

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**MESTRADO EM FARMACOLOGIA**

**MARIA HELANE COSTA GURGEL CASTELO**

**RELAÇÃO ENTRE OS ELEMENTOS DEFINIDORES DA SÍNDROME METABÓLICA  
E A FUNÇÃO TIREOIDIANA EM INDIVÍDUOS EUTIREOIDIANOS ADULTOS DA  
POPULAÇÃO DE FORTALEZA-CE**

**FORTALEZA**

**2010**

**MARIA HELANE COSTA GURGEL CASTELO**

**RELAÇÃO ENTRE OS ELEMENTOS DEFINIDORES DA SÍNDROME METABÓLICA  
E A FUNÇÃO TIREOIDIANA EM INDIVÍDUOS EUTIREOIDIANOS ADULTOS DA  
POPULAÇÃO DE FORTALEZA-CE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará como requisito para o título de mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Jr.

**FORTALEZA**

**2010**

**MARIA HELANE COSTA GURGEL CASTELO**

**RELAÇÃO ENTRE OS ELEMENTOS DEFINIDORES DA SÍNDROME METABÓLICA  
E A FUNÇÃO TIREOIDIANA EM INDIVÍDUOS EUTIREOIDIANOS ADULTOS DA  
POPULAÇÃO DE FORTALEZA-CE**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Jr (Orientador)**  
**Universidade Federal do Ceará**

---

**Prof. Dr. Hans Graf**  
**Universidade Federal do Paraná**

---

**Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins**  
**Universidade Federal do Ceará**

*Ao meu amado esposo **Eduardo Castelo**,  
pela paciência, carinho e cumplicidade  
compartilhada ao longo de nossa linda convivência*

*A minha amada filhinha **Maria Eduarda**,  
por ter vindo ao mundo completar a minha vida me fazendo  
acreditar que a vida é bela apesar das provações*

*Aos meus pais **Ulisses e Maria Helena**,  
pelo amor sem medida que sempre me dedicaram*

*Às minhas mães **Maria Helena e Maria Rodrigues** (avó),  
pela sabedoria ao me ensinar os verdadeiros valores da  
vida  
e por me fazerem acreditar que o estudo é a maior herança  
que se pode deixar. Obrigada por nunca me abandonarem,  
ainda que não estejam fisicamente comigo*

*Ao meu irmão **Ulisses Jr**, pelo carinho  
E ao meu irmão **Fábio**,  
meu inspirador científico e fonte de afeto.*

## AGRADECIMENTOS

*A Deus, por tudo que tem me proporcionado... pela fortaleza que me ergue...pelo amor que preenche as lacunas deixadas pela vida e pela sabedoria que me faz aceitar tudo aquilo que não posso mudar e me faz transformar tudo o que pode ficar melhor...*

*Ao meu querido orientador e amigo Prof. **Dr Renan Magalhães Montenegro Jr**, por sua orientação, confiança em mim depositada, carinho, incentivo... e pelo seu espírito empreendedor que contagia os que o cercam.*

*A minha amiga-irmã **Clarisse**, pelo seu infinito carinho .... Obrigada por fazer parte da minha vida e me permitir desfrutar do seu espírito de prosperidade, organização e acima de tudo de amor ...*

*Ao meu pai da ciência, **Dr Renan Magalhães Montenegro** pelo imenso carinho e por todos os ensinamentos que abrilhantam a Endocrinologia e o cotidiano dos que o cercam....obrigada pelo acolhimento paternal ...*

*À **Dra Tereza Bandeira**, pelo exemplo de fortaleza, sabedoria ....e pelo seu carinho e elegância contagiantes*

*Às acadêmicas **Pamella e Sawana** pelo carinho e compromisso durante este trabalho...*

*Aos médicos Radiologistas dr. **Gilson Aragão e Guido Paiva**, obrigada pela disponibilidade e atenção*

*À estatística **Débora Teixeira**, pela sua dedicação, afeto e compromisso*

*Às amigas **Deborah Gonçalves, Livia Ponte e Deuzilane Muniz** pelo incentivo, carinho e apoio*

*À amiga **Cecília Costa** por ter me apresentado, enquanto estudante de graduação, a beleza da Endocrinologia*

*A todos os amigos do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do **HUWC**, obrigada pelo carinho e companheirismo*

*Aos funcionários do **LP-DASA** pela presteza, compromisso, organização que marcaram esta pesquisa*

*Aos funcionários **Luciana Raquel e Ítalo Venâncio - DASA**, pela ajuda inestimável, dedicação e carinho ao longo deste estudo*

*À empresa **Diagnósticos da América** pelo apoio a esta pesquisa*

*A **Roche Diagnóstico** pelo apoio a esta pesquisa*

*Ao **CNPq** pelo apoio financeiro*

*Aos amigos da pós-graduação, pelo carinho e companheirismo*

*À secretária **Aura** pelo carinho e atenção*

*Aos voluntários que aceitaram participar desta pesquisa, obrigada pela confiança em mim depositada*

“Ouve os conselhos, aceita a instrução: tu serás sábio para o futuro.”  
(Provérbios 19; v.20.)

## RESUMO

A associação entre disfunções tireoidianas clinicamente manifestas e o desenvolvimento de distúrbios metabólicos está bem determinada. Entretanto, nos últimos anos, o debate acerca da relação entre a função tireoidiana (FT) dentro da variação normal e a síndrome metabólica (SM) ou seus componentes, tem ganhado especial atenção. Sendo o hormônio tireoestimulante (TSH) o teste de rastreamento mais sensível para a detecção de alterações da FT, tem-se discutido critérios mais rigorosos de normalidade em indivíduos saudáveis, a partir do achado de associação de desfechos clínicos desfavoráveis com valores de TSH anteriormente considerados normais. No entanto, torna-se difícil a definição de “saúde”, em especial no âmbito relacionado à adiposidade corporal, considerando ser a obesidade uma condição de elevada prevalência e *per si* relacionada a inúmeras morbidades. Assim, este trabalho objetivou avaliar a relação entre os elementos definidores da SM e a FT e determinar os valores de referência (VR) do TSH em uma amostra de indivíduos saudáveis, residentes na cidade de Fortaleza-CE, Brasil. Trata-se de um estudo transversal conduzido no período de março de 2009 a janeiro de 2010 onde foram incluídos 267 indivíduos eutireoideanos, selecionados a partir de critérios clínicos e laboratoriais. Esta seleção compreendeu quatro etapas incluindo o preenchimento de um questionário auto-administrado, avaliação médica e laboratorial, com antropometria, medida da circunferência abdominal (CA), da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), determinação sérica de TSH, tiroxina livre (T<sub>4</sub>l), triiodotironina (T<sub>3</sub>), anticorpo anti-tireoperoxidase (ATPO), anticorpo anti-tireoglobulina (ATG), glicose em jejum (GJ), insulina, colesterol total (CT), LDL, HDL e triglicerídeos (TG), cálculo da resistência à insulina, através do modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR) e a realização de ultrassonografia tireoidiana (UST). Dentre os 267, foram selecionados 125 participantes, denominados indivíduos-referência, caracterizados por T<sub>4</sub>l e T<sub>3</sub> normais, anticorpos anti-tireoideanos negativos e UST normal. Este grupo compôs o banco de registros individuais necessários para a determinação do VR do TSH de acordo com as recomendações do *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) e do *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) *guidelines*. Os dados foram submetidos à análise estatística, através do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 14.0 para *Windows*<sup>®</sup>, sendo usados o teste *t de Student* e o teste de *Mann-Whitney* para comparação das variáveis contínuas, o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de Spearman para análise de correlações, sendo adotado o nível de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ). Modelos de regressão linear múltipla foram aplicados na avaliação das associações entre a FT e as concentrações de lipídeos séricos e vários aspectos da SM, com e sem ajuste para idade, sexo e HOMA-IR. Para determinação do intervalo de referência do TSH foram adotados os percentis 2,5% e 97,5% da curva de distribuição deste analito, como sendo os correspondentes dos limites inferior e superior do VR do TSH. Após a análise, observou-se que 77,2% dos indivíduos eutireoideanos apresentaram pelo menos um elemento definidor da SM. Quanto às relações entre os parâmetros metabólicos e a FT, observou-se que o TSH não apresentou correlação com nenhum elemento da SM, enquanto o T<sub>4</sub>l correlacionou-se inversamente com CA e TG e positivamente com HDL, ao passo que o T<sub>3</sub> correlacionou-se inversamente com o LDL e positivamente com o HDL. Ainda foi demonstrada uma clara associação negativa entre o T<sub>4</sub>l, HOMA-IR e IMC. A partir destes achados, especula-se que de fato exista uma possível associação entre a FT e a SM. Além disso observou-se que os níveis séricos de hormônios tireoideanos (HTs), mais do que TSH, estão relacionados com fatores de risco cardiovascular. Na determinação do intervalo de referência do TSH, os valores obtidos encontraram-se entre 0,56 a 4,45mUI/l, o que está em consonância com os pontos previamente estabelecidos em estudos de base populacional.

**Palavras-chave:** TSH, Valor de Referência, Síndrome Metabólica

## ABSTRACT

The association between clinically overt thyroid dysfunction and the development of metabolic disorders is well established. However in recent years the debate about the relationship between thyroid function (TF) within the normal range and the metabolic syndrome (MS) or its components, has gained special attention. Since the thyroid-stimulating hormone (TSH) screening test more sensitive for detecting changes in the TF has been discussed more stringent criteria of normality in healthy individuals from the finding of association with unfavorable clinical outcomes TSH levels previously considered normal. However it is difficult to define "health" particularly in the context related to adiposity, whereas obesity is a condition of high prevalence and associated itself with numerous morbidities. This study aimed to evaluate the relationship between the defining elements of MS and FT and determine the reference values (RV) of TSH in a sample of healthy individuals living in the city of Fortaleza Brazil. This is a cross-sectional study conducted from March 2009 to January 2010 which included 267 euthyroid individuals selected from clinical and laboratory criteria. This selection comprised four stages including filling out a self-administered questionnaire, medical assessment and laboratory, with anthropometry, waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP), determination of serum TSH, thyroxine free (FT4), triiodothyronine (T3), anti-thyroperoxidase (ATPO), anti-thyroglobulin (ATG), fasting glucose (FPG), insulin, total cholesterol (TC), LDL, HDL and triglyceride (TG), calculation of insulin resistance by homeostasis model assessment (HOMA-IR) and performing thyroid ultrasound (TUS). Among the 267, 125 participants were selected, named individuals-reference, characterized by normal free T4 and T3, anti-thyroid antibodies and negative UST normal. This group comprised the database of individual records necessary for the determination of TSH RV according to the recommendations of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) and the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines. Data were statistically analyzed through the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 14.0 for Windows®, and used the Student t test and Mann-Whitney test for continuous variables, the chi-square test for categorical variables and the Spearman correlation analysis, adopting the significance level of 5% ( $p < 0.05$ ). Multiple linear regression models were applied to assess the associations between the TF and the concentrations of serum lipids and various aspects of MS, with and without adjustment for age, sex, and HOMA-IR. To determine the reference range of TSH were adopted percentiles 2.5% and 97.5% of the distribution curve of the analyte, as the correspondents of the lower and upper limits of the TSH RV. After analysis, it was observed that 77.2% of euthyroid individuals had at least one defining element of the MS. Regarding the relationships between metabolic parameters and TF, it was observed that TSH was not correlated with any element of the MS, while the free T4 correlated inversely with WC and TG and positively with HDL, while T3t correlated inversely with LDL and positively with HDL. It has been demonstrated a clear negative association between FT4, HOMA-IR and BMI. From these findings, we speculate a possible association between the TF and MS. Furthermore it was observed that serum levels of thyroid hormones (TH), more than TSH are related to cardiovascular risk factors. In determining the reference range of TSH values obtained were between 0.56 to 4.45 mIU/l, which is in line with the points previously established in population-based studies. Nevertheless, the knowledge of the metabolic status to TUS were not essential in the sample selection.

**Keywords: TSH, Reference Value, Metabolic Syndrome**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino	48
QUADRO 1	Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III	55
QUADRO 2	Diagnóstico da Síndrome Metabólica pelos critérios da IDF	56
QUADRO 3	Valores étnicos específicos para a circunferência abdominal	57
FIGURA 2	Mapa representativo da macrorregional Fortaleza, ilustrando, em amarelo, os bairros contemplados pela pesquisa	61
FIGURA 3	Representação esquemática do processo seletivo da amostra do estudo.	72
GRÁFICO 1	Distribuição do número de componentes da Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII em amostra de indivíduos eutireoideanos (n=267), Fortaleza – CE, 2010.	74
GRÁFICO 2	<i>Box plot</i> do HOMA-IR para tercís do T <sub>4</sub> I em indivíduos eutireoideanos	81
GRÁFICO 3	<i>Box plot</i> do HOMA-IR para tercís do TSH em indivíduos eutireoideanos	81
GRÁFICO 4	Distribuição do TSH em amostra de 124 indivíduos-referências	85
GRÁFICO 5	Distribuição do TSH após transformação logarítmica em amostra de 124 indivíduos-referências	86
GRÁFICO 6	Distribuição do TSH em amostra de 171 indivíduos que realizaram ultrassonografia de tireóide	86
GRÁFICO 7	Distribuição do TSH após transformação logarítmica em amostra de 171 indivíduos que realizaram ultrassonografia de tireóide	87
GRÁFICO 8	Distribuição do TSH em amostra de 272 indivíduos	87
GRÁFICO 9	Distribuição do TSH após transformação logarítmica em amostra de 272 indivíduos	88

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Dados antropométricos de uma amostra de 267 indivíduos eutireoideanos separados por sexo, Fortaleza-CE, 2010	73
TABELA 2	Valores dos componentes da SM (NCEP-ATP III) e dados laboratoriais dos 267 indivíduos, subdivididos por sexo.	75
TABELA 3	Avaliação da função tireoidiana no grupo com e sem SM de acordo com o NCEP-ATPIII em amostra de indivíduos eutireoidianos, Fortaleza-CE, 2010.	77
TABELA 4	Relação entre o IMC, parâmetros metabólicos e a função tireoidiana em amostra de indivíduos eutireoideanos, Fortaleza-CE, 2010	78
TABELA 5	Distribuição do perfil lipídico em categorias crescentes de TSH em amostra de indivíduos eutireoideanos, Fortaleza-CE, 2010	79
TABELA 6	Características de 267 indivíduos eutireoideanos de acordo com a distribuição por tercís do HOMA-IR, Fortaleza-CE, 2010	80
TABELA 7	Associação da função tireoidiana com concentrações lipídicas e componentes da SM em amostra de 267 indivíduos eutireoideanos	82
TABELA 8	Parâmetros metabólicos e tireoideanos em indivíduos com UST normal e alterado	83
TABELA 9	Dados antropométricos dos 124 indivíduos eutireoideanos, subdivididos por sexo, Fortaleza-CE, 2010	85
TABELA 10	Valores dos componentes da SM (NCEP-ATP III) e dados laboratoriais dos 124 indivíduos-referência, separados por sexo, Fortaleza-CE, 2010	125

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACC	Acetil coA carboxilase
AGL	Ácidos graxos livres
AMP	Adenosina monofosfato
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ATPO	Anticorpo anti-tereoperoxidase
ATG	Anticorpo anti-tireoglobulina
Apo A1	Apolipoproteína A1
Apo B	Apolipoproteína B
ATP	Adenosina trifosfato
↓	Baixo
B-HCG	Gonadotrofina coriônica humana beta
CA	Circunferência Abdominal
CETP	Proteína transferidora de éster de colesterol
cm	Centímetros
CQ	Circunferência do quadril
CT	Colesterol total
DCNT	Doenças crônicas não-transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DM tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2
↑	Elevado
ERF	Escore de risco de Framingham
FT	Função Tireoidiana
GH	Hormônio do crescimento
GJ	Glicemia de jejum
h	Hora
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA redutase	3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HOMA- IR	Homeostasis Model Assessment-Insuline Resistance
HT	Hormônio Tireoideano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
IDF	International Diabetes Federation
ICE	Instituto Cearense de Endocrinologia
IGF-1	Insulin growth factor 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS-1	Substrato receptor de insulina 1
IRS-2	Substrato receptor de insulina 2
kg	Kilogramas
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
m	Metros
min	Minutos
≥	Maior ou igual
>	Maior que
<	Menor que

NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
OMS	Organização Mundial de Saúde
%	Percentual
PA	Pressão arterial
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
PCR	Proteína C-reativa
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
RCQ	Relação cintura/quadril
RI	Resistência à insulina
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TRH	Hormônio liberador de tireotropina
TSH	Hormônio tireoestimulante
TSHR	Receptor do Hormônio tireoestimulante
T <sub>3t</sub>	Triiodotironina total
T <sub>4l</sub>	Tiroxina livre
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	15
<b>1.1 Função Tireoidiana</b>	15
1.1.1 Fisiopatologia da tireóide	16
1.1.1.1 O hormônio tireoestimulante	16
1.1.1.2 Síntese dos hormônios tireoidianos	17
1.1.1.3 Hormônios tireoidianos nos tecidos periféricos	18
1.1.1.4 Hormônios tireoideanos livres	18
1.1.2 Disfunções tireoidianas	19
1.1.3 Avaliação laboratorial da função tireoidiana	22
1.1.3.1 Testes laboratoriais da função tireoidiana	22
1.1.3.1.1 Ensaio laboratorial do TSH	23
1.1.3.1.2 Ensaio laboratorial do T <sub>4</sub> e T <sub>3</sub>	24
1.1.3.2 Interpretação de testes laboratoriais	25
1.1.4 Valor de referência	25
1.4.1 Considerações gerais	25
1.4.2 Valores de referência do TSH	27
1.4.2.1 Considerações metodológicas a cerca da determinação dos valores de referência do TSH	29
1.4.2.2 Variação biológica	30
1.4.2.3 Variação analítica	31
1.4.2.4 Influência de fatores farmacológicos	31
1.4.2.5 Influências da raça e idade	32
1.4.2.6 Valores de referência do TSH a partir de estudos populacionais	33
1.1.4 Avaliação de imagem da tireóide	35
1.1.5.1 Ultrassonografia tireoidiana (UST)	35
1.1.6 Relações entre a função tireoidiana e distúrbios metabólicos	37
1.1.6.1 Papel do hormônio tireoideano no metabolismo dos lípidos	37
1.1.6.2 Tireóide e o metabolismo glicídico	39
1.1.6.3 Tireóide e insulina	39
1.1.6.4 Tireóide e o sistema cardiovascular	41
1.1.6.5 Tireóide e obesidade	43
1.1.6.6 Tireóide e Síndrome Metabólica	45
<b>1.2 Síndrome Metabólica</b>	46
1.2.1 História da Síndrome Metabólica	46
1.2.2 Epidemiologia da Síndrome Metabólica	47
1.2.3 Patogênese da Síndrome Metabólica	48
1.2.3.1 A obesidade e alterações funcionais do tecido adiposo	48
1.2.3.2. A resistência à insulina	49
1.2.3.2.1 A obesidade como uma causa primária da resistência à insulina e a intolerância à glicose	49
1.2.3.2.2 Mecanismos de ligação da obesidade e resistência à insulina com a dislipidemia	50
1.2.3.2.3 Mecanismos de ligação da obesidade e resistência à insulina com a hipertensão arterial	51
1.2.3.3 Fatores independentes produzidos no fígado, sistema imunológico e sistema vascular	52

1.2.3.4 Síndrome Metabólica e AMPK	53
1.2.4 Diagnóstico da Síndrome Metabólica	54
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	58
<b>3 RELEVÂNCIA</b>	59
<b>4 OBJETIVOS</b>	60
<b>4.1 Objetivo Geral</b>	60
<b>4.2 Objetivos Específicos</b>	60
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b>	61
<b>5.1 Natureza do estudo</b>	61
<b>5.2 Local do estudo</b>	61
<b>5.3 População e amostra do estudo</b>	62
5.3.1 Critérios de inclusão do voluntário	62
5.3.2 Critérios de exclusão do voluntário	63
<b>5.4 Delineamento do estudo</b>	64
<b>5.5 Coleta de dados</b>	64
5.5.1 Aspectos sócio-demográficos, clínicos e antropométricos	65
5.5.2 Medidas laboratoriais	67
5.5.2.1 Processamento e armazenamento inicial das amostras	67
5.5.2.2 Métodos laboratoriais	67
5.5.2.3 Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)	68
5.5.3 Ultrassonografia de tireóide	68
<b>5.6 Análise estatística</b>	69
<b>5.7 Aspectos éticos da pesquisa</b>	69
<b>5.8 Conflitos de Interesse</b>	70
<b>6 RESULTADOS</b>	71
<b>6.1 Características descritivas da amostra</b>	73
<b>6.2 Análise da relação entre a função tireoidiana em indivíduos eutireoideanos e os elementos definidores da SM</b>	76
6.2.1 Associação entre função tireoidiana e presença de critérios definidores de SM	76
6.2.2 Análise das relações entre função tireoidiana e IMC	77
6.2.3 Análise das relações entre função tireoidiana e perfil lipídico	78
6.2.4 Análise das relações da função tireoidiana com o perfil glicêmico e a sensibilidade à insulina	79
<b>6.3 Análise de regressão multivariada para avaliação da relação entre função tireoidiana e o conjunto de elementos definidores da SM</b>	81
<b>6.4 Associação entre os componentes da SM e os aspectos ultrassonográficos tireoidianos</b>	83
<b>6.5 Determinação dos valores de referência do TSH</b>	84
<b>7 DISCUSSÃO</b>	89
<b>7.1 Considerações gerais sobre a amostra do estudo</b>	89
<b>7.2 Relações entre Síndrome Metabólica e função tireoidiana</b>	91
<b>7.3 Determinação dos valores de referência do TSH</b>	98
<b>8 CONCLUSÕES</b>	104
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	105
<b>APÊNDICES</b>	118
<b>ANEXOS</b>	126

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, um debate acerca da relação entre síndrome metabólica (SM) e função tireoidiana (FT) tem merecido atenção especial. Sabe-se que existe uma associação bem definida entre as disfunções tireoidianas clinicamente manifestas e o desenvolvimento dos distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares. No entanto, discute-se se esta associação está presente dentro do intervalo de variação da FT considerado normal (ROSS *et al.*, 2007).

