirurgias em casos benignos sem necessidade, como em tempos passado, ainda permanecemos com situações em que o diagnóstico citológico não é totalmente esclarecedor, como nas citologias de significado indeterminado (Bethesda III-IV) (CERVANTES et al. 2005; GONÇALVES FILHO e KOWALSKI 2008). Diante disso, procuramos nesse estudo avaliar a relação dessas lesões com citologia indeterminada e suspeita para carcinoma com a obesidade, através do IMC e %GC, e o risco de câncer de tireoide.

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentava-se com sobrepeso e obesidade, e a média do IMC em nossa casuística foi significativamente maior em pacientes com diagnóstico histológico de malignidade. Da mesma forma, quando a média do IMC foi avaliado em cada sexo separadamente observamos a mesma associação. No entanto,

quando o IMC foi categorizado (normal, sobrepeso, obeso) essa associação não foi demonstrada. ZHAO et al. (2012) realizaram uma meta-análise de sete estudos com 5.154 casos de câncer de tireoide e observaram que o aumento do IMC foi proporcional ao aumento do risco deste câncer. HAN et al. (2013) compararam o IMC de pacientes diagnosticados com câncer de tireoide com indivíduos saudáveis, com o objetivo de avaliar o risco deste câncer em 15.068 indivíduos, os autores observaram que a prevalência de sobrepeso e obesidade foi maior nos pacientes do sexo feminino com câncer. A prevalência de sobrepeso e obesidade foi de 30% nas pacientes com câncer e 22% nas mulheres saudáveis. Porém nos homens, não houve diferenças entre o IMC e o risco do câncer de tireoide. Em contrapartida, o estudo de STANSIFER et al. (2015) não apresentou qualquer relação da obesidade com o risco de câncer de tireoide. Já em uma meta-análise, ZHANG et al. (2014) avaliaram 16 estudos clínicos incluindo 12.616.154 indivíduos e evidenciaram uma relação significativamente positiva da obesidade com o risco de câncer de tireoide em todos os estudos. Em outra meta-análise mais recente, SCHMID et al. (2015), analisaram 11 estudos que avaliaram o excesso de peso e obesidade com o risco de câncer de tireoide e concluíram que, o sobrepeso e a obesidade aumentaram o risco para este câncer em 25% nos homens e em 55% nas mulheres, quando comparados com indivíduos normais.

O grupo de pacientes com citologia indeterminada apresentou um risco de câncer de 44,3% ao diagnóstico histológico, porém o risco de malignidade foi significativamente menor comparado com os pacientes com

citologia suspeita e nestes mais de 98% era carcinoma papilífero. No resultado de MIJOVIC et al. (2009) 253 casos avaliados com citologia indeterminada, 150 casos (59%) apresentaram câncer de tireoide e destes, 139 eram carcinoma papilífero. BASTOS FILHO E VANDERLEI (2013) analisando a classificação de Bethesda com o risco de malignidade encontraram 43% dos pacientes com carcinoma de tireoide que apresentavam previamente citologia indeterminada, enquanto que 59% dos casos de citologia suspeita para carcinoma (Bethesda V) apresentaram tumores malignos.

Na presente análise, o número de sobrepeso e obesidade avaliados pelo IMC apresentaram prevalência similar entre os indivíduos do grupo 1 e o grupo 2. Da mesma forma, os pacientes no grupo 1 com diagnóstico histológico de benignidade ou malignidade apresentaram distribuição semelhantes quanto ao IMC, assim não apresentando nenhuma associação significativa do IMC com o risco de câncer nesse grupo indeterminado. Similarmente, MIJOVIC et al. (2009), em seu estudo, não encontraram diferenças na prevalência de sobrepeso e obesidade entre os indivíduos com tumores benignos e malignos que apresentavam-se com citologia indeterminada. Nesse estudo, prevalência de sobrepeso e obesidade através do IMC foi de 57,3% nos pacientes diagnosticados com câncer de tireoide e de 63,1% nos pacientes que apresentavam nódulos benignos. Muito embora a relação da obesidade tenha sido cada vez mais estudada e associada com o carcinoma de tireoide, faltam mais estudos analisando o

risco de câncer de tireoide em pacientes com citologia indeterminada e obesidade, como o nosso estudo tem avaliado.