O binômio SM e disfunção tireoidiana suscita questões importantes relativas aos processos fisiopatológicos subjacentes. Alguns estudos avaliaram o impacto de fatores como idade, sexo, IMC, CA, pressão arterial (PA) e resistência à insulina (RI) na determinação dos valores de TSH. Aceita-se, de maneira geral, que a RI é a anormalidade primária que precede e contribui para a maioria das alterações metabólicas. Neste contexto, tem sido sugerido que, em indivíduos eutireoideanos, a presença de SM e/ou RI está associada com baixos níveis de T<sub>4</sub> livre. Contudo, os estudos que avaliaram estas relações em indivíduos com FT normal são poucos e conflitantes (ROSS *et al.*, 2007; GARDUÑO-GARCIA *et al.*, 2010).

Ressalta-se ainda que o TSH tem-se revelado o teste de rastreamento mais sensível para a avaliação da FT (ANDERSEN *et al.*, 2003). Desta forma, têm sido propostos critérios mais rigorosos na determinação do VR do TSH em indivíduos saudáveis. Todavia, sabe-se quão difícil é a definição de um ser saudável, em especial no âmbito da FT, que rege uma variedade de processos metabólicos (KRATZSCH *et al.*, 2005; ROSS *et al.*, 2007; HAMILTON *et al.*, 2008).

### 1.1 Função Tireoidiana

A glândula tireóideia é uma das maiores entre os órgãos endócrinos, pesando aproximadamente entre 15 a 20 gramas em adultos. A glândula normal se compõe de dois lóbulos unidos por uma delgada faixa de tecido, o istmo. O tecido tireoideano é formado predominantemente por folículos ricos em colóide e revestidos por células epiteliais (LARSEN *et al.*, 2008).

### 1.1.1 Fisiopatologia da tireóide

#### 1.1.1.1 O hormônio tireoestimulante

O TSH pertence à família dos hormônios glicoprotéicos, que inclui o hormônio luteinizante (LH), o folículo-estimulante (FSH) e a gonadotrofina coriônica humana (HCG). O TSH compartilha com esta família a mesma subunidade alfa, tendo uma subunidade  $\beta$  específica, responsável pela sua ligação ao receptor (GRAF; CARVALHO, 2002). Além da necessidade da junção entre as duas subunidades ( $\alpha$  e  $\beta$ ), a formação da molécula final do TSH envolve uma série de atividades pós-transcricionais. Neste contexto, destaca-se o papel da glicação, de grande importância na regulação da bioatividade deste hormônio (GRAF; CARVALHO, 2002; ANDERSEN *et al.*, 2003).

A secreção hipofisária do TSH regula a secreção de  $T_4$  (tiroxina) e  $T_3$  (triiodotironina), que por sua vez exercem *feedback* negativo no tireotrofo hipofisário, numa relação log-linear e que tem seu *set-point* geneticamente determinado. Desta forma, quando a função hipotálamo-hipofisária está intacta, pequenas variações nas concentrações dos HTs livres resultam em grandes alterações nas concentrações séricas do TSH, tornando-o indicador de grande sensibilidade no diagnóstico de discretas alterações da produção tireoidiana (HABER, 2000; GRAF; CARVALHO, 2002; ANDERSEN *et al.*, 2003).

A mensuração do TSH tem sido utilizada como triagem no diagnóstico de disfunção tireoidiana, especialmente do hipotireoidismo não suspeitado. Devido à elevada prevalência da doença tireoidiana clínica e, principalmente, subclínica na população geral, a Associação Americana de Tireóide recomenda a dosagem de TSH a cada 5 anos para pessoas acima de 35 anos de idade. Além disso, também tem sido advogada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas e em pacientes com risco aumentado para disfunção tireoidiana (LADENSON *et al.*, 2000).

Os reguladores mais importantes para a produção de TSH são os efeitos inibitórios dos HTs e a ação estimulatória do hormônio liberador de tireotropina (TRH). Em resumo, o  $T_3$  liga-se ao seu receptor no tireotrofo hipofisário, ao passo que o  $T_4$  age por meio da conversão intra-hipofisária de  $T_4$  em  $T_3$  mediada pela 5'-desiodase tipo 2, após o que o  $T_3$  se liga ao seu receptor nuclear, inibindo a transcrição do TSH (LARSEN *et al.*, 2008).

Por outro lado, o TRH é o maior regulador positivo da expressão do gene do TSH, tendo papel crítico tanto na sua síntese quanto secreção. O TRH, cuja síntese é regulada

pelos HTs, é produzido por neurônios hipotalâmicos, mas também pode ser sintetizado no cérebro, no pâncreas, nas células C da tireóide, no miocárdio, nos órgãos reprodutivos, na medula espinhal e na hipófise anterior (LARSEN *et al.*, 2008; MACIEL, 2007).

#### 1.1.1.2 Síntese dos hormônios tireoideanos

A função da glândula tireóide é gerar a quantidade de HTs necessária para o atendimento das demandas dos tecidos periféricos. Isso exige a absorção diária suficiente de iodo. Este, por sua vez, sofre oxidação pela tireoperoxidase (TPO) para que seja possível a produção de T<sub>4</sub>. Essa tarefa requer a síntese de um homodímero glicoprotéico, a tireoglobulina (Tg). A Tg contém resíduos específicos de tirosina que, em seguida, são iodados na parte apical da célula tireoidiana, para a formação de mono e diiodotirosina (MIT e DIT) (LARSEN *et al.*, 2008).

O acoplamento catalisado pela TPO de duas moléculas de DIT e uma de MIT, leva à formação de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, respectivamente, os quais são armazenados na forma de colóide, como parte da Tg. Após pinocitose do colóide armazenado, há liberação de T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, MIT e DIT. T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> deixam a célula e penetram nos capilares enquanto MIT e DIT são desiodadas, por uma iodotirosina desiodase, para permitir a reciclagem do iodo, destinado à iodação da Tg a ser sintetizada novamente (MACIEL, 2007).

A síntese dos hormônios tireoideanos exige a expressão de diversas proteínas específicas para a célula tireoidiana. Além da TPO e Tg, há também necessidade do receptor do TSH (TSHR) para a transdução dos efeitos do TSH extracelular, no intuito de se realizar uma síntese hormonal eficiente. A TPO é o principal antígeno microssomal tireoideano, e atualmente está sendo utilizado TPO recombinante para detecção de anticorpos microssomais tireoideanos, comumente presentes no soro de pacientes com tireoidite de Hashimoto (LARSEN *et al.*, 2008).

Todas as etapas na formação e liberação dos HTs são estimuladas pelo TSH secretado pelos tireotrofos hipofisários. As células da tireóide (tirócitos) expressam o receptor do TSH. Além do tirócito, o TSHR é expresso em adipócitos de neonatos humanos, bem como em adipócitos orbitais de adultos. Curiosamente, o TSH pode aumentar o RNA mensageiro do TSHR em células da tireóide humana embora, em concentrações elevadas, possa levar a uma discreta diminuição na expressão deste receptor. (LARSEN *et al.*, 2008).

#### 1.1.1.3 Hormônios tireoideanos nos tecidos periféricos

No plasma existe uma ampla variedade de iodotironinas e seus metabólitos, sendo as mais importantes, o  $T_4$  e o  $T_3$ . O  $T_4$  é o principal hormônio secretado pela glândula tireóide. Por outro lado, 80% do  $T_3$  plasmático é sintetizado em sítios extra-tireoideanos através da 5'-monodesiodinação do  $T_4$  nos diversos tecidos. Os HTs, por sua vez, são fracamente solúveis, ligando-se às proteínas plasmáticas, sendo que o  $T_4$  está principalmente ligado à globulina ligadora de tiroxina (TBG), à transtiretina (TTR) e à albumina. Cerca de 75% a 80% do  $T_3$  está ligado à TBG e o restante está ligado à TTR e à albumina. Entre 3% e 6% do  $T_4$  e  $T_3$  plasmáticos estão ligados a lipoproteínas. Esta ligação tem um significado incerto (LARSEN *et al.*, 2008; MACIEL, 2007).

#### 1.1.1.4 Hormônios tireoideanos livres

A ligação dos HTs às proteínas plasmáticas altera seu metabolismo. Assim, a fração livre do  $T_4$  é inversamente proporcional à concentração dos sítios livres de ligação da TBG. No soro normal, aproximadamente 0,02% do  $T_4$  está na sua forma livre, por outro lado, devido a uma afinidade aproximadamente 20 vezes menor da TBG pelo  $T_3$ , tem-se uma maior porcentagem do  $T_3$  livre (0,30%). É o hormônio livre que, após transporte intracelular, está disponível nos tecidos para exercer os efeitos metabólicos e para a regulação do *feedback* hipofisário (LARSEN *et al.*, 2008).

Os HTs são inativados através de três desidases (D1, D2 e D3). Estas apresentam uma ampla distribuição corporal. A D1 está localizada no fígado, rim, tireóide e hipófise, sendo fonte de  $T_3$  plasmático, especialmente nos estados de hipertireoidismo; a D2 está localizada no sistema nervoso central (SNC), hipófise, tecido adiposo marrom, placenta, tireóide, músculo esquelético e coração, garantindo o fornecimento do  $T_3$  intracelular em tecidos periféricos e fonte de  $T_3$  plasmático; a D3 é encontrada na placenta, SNC, hemangioma e fígado fetal, sendo responsável pela inativação do  $T_3$  e  $T_4$  (AZEVEDO *et al.*, 2009; LARSEN *et al.*, 2008).

Alterações na desidatação da iodotironina ocorrem durante o jejum e enfermidades. Este grupo de condições está associado a um decréscimo significativo no  $T_3$ , assim como uma redução na depuração do  $T_4$ . Vários agentes farmacológicos de uso comum têm efeitos significativos na desidatação dos HTs. Dentre estes, destacam-se as tionamidas, amiodarona, fenitoína, carbamazepina, lítio, glicocorticóides, dopamina em doses elevadas e o hormônio do crescimento (LARSEN *et al.*, 2008; MACIEL, 2007).

### 1.1.2 Disfunções tireoidianas

As disfunções da glândula tireóide são bastante comuns na prática clínica. As mais frequentemente encontradas são o hipertireoidismo clínico e subclínico, hipotireoidismo clínico e subclínico e as doenças nodulares tireoidianas (MACIEL; BISCOLLA, 2007).

O hipotireoidismo caracteriza-se por uma lentificação dos processos metabólicos devido à produção ou ação deficiente dos HTs. É classificado em primário (falência tireoidiana) correspondendo a 95% dos casos; central (secundário - origem hipofisária e terciário - origem hipotalâmica) com 0,005% dos casos e, raramente, originado por resistência generalizada aos HTs (mutação do receptor). Hipotireoidismo congênito ocorre em 1 de cada 4000 a 5000 recém-nascidos. A forma primária é mais comum na raça branca (95% dos casos) e tem como principal causa a tireoidite de Hashimoto (FREITAS; LIMA, 2009).

O hipotireoidismo é uma enfermidade comum da prática clínica, apresentando prevalência aproximada de 2% na população adulta feminina e 0,2% na masculina (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2007). No estudo da coorte de Framingham (1985), em população de idosos, a prevalência de disfunção tireoidiana (TSH > 10 mUI/l) foi de 4,4%. Entre as mulheres observou-se uma maior frequência de disfunção tireoidiana (5,9%) quando comparado aos homens (2,3%) (BENSEÑOR, 2002).

Algumas características clínicas do hipotireoidismo manifesto, como o ganho ponderal, presença de dislipidemia e hipertensão arterial, podem ser contextualizadas no cenário da SM. Um estudo recente de Erdorgan *et al.* (2010) demonstrou um aumento na prevalência da SM nos pacientes com hipotireoidismo.

O hipertireoidismo representa o espectro oposto da disfunção tireoidiana e caracteriza-se por um aumento na produção, secreção e concentração sérica dos hormônios tireoidianos. As principais causas são o bócio difuso tóxico (doença de Basedow-Graves) e o bócio nodular tóxico (JEFFCOATE *et al.*, 2009). É mais comum em mulheres e a prevalência varia de acordo com o grau de suficiência de iodo na população sob estudo (NYGAAR, 2007). Os resultados de um estudo epidemiológico do Reino Unido demonstraram uma prevalência de aproximadamente 1% a 2% em mulheres e cerca de 0,1% nos homens. No sexo feminino a incidência foi estimada em um caso por 1000 por ano, ao longo de um acompanhamento de 20 anos (DAVIES; LARSEN, 2010).

A doença de Graves representa a forma mais comum de hipertireoidismo. Segundo estatísticas norte-americanas acomete 0,4% da população, principalmente as mulheres (8:1) entre 20-40 anos. A maioria dos estudos relata taxas de incidência de 0,5/1000 indivíduos/ano e o risco calculado de mulheres e homens desenvolverem hipertireoidismo, em alguma fase de suas vidas, é de 5% e 1% respectivamente (ANDRADE *et al.*, 2001).

Por outro lado, a doença tireoidiana subclínica (hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínico) representa um diagnóstico laboratorial. No hipotireoidismo subclínico (HSC) encontra-se nível sérico de TSH elevado e concentrações normais de tiroxina livre. Situação inversa é encontrada no hipertireoidismo subclínico. Embora a definição de HSC se caracterize pela ausência de sintomas, dados importantes vêm sendo apresentados, demonstrando conseqüências clínicas relevantes (COELHO; ALBUQUERQUE; MOURA, 2009).

O HSC é uma condição freqüente na população geral, apresentando-se em cerca de 8% das mulheres e de 3% dos homens. A prevalência aumenta com a idade, sendo três vezes mais comum na raça branca, em pacientes com histórico de irradiação externa em pescoço e face e em indivíduos com história familiar positiva (MAINENTI *et al.*, 2007; COELHO; ALBUQUERQUE; MOURA, 2009). Indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 apresentam uma maior prevalência do HSC, sendo suscitada possível associação entre o HSC e outras patologias auto-imunes (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2007).

De acordo com os registros do NHAMES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) o HSC está presente em 4,3% da população norte-americana (SPENCER *et al.*, 2007). Em um trabalho transversal, realizado por Diaz-Olmos *et al.*, (2010) com avaliação de 314 mulheres com 40 ou mais anos de idade que trabalhavam na Universidade de São Paulo, observou-se prevalência do HSC em 7,3% destas. O estudo Whickham, que acompanhou uma coorte de pacientes durante 20 anos, demonstrou incidência de 4,1 por 1000 mulheres por ano e 0,6 por 1000 homens por ano (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2007). No Brasil, uma pesquisa realizada entre funcionários da Universidade Federal do Rio de Janeiro demonstrou uma prevalência de HSC em 3,0% desta amostra (MAINENTI *et al.*, 2007).

Uma outra vertente da disfunção tireoidiana subclínica, o hipertireoidismo subclínico, acomete mais o sexo feminino, os idosos, a raça negra e indivíduos com ingestão deficiente de iodo. Entre as principais causas endógenas destacam-se a doença de Graves, o bócio nodular tóxico e a tireotoxicose gestacional transitória, enquanto dentre as etiologias exógenas tem-se o uso de amiodarona, administração de iodo, tratamento excessivo do

hipotireoidismo e do câncer da tireóide e a tireotoxicose factícia (COELHO; ALBUQUERQUE; MOURA, 2009).

A prevalência de hipertireoidismo subclínico na população geral encontra-se entre 0,7 a 1,4% (BIONDI; COOPER, 2008). É uma condição muito mais comum que a tireotoxicose franca, acometendo 0,7% da população de acordo com o estudo NHANES III (DAVIES, LARSEN 2010). São poucos os estudos epidemiológicos em doenças tireoidianas no Brasil. Um estudo de prevalência realizado na cidade de Bauru em 1.311 participantes evidenciou hipertireoidismo subclínico em 1,14% dos indivíduos (0,81% homens e 1,4% mulheres) (ROMALDINI; SGARBI; FARH, 2004).

No estudo do Colorado, após exclusão de pacientes em uso de levotiroxina, a prevalência de indivíduos com hipertireoidismo subclínico caiu de 2,1% de 25.862 participantes para 0,9%. Outros estudos demonstraram prevalências comparáveis (0,3 a 1%) (COELHO; ALBUQUERQUE; MOURA, 2009).

O hipertireoidismo subclínico tem sido associado com aumento do risco de fibrilação atrial, redução da massa mineral óssea no período pós-menopausa e sintomas discretos de hipertireodismo. Diferentemente do HSC, as relações entre esta disfunção e elementos definidores da SM não são claramente evidentes (BIONDI; COOPER, 2007).

Outra enfermidade tireoidiana de grande relevância clínica é a doença nodular tireoidiana, caracterizada pelo crescimento exagerado e pela transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas da tireóide. A etiologia é multifatorial, compreendendo uma variedade de achados que vai desde o pequeno incidentaloma a um grande bócio multinodular intra-torácico (GRAF, 2004).

De acordo com Moura *et al.* (2009), a presença de nódulos tireoideanos trata-se de um achado muito frequente na prática clínica diária, sendo o mecanismo de formação pobremente compreendido. As causas mais frequentes são os cistos colóides e tireoidites (80% dos casos), neoplasias foliculares benignas (10-15%) e o carcinoma (5%). Todavia, o papel do TSH como fator de crescimento é controverso.

A real prevalência dos nódulos tireoideanos é conhecida desde 1955 através de um estudo realizado a partir de dados de autópsia da *Mayo Clinic*, que encontrou nódulos de tireóide em 50,5% de 821 autópsias realizadas em pacientes com tireóide clinicamente normal. Os estudos populacionais Framingham e Wickham evidenciaram nodulação tireoidiana palpável em 4,2% e 3,2% dos habitantes, respectivamente, sendo o maior percentual encontrado nas mulheres (6,4% *versus* 1,5% no estudo Framingham) (MACIEL; BISCOLLA, 2007).

Estudos epidemiológicos em indivíduos residentes em áreas com aporte suficiente de iodo demonstram uma prevalência de nódulos tireoideanos palpáveis em aproximadamente 5% das mulheres e em 1% dos homens. Essa estatística aumenta consideravelmente com o auxílio do exame ultrassonográfico de alta resolução, podendo detectar a doença nodular em 19 a 67% de indivíduos selecionados randomicamente. Conforme citações anteriores, esse achado apresenta frequências maiores no sexo feminino e, neste caso, também em idosos. A importância clínica dos nódulos tireoideanos versa sobre a necessidade de se excluir a presença do câncer de tireóide, presente em 5% a 15% dos casos, dependendo da idade, sexo, história familiar, histórico de exposição à radiação e outros fatores (COOPER *et al.*, 2009).

### 1.1.3 Avaliação laboratorial da função tireoidiana

Os sinais e sintomas das disfunções tireoidianas, nas formas clínicas e subclínicas do hipotireoidismo ou hipertireoidismo, são frequentemente inespecíficos e vagos quando presentes. Neste contexto, a avaliação sérica do TSH,  $T_4$  e  $T_3$  surgem como importantes ferramentas diagnósticas (ANDERSEN *et al.*, 2003).

#### 1.1.3.1 Testes laboratoriais da função tireoidiana

Na avaliação de pequenas quantidades dos HTs e peptídeos, análises clínicas simples geralmente não têm sensibilidade adequada. A maioria dos testes para este fim são realizados através do emprego de um ou mais formatos de imunoensaios. Os mais utilizados são o competitivo, para a análise de pequenas moléculas como  $T_3$  e  $T_4$ , e o imunoensaio com micropartículas (método sanduíche) para grandes moléculas como a do TSH (DUFOUR, 2007).

Do ponto de vista tecnológico, tem sido mais fácil desenvolver métodos para medir a concentração do hormônio tireoideano total (livre+ligado à proteína), onde os hormônios ligados são liberados das proteínas transportadoras por um agente bloqueador ou competidor antes da avaliação. Isto ocorre porque a concentração sérica do hormônio tireoideano total é medida em nanomol, enquanto as frações livres em picomol (BRAVERMANN, 2000 *apud* GRAF; CARVALHO, 2002).

As concentrações séricas de  $T_4$  e  $T_3$  livres são, pelo menos teoricamente, mais relevantes do que a do hormônio total. Primeiramente, a fração livre é a forma

biologicamente ativa e, além disso, as alterações nas proteínas de transporte alteram as concentrações dos hormônios totais independente do *status* tireoideano. O TSH e o T<sub>4</sub> livre são utilizados de rotina na avaliação da função tireoidiana. O T<sub>4</sub> livre não está suscetível às alterações nas proteínas transportadoras e possui uma variação intra-individual muito pequena, mesmo em estudos de até um ano de duração. Atualmente os métodos de análise permitem uma utilização conveniente e econômica do TSH e do T<sub>4</sub> livre (GRAF; CARVALHO, 2002).

#### 1.1.3.1.1 Ensaio laboratoriais do TSH

Os ensaios laboratoriais para a análise do TSH têm sido classificados em gerações, baseados na sensibilidade funcional do método empregado, ou seja, a concentração mais baixa do analito que pode ser medida de modo reprodutível com um coeficiente de variação inter-ensaio em torno de 20%. O NACB recomenda que os laboratórios utilizem ensaios com sensibilidade funcional de terceira geração (0,02 mUI/l) ou mais (DEMERS; SPENCER, 2003).

A sensibilidade dos ensaios de primeira geração do TSH permitem apenas o diagnóstico de hipotireoidismo. Nos anos recentes a utilidade das medidas do TSH aumentou de forma marcante devido ao desenvolvimento de metodologias imunométricas para sua quantificação acurada (NICOLOFF; SPENCER, 1990 *apud* GRAF; CARVALHO, 2002). Com a utilização dos ensaios de TSH de segunda geração (sensibilidade funcional de 0,1 a 0,2mUI/l) e de terceira geração (sensibilidade funcional de 0,01 a 0,02mUI/l), foi possível a sua utilização também na detecção do hipertireoidismo, tornando-se o TSH o teste mais útil na avaliação da FT. Os ensaios de terceira geração apresentam algumas vantagens sobre os de segunda geração: 1. distinguem o TSH supresso na doença não tireoidiana entre pacientes hipertireóideos e pacientes eutireóideos; 2. permitem a redução precisa da dose necessária de T<sub>4</sub> para manter a supressão tireoidiana e; 3. distinguem a severidade do hipertireoidismo subclínico (SPENCER 1995 *apud* GRAF; CARVALHO, 2002).

No entanto, ressalta-se uma série de condições que afetam o TSH ou sua análise e podem explicar discordâncias entre o quadro clínico do paciente e os valores do TSH, como o hipotireoidismo central, a síndrome de resistência ao HT e o uso irregular de levotiroxina (GRAF; CARVALHO 2002; SURKS; GOSWAMI; DANIELS, 2005; DUFOUR, 2007).

Além disso alterações transitórias de elevação do TSH, em indivíduos livres de doença, têm sido descritas nos casos de tireoidite pós parto, linfocítica ou subaguda e em

estágios agudos de doenças sistêmicas (SURKS; GOSWAMI; DANIELS 2005). Sabe-se ainda que a presença de anticorpos heterofílicos, assim como do fator reumatóide, são interferentes potenciais do ensaio imunométrico e, na análise do TSH, podem ser responsáveis por resultados falsamente elevados. Outra causa reconhecida de elevação discreta do TSH em indivíduo eutireoideano é a presença de variantes do TSH de reduzida potência biológica (GRAF; CARVALHO 2002; SURKS; GOSWAMI; DANIELS 2005; DUFOUR, 2007).

#### 1.1.3.1.2 Ensaio laboratoriais do T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>

Até a década de 60, a avaliação dos hormônios tireoideanos era feita pelo único teste disponível, utilizando-se a técnica do iodo ligado à proteína, uma estimativa indireta da concentração sérica do T<sub>4</sub> (BRAVERMANN, 2000 *apud* GRAF; CARVALHO, 2002). Com os avanços tecnológicos houve uma melhora na sensibilidade e especificidade dos métodos de avaliação da FT. Para tanto, são utilizados imunoenaios competitivos e, mais recentemente, ensaios imunométricos não competitivos (IMAs), que utilizam como sinal o iodo radioativo, enzima, fluorescência ou quimioluminescência (DUFOUR, 2007).

Um problema na avaliação dos hormônios tireoideanos livres é a falta de um método definitivo que mensure acuradamente somente a fração livre. A espectrofotometria de massa, com diluição de isótopos, tem sido aplicada em combinação com a ultrafiltração para a avaliação das frações livres, mas não tem sido avaliada sob uma ampla variedade de condições. O método comparativo padrão ouro é a diálise de equilíbrio empregada em poucos laboratórios de referência (SURKS; GOSWAMI; DANIELS 2005).

Diferentes métodos levam a uma variabilidade de resultados para uma mesma amostra entre diferentes laboratórios. Esta variabilidade pode alcançar cifras de 20% de diferença na avaliação dos resultados. Estas diferenças são mais pronunciadas com o T<sub>3</sub> livre do que com o T<sub>4</sub> livre (SURKS; GOSWAMI; DANIELS 2005). Isto se deve à ausência de referência internacional para as preparações cristalinas do T<sub>3</sub> livre e T<sub>4</sub> livre, assim como diferenças nas matrizes selecionadas para os calibradores e na eficiência dos agentes bloqueadores empregados na mensuração destes hormônios. O agente bloqueador pode liberar quantidades diferentes de hormônio das proteínas da matriz em relação à TBG da amostra (WITHERSPOON *et al.*, 1988 *apud* GRAF; CARVALHO, 2002).

Ressalta-se ainda uma miscelânea de situações que podem causar interferências nos resultados do T<sub>4</sub> livre e, embora menos informações estejam disponíveis, é provável que mudanças similares ocorram com o T<sub>3</sub> livre (DUFOUR, 2007).

Fatores que possam interferir nos resultados dos ensaios dos HTs, nas suas formas total e livre, devem ser lembrados. Dentre as interferências que ocorrem nos imunoenaios competitivos e não competitivos destacam-se a reação cruzada com moléculas semelhantes, interações com drogas (como a furosemida, heparina, salicilatos, fenitoína e carbamazepina) e a presença de auto-anticorpos, anticorpos heterófilos e do fator reumatóide. (GRAF; CARVALHO 2002; DUFOUR, 2007).

#### 1.1.3.2 Interpretação de testes laboratoriais

Geralmente, o resultado de um teste laboratorial é um registro individual que será comparado a um intervalo de valores de referência laboratorial. Este intervalo de referência é frequentemente definido como a probabilidade de distribuição que inclui 95% dos resultados dos testes dos indivíduos saudáveis de uma dada população. Assim, as diferenças populacionais determinam variações nos intervalos de referência dos analitos laboratoriais (ANDERSEN *et al.*, 2003).

No entanto, deve-se lembrar que os indivíduos, ainda que saudáveis, guardam particularidades que os fazem responder pela variação individual, observada inclusive no âmbito da função tireoidiana, onde o T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> e TSH de indivíduos saudáveis são comparados de forma limitada aos intervalos de referência laboratoriais. Consequentemente um resultado destes testes dentro do VR laboratorial não necessariamente indica uma função tireoidiana normal em um indivíduo (ANDERSEN *et al.*, 2003).

#### 1.1.4 Valor de referência

##### 1.1.4.1 Considerações gerais

De acordo com o NCCLS, o valor de referência é definido como o intervalo incluído entre dois números, sendo um correspondente ao limite de referência superior e um outro ao inferior. Este intervalo contempla registros individuais que, traduzidos em porcentagem, representam aproximadamente 95% dos valores encontrados em uma população, a partir da qual, os indivíduos estudados foram recrutados (NCCLS, 2000).

Ressalta-se a importância da determinação do VR adotado para cada dosagem laboratorial. A comparação dos resultados individuais com os valores disponibilizados pelo intervalo de referência é de grande valia nos processos de tomadas de decisões diárias. Quando os valores encontrados estão acima ou abaixo dos intervalos de referência, o resultado é considerado anormal, levantando-se ou confirmando-se a possibilidade de uma condição patológica. A depender do analito em estudo, quesitos como sexo, idade, horário de coleta, jejum e outras variáveis devem obrigatoriamente ser considerados (NCCLS, 2000).

Idealmente, cada centro de análises laboratoriais deveria determinar o valor de referência de seus analitos a partir de estudos populacionais, uma vez que diferentes grupos amostrais agregam variabilidade biológica e inter-individual que podem interferir na interpretação dos resultados. Os testes hormonais, entre eles a dosagem de TSH, são especialmente susceptíveis a estas variáveis e assim, um quesito fundamental para análise do resultado de uma dosagem hormonal é que os valores de referências utilizados (faixa de normalidade) sejam compatíveis com o paciente em estudo (NCCLS, 2000).

Para a maioria dos analitos, os limites de referência superior e inferior são demarcados a partir da estimativa dos percentis 2,5% e 97,5% ao longo dos quais os valores estão distribuídos respectivamente. Em alguns casos, somente um limite de referência tem relevância clínica (NCCLS, 2000).

Testes estatísticos paramétricos e não-paramétricos têm sido empregados na determinação destes limites de referência. Os métodos não-paramétricos são mais simples e têm papel muito bem documentado na determinação do VR, além disso, as considerações mais importantes que devem ser tomadas ao se planejar a definição de um VR são: seleção adequada dos indivíduos a serem avaliados, recrutamento de um número adequado de voluntários e minimização dos erros pré-analíticos. O método estatístico empregado para a estimação do VR, a partir dos registros obtidos, não é fator limitante deste processo. Ressalta-se ainda que os registros a partir dos quais são calculados os valores de referência da maioria dos analitos não seguem distribuição Gaussiana, o que requer a transformação em uma escala logarítmica para sua avaliação por meios paramétricos. (NCCLS, 2000).

O subcomitê em intervalos de referência do NCCLS apóia e recomenda um mínimo de 120 indivíduos-referência para determinação do VR de um analito. Isto teria a vantagem de permitir um intervalo de confiança de 90%, a ser computado não-parametricamente, para cada limite de referência. Este número assume que nenhum integrante seja excluído e, caso o seja, deve ser substituído (NCCLS, 2000).

Uma importante consideração a ser lembrada é que na estimação dos valores de referência as observações coletadas representam um grupo “homogêneo”. Desta forma, a média de todos os valores apresenta a mesma probabilidade de distribuição. Valores “aberrantes”, quando em meio a todas observações, são dificilmente identificados, entretanto, quando estão distribuídos fora da variação de todos os registros, são facilmente reconhecidos e denominados “*outliers*”, necessitando de uma atenção especial (NCCLS, 2000).

A menos que estes “*outliers*” sejam observações aberrantes (devido a um erro de análise ou a um lapso no controle pré-analítico dos indivíduos), ênfase deve ser dada para mantê-los no grupo. Limites de referência testados não-parametricamente, baseados na informação de 120 observações individuais, não devem ter seus registros alterados, ou caso o seja, que aconteça de forma muito sutil apenas na vigência de valores extremamente destoantes (NCCLS, 2000).

Existem muitas técnicas estatísticas para a identificação de “*outliers*”. Um teste proposto por Dixon, amplamente conhecido diante da temática valor de referência, tem usado a razão  $D/R$ , onde  $D$  é a diferença absoluta entre as observações extremas (maior ou menor) e a próxima observação (maior ou menor), e o  $R$  representa a variação de todas as observações, incluindo os extremos. Se o valor obtido for maior que  $1/3$  desta razão, este deve ser excluído. Ainda neste contexto, observações julgadas aberrantes à luz do conhecimento clínico do pesquisador podem, em situações particulares, serem consideradas “*outliers*” (NCCLS, 2000).

A divisão dos valores de referência entre diferentes subclasses, como a separação entre homens e mulheres ou entre diferentes faixas etárias, pode não ser justificada, a menos que seja clinicamente relevante e baseada em sólidas diferenças fisiológicas entre os grupos. Nestes casos, são necessárias 120 observações para cada faixa etária determinada, dentro de cada gênero. Assume-se que, diante da presença de diferença nas médias das subclasses ( a um nível de probabilidade de 1% ou 5%), cada subclasse deva ter seu próprio intervalo de referência (NCCLS, 2000).

#### 1.1.4.2 Valores de referência do TSH

A definição de um nível “normal” de TSH não é algo trivial. Valor dito como “normal”, de “referência” e/ou de discriminação são comumente usados para se definir o intervalo com o qual o nível do TSH mensurado é então comparado. Entretanto, a definição de “normal”, como um estado de saúde absoluta de uma população livre de doenças, tem sido

fortemente criticada por não ter conotação tão simplista, uma vez que implicaria que qualquer elemento que não estivesse normal deveria ser então corrigido (BRABANT *et al.*, 2006).

Em 2003 a NACB publicou um *guideline*-consenso que fornece orientações metodológicas e critérios específicos para a ideal determinação do TSH, incluindo a interferência entre os ensaios, sensibilidade funcional e determinação dos limites de referência (BALOCH *et al.*, 2003). Eles sugeriram, assim como o NCCLS, que o limite de referência poderia ser estabelecido a partir da concentração do TSH de pelo menos 120 indivíduos que não tivessem doença tireoidiana. Tais indivíduos não deveriam ter bócio visível, história pessoal ou familiar de doença tireoidiana, usarem medicação que interferisse na função tireoidiana ou tivessem anticorpos anti-tireoideanos positivos (DEMERS; SPENCER, 2003).

Neste contexto, ressalta-se o papel dos anticorpos anti-tireoideanos, em especial, o anti-tireoperoxidase (ATPO), cuja presença é uma evidência, em *prima facie*, de uma doença tireoidiana auto-imune e prediz um risco aumentado para o desenvolvimento do hipotireoidismo, em sua forma clínica e subclínica, quando os níveis de TSH são maiores que 2,0mUI/l. No entanto, deve-se lembrar que a doença tireoidiana auto-imune não é sinônimo de disfunção tireoidiana (SURKS; GOSWAMI; DANIELS 2005).

No entanto, um estudo que avaliou 1.719 indivíduos sem doença tireoidiana e que tinham anticorpo ATPO positivo, demonstrou que 62,2% destes indivíduos tinham TSH sérico abaixo de 3,0mUI/l (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Ainda neste contexto de potenciais interferentes da FT ressalta-se a abundância e variedade de fatores que podem afetar a função tireoidiana. Uma avaliação pormenorizada de cada grupo amostral deve ser valorizada no intuito de validar os intervalos de referência baseados no estudo de populações “saudáveis” (BALOCH *et al.*, 2003). Destaca-se ainda a importante relação entre os componentes da SM (definida por um conjunto de fatores de risco metabólicos e fisiológicos relacionados com doença cardiovascular), silenciosamente presente em indivíduos que se intitulam “saudáveis” e seu impacto na análise do TSH (ROSS *et al.*, 2007).

A importância de se definir um intervalo de referência mais preciso estaria na possibilidade de se diagnosticar pacientes com disfunções tireoidianas leves que se beneficiariam de uma tratamento medicamentoso ou de um seguimento clínico mais próximo (WARTOFSKY; DICKEY 2005).

Estes problemas têm sido amplamente discutidos em estudos que se destinam a definir VR, uma vez que o critério saúde absoluta não existe. Seguindo esta abordagem,

especificações são feitas para se definir populações de indivíduos, aparentemente saudáveis, no que se refere à função tireoidiana. Neste âmbito, são consideradas a influência de fatores ambientais e condições fisiológicas sob as quais as espécimes a serem avaliadas são obtidas, a técnica utilizada, o tempo de coleta, a preparação da amostra, o armazenamento e os métodos estatísticos e analíticos empregados para computar estes intervalos de referências a partir das observações individuais obtidas (BRABANT *et al.*, 2006).

Por fim, o NACB chama atenção para o padrão de apresentação do TSH, cuja curva de distribuição não assume conformação Gaussiana e sim desviada para a direita, inclusive após transformação logarítmica. Este *guideline* sugere que sejam empregados testes estatísticos não-paramétricos e que o limite de referência avalie a média do TSH e um intervalo de confiança de 95%. A NACB reconhece a diferença estatisticamente significativa do TSH quanto aos gêneros e raças, relatada nas análises do NHAMES III, todavia considera estas diferenças pequenas e afirma que o intervalo de referência não necessita ser ajustado individualmente para esta população (DEMERS; SPENSER, 2003).

#### 1.1.4.2.1 Considerações metodológicas a cerca da determinação dos valores de referência do TSH:

Diferenças nos resultados dos testes de função tireoidiana em uma população saudável pode se dever a variações analíticas e biológicas (ANDERSEN *et al.*, 2003; BRABANT *et al.*, 2006). No relevante às variações analíticas pode ser considerado o fato de que o TSH está na circulação sob diferentes isoformas, cujo padrão de glicosilação rege sua bioatividade (BRABANT *et al.*, 2006; GRAF; CARVALHO, 2002 ).

Estudos demonstram que a resposta do hipotálamo na regulação tireoidiana depende da glicosilação do TSH, o que explica níveis de TSH aparentemente normais em alguns pacientes hipotireoideos com defeito no eixo tireóide-hipófise-hipotálamo (BRABANT *et al.*, 2006). Além disso, esta variedade de isoformas pode levar a problemas na padronização da mensuração do TSH, o que pode explicar diferenças de até 30 a 40% nos valores de TSH quando utilizados diferentes ensaios (RAWLINS *et al.*, 2004).

Conforme citado, além da variação analítica, os testes da função tireoidiana podem ser influenciados pela variação biológica que, por sua vez, é dividida em dois componentes: variação intra-individual e inter-individual. A minimização destes componentes proporciona um incremento na precisão do analito em estudo (ANDERSEN *et al.*, 2003; BRABANT *et al.*, 2006).

#### 1.1.4.2.2 Variação biológica

Recomenda-se que as condições pré-analíticas sejam padronizadas a fim de se minimizar este fator no estudo das variações biológicas. Deve-se então, normatizar a realização da flebotomia respeitando-se o período de jejum, o repouso individual e o horário da coleta, que deve ser realizada pelo mesmo coletador e sem a utilização do torniquete (ANDERSEN *et al.*, 2003).

Variações circadianas no TSH sérico de indivíduos saudáveis estão bem documentadas. A secreção do TSH é pulsátil e possui um ritmo circadiano com os pulsos de secreção ocorrendo entre 22h e 4h da madrugada, estando seus níveis médios compreendidos entre 1,3 e 1,4mUI/l, com limites inferiores entre 0,3 e 0,5mUI/l e limites superiores entre 3,9 e 5,5mU/L (BRABANT *et al.*, 1980 *apud* GRAF; CARVALHO, 2002). Este pico, por vezes de mais de 100%, dá-se sem nenhum incremento nos níveis de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> (ANDERSEN *et al.*, 2003). É importante ressaltar que a partir desta ascensão, inicia-se um declínio do TSH que pode não estar concluído às 8h, quando as amostras séricas são geralmente colhidas, resultando em um nível de TSH mais alto, quando comparado a amostras analisadas em momentos mais tardios ao longo do dia (SAMUELS *et al.*, 1990).

Fatores ambientais influenciam este ritmo circadiano. O sono diminui a amplitude, mas não a frequência do pulso do TSH (BRABANT *et al.*, 1987). Outros fatores podem retardar as fases do ritmo do TSH: jejum, infusão de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> e atividade física noturna (HARRIS, 1994).

Estudos demonstraram que, na prática clínica, o TSH colhido entre 7h30min e 9h de indivíduos em jejum foi significativamente mais alto, em 97/100 indivíduos analisados consecutivamente, do que o TSH colhido entre 10h30min e 12h no estado pós-prandial. O declínio de variação entre 7h30min - 9h e 10h30min - 12h foi de 26,4% (SCOBBO *et al.*, 2004). Um outro estudo demonstrou que de 10 pacientes classificados como HSC, baseados na análise do TSH coletado em jejum, oito foram reclassificados como normais (TSH<4,5mUI/l) baseado na análise da coleta realizada ao fim da manhã. Ainda neste estudo, 10/15 indivíduos com TSH medido em amostra colhida em jejum e no início da manhã, o resultado que estava entre 3,0 e 4,5mUI/l, passou a valores de TSH<3,0mUI/l quando a coleta se deu em um estágio pós-prandial ao fim da manhã (SURKS; GOSWAMI; DANIELS, 2005).