Nos pacientes do grupo 2, em nossa casuística, o risco de malignidade foi significativamente elevado, ocorrendo em 81% dos pacientes com Bethesda V e mais de 97% nos Bethesda VI. Nesse grupo os pacientes do sexo masculino apresentavam uma média do IMC maior, porém só entre os pacientes do sexo feminino é que o IMC elevado foi significativamente associado com um risco maior de tumor maligno. Entretanto, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada entre as categorias do IMC com o diagnóstico de benigno ou maligno neste grupo. Da mesma forma, o percentual de gordura corporal não apresentou qualquer associação significativa.

O presente estudo também avaliou a correlação do percentual de gordura corporal com o risco de malignidade e observamos que dos pacientes obesos, 72% tiveram diagnóstico de câncer e foi significativamente associado a um maior risco de malignidade. Entretanto, quando estratificado por grupo 1 (indeterminado) ou grupo 2 (suspeito para carcinoma) nenhuma associação significativa foi observada com o risco de malignidade. XU et al. (2014), em análise de 3 estudos caso-controle, observaram que o percentual de gordura corporal classificada como obesidade para ambos os sexos, se mostrou associada ao risco de câncer papilífero de tireoide. Nesse estudo os autores observaram que a média de %GC nas mulheres e homens com câncer de tireoide foi significativamente maior do que nos saudáveis. Em um outro estudo, a obesidade classificada

pela %GC foi significativamente associada com o risco do câncer papilífero de tireoide apenas no sexo feminino (XHAARD et al. 2015).

A idade e o sexo são os principais fatores clínicos associados ao prognóstico do carcinoma bem diferenciado de tireoide (SHAHA et al. 1998, SANDERS e CADY 1998). Em nosso estudo com pacientes portadores de carcinoma bem diferenciado de tireoide observamos que as características clínicas sexo e idade foram significativamente associadas com a obesidade classificada pela %GC. No entanto, a obesidade classificada pelo IMC só foi estatisticamente relacionada com a idade. O estudo de KIM et al. (2014) observou que a prevalência da obesidade foi diferente entre os sexos, sendo maior no sexo feminino. Porém os autores não observaram diferença estatisticamente significativa na prevalência da obesidade em ambos os sexos nos pacientes com idade ≥ 45 anos ($p=0,14$).

Embora em nosso estudo a associação das características histopatológicas dos tumores malignos como multifocalidade, tamanho do tumor, extensão extra-tireoideana, invasão vascular e linfática não apresentaram qualquer associação significativa como o IMC e o %GC em nossa casuística. A invasão perineural apresentou associação significativa com o aumento do IMC. Todavia, o estudo de DIERINGER et al. (2015), mostrou resultado diferente. Os autores verificaram que os carcinomas papilíferos de tireoide maiores do que 2 cm foram relacionados significativamente à indivíduos com sobrepeso e obesidade. Os autores ainda observaram que indivíduos com sobrepeso e obesidade apresentaram tumores em estádios avançados em maior prevalência. Já KIM et al. (2014)

demonstraram em seu estudo uma associação significativa do aumento do IMC e a presença de invasão linfática, multifocalidade do tumor e número de linfonodos acometidos nos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide com idade abaixo dos 45 anos de idade. No estudo de KWON et al. (2014) não foi encontrada relação entre o IMC e características clínicas do carcinoma papilífero de tireoide. Na avaliação de 1.189 indivíduos que realizaram tireoidectomia total, não houve associação entre o IMC com o tamanho do tumor, invasão extra-tireoidiana, número de linfonodo cervical acometido e a presença de metástase à distância. No entanto, tumores multifocais e o estadiamento III e IV foram relacionados com o aumento do IMC, mas não se mostrou resultado significativo em análise multivariada.