Um outro grupo que avaliou cinco indivíduos saudáveis, sem doença tireoidiana, através de uma coleta de TSH a cada 15 min, entre 8h e 18h, demonstrou que havia uma variação de 20-32% no TSH em um ou mais intervalos de 2h em cada indivíduo. Este efeito observado foi ampliado depois da privação do sono (BRABANT *et al.*, 1990) e prática de exercícios (BUXTON *et al.*, 1997). Além disso, foi demonstrado que o pico da secreção pulsátil do TSH em trabalhadores noturnos se dá no início da manhã (WEIBEL *et al.*, 1995).

O impacto das variações sazonais também tem sido avaliado. Há relatos de que, em geral, o T<sub>3</sub> atinge cifras maiores durante o inverno em decorrência da mudança de temperatura e luminosidade ou, até mesmo, da ingestão de iodo, enquanto mudanças no T<sub>4</sub> e TSH são menos consistentes (BRABANT *et al.*, 2006).

Apesar de alguns trabalhos demonstrarem que o nível de iodo é um importante fator associado com a concentração de TSH, a NACB não exige que seja avaliado o consumo de iodo quando se deseja determinar o VR do TSH (DEMERS; SPENCER, 2003).

Por fim, ainda têm sido estudados, como contribuintes da variação biológica, a presença de tabagismo, o estado gravídico e o uso de drogas (ANDERSEN *et al.*, 2003).

#### 1.1.4.2.3 Variação analítica

Esta variação acrescenta imprecisão à variação biológica, portanto quando esta última for maior que a analítica não é necessária a busca de estratégias que minimizem a variação biológica (ANDERSEN *et al.*, 2003). Nos instrumentos de testes modernos do TSH, os fatores analíticos geralmente contribuem com menos de 10% da variação total, no entanto, a variação intra-individual está em torno de 20% e a variação inter-individual pode alcançar até 70% . A variação inter-individual pode ser determinada geneticamente (BRABANT *et al.*, 2006). Em um estudo que avaliou a média do TSH, colhido durante um ano, em 15 homens sadios, mostrou que cada indivíduo tinha sua média de TSH, em torno da qual eles variavam (JENSEN *et al.*, 2004).

#### 1.1.4.2.4 Influência de fatores farmacológicos

Uma variedade de drogas não tireoidianas como metoclopramida, análogos da somatostatina, amiodarona, dopamina, heparina, propranolol, anticonvulsivantes, interferons, interleucinas, glicocorticóides e sulpirida podem afetar a secreção do TSH. Os estrógenos, por sua vez, ao promoverem um aumento na globulina de ligação à tiroxina tornam a

ascensão do TSH mais lenta e de menor amplitude ao longo de dias ou semanas. Além disso, o efeito do estrogênio sobre o controle do TSH é controverso, sendo descrito tanto efeito estimulatório quanto inibitório e, embora mulheres tenham uma maior resposta do TSH ao TRH, a administração de doses farmacológicas de estrogênio não parece ter efeito significativo no aumento do TSH (GRAF; CARVALHO, 2002; DEMERS; SPENCER, 2003).

#### 1.1.4.2.5 Influências da raça e idade

Vários estudos sugerem que o TSH em negros é maior do que em caucasianos (SCHECTMAN *et al.*, 1991; WALKER *et al.*, 2005). Nos relatos do estudo NHAMES III, observou-se uma significativa redução na média do TSH em negros quando comparados aos caucasianos: 1,14 *versus* 1,43 mUI/l, respectivamente (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Boucai e Surks (2009), publicaram a avaliação de 22.116 indivíduos sem doença tireoidiana, quanto à distribuição do TSH e T<sub>4</sub> em grupos raciais específicos: negros, brancos e hispânicos. Os autores observaram que o TSH esteve distribuído em maiores concentrações no grupo dos negros, assim como naqueles acima de 80 anos. A média do T<sub>4</sub> livre foi menor em negros do que em brancos e não diferiu quanto à faixa etária.

De maneira geral, a função tireoidiana amadurece progressivamente desde a idade fetal à primeira infância, onde atinge seus valores máximos. A seguir, as necessidades de T<sub>4</sub> diminuem progressivamente e não há alteração nos valores desses hormônios nos adultos de 20 a 50 anos. A partir dos 50 a 60 anos, iniciam-se algumas modificações na fisiologia tireoidiana, mas que causam alterações mínimas na FT (SURKS; BOUCAL, 2010).

Muitos relatos sugerem um aumento na incidência de hipotireoidismo e anticorpos anti-tireoideanos com a idade. Os relatos do estudo NHAMES III demonstraram que em indivíduos sem história conhecida de doença tireoidiana ou presença de anticorpos anti-tireoideanos e sem tomar medicações para tireóide, o TSH foi maior que 4,5mUI/l em aproximadamente 6% do grupo entre 70 e 79 anos e 10% naqueles acima de 80 anos. Os autores analisaram a distribuição do TSH em quatro categorias: menor que 0,4; 0,4-2,49; 2,5-4,5 e maior de que 4,5 mUI/l. Os resultados demonstraram que 86,7% das pessoas jovens entre 20-29 anos tinham o TSH na concentração 0,4-2,5 mUI/l, 8,1% estava entre 2,5-4,49 mUI/l e 2,5% foi maior que 4,5 mUI/l (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Ressalta-se que o aumento da prevalência de anticorpos antitireoideanos com a idade é de grande relevância clínica, uma vez que o referido estudo NHAMES III demonstrou

que a exclusão de indivíduos com anticorpo antitireoideanos positivos, de fato faz-se necessária, uma vez que revelou o ATPO positivo em 5,5% dos indivíduos com o TSH entre 0,4 a 1,0 mUI/l, 30,6% com um TSH 3,5-4,0 mUI/l, e 80-90% nos participantes com uma concentração de TSH maior que 10 mUI/l (LEE, 2003 apud BIONDI; COOPER, 2008).

#### 1.1.4.2.6 Valores de referência do TSH a partir de estudos populacionais

Nas últimas três décadas o limite superior de referência para o TSH, vem progressivamente sendo reduzido. Quando o TSH era realizado através de ensaios de primeira geração (radioimunoensaio) o limite superior encontrava-se em torno de 10 mUI/l. Com o advento dos ensaios de segunda e terceira geração (com utilização de anticorpos) este limite foi reduzido para valores em torno de 4,0-4,5 mUI/l e, a partir daí, a faixa de normalidade do TSH tem sido debatida (BALOCH et al., 2003; BRABANT et al., 2006; WARTOFSKY; DICKEY, 2005).

A relevância destas discussões dá-se devido aos benefícios da instituição de uma terapia hormonal de substituição da tireóide em pacientes com hipotireoidismo manifesto ou, em casos selecionados, de hipotireoidismo subclínico. No entanto, ressalta-se que o TSH na circulação é heterogêneo no que se refere à sua glicosilação e atividade biológica. Assim, a variação nos intervalos de referência obtidos com diferentes métodos reflete diferenças dos epítomos de TSH de diversas isoformas. Essas disparidades tornam difícil estabelecer um limite superior de referência universal do TSH (BIONDI; COOPER, 2008).

Em 2003, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE), publicou uma recomendação dirigida aos médicos, incentivando-os a considerar o tratamento de pacientes, cujos testes do TSH ultrapassem o restrito limite de referência compreendido entre 0,3 a 3,0 mUI/l (BASKIN *et al.*, 2002). Outras autoridades de grande respeito aceitaram e transmitiram esta recomendação sugerindo, inclusive, um limite superior ainda mais restrito de 2,5 mUI/l (SURKS; GOSWAMI; DANIELS, 2005). Neste contexto, destacam-se a seguir diferentes estudos cuja temática traz como enfoque principal a busca de resposta quanto a real necessidade de se definir novos intervalos de referência do TSH.

No grande estudo populacional que representou a população norte-americana do ponto de vista demográfico e étnico, o NHANES III, a mediana e os centis 2,5 e 97,5 do TSH foram 1,39mUI/l e 0,45-4,12mUI/l na população de referência de 13.344 indivíduos. Foram excluídos nesta população aqueles indivíduos que relatassem doença tireoidiana, bócio ou que estivessem tomando medicações tireoidianas, lítio ou esteróides (HOLLOWELL *et al.*, 2002). Neste trabalho, o TSH não demonstrou distribuição normal, apresentando uma “cauda” relativamente longa, ao longo dos valores maiores. Tem sido argumentado que os indivíduos pertencentes a esta “cauda” (com o TSH>2,5mUI/l) poderiam apresentar doença subclínica que teria sido diagnosticada, caso tivessem sido submetidas a UST e à realização de ensaios mais sensíveis de anticorpos anti-tireoideanos. Desta forma, o verdadeiro valor do limite superior seria 2,5 mUI/l (BALOCH *et al.*, 2003).

Um outro estudo, *Study of Healthy in Pomerania* (SHIP-1), realizado em uma localidade da Alemanha com deficiência de iodo, descreveu um intervalo de referência de 0,25 a 2,12 mUI/l, a partir de uma população de 1488 indivíduos, nos quais foram aplicados os mesmos critérios do NHANES III associado à realização da UST (VOLZKE *et al.*, 2003).

Em contraste, um outro estudo alemão que avaliou 453 doadores de sangue saudáveis, com UST normal e selecionados de acordo com a NACB, relatou um intervalo de referência compreendido entre 0,40 a 3,77mUI/l (KRATSCH *et al.*, 2005). Um grupo dinamarquês que avaliou 3.174 participantes sem doença tireoidiana prévia, sem anticorpos ATPO e com UST normal encontrou um intervalo de referência do TSH de 0,40 a 3,6 mU/l (KNUDSEN *et al.*, 2000). Outro recente e grande estudo dinamarquês definiu o limite superior do TSH como 4,5mUI/l (BRABANT *et al.*, 2006).

Desta forma, o único estudo que trouxe registros individuais que apoiavam uma mudança no limite superior do TSH para 2,0 a 2,5 mUI/l foi o estudo SHIP-1 (VOLZKE *et al.*, 2003). Entretanto, apesar da utilização de abrangentes critérios de exclusão, o estudo SHIP-1 provavelmente incluiu indivíduos com áreas de funcionamento autônomo na tireóide (BRABANT *et al.*, 2006) Além disso, o ensaio do TSH utilizado no SHIP-1 trazia um valor de referência mais baixo (0,3 a 3,0mU/l), o que mais uma vez enfatiza diferenças no perfil do ensaio do TSH utilizado, mesmo quando calibrado para a mesma referência internacional (RAWLINS *et al.*, 2004).

Diante do exposto, as conclusões da maioria dos estudos ainda permanecem de acordo em relação à manutenção dos valores de referência do TSH de 0,4-4,0mUI/l (BRABANT *et al.*, 2006).

## 1.1.5 Avaliação de imagem da tireóide

### 1.1.5.1 Ultrassonografia tireoidiana (UST)

A ultrassonografia é a imagem ideal para se estudar a tireóide devido à alta ecogenicidade do tecido tireoideano e sua localização anatômica superficial que permite o uso de transdutores de alta frequência e de alta resolução (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007). A interpretação da UST requer o conhecimento dos conceitos abaixo citados:

#### a) Ecogenicidade

O tecido tireoideano é caracterizado ultrassonograficamente pela proporção de células e colóide. Em uma glândula normal, grande parte das ondas sonoras emitidas pelo transdutor atinge a interface entre células e colóide em ângulo reto, sendo refletidas de volta ao equipamento, sem dispersão; conseqüentemente, a imagem ultrassonográfica será brilhante e terá ecogenicidade considerada normal. Para tecidos macrofoliculares, as ondas sonoras atingirão uma maior interface entre células e colóide, em ângulo reto, portanto uma maior quantidade de ondas sonoras será refletida de volta ao equipamento e a imagem resultante apresentará ecogenicidade aumentada ou hiperecótica. Em tecidos microfoliculares, apenas uma pequena parcela das ondas sonoras atinge a interface em ângulo reto. Assim, somente uma parte destas ondas retorna ao transdutor, originando uma imagem com baixa ecogenicidade ou hipoecótica (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007).

A presença de ecogenicidade reduzida ou com padrão heterogêneo irregular é um achado característico da doença tireoidiana difusa à UST. Estes achados têm sido associados com hipotireoidismo clínico e subclínico e podem ocorrer mesmo na ausência de anticorpos antitireoideanos (SPENCER *et al.*, 2007; SHIN; KIM; LEE, 2010). Um estudo que analisou os resultados da UST de 1.845 casos de HSC concluiu que a UST permitiu o diagnóstico de disfunção tireoidiana em alguns pacientes que tinham anticorpos anti-tireoideanos negativos ao evidenciar achados de tireoidite auto-imune (SHIN; KIM; LEE, 2010).

#### b) Calcificações

As calcificações aparecem como imagens acentuadamente hiperecóticas ou ecorrefrigentes, com sombra acústica posterior e podem estar presentes no bócio colóide

adenomatoso e nas neoplasias da tireóide. Este achado tem sido considerado como preditor de malignidade por diferentes autores (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007).

### c) Halo hipoecogênico

A presença do halo hipoecogênico tem sido considerada um sinal de benignidade. Embora a maioria dos trabalhos relacione esta característica com a cápsula do nódulo, não se sabe ao certo seu significado histológico. Os estudos que correlacionam dados ultrassonográficos com dados histopatológicos divergem quanto ao real valor preditivo de malignidade deste sinal. Neste contexto, há relatos de que a ausência do halo foi o sinal isolado com maior valor preditivo de malignidade, com uma sensibilidade de 66,6% e especificidade de 77,0%. Todavia, outros autores não encontraram relação entre a presença deste sinal e a benignidade do nódulo (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007).

Os nódulos tireóideos podem ser divididos ecoestruturalmente em 5 categorias: cisto, misto (predominante sólido ou líquido), sólido hiperecótico, sólido isoecótico e sólido hipoecótico (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007).

Os cistos representam aproximadamente 1% a 3% de todas as lesões nodulares e são benignos em 98% dos casos. Segundo Leenhardt, os nódulos com conteúdo líquido representam 25% das lesões nodulares e são malignos em 10 a 20% dos casos. Muitos autores, entretanto, têm considerado todas as lesões contendo líquido, independente de serem cistos simples da tireóide ou nódulos sólidos com degeneração cística, como cistos. Portanto a literatura de cistos é imprecisa (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007).

Os nódulos sólidos benignos geralmente são isoecóticos ou hiperecóticos, com contornos regulares, frequentemente com halo hipoecótico periférico completo e uniforme. Por outro lado a presença de hipoecogenicidade, microcalcificações e irregularidade na delimitação dos nódulos são fatores preditivos de malignidade (DE CAMARGO; TOMIMORI, 2007).

#### 1.1.6 Relações entre a função tireoidiana e distúrbios metabólicos

O HT influencia várias vias metabólicas. Dentre as ações mais conhecidas está o aumento da energia basal utilizada no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos (ITO *et al.*, 2007).

### 1.1.6.1 Papel do hormônio tireoidiano no metabolismo dos lípides

Os lípides e o HT compartilham uma longa história, uma vez que a associação entre doenças tireoidianas e alterações lipídicas, em termos de hipercolesterolemia, foi descrita há mais de 70 anos. Desde então, esta associação está bem estabelecida e apresenta-se como tema de grande relevância, uma vez que níveis elevados de LDL têm sido consistentemente associados com doenças cardiovasculares (DUNTAS, 2002).

O HT regula a ação de enzimas chaves no transporte de lipoproteínas, estando esta ação geralmente prejudicada na vigência de doenças tireoidianas. O colesterol livre intracelular suprime a produção endógena do colesterol ao inibir uma enzima limitante deste processo de síntese, a hidroximetil glutaril coenzima A (HMG CoA) redutase, e, portanto, capacita a célula a regular seu próprio conteúdo de colesterol através deste sistema de *feedback* local (DUNTAS, 2002).

O hormônio tireoideano estimula a produção hepática *de novo* da síntese do colesterol ao induzir a enzima HMG CoA redutase, a qual catalisa a conversão do HMG CoA a mevalonato. Isto resulta em um aumento da síntese de colesterol no hipertireoidismo e uma redução no hipotireoidismo. Entretanto, os níveis de colesterol sérico estão reciprocamente diminuídos no hipertireoidismo e aumentados no hipotireoidismo, uma vez que o HT pode simultaneamente afetar a síntese e degradação do colesterol LDL. Além disso, aproximadamente 3% do T<sub>4</sub> livre está ligado a lipoproteínas, principalmente o HDL(92%) e, em menor escala, o LDL (6,7%). O complexo T<sub>4</sub> livre-LDL é reconhecido pelo receptor LDL e constitui um mecanismo de entrada do LDL no interior da célula. Por fim, o HT ativa o receptor de LDL levando a um aumento da taxa de catabolismo da apolipoproteína B (apoB) sem influenciar sua taxa de síntese (DUNTAS, 2002) . Mudanças no colesterol LDL são atribuídas principalmente a alteração do *clearance* do LDL plasmático através de alterações do número de receptores nas superfícies dos hepatócitos. Uma vez que a região promotora do gene do LDL contém um elemento responsivo ao HT, o T<sub>3</sub> pode modular a expressão gênica do receptor do LDL (DIEKMAN *et al.*, 2000).

Ressalta-se ainda que o HT estimula a síntese *de novo* de ácidos graxos (FENG, 2000 apud SOLINI; MONZANI, 2010). Desta forma, o hipotireoidismo é caracterizado pela redução da atividade das enzimas lipase hepática e lipoprotéica, o que poderia explicar a elevação de triglicérides frequentemente observada nos pacientes com hipotireoidismo manifesto (CARNARIS *et al.*, 2000; WALSH *et al.*, 2005). As evidências

destes achados em estados de disfunção tireoidiana subclínica são menos claras (SOLINI; MONZANI, 2010). No entanto, em um estudo populacional realizado em uma unidade de atenção primária da Dinamarca, envolvendo pacientes com HSC, demonstrou níveis de triglicerídeos mais elevados nestes indivíduos quando comparados aos controles eutireóides (KVETNY *et al.*, 2004 apud SOLINI, MOZANI, 2010). Além disso, uma relação direta entre TG em jejum e níveis de TSH tem sido observada em pacientes com hipotireoidismo subclínico (TSH > 5,0 mUI/l) ou manifesto (TANACI *et al.*, 2006 apud SOLINI; MONZANI, 2010).

Estudos têm demonstrado que o HSC pode estar associado a um perfil lipídico desfavorável, especialmente na vigência de níveis de TSH >10 mUI/l (ASVOLD *et al.*, 2007). Além disso, está demonstrado que estes indivíduos com HSC, associado ao diagnóstico de dislipidemia, ao receberem reposição medicamentosa de levotiroxina, apresentam queda do colesterol total, colesterol LDL, colesterol não-HDL e remanescentes de lipoproteínas, o que pode diminuir a incidência de doenças cardiovasculares (JUNG *et al.*, 2003; ITO *et al.*, 2007).

Com relação ao metabolismo do HDL sabe-se que é complexo e se deve, em parte, ao remodelamento das partículas do HDL pela lipase hepática e pela proteína de transporte dos ésteres de colesterol. A atividade destas enzimas encontra-se reduzida no hipotireoidismo e aumentada no hipertireoidismo, correlacionando-se com os níveis séricos do colesterol HDL (DIEKMAN *et al.*, 2000).

Em uma recente publicação Gjedde *et al.*, (2010) demonstraram associação entre hipotireoidismo e uma redução da taxa de oxidação dos lípides intermediários e dos AGL circulantes, além de um aumento nos níveis de TG mesmo diante da ausência de alterações na lipólise.

É reconhecido que o metabolismo dos lipídeos difere diante das diferentes vertentes de disfunção tireoidiana, no entanto as alterações dos lípides não são lembradas apenas no hipertireoidismo ou hipotireoidismo. O estudo HUNT avaliou a associação do TSH dentro do intervalo de referência normal e a concentração lipídica em um base populacional constituída por 30.656 indivíduos. Este concluiu que níveis progressivamente aumentados de TSH, mesmo dentro da variação normal, foram associados com concentrações lipídicas menos favoráveis, sendo estas associações lineares e mantidas ao longo de todo o intervalo de referência. Houve um aumento significativo e linear no colesterol total, colesterol LDL, colesterol não-HDL e triglicerídeos, além de uma diminuição linear do colesterol HDL com o aumento do TSH (ASVOLD *et al.*, 2007)

As anormalidades do metabolismo lipídico, ocasionadas por alterações do HT, devem sempre ser lembradas, uma vez que estão associadas com disfunção endotelial, hipertensão diastólica e doença cardiovascular (DUNTAS, 2002). Além disso, como os fatores de risco cardiovasculares estão relacionados dentro do contexto de SM, que por sua vez é caracterizada por um estado de RI, vários estudos tem avaliado possíveis relações entre a FT, o metabolismo glicídico e sensibilidade à insulina (SOLINI; MONZANI, 2010).

#### 1.1.6.2 Tireóide e o metabolismo glicídico

O hormônio tireoideano desempenha um papel essencial em uma variedade de processos metabólicos e do desenvolvimento do corpo humano. A maioria dos efeitos são mediados via mecanismos que estimulam a taxa metabólica basal, aumentando o consumo de ATP e modulando receptores adrenérgicos que respondem a catecolaminas. O HT também influencia o metabolismo dos carboidratos no músculo esquelético e no tecido adiposo via regulação transcricional positiva do GLUT 4, que é um transportador de glicose regulado pela insulina e que está expresso nestes tecidos, estimulando assim a lipólise. Todos estes passos interagem com a ação da insulina (FERNÁNDEZ-REAL *et al.*, 2006; KARNIELI; ARMONI, 2008).

O HT influencia o metabolismo da glicose, no entanto, os mecanismos fisiológicos que explicam seu possível papel na secreção insulínica não estão claramente estabelecidos. Estudos em pacientes com hipotireoidismo clínico e HSC demonstraram que, em monócitos isolados, a taxa de transporte de glicose estimulada pela insulina estava diminuída devido à falha no transporte do GLUT4 à membrana plasmática (MARATOU *et al.*, 2009).

#### 1.1.6.3 Tireóide e insulina

Evidências indicam que o hormônio tireoideano pode afetar tanto a função quanto a massa de células  $\beta$ . A associação entre HT e a secreção insulínica tem sido investigada principalmente em indivíduos com hipertireoidismo. Uma associação positiva entre o  $T_3$  sérico e uma produção estimada de insulina foi encontrada em eutireoideanos, magros e saudáveis (ORTEGA *et al.*, 2008).

O HT está criticamente envolvido no crescimento celular e desenvolvimento, apresentando-se o  $T_3$  como um poderoso indutor de proliferação celular acinar pancreática

em roedores. *In vitro*, estudos mostram que o T<sub>3</sub>, em linhagens de células de insulinoma em humanos e roedores, apresenta efeito protetor contra apoptose e tem papel na indução do crescimento e proliferação celular. Este último efeito é mediado pela interação do T<sub>3</sub> com seus receptores e associado com mudanças na expressão das proteínas do ciclo celular. As células do ducto pancreático expressam altos níveis de isoformas do receptor do HT (ORTEGA *et al.*, 2008). O T<sub>3</sub> promove a expressão de importantes proteínas envolvidas no metabolismo da glicose e dos lipídeos e pode assim afetar a secreção de insulina. Os ácidos graxos livres (AGL), quando não estão cronicamente em excesso, são essenciais ao funcionamento normal das células pancreáticas, em particular no que se refere à secreção de insulina estimulada pela glicose (NOLAN *et al.*, 2006). Estudos têm relatado que indivíduos com hipertireoidismo têm altas concentrações de AGL, glicerol e altas taxas de lipólise no tecido adiposo (DIMITRIADIS *et al.*, 2006; RIIS *et al.*, 2002). No entanto, não se tem resposta se em indivíduos eutireóides as concentrações de AGL, ou se as taxas de lipólise, são igualmente influenciadas por concentrações fisiológicas do HT e se isto favorece a secreção de insulina (ORTEGA *et al.*, 2008).

Em indivíduos eutireoideanos as evidências do papel fisiológico do HT sobre a secreção de insulina são escassas. Ortega *et al.* (2008), ao estudarem a relação do HT com a secreção e ação da insulina em indivíduos eutireoideanos com regulação normal da glicose, evidenciaram que a concentração plasmática do T<sub>3</sub> livre estava associada com as mensurações diretas e indiretas da secreção insulínica, independente da sensibilidade insulínica e concentração de glicose.

Em um outro estudo Fernández-Real *et al.*, (2006) demonstraram que o TSH e o produto T<sub>4</sub>I. TSH foi associado de forma linear e positiva com as concentrações de insulina em jejum e após sobrecarga de glicose. Este produto mostrou-se negativamente associado com a sensibilidade insulínica, o que foi atribuído a uma possível resistência periférica à ação do HT nos estados de RI, caracterizado pelo aumento do produto T<sub>4</sub>I. TSH, um nível de T<sub>4</sub>I mais alto para uma determinada concentração de TSH e uma baixa sensibilidade à insulina. Estes autores chamam ainda atenção para uma possível diminuição da desiodinação periférica do T<sub>4</sub>I na vigência de um estado de RI. Uma atividade reduzida desta enzima poderia resultar em uma diminuição da disponibilidade intracelular do HT ativo no músculo, cérebro e hipófise. A redução do T<sub>3</sub> intracelular levaria a um aumento do TSH e a uma diminuição na transcrição do GLUT4 nos tecidos sensíveis à insulina, como o músculo esquelético e tecido adiposo, contribuindo assim para um estado de RI. Por fim, os autores sugerem que a associação da RI com a FT e a função endotelial pode não ser um reflexo de disfunção

tireoidiana e sim de um função celular comum e fundamental compartilhada pelos dois sistemas.

Ainda no contexto da relação insulina e função tireoidiana, ressalta-se o binômio resistência insulínica e nódulos tireoideanos. A RI tem sido associada a um aumento na prevalência de nódulos tireoideanos e estudos demonstram que um elevada RI pode ser um fator de risco importante para o desenvolvimento do carcinoma diferenciado da tireóide (REZZÓNICO *et al.*, 2009).

#### 1.1.6.4 Tireóide e o sistema cardiovascular

O HT influencia a função cardiovascular e modula a resposta vascular através de uma ação direta nas células do músculo liso vascular (KLEIN, OJAMAA 2001; FERNÁNDEZ-REAL *et al.*, 2006; BIONDI; COOPER, 2008).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é freqüentemente observada nos estados de hiper e hipotireoidismo, o que sugere mecanismos diferentes nestas situações. Estudos observacionais têm demonstrado uma alta prevalência de HAS em pacientes com hipotireoidismo, no entanto os mecanismos fisiopatológicos não são plenamente conhecidos (FOMMEI, IERVASI 2002). Acredita-se que um estado de resistência vascular aumentada, aterosclerose prematura e um aumento da rigidez arterial possam estar envolvidos (KLEIN, OJAMAA 2001; SALTIKI *et al.*, 2008).

Em modelos animais, o T<sub>3</sub> tem demonstrado um efeito inotrópico direto ao induzir predominantemente a síntese de  $\alpha$ -isoformas da cadeia pesada de miosina. Além disso, este hormônio interage com outros sistemas envolvidos na regulação cardiovascular promovendo aumento da atividade simpática, elevação dos níveis de angiotensinogênio, aumento dos níveis do peptídeo natriurético atrial e reduzindo os níveis de vasopressina (FOMMEI; IERVASI, 2002).

Ainda mais complexo é o efeito do HT na hemodinâmica renal e na homeostase do sódio. A deficiência do HT pode estar associada à redução da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal (FOMMEI; IERVASI, 2002; FERNÁNDEZ-REAL *et al.*, 2006). Por outro lado, no estado de hipertireoidismo o aumento na liberação da renina, secundário a uma diminuição hormônio-dependente da resistência vascular sistêmica, pode estimular o eixo angiotensina-aldosterona e conseqüentemente a reabsorção de sódio (FOMMEI; IERVASI, 2002).

Estudos têm evidenciado que, em indivíduos eutireoideanos, uma baixa concentração de T<sub>4</sub> livre seria um fator de risco independente para aterosclerose (BRUCKERT *et al.*, 1999 *apud* FERNÁNDEZ-REAL *et al.*, 2006). Alguns estudos demonstram que a reposição de levotiroxina em indivíduos com hipotireoidismo permite a reversão de distúrbios do metabolismo dos lípidos, assim como dos estados hipertensivos associados a esta condição (PRISANT; GUJRAL; MULLOY, 2006).

A associação entre pressão arterial e disfunções tireoidianas é bem conhecida, no entanto, estudos entre o TSH dentro dos limites de referência e os níveis pressóricos são poucos e controversos (BIONDI; COOPER, 2008). Alguns autores têm demonstrado uma redução da vasodilatação dependente do endotélio em indivíduos com HSC ou com níveis de TSH no limite superior da normalidade, ratificando a idéia de que a influência do HT na função endotelial se estende aos indivíduos eutireoideanos com FT plenamente normal (FERNÁNDEZ-REAL *et al.*, 2006). Neste contexto, Asvold *et al.*, (2007) realizaram um estudo com mais de 30.000 indivíduos, onde foi examinado se havia relação entre as concentrações de TSH, dentro dos valores de referência 0,5-3,5mUI/l, e os níveis pressóricos. Estes autores observaram um aumento linear nas pressões sistólica e diastólica com o aumento do TSH, em todos os grupos etários, exceto para a pressão sistólica em homens acima de 70 anos. Em ambos os sexos, a prevalência de hipertensão aumentou com o aumento do TSH dentro do intervalo de referência, sendo mais forte nos homens. O mecanismo subjacente que poderia explicar estes achados seria um possível aumento da resistência vascular sistêmica e da rigidez arterial nos estados de hipofunção tireoidiana, ainda que na presença de um TSH dentro da normalidade (DAGRE *et al.*, 2005; KLEIN; OJAMAA, 2001; OBUOBIE *et al.*, 2002).

Uma outra publicação, do grupo de Saltiki *et al.*, (2008), onde 311 indivíduos eutireoideanos foram estudados, demonstrou que nestes indivíduos, mesmo com o TSH dentro de restritos valores de referência (0,36 e 2,5mUI/l), a PAS, assim como a PAD, foi positivamente associada com os níveis de TSH. Esta associação permaneceu significativa mesmo quando apenas indivíduos normotensos foram considerados. Não foram encontradas evidências de associações quando o TSH estava no limite inferior do intervalo de referência, assim como nos estados de hipertireoidismo subclínico.

Em um estudo de famílias com alta prevalência de hipertensão, concentrações de TSH tendem a estar no limite superior do valor de referência adotado, sugerindo que certas variantes genéticas podem afetar a regulação da pressão arterial e a concentração sérica do TSH (JUMIENIAK *et al.*, 2005). Este caráter genético tem sido lembrado por vários estudos

e pode de fato ser um fator de grande relevância no julgamento dos casos de HAS em indivíduos que se encontram no limite superior da normalidade do TSH (ASVOLD *et al.*, 2007; SALTIKI *et al.*, 2008).

#### 1.1.6.5 Tireóide e obesidade

Está bem reconhecido que as disfunções tireoidianas, hipotireoidismo e hipertireoidismo, estão associadas a mudanças no IMC, refletindo influências do hormônio tireoideano tanto na massa magra quanto na massa gorda. Em particular, a perda de peso é um sintoma comum no hipertireoidismo, enquanto o ganho ponderal é característico dos estados de hipofunção da glândula. Ambas as situações tendem a ser revertidas após instituição de terapêutica adequada (MANJI *et al.*, 2006).

Uma atenção recente tem focalizado uma potencial relação entre anormalidades menores da função tireoidiana e mudanças no peso corpóreo e, em particular, o impacto dos diferentes pontos de cortes, que definem a normofunção tireoidiana, e o peso em indivíduos eutireoideanos (SHON *et al.*, 2008). Evidências sugerem que discretas variações na FT, até mesmo dentro da faixa de normalidade, contribuem para o desenvolvimento de obesidade regional e uma tendência ao ganho de peso (FOX *et al.*, 2008), embora estes achados não tenham sido confirmados por outros estudos (MANJI *et al.*, 2006).

Recentes estudos em homens e em outras espécies de mamíferos têm mostrado evidências convincentes de que adipócitos e pré-adipócitos possuem receptores de HT. O sinal gerado a partir do HT nos adipócitos é mediado pela ativação de uma proteína quinase dependente do AMP cíclico. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a ação do HT no tecido adiposo induz à diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, estimulando assim a adipogênese (BASTEMIR *et al.*, 2007).

O tecido adiposo é a maior glândula endócrina, produzindo e liberando numerosas adipocinas, as quais atuam em caráter inflamatório e metabólico em outros tecidos como fígado, músculo, células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas e cérebro (RAJALA; SCHERER, 2003; RONDINONE, 2006). O HT induz diretamente a síntese e a liberação de adipocinas, algumas das quais controlam o apetite a exemplo da leptina que tem reconhecido efeito inibitório do apetite ao atuar no hipotálamo, estando assim formado o eixo Hipotálamo-hipófise-tecido adiposo (ANTUNES *et al.*, 2006; MENENDEZ *et al.*, 2003; SCHAFFLER *et al.*, 2005).

O aumento da massa gorda, em particular da gordura visceral, leva a um aumento na produção e liberação de inúmeras adipocinas. Uma correlação positiva tem sido relatada entre os níveis de leptina e TSH (BASTEMIR *et al.*, 2007).

Um estudo que verificou a relação da função tireoidiana com concentrações circulantes de leptina em obesos eutireoideanos concluiu que o TSH esteve positivamente correlacionado com a porcentagem de gordura corporal (SHON *et al.*, 2008). Um outro estudo, que avaliou 87 mulheres obesas, demonstrou que aquelas com IMC maior que  $40\text{Kg/m}^2$  tinham valores de TSH maiores que o grupo com IMC menor que  $40\text{Kg/m}^2$  (MANJI *et al.*, 2006).

O quinto estudo Troms, onde foram avaliados indivíduos tabagistas e não tabagistas, demonstrou uma correlação positiva entre os níveis séricos de TSH e o IMC em não fumantes e demonstrou não haver correlação entre TSH e IMC em tabagistas (NYMES; JORDE; SUNDSFJORD, 2006). Michalaki *et al.*, (2006) relataram a presença de níveis mais altos de  $T_3$  total e livre,  $T_4$  total e livre e TSH nos indivíduos obesos mórbidos quando comparados ao controle.

Uma grande pesquisa de base populacional, realizada na Dinamarca, onde foram excluídos os indivíduos com disfunção tireoidiana manifesta clinicamente, também revelou correlação positiva entre o TSH dividido em categorias e o IMC, assim como uma correlação negativa do  $T_4$  livre e o IMC, associações estas que permaneceram após exclusão dos casos de HSC. Também houve uma associação entre obesidade ( $\text{IMC} > 30\text{Kg/m}^2$ ) e as concentrações de TSH dentro dos limites dos valores de referência (KNUDSEN *et al.*, 2005).

Em outro estudo, Basternir *et al.*, (2003) avaliaram a relação entre níveis circulantes de TSH, peso corpóreo e conseqüências metabólicas da adiposidade em 226 mulheres obesas e eutireoidianas. Os autores concluíram que os níveis de  $T_4$  livre estavam dentro dos limites de referência e foram muito similares nos indivíduos magros e obesos. Os níveis de  $T_3$ , disponível apenas entre indivíduos obesos, também estava dentro dos limites de referência. Nenhuma correlação estatística foi observada entre os níveis de  $T_4$  e qualquer parâmetro de adiposidade. Esta falta de correlação coincidindo com uma associação positiva entre o TSH e adiposidade foi interpretada como uma interação direta do TSH e tecido adiposo na regulação do peso corporal.

Diante destes achados, por vezes discordantes, entre a associação IMC e TSH, alguns autores trazem como possível justificativa efeitos discrepantes do TSH nos tecidos periférico e central, resultando em um efeito diferencial no *feedback* central que inibiria a liberação do TSH (PEETERS *et al.*, 2003).

#### 1.1.6.6 Tireóide e Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é “um transtorno complexo, representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e a resistência à insulina” (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005). Esta síndrome assume papel importante devido a sua associação com obesidade, DM tipo 2, HAS e dislipidemia, condições relacionadas com maior risco de desenvolvimento de DCV. É importante destacar que a SM aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes (GANG, 2004; GIRMAN, 2004).

Como citado anteriormente, o hormônio tireoideano (HT) influencia várias vias metabólicas, estando dentre as ações mais conhecidas o aumento da energia basal utilizada no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos (ITO *et al.*, 2007) . Desta forma o binômio tireóide e síndrome metabólica ganha destaque, uma vez que o mau funcionamento da glândula tireoidiana, ao alterar importantes vias do metabolismo, anteriormente descritas, pode gerar um cenário propício à instalação dos elementos constituintes da SM .

Ross *et al.*, (2007), avaliaram 1.581 indivíduos eutireoideanos e relataram que o TSH esteve positivamente associado com o triglicérideo, mesmo após ajustes de modelo de regressão múltipla para idade, sexo e HOMA-IR. Além disso, o T<sub>4</sub>l esteve associado negativamente com o CT, LDL e TG; e o T<sub>3</sub>l demonstrou-se negativamente associado com o CT, LDL e TG. Os autores encontraram ainda uma clara correlação negativa do HOMA-IR com o T<sub>4</sub>l, independente da CA. Desta forma, foi demonstrado que o T<sub>4</sub>l esteve correlacionado com 4 elementos da SM, mesmo após ajustes para idade e sexo.

Ainda segundo os autores parece que, pelo menos dentro dos limites de referência do TSH, tal discrepância poderia ser atribuída à diferença na expressão das isoformas do receptor do HT e das desidases tipo1 e tipo 2, que apresentariam diferentes propriedades catalíticas, nos tecidos periféricos e central (CROTEAU *et al.*, 1996 apud ROSS *et al.*, 2007). A partir desse trabalho, pioneiro à época de sua publicação, no que se refere ao elemento de discussão SM *versus* indivíduos eutireoideanos, diversos pesquisadores desenvolveram estudos nesta temática.

Neste contexto citamos o estudo do grupo de Park *et al.*, (2009) ao avaliar 2.205 mulheres pós menopausa demonstrou que os níveis de TSH guardavam forte correlação com o diagnóstico de SM.

Em outro estudo, publicado em 2010, Garduño-Garcia *et al* ao estudarem a associação entre a função tireoidiana e os componentes da SM em 3.148 pacientes hispânicos demonstraram que o TSH mostrou uma correlação positiva (ajustada para idade e sexo) com o CT, TG e CA. Ainda foi demonstrado que o T<sub>4</sub>I apresentou correlação positiva com o colesterol HDL e correlação inversa com CA, insulina e HOMA-IR. Estes autores concluíram que níveis mais baixos de HT, mesmo dentro do limite normal de variação, predispõem a altos níveis de CT, glicose, insulina e HOMA-IR, sendo sugerido que o uso combinado do TSH e do T<sub>4</sub>I, comparada à avaliação sozinha do T<sub>4</sub>I, uma avaliação mais conveniente para se estimar associação entre a FT e variáveis metabólicas (GARDUÑO-GARCIA *et al.*, 2010).

No Brasil não se dispõe de estudos, até o momento, que tenham avaliado a relação entre os elementos definidores da SM e a FT considerada dentro do limite de normalidade.

## 1.2 Síndrome Metabólica

### 1.2.1 História da Síndrome Metabólica:

Apesar da importância atual do estudo da SM, a associação entre obesidade, gota e acidente vascular cerebral com excessiva ingestão alimentar tem sido conhecida desde os tempos antigos. Alterações ateroscleróticas clássicas devidas a doenças metabólicas eram encontradas em membros da classe alta de civilizações pré-cristãs. Uma elevação na incidência de obesidade, DM tipo 2 e aterosclerose foi claramente observada em populações que mudaram os hábitos de vida, com o aumento do sedentarismo e da ingestão de alimentos mais calóricos, como os índios Pima nos Estados Unidos (HANEFELD, 1997).

No entanto, a idéia da SM tem sido relatada há quase 90 anos. Em 1923 Kylin, um médico sueco, descreveu uma associação de distúrbios metabólicos com o agrupamento de hipertensão arterial, hiperglicemia e gota (KYLIN, 1923 *apud* ECKEL, 2005). A associação entre obesidade, hipertensão e aterosclerose com um tipo de diabetes “insensível à insulina” foi descrita em 1936 por Himsworth (HIMSWORTH, 1936 *apud* HANEFELD, 1997). Em 1947, Jean Vague fez uma primeira diferenciação entre a obesidade do tipo

andróide, localizada mais na região superior do corpo, e a obesidade ginecóide, localizada mais nos membros, relacionando ainda a primeira com aterosclerose prematura e diabetes.

A relação entre as principais manifestações da SM com resistência à insulina e hiperinsulinemia e sua associação com a DCV foi proposta por Reaven em 1988, que a nomeou de Síndrome X. Em 1989, Kaplan nomeou de quarteto letal a associação entre obesidade superior, dislipidemia, hipertensão arterial e intolerância à glicose.

### 1.2.2 Epidemiologia da Síndrome Metabólica:

A prevalência da SM no Brasil com dados representativos da população ainda é pouca conhecida. Um estudo populacional realizado em Vitória/ES com 1.663 indivíduos, entre os anos de 1999 e 2000, mostrou uma prevalência de 29,8% na população de 25 a 64 anos de idade, sem diferença entre os sexos (SALAROLI, 2007). Em outras populações como a mexicana, norte-americana e asiática a prevalência também é elevada, com as taxas variando de 12,4 a 28,5% entre os homens e de 10,7 a 40,5% entre as mulheres, sendo os critérios de diagnóstico utilizados e as características da população estudada os principais fatores responsáveis por estas variações (AGUILAR-SALINAS, 2004; FORD, 2003; GANG, 2004; OH, 2004).