6 CONCLUSÃO

- 1 Neste estudo observamos que os pacientes com uma média de IMC (≥ 30) é significativamente associada ao diagnóstico de malignidade e que tanto homens quanto mulheres com diagnóstico de carcinoma de tireoide apresentaram uma média de IMC significativamente maior.
- 2 A obesidade classificada pelo percentual de gordura corporal não apresenta associação com risco de câncer.
- 3 Para o grupo 1 (Bethesda III e IV) a elevação do IMC e do %GC não apresenta nenhum risco para câncer de tireoide.
- 4 Os pacientes com diagnóstico de câncer apresentam uma associação com a obesidade, independente do sexo e faixa etária, pelo %GC.
- 5 As características histopatológicas dos tumores malignos não apresentam associação com o IMC e o %GC, com exceção da invasão perineural.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[AIRC] American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Washington DC: AICR; 2007. The cancer process; p.30-46.

[ACS] American Cancer Society. **What are the key statistics about thyroid cancer?** Available from: <URL:<http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-key-statistics>> [2015 maio 05].

Bastos Filho LC, Vanderlei FAB. Categorias citopatológicas III, IV e V de Bethesda: correlação entre achados histopatológicos e epidemiológicos. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço** 2013; 42:187-9.

Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! **Am J Clin Nutr** 1998; 68:1157-73.

Brito JP, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** 2014; 21:405-8.

Cappelli C, Pirola I, Mittempergher F, et al. Morbid obesity in women is associated to a lower prevalence of thyroid nodules. **Obes Surg** 2012; 22:460-4.

Cetin DC, Nasr G. Obesity in the elderly: more complicated than you think. **Cleve Clin J Med** 2014; 81:51-61.

Cervantes O, Abrahão M, Lacerda ECA. Câncer da glândula tireóide. In: Forones NM, Jesus-Garcia Filho R, Tadokoro H, Freire CAR, editores. **Oncologia**. Barueri: Manole; 2005. p.49-52.

Choi WJ, Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review. **Clin Nutr Res** 2014; 3:75-88.

Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. **Am J Clin Pathol** 2009; 132:658-65.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid** 2009; 19:1167-214.

Curado M, Edwards B, Shin HR, et al. **Cancer incidence in five continents, v. IX.** (IARC Scientific publication n° 160). Available from: <URL:<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/index.php>> [2015 maio 5].

Davies L, Morris LG, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence of Thyroid Cancer. **Endocr Pract** 2015; 21:686-96.

Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg** 2014; 140:317-22.

Dean DS, Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. 2015 Apr 26. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al. editors. **Endotext [Internet]**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285544/>> [2015 maio 05].

Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. **Br J Nutr** 1991; 65:105-14.

Dieringer P, Klass EM, Caine B, Smith-Gagen J. Associations between body mass and papillary thyroid cancer stage and tumor size: a population-based study. **J Cancer Res Clin Oncol** 2015; 141:93-8.

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. **JAMA** 2012; 307:491-7.

Forte V, Pandey A, Abdelmessih R, et al. Obesity, diabetes, the cardiorenal syndrome and risk for cancer. **Cardiorenal Med** 2012; 2:143-62.

Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. **Acta Cytol** 1987; 31:587-90.

Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Cancer de tireóide. In: Lopes A, Iyeyasu H, Castro RMRPS, editores. **Oncologia para graduação**. 2ª ed. Ribeirão Preto:Tecmedd; 2008. p.371-9.

Han JM, Kim TY, Jeon MJ, Yim JH, Kim WG, Song DE et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. **Eur J Endocrinol** 2013; 168:879-86.

Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996 US and German Thyroid Cancer Study Group An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. **Cancer** 2000; 89:202-17.

Kim SH, Park HS, Kim KH, et al. Correlation between obesity and clinicopathological factors in patients with papillary thyroid cancer. **Surg Today** 2015; 45:723-9.

Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2011; 20:464-72.

Kowalski LP, Gonçalves Filho J. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. **Head Neck** 2002; 24:340-4.

Kwon H, Kim M, Choi YM, et al. Lack of Associations between Body Mass Index and Clinical Outcomes in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. **Endocrinol Metab** (Seoul) 2015; 30:305-11.