Existem vários estudos em diferentes populações mundiais demonstrando que o aumento na prevalência da SM é idade-dependente. Os dados do estudo NHANES III, realizado nos Estados Unidos entre 1988 e 1994, mostraram que a prevalência da SM aumentou de 7% nos participantes com idade entre 20 e 29 anos para 44% nos participantes entre 60 e 69 anos e 42% entre os participantes acima de 70 anos de idade (FORD, 2002). No entanto, com o aumento da obesidade entre crianças e adolescentes, este grupo etário também tem sido cada vez mais acometido pela SM, com os dados do estudo NHANES III para o grupo etário de 12 a 19 anos mostrando uma prevalência de 4,2% (COOK, 2003).

Existe também uma grande variação na prevalência da SM quanto ao sexo. Estudos incluindo indivíduos entre 20 e 25 anos e mais velhos mostraram uma prevalência em centros urbanos variando de 8 % (Índia) a 24% (Estados Unidos) em homens e de 7% (França) a 43% (Irã) entre mulheres, com a maioria dos estudos mostrando maior prevalência entre as mulheres (CAMERON, 2004 *apud* ECKEL, 2005).

### 1.2.3 Patogênese da Síndrome Metabólica

#### 1.2.3.1 A obesidade e alterações funcionais do tecido adiposo

Por algum tempo achou-se que o tecido adiposo era um órgão metabolicamente inerte, puro estocador de energia, porém nos últimos anos o mesmo passou a ser reconhecido como órgão com múltiplas funções e papel central na gênese da RI. Sabe-se que hormônios como a insulina, o cortisol e as catecolaminas influenciam o tecido adiposo a secretar substâncias com ação tanto local quanto sistêmica que participam na regulação de diversos processos como a função endotelial, a aterogênese, a sensibilidade à insulina e a regulação do balanço energético (figura 1). Entre estas substâncias podemos destacar a leptina, a adiponectina e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que têm papel fundamental na sensibilidade tecidual à insulina. Sabe-se ainda que o adipócito apresenta características metabólicas diferentes de acordo com a sua localização, sendo o tecido adiposo intra-abdominal o que tem maior impacto na deterioração da sensibilidade à insulina (RIBEIRO-FILHO, 2006).

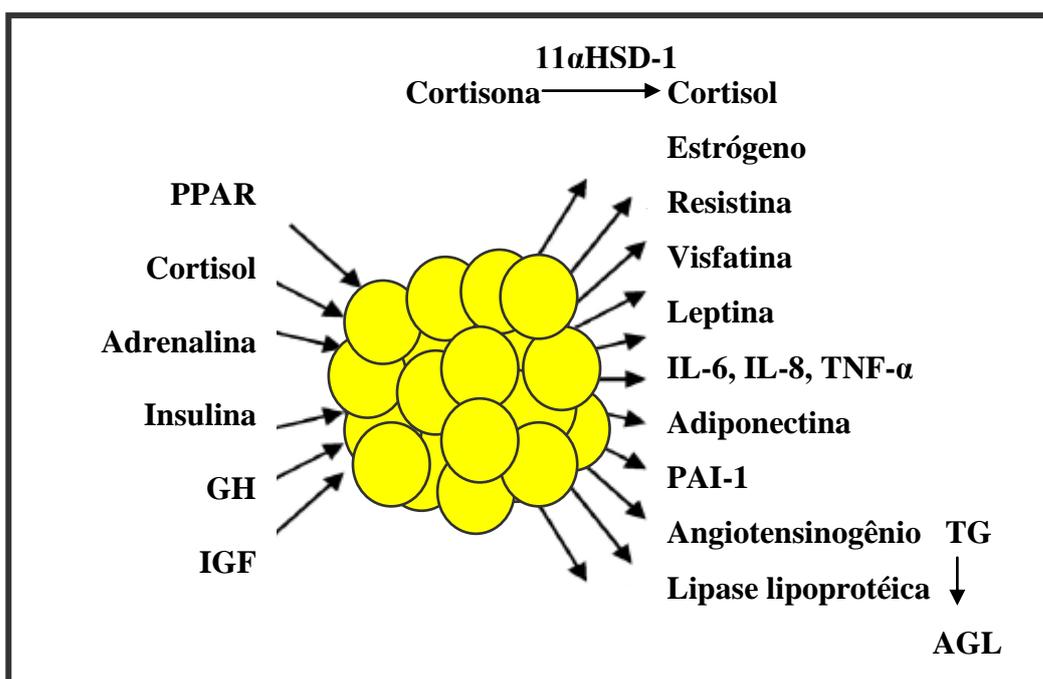


Figura 1: Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino

Abreviaturas: PPAR: receptor de proliferação ativada do peroxissomo; GH: hormônio de crescimento; IGF: fator de crescimento insulina-símile; AGL: ácidos graxos livres; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; IL: interleucina; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral-alfa; 11 $\alpha$ HSD-1: 11alfa-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, TG: triglicerídeos. Fonte: Ribeiro Filho *et al.* (2006).

A obesidade está claramente associada a altos níveis circulantes de ácidos graxos livres (AGL). Pacientes com obesidade e resistência à insulina geralmente são resistentes aos efeitos antilipolíticos da insulina; grandes adipócitos e adipócitos presentes na gordura

visceral são metabolicamente mais ativos e têm uma taxa alta de lipólise, provavelmente devido a diferenças genéticas na expressão de receptores lipolíticos, contribuindo com uma alta taxa de liberação de AGL (BJORNTORP, 1997).

Como já citado, o acúmulo de gordura visceral possui igual ou maior importância que a obesidade corporal, pois evidências genéticas mostram uma associação do excesso de gordura abdominal com a resistência à insulina (MOLLER, 2005). Células adiposas viscerais são mais sensíveis que as células do tecido adiposo subcutâneo aos efeitos lipolíticos das catecolaminas e menos sensíveis aos efeitos antilipolíticos e de reesterificação de ácidos graxos pela insulina, um fenômeno que pode aumentar bastante o fluxo de AGL nos indivíduos predispostos a estocar gordura na área visceral. Além disso, o efluente venoso de gordura visceral dirige-se para a veia porta, resultando em um grande fluxo de AGL para o fígado (LEWIS, 2002). Este excesso de AGL tem papel definitivo na gênese da resistência tecidual à ação da insulina, tanto a nível hepático como periférico (RIBEIRO-FILHO, 2006).

O papel da gordura visceral na fisiopatologia da RI que ocorre na SM foi comprovado em modelos animais submetidos à omentectomia, os quais apresentaram remissão de todas as anormalidades da síndrome (GABRIELY, 2003 *apud* RIBEIRO-FILHO, 2006). Estudos em humanos também demonstraram que pacientes obesos mórbidos submetidos à gastroplastia associada à remoção do omento apresentaram melhora acentuada do perfil metabólico em relação àqueles submetidos somente a gastroplastia (THORNE, 2002 *apud* RIBEIRO-FILHO, 2006).

### 1.2.3.2. A resistência à insulina

#### 1.2.3.2.1 A obesidade como uma causa primária da resistência à insulina e a intolerância à glicose

Numerosos estudos demonstram que uma sobrecarga alimentar em animais, especialmente com dietas ricas em gorduras (> 50% de calorias como gordura), pode levar à obesidade moderada e, em muitos casos, a hiperinsulinemia pela resistência à insulina. Intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão também são sequelas comuns de uma alimentação rica em gordura (OAKES, 1997).

A ligação da insulina ao seu receptor induz uma autofosforilação da tirosina, seguida pelo recrutamento de um grupo de proteínas conhecido como substrato receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). As proteínas IRS são fosforiladas pela tirosina e ativam

mecanismos de sinalização e fatores de transcrição que regulam a síntese de proteínas, o transporte de glicose, a síntese de glicogênio e a sobrevivência celular. Elevações agudas de ácidos graxos livres podem provocar resistência insulínica periférica em animais e humanos, reduzindo a utilização de glicose pelo músculo, o que pode ser atribuído à inibição da fosforilação do IRS-1 e à atividade da quinase 3 fosfatidilinositol associada a IRS-1 (LEWIS, 2002).

Adicionalmente ao papel dos ácidos graxos livres na resistência muscular à insulina, a habilidade deficiente da insulina na supressão da liberação de ácidos graxos pode levar à superprodução hepática de glicose através da gliconeogênese (BODEN, 1997).

Em um contexto crônico, a obesidade resulta no acúmulo de triglicerídeos intramiocelular e de lipídios ativados na forma de moléculas de acetil-coenzima A ligadas à cadeia de ácidos graxos longos (OAKES, 1997). Os lipídios também podem se acumular nas ilhotas pancreáticas, prejudicando a secreção da insulina, o que pode preceder o desenvolvimento de diabetes (KRAEGEN, 2001)

A obesidade, particularmente a visceral, também pode contribuir para a resistência à insulina pelo mecanismo de alteração nos níveis circulantes de proteínas-chave derivadas dos adipócitos. Estas proteínas chamadas adipocitocinas incluem a resistina e a adiponectina. A resistina induz a resistência à insulina e está em níveis elevados, enquanto que a adiponectina, que é um fator sensibilizador da ação da insulina, apresenta níveis baixos em pacientes com resistência à insulina (MOLLER, 2005).

A medida dos depósitos de gordura na região visceral pode ser feita com precisão através da tomografia computadorizada, mas também podem ser usados indicadores antropométricos no diagnóstico da obesidade central. Os principais indicadores antropométricos utilizados são a medida da circunferência abdominal (CA) e a relação entre as medidas das circunferências cintura / quadril (RCQ), como já citado anteriormente.

#### 1.2.3.2.2 Mecanismos de ligação da obesidade e resistência à insulina com a dislipidemia

O mecanismo predominante para a síntese hepática acelerada das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) na SM envolve a disponibilidade aumentada de ácidos graxos livres derivados do tecido adiposo. Um *clearance* reduzido de triglicerídeos também pode contribuir para a dislipidemia em diabéticos por um decréscimo na atividade da lipoproteína lipase. A relação entre triglicerídeos e colesterol VLDL elevados e baixos níveis de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) é conduzida primariamente pela ação da proteína

transferidora de éster de colesterol (CETP). A CETP medeia a transferência de excesso de triglicerídeos das VLDL para as partículas de HDL. A subsequente ação da lipase hepática pode acelerar o *clearance* de HDL (GINSBERG, 2000).

A resistência à insulina pode diminuir a concentração de HDL através de diferentes mecanismos, direta e indiretamente. Primeiro, a insulina pode estimular diretamente a transcrição da Apo A1, a maior lipoproteína da HDL. Segundo, a insulina pode diminuir a produção de VLDL e aumentar a expressão da lipoproteína lipase. Desta forma, a resistência à insulina pode aumentar a concentração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos na circulação, o que pode alterar a formação e o remodelamento das partículas de HDL (ROTHENBACHER, 2005).

O aumento nos níveis de triglicerídeos também está implicado como uma das causas da produção das partículas de LDL (lipoproteínas de baixa densidade) pequenas e densas que são mais facilmente oxidadas e mais aterogênicas. Os triglicerídeos também aumentam a concentração de partículas ricas em triglicerídeos dos remanescentes de colesterol, altamente aterogênicas (GINSBERG, 2000).

#### 1.2.3.2.3 Mecanismos de ligação da obesidade e resistência à insulina com a hipertensão arterial

Existem alguns mecanismos propostos para a ligação da resistência à insulina e hiperinsulinemia no aumento da pressão sanguínea. Os efeitos vasculares diretos decorrem de deficiente vasodilatação mediada pela insulina (deficiente estímulo de secreção de óxido nítrico pelas células endoteliais) ou vasoconstrição. Normalmente a insulina medeia a vasodilatação, contudo, a resistência a este efeito da insulina tem sido registrada em pacientes obesos e diabéticos (SMITH, 1993). O transporte celular de cátions também pode estar alterado em associação a resistência à insulina. Assim sendo, o efeito do transporte através da Na/K-ATPase ou Na/Li está ligado à ação da insulina e pode ter um papel na promoção da vasoconstrição (BLOOMGARDEN, 2004).

A hiperinsulinemia, decorrente da RI, estimula a retenção de sódio pelos rins e estimula a atividade do sistema nervoso simpático. Embora uma hiperatividade do sistema nervoso simpático possa ser ela própria uma causa de resistência à insulina, sabe-se que a administração de insulina pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático (SMITH, 1993).

Uma ligação importante entre a obesidade e a patogênese da hipertensão envolve componentes do sistema renina-angiotensina que estão presentes também no tecido adiposo.

Além disso, produtos secretados a partir dos adipócitos mostraram-se capazes de estimular a secreção mineralocorticóide das células adrenais, com efeitos predominantes na liberação de aldosterona (EHRHART-BORNSTEIN, 2003).

#### 1.2.3.3 Fatores independentes produzidos no fígado, sistema imunológico e sistema vascular

Atualmente, a atividade inflamatória subclínica tem sido também associada à acentuação da RI relacionada à adiposidade intra-abdominal. Como vimos, o adipócito é capaz de secretar diversas citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e o TNF- $\alpha$  que, por sua vez, interferem na sinalização intracelular da insulina, na função endotelial e no metabolismo pós-prandial. O adipócito secreta ainda substâncias como o *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), que induz a atração de macrófagos. Os macrófagos são importantes na produção de citocinas, que infiltram o estroma do tecido adiposo abdominal, contribuindo para a exacerbação do processo inflamatório crônico (WEISBERG, 2003 *apud* RIBEIRO-FILHO, 2006). Foi também recentemente demonstrada a associação dos níveis de fibrinogênio, *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) e da proteína C - reativa (PCR) com a RI, estabelecendo uma relação independente, o que poderia potencialmente explicar a associação da hiperinsulinemia com a doença cardiovascular (XAVIER, 2007).

Diversos mecanismos pró-inflamatórios contribuem para a aterosclerose, os quais incluem recrutamento e acúmulo de monócitos na lesão vascular, bem como a ativação e diferenciação de macrófagos. A obesidade leva a um estado pró-inflamatório, contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina, intolerância à glicose e aterogênese.

A adiposidade em excesso está associada com liberação de adipocitocinas, que contribuem para aumentar os níveis de PCR, um marcador da inflamação. Em um estudo realizado por Florez et al. em 2005, onde se examinou a relação entre os níveis de PCR, SM e seus componentes individualmente, foram encontrados níveis significativamente aumentados de PCR em indivíduos com SM, sendo a obesidade abdominal o componente que mais se associou com seus níveis elevados, seguido pelo gênero feminino, RI e níveis de AGL.

#### 1.2.3.4 Síndrome metabólica e AMPK

A proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK) foi inicialmente

descrita em 1973, como uma proteína induzida pela AMP que inativa as enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase) e a acetil CoA carboxilase (ACC). Posteriormente, foi visto que ela induz uma cascata de eventos intracelulares em resposta a mudanças da carga energética celular (HARDIE, 2003). O papel da AMPK no metabolismo celular é a manutenção da homeostasia energética, sendo um componente-chave no equilíbrio fisiológico da relação ATP-ADP, a qual tem fundamental importância para a sobrevivência celular (CARLING, 2004).

Uma vez ativada, a AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios, a expressão gênica e a síntese protéica, atuando em diversos órgãos como o fígado, músculo esquelético, coração, pâncreas e tecido adiposo. A principal via de ativação da AMPK é a redução do conteúdo energético celular, ou seja, o aumento na relação AMP-ATP, e seu principal efeito é desligar vias metabólicas que consomem ATP (por exemplo, as vias anabólicas de síntese de ácidos graxos e de colesterol), ao mesmo tempo em que estimula vias metabólicas que produzam ATP (por exemplo, as vias catabólicas de oxidação de glicose e ácidos graxos), com o objetivo de manter a homeostasia dentro da célula (HARDIE, 2003; CARLING, 2004).

No fígado, a AMPK atua diminuindo a síntese de lipídios e estimulando a queima de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose. Na musculatura esquelética, a AMPK atua principalmente estimulando a captação de glicose, aumentando a translocação do transportador de glicose GLUT-4 e aumentando a sensibilidade à insulina. Além disso, a AMPK regula também a síntese de insulina e sua consequente secreção pelas células das ilhotas pancreáticas, além de aprimorar a sensibilidade de insulina nos tecidos hepático e muscular. Por fim, a AMPK também atua nas funções hipotalâmicas, modulando a fome e a saciedade (SANTOMAURO Jr, 2008).

Têm sido demonstradas alterações na atividade da AMPK na obesidade, no DM tipo 2, na SM e na doença cardiovascular (KOLA, 2008). Evidências crescentes têm levantado uma forte hipótese de que a desregulação metabólica da obesidade e eventualmente a SM podem envolver a AMPK e que esta desregulação pode ter um papel crítico no desenvolvimento de muitas doenças associadas com a SM (CHRIST-CRAIN, 2007). Por fim, em um estudo recente publicado em 2008, Christ-Crain *et al.*, encontraram alterações na AMPK induzidas por glicocorticóides, com inibição de sua atividade no tecido adiposo e no coração de ratos e estimulação de sua atividade no fígado e hipotálamo, sugerindo que estas alterações poderiam explicar o aumento no apetite, a deposição de lipídios no tecido hepático e adiposo visceral, bem como as alterações cardíacas características do excesso de

glicocorticóides, o que também ocorre na SM.

#### 1.2.4 Diagnóstico da Síndrome Metabólica

O diagnóstico da SM e, conseqüentemente, a realização de estudos nesta área tem sido dificultada pela ausência de consenso mundial quanto aos seus critérios diagnósticos. Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs pela primeira vez critérios para o diagnóstico da SM, sendo este baseado no achado de DM ou glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose ou resistência insulínica, em concomitância com, no mínimo, dois parâmetros entre obesidade (avaliada pelo IMC ou pela RCQ), dislipidemia, hipertensão arterial e microalbuminúria aumentada (ALBERTI, 1998 *apud* ECKEL, 2005). Em 1999, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* fez uma modificação nos critérios diagnósticos propostos pela OMS, sugerindo que o indivíduo seria portador de síndrome metabólica se tivesse resistência à insulina ou hiperinsulinemia associada a pelo menos duas das seguintes alterações: obesidade central (avaliada pela circunferência abdominal), dislipidemia, hipertensão arterial e glicemia de jejum alterada (BALKAU, 1999). Estas duas definições, por incluírem a necessidade de se avaliar a presença de intolerância à glicose ou resistência insulínica, se mostraram de pouca utilidade na prática médica, sendo mais utilizadas em centros de pesquisa.

Subseqüentemente, em 2001, o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) propôs que os critérios diagnósticos da SM seriam baseados na medida da circunferência abdominal como marcador clínico de obesidade central e na presença de hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol, hipertensão arterial e glicemia de jejum elevada (Quadro 1), devendo ter pelo menos três destes parâmetros alterados para se diagnosticar a síndrome (EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF NCEP-ATP III, 2001). Ao incluir critérios diagnósticos de mais simples detecção, a definição do NCEP-ATP III foi adotada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica em 2005. Entretanto, esta definição passou a ser questionada por usar um ponto de corte para circunferência abdominal elevado e não adequado para populações de determinadas etnias como, por exemplo, a asiática, e também por utilizar o parâmetro de glicemia de jejum alterada acima do que foi recomendado pela *American Diabetes Association* em 2004, a qual propôs como alterada a glicemia de jejum  $\geq 100\text{mg/dL}$ .

Componentes	Pontos de corte
<b>Obesidade abdominal definida pela medida da circunferência abdominal</b>	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
<b>Triglicerídeos</b>	≥ 150 mg/dL
<b>HDL Colesterol</b>	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
<b>Pressão arterial</b>	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg
<b>Glicemia de jejum</b>	≥ 110 mg/dL
A presença de Diabetes Mellitus não exclui o diagnóstico de SM	

Quadro 1 - Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III

Nota: Adaptado da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Abreviaturas: HDL: lipoproteína de alta densidade, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, SM: síndrome metabólica, NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*

Diante da existência de múltiplas definições para SM, as quais causaram confusão e dificuldades de comparação entre os dados dos estudos publicados sobre a entidade; da presença de critérios diagnósticos de difícil aplicabilidade na prática médica, como na definição da OMS e do grupo europeu que requeria o diagnóstico de resistência à insulina; e de pontos de cortes da medida da circunferência abdominal que não respeitavam as diferenças étnicas entre as várias populações mundiais, especialistas da IDF reconheceram a necessidade da formulação de critérios diagnósticos mais simples, de utilização universal e fácil uso na prática clínica. Em abril de 2005, a IDF propôs uma nova definição para SM cujo foco principal seria a obesidade central (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006). A medida da obesidade central ou abdominal, avaliada através da medida da circunferência da cintura abdominal, seria então o pré-requisito para o diagnóstico da SM nesta nova definição, excluindo a necessidade de avaliação do estado de resistência à insulina

(Quadro 2). Além disso, o ponto de corte proposto para a circunferência abdominal passou a ser definido de acordo com a origem étnica e o sexo do indivíduo (Quadro 3).

<b>Obesidade central*</b> (definida pela medida da circunferência abdominal com valores específicos de acordo com a etnia) <b>mais</b> pelo menos <b>dois</b> dos fatores abaixo:	
<b>Triglicerídeos aumentados</b>	$\geq 150\text{mg/dL}$ Ou estar em tratamento específico para esta anormalidade
<b>HDL colesterol diminuído</b>	$< 40\text{mg/dL}$ em homens $< 50\text{mg/dL}$ em mulheres Ou estar em tratamento específico para esta anormalidade
<b>Pressão arterial aumentada</b>	Pressão arterial sistólica $\geq 130\text{mmHg}$ ou pressão arterial diastólica $\geq 85\text{mmHg}$ Ou estar em tratamento específico para esta anormalidade
<b>Glicemia de jejum plasmática aumentada</b>	Glicemia de jejum plasmática $\geq 100\text{mg/dL}$ Ou diagnóstico prévio de DM tipo 2

Quadro 2 - Diagnóstico da Síndrome Metabólica pelos critérios da IDF

Nota: \*Em indivíduos com  $\text{IMC} > 30\text{kg/m}^2$ , a obesidade central pode ser assumida sem a necessidade da medida da circunferência abdominal. Adaptado do Consenso de Diagnóstico da Síndrome Metabólica da IDF. Abreviaturas: HDL: lipoproteína de alta densidade, DM: diabetes mellitus, IDF: *International Diabetes Federation*.

<b>Grupo étnico/País</b>	<b>Sexo</b>	<b>Circunferência abdominal</b>
<b>Europeus</b> Nos EUA, os valores do NCEP-ATP III (102 cm para homens e 88 cm para mulheres) provavelmente continuarão a ser usados na prática clínica	Homens	≥ 94cm
	Mulheres	≥ 80cm
<b>Sul-asiáticos</b>	Homens	≥ 90cm
	Mulheres	≥ 80cm
<b>Chineses</b>	Homens	≥ 90cm
	Mulheres	≥ 80cm
<b>Japoneses</b>	Homens	≥ 90cm
	Mulheres	≥ 80cm
<b>Americanos da América Central e do Sul</b>	Utilizar as recomendações dos sul-asiáticos até dados mais específicos serem disponíveis	
<b>Africanos sub-saarianos</b>	Utilizar as recomendações dos europeus até dados mais específicos serem disponíveis	
<b>Mediterrâneos Orientais e populações do Oriente Médio</b>	Utilizar as recomendações dos europeus até dados mais específicos serem disponíveis	

Quadro 3 – Valores étnicos específicos para a circunferência abdominal

Adaptado do Consenso de Diagnóstico da Síndrome Metabólica da IDF. Abreviaturas: IDF: *International Diabetes Federation*, NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os elementos definidores da SM, de acordo com o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), têm sido apontados por alguns autores como fatores que influenciam a determinação do TSH em indivíduos eutireoideanos. No entanto, estes estudos são poucos, conflitantes e não foram realizados, até os conhecimentos dos dias de hoje, no Brasil.

Entretanto, considerando a abundância e variedade de fatores que podem afetar a função tireoidiana, uma avaliação metabólica pormenorizada de cada grupo amostral deve ser valorizada no intuito de validar os intervalos de referência baseados no estudo de populações “saudáveis”. Neste contexto, ressalta-se a importante relação entre os componentes da síndrome metabólica (definida por um conjunto de fatores de risco metabólicos e fisiológicos relacionados com doença cardiovascular), silenciosamente presentes em indivíduos que se intitulam “saudáveis” e seu impacto na análise do TSH.

A avaliação do intervalo de referência dos hormônios tireoideanos é tipicamente estabelecida, como observado em diversas publicações, através da análise de indivíduos “aparentemente” saudáveis definidos por: ausência de história familiar de doença tireoidiana, não utilização de drogas que interfiram na dinâmica do TSH e a ausência de anticorpos antitireoideanos.

Idealmente, cada centro de análise laboratorial deveria determinar o valor de referência de seus analitos a partir de estudos populacionais, uma vez que diferentes grupos amostrais agregam variabilidade biológica e inter-individual que podem interferir na interpretação dos resultados. Os testes hormonais, entre eles, a dosagem de TSH, são especialmente susceptíveis a estas variáveis, e assim, um quesito fundamental para análise do resultado de uma dosagem hormonal é a utilização de VR (faixa de normalidade) compatíveis com o paciente em estudo.

### **3 RELEVÂNCIA**

A presente pesquisa se propôs a avaliar a relação dos elementos definidores da SM e a distribuição dos valores de referência do TSH em uma amostra de indivíduos adultos eutireoideanos da cidade de Fortaleza, dados estes de grande valia na prática clínica, uma vez que não se dispõe nesta cidade de estudos destinados à determinação do intervalo de referência do TSH ou das relações propostas no escopo deste estudo.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Analisar a relação entre os elementos definidores da SM e a função tireoidiana de indivíduos eutireoideanos da população adulta de Fortaleza-CE.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- a) Analisar a relação entre a função tireoidiana, resistência à insulina e elementos definidores da SM nessa população.
- b) Avaliar a relação entre parâmetros antropométricos e a função tireoidiana nesta população;
- c) Determinar os valores de referência do TSH em indivíduos eutireoideanos na população adulta de Fortaleza-CE;



### 5.3 População e amostra do estudo

A população foi constituída de indivíduos adultos, com idade entre 18 e 50 anos, se ambos os sexos, que se julgavam saudáveis no período de março de 2009 a janeiro de 2010.

A definição do tamanho da amostra considerada necessária para a determinação dos valores de referência de TSH seguiu as recomendações do NCCLS e NACB *guidelines* (NCCLS, 2000; DEMERS; SEPENCER, 2003) sendo, portanto, o número mínimo de 120 indivíduos sadios. Para a obtenção de tal quantitativo, foi determinada uma amostra de 217 indivíduos. Considerando-se as perdas decorrentes de absenteísmo dos participantes, dada a exigência de comparecimento em 3 das 4 etapas, foi aplicado questionário em amostra que representava o dobro do número mínimo de população estimado pelo cálculo amostral.

O cálculo amostral foi realizado usando-se a fórmula, a seguir descrita:

$$n = \frac{1}{\frac{d_{\max}^2}{Z_{\alpha/2}^2 \times \frac{N \times P \times Q}{N-1}} + \frac{1}{N}}$$

Onde:

n: Tamanho da amostra exigido pelo NCCLS e NACB *guidelines*;

$d_{\max}$ : É o erro máximo de amostragem e foi fixado em 5% neste caso;

$Z_{\alpha/2}$ : O valor retirado da tabela da distribuição normal padronizada com um nível de significância de 10%;

N: Tamanho populacional;

P: Valor da proporção amostral que quando é desconhecido fixa-se o valor de 0,5;

Q: Representa (1-P) é o valor complementar da proporção amostral.

#### 5.3.1 Critérios de inclusão do voluntário

Os seguintes critérios foram observados para que o voluntário pudesse participar do estudo:

- a) homens ou mulheres não-grávidas, com idade entre 18 e 50 anos;

- b) indivíduos considerados eutireoideos após avaliação do questionário clínico, exame médico e exames laboratoriais de avaliação da função tireoidiana (TSH e T<sub>4</sub>);
- c) o voluntário ou seu representante legal, se for o caso, devia ser capaz de compreender a natureza e o objetivo do estudo e ter a intenção de cooperar com o pesquisador, agindo de acordo com os requerimentos de todo o estudo, o que veio a ser confirmado mediante a assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

### 5.3.2 Critérios de exclusão do voluntário

Qualquer um dos seguintes critérios, obtidos a partir de uma resposta positiva no questionário sócio-demográfico e clínico, exame físico ou exames laboratoriais (Apêndice B), excluiu o voluntário do estudo:

- a) história pessoal de tireopatia prévia;
- b) história familiar positiva para doença tireoidiana;
- c) mulheres grávidas ou lactantes;
- d) uso de medicações que sabidamente interferem nos níveis de TSH: amiodarona, metoclopramida, haloperidol, domperidona, clorpromazina, lítio, glicocorticóides, dopamina, bromocriptina, levodopa, hormônio do crescimento, esteróides sexuais, drogas anabolizantes, drogas antiobesidade, antidepressivos, levotiroxina, tapazol e propiltiouracil;
- e) exposição atual ou prévia ao iodo radioativo ou contato com o iodo no ambiente de trabalho;
- f) irradiação cervical prévia;
- g) presença de bócio ou nódulo tireoideano;
- h) portadores de doença renal, hepática, insuficiência cardíaca congestiva, hipotireoidismo descompensado ou outras doenças de acometimento sistêmico agudas ou crônicas que pudessem interferir com os resultados do estudo;
- i) portadores de doença psiquiátrica;
- j) portadores de deficiência física que pudessem interferir com os resultados do estudo;
- k) indivíduos em programa de restrição alimentar calórica;
- l) realização prévia de lipoaspiração ou lipoescultura;
- m) histórico de ingestão alcoólica em quantidade e frequência mal caracterizadas, ou consumo de etanol maior ou igual a 20g/dia nas mulheres e 30g/dia nos homens. A ingestão alcoólica foi quantificada com a utilização da seguinte fórmula: [consumo de

etanol (g/dia) = concentração de álcool na bebida (%) x volume ingerido ao dia (ml) x 0,8 / 100].

- n) uso de drogas ilícitas;
- o) níveis alterados de T<sub>4</sub> livre e/ou T<sub>3</sub> total;
- p) positividade dos anticorpos ATG e/ou ATPO;
- q) alterações da textura do parênquima, aumento do volume da glândula ou presença de nódulos tireoideanos à ultrassonografia da tireóide;
- r) qualquer outra condição que na opinião do investigador pudesse interferir nos resultados do estudo;
- s) voluntário que não desejasse participar do estudo por qualquer razão.

#### **5.4 Delineamento do estudo**

O recrutamento dos voluntários foi por conveniência, por meio de uma carta impressa e por via eletrônica, que convidava indivíduos que se julgassem saudáveis a participar de uma pesquisa clínica.

Os voluntários foram submetidos a uma seqüência de avaliações de caráter eliminatório, descritas a seguir:

- 1) preenchimento de um questionário clínico auto-administrado;
- 2) convocação para exame médico dos candidatos que não preencheram critérios de exclusão da pesquisa após análise do questionário clínico;
- 3) coleta de exames séricos para os indivíduos que permaneceram no perfil da pesquisa após o exame médico;
- 4) realização de ultrassonografia tireoidiana para os voluntários que concluíram as etapas anteriores e que não preencheram critérios de exclusão.

#### **5.5 Coleta de dados**

Após o recebimento da carta convite, o voluntário interessado comparecia às unidades de coleta onde, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, respondia a um questionário auto-administrado sócio-demográfico e clínico. Em seguida era informado de que a pesquisa consistia em quatro fases e de que seria convocado para a etapa posterior caso apresentasse, à avaliação do questionário, perfil desejado para o estudo. Durante o período de março a abril de 2009 o Hospital Distrital Maria José Barroso de

Oliveira, o ICC, o Hospital São José, o ICE e dezenove unidades de coleta do LP-DASA receberam questionários dos interessados. Estas unidades de coleta situavam-se nos seguintes bairros: Fátima, Barra do Ceará, Monte Castelo, Presidente Kennedy, Parangaba, Cidade dos Funcionários, Montese, José Walter, Aldeota, Meireles, Centro, Messejana, Papicu, Dionísio Torres e Rodolfo Teófilo.

A segunda etapa da pesquisa, realizada nos meses de maio a julho de 2009, foi destinada apenas aos pacientes que não preencheram critérios de exclusão na primeira fase e consistia na realização de consulta médica, onde os voluntários eram indagados quanto ao seu estado de saúde e submetidos ao exame físico. Nesta fase, os candidatos aprovados recebiam orientações, quanto ao jejum de doze horas, para a coleta de exames séricos que configurava a etapa seguinte do estudo. Os candidatos excluídos, por achados patológicos ao exame físico, eram devidamente orientados a prosseguir com seguimento médico especializado.

A terceira fase, realizada no decorrer do mês de setembro de 2009, que contemplava a coleta dos exames séricos (TSH, T<sub>4</sub>l, T<sub>3</sub>t, ATPO, ATG, GJ, insulina basal, CT, HDL, TG) foi realizada nas unidades de coleta do LP-DASA. Aqueles que apresentaram resultados de T<sub>4</sub>l, T<sub>3</sub>t e anticorpos tireoideanos fora do intervalo de referência do método utilizado não foram selecionados para a etapa posterior do estudo.

A quarta, e última etapa da pesquisa, consistiu na realização da ultrassonografia da tireóide e foi realizada nos meses de outubro a dezembro de 2009 e janeiro de 2010. Os exames foram realizados no Hospital São Carlos. Os voluntários que apresentaram nódulos tireodíanos, aumento do volume da glândula ou alterações da textura parenquimatosa foram excluídos da pesquisa.

Em todas as etapas os pacientes tiveram pleno acesso à consultoria médica para discussão dos seus resultados, assim como encaminhamento a profissionais especializados quando necessário. Todos os voluntários tiveram acesso ao resultado impresso de seus exames séricos e de imagem.

#### 5.5.1 Aspectos sócio-demográficos, clínicos e antropométricos

Os dados foram registrados no questionário clínico, onde constavam as informações pessoais do voluntário, hábitos (alimentares, tabagismo, etilismo, atividade física, uso de medicamentos), antecedentes familiares, antecedentes patológicos pessoais, exame físico (realizado pelo mesmo examinador) com avaliação tireoidiana, aferição da

pressão arterial (PA), além dos dados antropométricos (peso, altura, cálculo do IMC, CA) e dos resultados dos exames laboratoriais.

A avaliação do risco cardiovascular foi realizada através da análise dos Escores de Risco de Framingham (ERF), versão publicada no documento “VI Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose” (2007), apresentada no anexo A. Neste escore os parâmetros usados para o cálculo do risco cardiovascular global são, em categorias, a idade, o nível de CT, de lipoproteína de alta densidade (HDL), os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e a presença ou não de DM tipo 2 e tabagismo. Estes dados foram usados para calcular o risco absoluto de IAM fatais e não fatais após 10 anos, sendo considerados pacientes de baixo risco aqueles com chance menor que 10% após 10 anos, risco intermediário, aqueles com uma chance de 10 a 20% após 10 anos e portadores de alto risco aqueles pacientes com mais de 20% de chance para estes eventos após 10 anos de seguimento(WILSON *et al.* 1998 *apud* MAFRA; OLIVEIRA, 2008).

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, pelo mesmo examinador. Os parâmetros avaliados foram:

- a) peso em jejum, após micção, com roupas leves e sem calçados, em balanças calibradas a cada 0,1 kg;
- b) estatura sem calçados em estadiômetro calibrado a cada 0,1 cm;
- c) cálculo do IMC a partir do peso e estatura;
- d) circunferência abdominal, medida no ponto médio entre a última costela e a espinha íliaca anterior, com fita métrica calibrada a cada 0,1cm, numa posição paralela ao chão;

O estado nutricional foi definido de acordo com o valor do IMC em consonância com a OMS, sendo:

- a) baixo peso:  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ;
- b) peso normal:  $IMC = 18,5 \text{ a } 24,9 \text{ kg/m}^2$ ;
- c) sobrepeso:  $IMC = 25,0 \text{ a } 29,9 \text{ Kg/m}^2$ ;
- d) obesidade grau I:  $IMC = 30,0 \text{ e } 34,9 \text{ Kg/m}^2$ ;
- e) obesidade grau II:  $IMC = 35,0 \text{ a } 39,9 \text{ Kg/m}^2$ ;
- f) obesidade grau III:  $IMC \geq 40,0 \text{ Kg/m}^2$ .

## 5.5.2 Medidas laboratoriais

### 5.5.2.1 Processamento e armazenamento inicial das amostras

Todas as amostras de sangue, devidamente identificadas, foram colhidas em jejum de 12 horas e em seguida centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro do plasma. Após acondicionamento do soro/plasma em alíquotas, as amostras foram armazenadas (-20 °C) até a realização das análises. Todas as amostras foram processadas no mesmo dia, na unidade central do LP-DASA, utilizando os mesmos equipamentos com as referidas calibrações para este fim.

### 5.5.2.2 Métodos laboratoriais

As determinações sangüíneas de colesterol total e colesterol HDL, foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup> – Roche). A dosagem de triglicerídeos foi realizada pelo método GPO-PAP (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>– Roche). A dosagem de glicose foi realizada pelo método PAP colorimétrico (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>–Roche). A insulina foi determinada por eletroquimioluminescência (aparelho HITACHI<sup>®</sup>–Roche).

O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD, 1972). Em acordo com o *guideline* do NCEP-ATPIII, foram adotadas as seguintes definições para a categorização do padrão de dislipidemia:

- a) hipercolesterolemia: CT > 200 mg/dL;
- b) HDL baixo: HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres;
- c) hipertrigliceridemia: TG > 150 mg/dL.

O hormônio tireoestimulante (TSH) foi determinado através de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência. Este ensaio de terceira geração foi realizado no aparelho Modular Analytics E170- Roche<sup>®</sup>. O intervalo de medição, definido pelo limite de detecção inferior e superior, estava compreendido entre 0,005 a 100,0 mUI/l. O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 1,2% e o coeficiente de variação inter-ensaio foi de 20%. A sensibilidade funcional, representada pela menor concentração do TSH que pode ser medida de modo reprodutível com um coeficiente de variação inter-ensaio de 20% foi de 0,014 mUI/l.

A dosagem dos hormônios tireoideanos ( $T_4$ l e  $T_3$ t) e dos anticorpos anti-tireoideanos (ATPO e ATG) foram determinados por meio do ensaio de eletroquimioluminescência (aparelho Modular Analytics E170- Roche®).

#### 5.5.2.3 Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)

O HOMA estuda o estado funcional da célula  $\beta$  ( $\% \beta$ ), a sensibilidade à insulina ( $\%S$ ) e a resistência à insulina (IR). Este índice foi descrito em 1985 por Matthews e cols. (MATTHEWS, 1985), que desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia em jejum. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função da célula beta, predizendo um insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, sendo calculado através da fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mmol}=\text{mg/dl} \div 18) \times \text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U/ml}) / 22,5.$$

Os valores considerados normais pela Sociedade Brasileira de Diabetes são até 3,5 nos homens e 3,9 nas mulheres (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). No Brasil, foi encontrado um valor de corte do HOMA-IR para o diagnóstico de resistência à insulina de 2,71, sendo ratificado em um estudo recente publicado pelo mesmo grupo com uma amostra populacional maior (GELONEZE, 2006; GELONEZE, 2009).

Este índice foi utilizado neste estudo como parâmetro de avaliação da RI dos candidatos.

#### 5.5.3 Ultrassonografia de tireóide

A ultrassonografia de tireóide foi realizada por uma equipe de três radiologistas, especialistas em tireóide, que utilizaram um modelo padrão de avaliação e de registro dos achados ultrassonográficos. A equipe foi previamente calibrada, apresentando concordância inter-observadores significativa ao teste kappa ( $k=0,91$ ;  $p<0,001$ ). Os exames foram realizados através de um transdutor linear multifrequencial de 7-12 MHz, utilizando o aparelho Toshiba Xsario® da Toshiba Corporation Japão.

## 5.6 Análise estatística

Para facilitar a análise e visualização dos dados, estes foram organizados e agrupados de acordo com o objetivo do estudo e dispostos em tabelas e gráficos, elaborados nos programas *Microsoft Excel* versão 2007 (*Microsoft Co, United States of America - USA*). As variáveis foram descritas conforme o tipo: se quantitativas contínuas, por meio de média e desvio padrão da média (DP); e se qualitativas através de proporções.

A seguir, os dados foram submetidos à análise estatística, sendo utilizado para esse fim, o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 14.0 para *Windows*<sup>®</sup>. Para se verificar a normalidade das variáveis, foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para comparação de médias entre os grupos, foi utilizado teste *t de Student* para as variáveis com distribuição normal e teste de *Mann-Whitney* para as variáveis que não exibiram normalidade. Para as análises das correlações entre as variáveis contínuas foi utilizada correlação linear de Spearman. Os testes utilizados para a análise de associações entre variáveis categóricas foram o qui-quadrado e o teste exato de Fisher. O nível de significância estatística adotado para todos os testes foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Modelos de regressão linear múltipla foram aplicados na avaliação das associações entre a FT com as concentrações de lipídeos séricos e com vários traços da SM, com e sem ajuste para idade, sexo e HOMA-IR.