Lottenberg SA. Obesidade. In: Magnoni D; Cukier C, editores. **Perguntas e respostas em nutrição clínica**. 2ª ed. São Paulo: Editora Roca; 2004. p.350-60.

Ma J, Huang M, Wang L, et al. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. **Med Sci Monit** 2015; 21:283-91.

Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, Ward LS. Obesity and thyroid cancer. **Endocr Relat Cancer** 2014; 21:T255-71.

Martinez AD, Juon H, Levine DM, Lyford-Pike V, Peters S. The association between nutrition transition score and measures of obesity: results from a cross-sectional study among Latina/o immigrants in Baltimore. **Global Health** 2014; 10:57.

Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study. **Am J Epidemiol** 2010; 171:242-52.

Mijovic T, How J, Pakdaman M, et al. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. **Thyroid** 2009; 19:467-72.

Ministério da Saúde. **Câncer em São Paulo 1997-2008: incidência, mortalidade e tendência de câncer no Município de São Paulo**. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2011.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

[NCI] National Cancer Institute. **Thyroid cancer treatment health professional version (PDQ®)**. Bethesda: National Cancer Institute; 2002. Available from: <URL:<http://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>> [2015 maio 05].

Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet** 2014; 384:766-81.

Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. **Am J Otolaryngol** 2015; 36:535-41.

O'Grady TJ, Kitahara CM, DiRienzo AG, Gates MA. The association between selenium and other micronutrients and thyroid cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. **PLoS One** 2014; 9:e110886.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2012; (23 Suppl 7):vii110-9.

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. **J Clin Endocrinol Metab** 2010; 95:4244-50.

Pappa T, Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. **Thyroid** 2014; 24:190-9.

Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. **Obes Rev** 2013; 14:1006-22.

Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **J Cancer Epidemiol** 2013; 2013:965212.

Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. **J Obes** 2013; 2013:291546.

Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. **J Nutr** 2001; 131:871S-873S.

Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. **Proc Nutr Soc** 2011; 70:82-91.

Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet** 2008; 371:569-78.

Sakorafas GH, Stafyla V, Kolettis T, Tolumis G, Kassaras G, Peros G. Microscopic papillary thyroid cancer as an incidental finding in patients treated surgically for presumably benign thyroid disease. **J Postgrad Med** 2007; 53:23-6.

Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. **Arch Surg** 1998; 133:419-25.

Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev** 2015; 16:1042-54.

Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. **Head Neck** 1998; 20:26-30.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. **CA Cancer J Clin** 2014; 64:9-29.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. **CA Cancer J Clin** 2015; 65:5-29.

Stansifer KJ, Guynan JF, Wachal BM, Smith RB. Modifiable risk factors and thyroid cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2015; 152:432-7.

Tardido AP, Falcão MC. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. **Rev Bras Nutr Clín** 2006; 21:117-24.

Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the US SEER program, 1997-2008. **Thyroid** 2013; 23:748-57.

Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. **Oncologist** 2010; 15:556-65.

[WHO] World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. report of the WHO consultation of obesity.** Geneva, 3-5 June, 1997.

[WHO] World Health Organization. **Global database on body mass index 2011.** Available from: <URL:http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/bmi/atlas.html> [2015 set 07].

Xhaard C, de Vathaire F, Cléro E, et al. Anthropometric risk factors for differentiated thyroid cancer in young men and women from eastern France: a case-control study. **Am J Epidemiol** 2015; 182:202-14.

Xu L, Port M, Landi S, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case-control studies. **Thyroid** 2014; 24:966-74.

Yuan MK, Chang SC, Hsu LC, Pan PJ, Huang CC, Leu HB. Mammography and the risk of thyroid and hematological cancers: a nationwide population-based study. **Breast J** 2014; 20:496-501.

Zhao ZG, Guo XG, Ba CX, et al. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. **J Int Med Res** 2012; 40:2041-50.

Zhang W, Bai X, Ge H, et al. Meta-analysis in the association between obesity and risk of thyroid cancer. **Int J Clin Exp Med** 2014; 7:5268-74.

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 01 de dezembro de 2014.

**Ao
Dr. João Gonçalves Filho.**

Aluna: Thais Manfrinato Miola (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1984/14

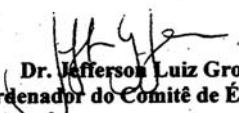
“Relação do perfil nutricional com o risco de câncer diferenciado de tireoide e suas características clinicopatológicas”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 11/11/2014, aprovaram a realização do projeto (datado de 2014) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço;
- Cronograma do estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

A.C.CAMARGO CANCER CENTER – F.A.P.

Depto. de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia

Relação do Perfil Nutricional com o Risco de Câncer Diferenciado de Tireoide e

suas características clinicopatológicas

Estudo de Mestrado – Thais Manfrinato Miola

I – IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Número do estudo.....	_ _ _ _
2. RGH.....	_ _ _ _ _ _ _ _
3. Nome.....	
4. Sexo (1) masculino (2)feminino.....	_
5. Data de Nascimento___/___/___.....	_ _ _
6. Idade_____anos.....	_ _ _

II – FASE PRÉ-TRATAMENTO

História Clínica

7. Data de admissão (1ª consulta)___/___/___.....	_ _ _
8. Fumo (0) Não (1) sim (2) ex-tabagista	
9. Etilismo (0) Não (1) sim (2) ex-etilista	
10. Disfunção tireoideana: (0) Não (1) Hipotireoidismo (2) Hipertireoidismo	
11. História Familiar CA tireoide (0) Não (1) Sim	_

Loco-regional

12. Local do tumor:	(1) Lobo Dir (2) Lobo Esq (3) Istmo (9) Ign
13. Linfonodo Direito:	(0) Não (1) I (2) II (3)III (4)IV (5)V (6) VI
14. Linfonodo Esquerdo:	(0) Não (1) I (2) II (3)III (4)IV (5)V (6) VI
15. Estadio pT	(1)T1a (2)T2 (3)T2 (4)T3 (5)T4a (5)T4b (9)Tx
16. Estadio pN	(0)N0 (1)N1a (2)N1b (9) Nx
17. Estadio pM	(0)M0 (1)Pulmão (2)Osso (3)SNC (4)Outro___ _

Exames Pré-operatório e Estadiamento

Exames de imagem solicitados

18. US tireoide (Nódulo): (0) não (1) Sólido (3) Misto (heterogêneo)
19. Local nódulo: (1) Oculto (2) Lobo D (3) Lobo E (4) Istmo (9) Ign
20. Tamanho nódulo (US):|_|_|
21. Punção (PAAF) (0) Não (1) Material Insuficiente (Bethesda I) (2)
Bocio (Bethesda II) (3) Lesão Folicular (Bethesda III) (4) Lesão Folicular (Bethesda IV)
(5) Suspeito carcinoma (Bethesda V) (6) Carcinoma (Bethesda VI)

22. Revisão de Lâmina: (0) Não (1) Sim

23. Exames laboratoriais solicitados

24. Hemoglobina (0) não (1) sim (valor) _____
25. Leucócitos (0) não (1) sim (valor) _____
26. Linfócitos (0) não (1) sim (valor) _____
27. Proteína (albumina) (0) não (1) sim (valor) _____
28. Proteína (globulina) (0) não (1) sim (valor) _____
29. T4 livre (0) não (1) sim (valor) _____
30. TSH (0) não (1) sim (valor) _____
31. Tireoglobulina (0) não (1) sim (valor) _____
32. Anti-tireoglobulina (0) não (1) sim (valor) _____
33. Anti-micros (TPO) (0) não (1) sim _____
34. Cálcio (0) não (1) sim _____
35. Cálcio iônico (0) não (1) sim _____
36. PTH (0) não (1) sim _____
37. Glicemia (0) não (1) sim _____

Avaliação Pré-cirúrgica

38. ASA (1) ASA I (2) ASA 2 (3) ASA 3 (4) ASA 4
39. ACE-27 (0) Não (1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3
40. IMC (Índice de massa corpórea): _____
41. %GP (percentual gordura corporal): _____

III – FASE DE TRATAMENTO

Internação Cirúrgica

42. Data da cirurgia	___/___/___
43. Cirurgia (Tireoidectomia):	(1) Parcial (2) Subtotal (3) Total (4) Ampliada
44. Traqueostomia:	(0) Não (1) Sim
45. Esv. Cerv. Direito:	(0) Não (1) Radical (Níveis I-V) (2) Níveis II-IV (3) Níveis II-V
46. Esv. Cerv. Esquerdo:	(0) Não (1) Radical (Níveis I-V) (2) Níveis II-IV (3) Níveis II-V
47. Recorrencial (nível VI):	(0) Não (1) Unilateral (2) Bilateral..... _
48. Exame Patológico (Congelação)	(0) não (1) Sim _____
49. Número Anatomopatológico (n°	_____)
50. AP peça (definitivo)	(1) Ca papilif. (2) Ca folicular (3) Ca cel. Huntle (4) Ca medular (5) Ca indif. (6) Outro _____
51. Tamanho do tumor (cm)	_____
52. Extensão extra-tireoideana:	(0) Não (1) Sim
53. Invasão vascular:	(0) Não (1) Sim
54. Invasão Linfática:	(0) Não (1) Sim
55. Invasão Perineural:	(0) Não (1) Sim
56. Número de linfonodos dissecados cervical:	_____
57. Número de linfonodos positivos cervical:	_____
58. Número de linfonodos dissecados recorrential:	_____
59. Número de linfonodos positivos recorrential:	_____
60. Complicação pós-operatória.....	_ (0) Não (1) Hipo transit. (2) Hipo Perm (3) Paral. Rec Trans (4) Paral. Rec Perm (5) Hematoma reop. (6) Seroma (7) Infecção (8) óbito (9) outra _____
61. Hipocalcemia Pós-op:	(0) Não (1) Labotarorial (2) Clínica
62. Cálcio (dosagem) 1o PO:	_____ / _____ (Sérico/Iônico)
63. Cálcio (Fez uso):	(0) Não (1) Sim
64. Dreno:	(0) não (1) Portovac (2) Blake (3) JP
65. Complicações sistêmicas.....	(0) não (1) BCP (2) AVC (3) IAM (4) TVP (5) TEP (6) outra _____
66. Data da alta hospitalar	___/___/___

Pós-operatório até 30 dias

Exames laboratoriais realizados

67. Cálcio (0) não (1) sim _____
68. Cálcio iônico (0) não (1) sim _____
69. Calcitonina (0) não (1) sim _____
70. PTH (paratormônio) (0) não (1) sim _____
71. Outros _____

Tratamento Adjuvante

72. PCI (0) NR (1) Captação _____ %
73. PCI Pré-dose data: ____/____/____
74. Data Iodoterapia: ____/____/____ (999 se Ign)
75. Dose Iodoterapia.....: _____ mCi
76. Dose Tireoglobulina: _____
77. Dose TSH: _____
78. PCI pós-dose data: ____/____/____
79. PCI pós-dose: (0) NR (1) Captação _____ %

Seguimento - Evolução**Exames de imagem realizados**

80. Rx torax (0) não (1) sim _____
81. US pescoço (0) não (1) sim _____
82. Outros _____

Exames laboratoriais realizados

83. T4 livre (0) não (1) sim _____
84. TSH (0) não (1) sim _____
85. Tireoglobulina (0) não (1) sim _____
86. Anti-tireoglobulina (0) não (1) sim _____
87. Recorrência (0) não (1) sim _____
88. Data da 1ª Recorrência ____/____/____
89. Local da Recorrência
(0) não (1) local (2) linfonodos cervicais -ipsi (3) linf. cadeias contralat.
(4) pulmão (5) osso (6) SNC (7) Fígado (8) outros _____
90. Tratamento da Recorrência (0) não tratado (1) cirurgia (2) radioterapia
(3) QT (4) iodoterapia
91. Data do último seguimento ____/____/____
92. Status
(1) vivo SD (2) vivo CD (3) moca (4) morte (5) p.vista
93. Data do óbito ____/____/____