Para determinação do intervalo de referência do TSH, adotou-se os percentis 2,5% e 97,5% da curva de distribuição deste analito como sendo os correspondentes dos limites inferior e superior do VR do TSH. Além disso, transformações logarítmicas foram realizadas com o intuito de tornar a distribuição do TSH, visualizada através de histogramas, o mais próximo de uma distribuição Gaussiana, conforme orientação do NCCLS e NACB *guidelines*.

## 5.7 Aspectos éticos da pesquisa

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes do estudo foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo I) para o estudo, após uma explanação verbal e escrita.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas

da Escola Cearense em Oncologia, sob número de processo 022/2009.

### **5.8 Conflitos de Interesse**

O financiamento dos kits laboratoriais utilizados nesta pesquisa foi proporcionado pela Roche Diagnóstico em parceria com a empresa Diagnósticos da América. Não houve nenhum incentivo financeiro para os pesquisadores. Não existiram conflitos de interesse envolvidos neste estudo.

## 6 RESULTADOS

Os voluntários participantes deste estudo foram recrutados no período de março de 2009 a janeiro de 2010. Na primeira etapa, realizada nos meses de março e abril de 2009, foram recolhidos 432 questionários auto-administrados, sendo selecionados 385 (89,12%) candidatos à etapa seguinte. Quarenta e sete voluntários (10,8%) foram excluídos pelos seguintes motivos: 6 estavam fora da faixa etária exigida, 8 faziam uso de anti-hipertensivos, 6 estavam em uso de medicamentos anti-obesidade, 4 eram portadores de doenças psiquiátricas, 3 tinham o diagnóstico de diabetes, 6 apresentavam hipotireoidismo em tratamento, 2 faziam uso de tionamidas, 6 tinham história de nódulos tireoideanos, 1 havia realizado tireoidectomia parcial, 4 apresentavam exposição diária ao iodo no ambiente de trabalho e 1 candidato havia realizado radioiodoterapia para tratamento de hipertireoidismo.

Dos 385 pacientes selecionados na primeira etapa, 344 compareceram à segunda fase, que consistiu em consulta médica realizada no período de maio a julho de 2009. Houve uma perda de 41 participantes (10,7%). Neste momento, os voluntários foram questionados quanto às respostas reveladas na etapa inicial e submetidos ao exame físico. Onze (3,2%) voluntários foram excluídos pelos seguintes motivos: 6 apresentaram nódulos tireoideanos palpáveis, 2 apresentaram bócio, 2 voluntários estavam fora da faixa etária exigida e uma candidata estava grávida.

No decorrer do mês de setembro de 2009 foi realizada a terceira etapa da pesquisa. Apresentaram-se à coleta dos exames séricos 296 voluntários. Destes, 18 (6,1%) foram excluídos devido aos seguintes resultados: 18 indivíduos com títulos de anticorpos anti-tireoideanos positivos, um com  $T_4l$  acima do limite de referência, um com  $T_4l$  abaixo do limite de referência e uma paciente com  $\beta$ -HCG positivo. Dentre os 275 indivíduos selecionados nesta etapa, 267 candidatos foram classificados como eutireoideanos, definidos pela presença de TSH,  $T_4l$  e  $T_3t$  dentro dos limites de referência dos kits utilizados e títulos de anticorpos anti-tireoideanos negativos. Estes 267 indivíduos eutireoideanos foram avaliados quanto à presença de elementos definidores da SM, de acordo com os critérios do NCEP-ATPIII.

Além disso, os 275 indivíduos selecionados na terceira fase compuseram a população necessária à obtenção da amostra utilizada para a determinação do valor de referência do TSH, de acordo com as normas do NCCLS *guideline* (NCCLS, 2000). Estes pacientes foram convocados para participarem da quarta fase da pesquisa, que consistiu na

realização da UST e ocorreu entre os meses de outubro de 2009 a janeiro de 2010.

Compareceram para realização da UST, 171 candidatos, sendo excluídos 104 (44,7%) por não comparecimento após três tentativas. Dos avaliados, 46 (26,9%) foram excluídos por apresentarem alterações ultrassonográficas: 32 casos de nódulos tireoideanos, 8 de alteração da ecotextura do parênquima tireoideano, 3 casos de nódulos associados à alteração da ecotextura parenquimatosa e 3 de nódulos associados à presença de bócio. Dentre os nódulos encontrados à UST, 23 (60,5%) eram sólidos, 2 (5,2%) císticos e 13 (34,2%) mistos. Quanto à ecotextura dos nódulos sólidos, 12 (52,2%) eram hipoeecóicos, 7 (30,4%) isoecóicos e 4 (17,4%) hipereecóicos. Outras características encontradas foram: 6 (15,8%) indivíduos com calcificações intranodulares, 7 (18,4%) com halo perinodular e 6 (15,8%) com contornos irregulares.

Após conclusão da quarta etapa da pesquisa obteve-se a amostra destinada para avaliação dos valores de referência do TSH de acordo com o NCCLS *guideline* (NCCLS, 2000), composta por 125 pacientes com UST normal, títulos de anticorpos anti-tireodianos negativos, T<sub>4</sub>l e T<sub>3</sub>t dentro dos limites de referência dos kits utilizados. As etapas do processo seletivo estão apresentadas na figura 3.

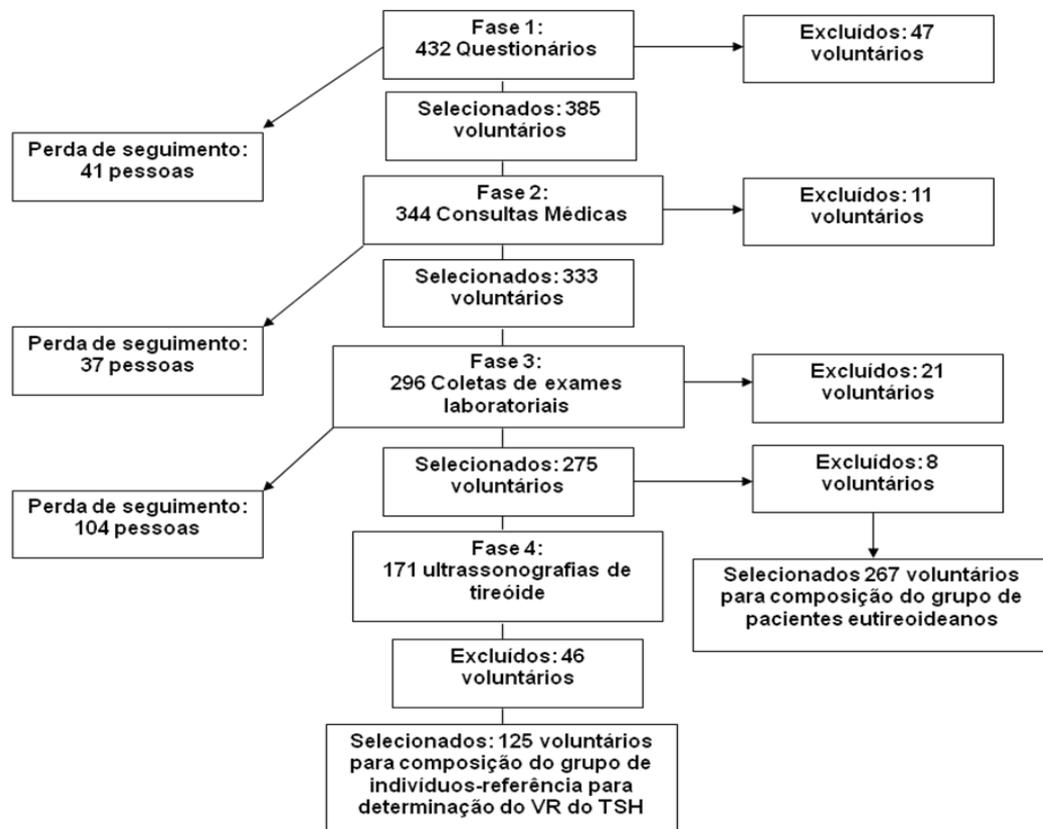


Figura 3: Representação esquemática do processo seletivo da amostra do estudo.

## 6.1 Características descritivas da amostra

Entre os 267 eutireoideanos avaliados, 183 (68,5%) eram do sexo feminino. A média da idade dos indivíduos foi de 34,5 anos ( $\pm 11,2$ ). A média de idade entre os homens foi de 33,4 anos ( $\pm 9,9$ ) e nas mulheres 34,9 anos ( $\pm 11,7$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa das médias de idade entre os sexos. Quanto aos hábitos, 75/267 (28,1%) referiam etilismo, enquanto 14/267 (5,2%) relataram tabagismo.

Os parâmetros antropométricos, analisados após divisão por sexo, encontram-se na tabela 1. A média de IMC dos 267 indivíduos e, em ambos os sexos, estava na faixa do sobrepeso, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 1 – Dados antropométricos de uma amostra de 267 indivíduos eutireoideanos separados por sexo, Fortaleza-CE, 2010**

Variável	Total	Homens	Mulheres	<i>p</i>
	Média $\pm$ dp (n = 267)	Média $\pm$ dp (n = 84)	Média $\pm$ dp (n = 183)	
Peso (kg)	66,3 ( $\pm 13,1$ )	73,58 ( $\pm 14,9$ )	62,93 ( $\pm 10,7$ )	<0,001
Estatura (cm)	161,6 ( $\pm 9,3$ )	171,8 ( $\pm 6,5$ )	156,8 ( $\pm 5,8$ )	<0,001
Circunferência abdominal (cm)	89,6 ( $\pm 11,3$ )	92,6 ( $\pm 11,1$ )	88,2 ( $\pm 11,2$ )	0,003
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,23 ( $\pm 4,8$ )	26,3 ( $\pm 4,2$ )	26,2 ( $\pm 5,0$ )	NS

Abreviaturas: dp: desvio-padrão; IMC: índice de massa corpórea; NS: não significativa ( $p > 0,05$ ).

A distribuição dos indivíduos quanto ao peso foi:

- a) baixo peso- 1,5% (4/267), sendo 100% (4/4) do sexo feminino;
- b) peso normal – 45,3% (121/267), sendo 70,2% (85/121) do sexo feminino e 29,8% do sexo masculino (36/121);
- c) sobrepeso – 35,2% (94/267), sendo 65,9% (62/94) do sexo feminino e 34,1% (32/94) do sexo masculino;
- d) obesidade- 17,9% (48/267), sendo 66,7% (32/48) do sexo feminino e 33,3% (16/48) do sexo masculino, com a seguinte subdivisão:
  - i. obesidade grau I- 13,5% (36/267), sendo 61,1% (22/36) do sexo feminino e 38,9% (14/36) do sexo masculino;

- ii. obesidade grau II- 3,4% (9/267), sendo 77,8% (7/9) do sexo feminino e 22,2% (2/9) do sexo masculino;
- iii. obesidade grau III- 1,1% (3/267), sendo 100% (3/3) do sexo feminino.

Com relação à avaliação da presença dos elementos definidores da SM, observou-se que 206/267 (77,2%) dos voluntários apresentavam pelo menos um critério definidor. O diagnóstico da SM, a partir de três elementos definidores, foi realizado em 49 /267 (18,4%) dos candidatos saudáveis do ponto de vista tireoideano (Gráfico 1).

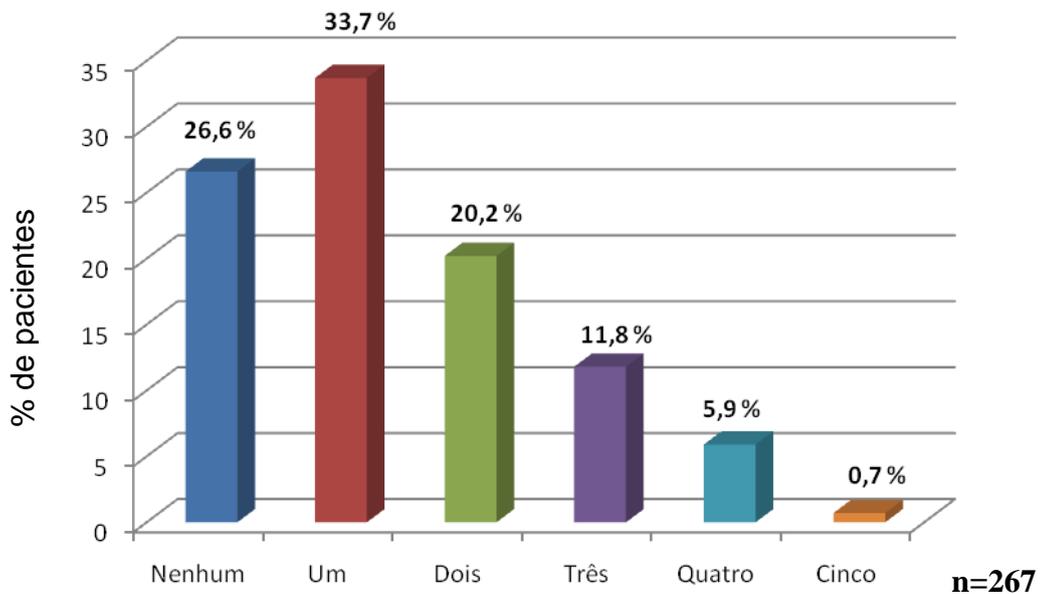


Gráfico 1 – Distribuição do número de componentes da Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII em amostra de indivíduos eutireoideanos (n=267), Fortaleza – CE, 2010. Abreviaturas: NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*

O perfil metabólico dos indivíduos, analisado separadamente por sexo, está descrito na tabela 2.

**Tabela 2 – Valores dos componentes da SM (NCEP-ATP III) e dados laboratoriais dos 267 indivíduos, subdivididos por sexo.**

Variável	Total (n = 267)	Homens (n = 84)	Mulheres (n = 183)	p
	Média ± dp	Média ± dp	Média ± dp	
<b>PA sistólica (mmHg)</b>	122,9 (±14,4)	129,4 (±14,1)	120,2 (±13,7)	<0,001*
<b>PA diastólica (mmHg)</b>	80,7 (±8,9)	84,1 (±8,1)	79,2 (±8,9)	<0,001*
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> (VR: até 200)	180,30 (±36,9)	177,6 (±40,8)	181,5 (±35,1)	0,380
<b>LDL (mg/dL)</b>	107,2 (±32,6)	106,3 (±35,7)	107,5 (±31,2)	0,600
<b>HDL (mg/dL)</b> (VR: ♂ - 00 a 39; ♀ - 00 a 49)	49,3 (±13,3)	42,3 (±12,2)	52,6 (±12,6)	<0,001*
<b>Triglicérides (mg/dL)</b> (VR: <150)	119,1 (±67,9)	145,2 (±85,4)	107,1 (±54,5)	<0,001*
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b> (VR: 99)	92,2 (±12,9)	92,8 (±11,2)	91,9 (±13,6)	0,692
<b>Insulina basal (uU/mL)</b> (VR: 2,6 a 24,9)	9,1 (±5,6)	8,54 (±6,0)	9,25 (±5,4)	0,070
<b>HOMA-IR</b> (VR: até 2,71)	2,11 (±1,45)	2,02 (±1,5)	2,16 (±1,4)	0,160

Nota: \*Estatisticamente significante:  $p < 0,05$ . Abreviaturas: SM: síndrome metabólica, PA: pressão arterial, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade, HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina, VR: valores de referência, dp: desvio-padrão, NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*

Com relação à prevalência dos distúrbios metabólicos, no grupo com TSH normal ( $n=267$ ), foram observadas as seguintes proporções:

- colesterol >200 mg/dl - 27,3% (73/267), sendo 26,7% (49/183) no sexo feminino e de 28,6% (24/84) no sexo masculino;
- triglicéridios >150 mg/dl - 21,7% (58/267), sendo 16,9% (31/183) no sexo feminino e 32,1% (27/84) no sexo masculino;
- HDL baixo (<50mg/dl em mulheres e <40 mg/dl em homens) - 46,1% (123/267), sendo 46,4% (85/183) no sexo feminino e 45,2% (38/84) no sexo masculino;

- d) glicemia >100 mg/dl - 20,9% (56/267), sendo 20,7% (38/183) no sexo feminino e 21,4% (18/84) no sexo masculino;
- e) circunferência abdominal aumentada (>88 cm em mulheres e >102 cm em homens) - 38,6% (103/267), sendo 46,9% (86/183) no sexo feminino e 20,2% (17/84) no sexo masculino.

A distribuição desta amostra de indivíduos eutireoideanos quanto ao risco de DAC em 10 anos, baseado no cálculo do escore de Framingham foi de:

- a) risco baixo (<10% em 10 anos): 97,4% (260/267), sendo 70,4% (183/260) do sexo feminino e 29,6% (77/260) do sexo masculino;
- b) risco moderado ( $\geq 10\%$  e  $\leq 20\%$  em 10 anos): 1,5% (4/267), sendo 100% (4/4) do sexo masculino;
- c) risco alto (> 20% em 10 anos): 1,1% (3/267), sendo 100% (3/3) do sexo masculino.

## **6.2 Análise da relação entre a função tireoidiana em indivíduos eutireoideanos e os elementos definidores da SM**

A análise laboratorial da função tireoidiana demonstrou que a média do TSH no grupo de eutireoideanos foi de  $1,69 \pm 0,85$  mUI/l, sendo de  $1,78 \pm 0,81$  mUI/l nos homens e  $1,65 \pm 0,87$  mUI/l nas mulheres, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p=0,074$ ). Em relação ao T<sub>4</sub>l, a média no grupo foi de  $1,20 \pm 0,16$  ng/dl, havendo diferença entre os gêneros ( $p < 0,001$ ), onde observou-se uma média de  $1,26 \pm 0,17$  ng/dl no sexo masculino e  $1,17 \pm 0,15$  ng/dl no sexo feminino. A média do T<sub>3</sub>t no grupo foi de  $1,24 \pm 0,23$  ng/ml, sendo de  $1,20 \pm 0,19$  ng/ml nos homens e de  $1,26 \pm 0,25$  ng/ml nas mulheres ( $p=0,23$ ).

### **6.2.1 Associação entre função tireoidiana e presença critérios definidores de SM**

Os candidatos foram divididos em dois grupos, caracterizados pela presença ou não de SM, e a seguir, foi realizada comparação entre as médias do TSH, T<sub>4</sub>l e T<sub>3</sub>t. Pode-se observar que apenas o T<sub>4</sub>l apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,02$ ) (tabela 3).

**Tabela 3 – Avaliação da função tireoidiana no grupo com e sem SM de acordo com o NCEP-ATPIII em amostra de indivíduos eutireoidianos, Fortaleza-CE,2010.**

	<b>Total (n= 267)</b>	<b>Pacientes com SM (n=49)</b>	<b>Pacientes sem SM (n=217)</b>	<b>P</b>
	<b>Média ± dp</b>	<b>Média ± dp</b>	<b>Média ± dp</b>	
<b>TSH (mUI/l)</b>	1,69 ± 0,85	1,58 ± 0,81	1,72 ± 0,86	0,348
<b>T<sub>4</sub>l (ng/dl)</b>	1,20 ± 0,16	1,15 ± 0,15	1,21 ± 0,16	0,020*
<b>T<sub>3</sub> (ng/dl)</b>	1,25 ± 0,23	1,27 ± 0,26	1,24 ± 0,23	0,421

Nota: \* estatisticamente significativa. Abreviaturas: SM: síndrome metabólica, TSH: hormônio tireoestimulante T<sub>3</sub>: triiodotironina, T<sub>4</sub>l: tiroxina livre, dp: desvio-padrão, NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*

#### 6.2.2 Análise das relações entre função tireoidiana e IMC

Os candidatos foram divididos em dois grupos (IMC < 25kg/m<sup>2</sup> e > 25kg/m<sup>2</sup>), o que representava uma divisão próxima a 50% em cada grupo. Com relação à função tireoidiana, apenas o T<sub>4</sub>l mostrou-se estatisticamente diferente entre os grupos ( $p=0,02$ ), sendo que todos os parâmetros metabólicos foram claramente diferentes entre os mesmos. (tabela 4).

**Tabela 4 – Relação entre o IMC, parâmetros metabólicos e a função tireoidiana em amostra de indivíduos eutireoideanos, Fortaleza-CE,2010**

Variáveis	IMC < 25 mg/kg <sup>2</sup> (n=128)	IMC ≥ 25 mg/kg <sup>2</sup> (n=139)	Total (n=267)	p
Idade (anos)	31,52 ± 10,49	37,21 ± 11,20	34,48 ± 11,21	0,001*
PA sistólica (mmHg)	118,67 ± 13,75	127,14 ± 13,89	123,08 ± 14,44	0,001*
PA diastólica (mmHg)	77,71 ± 8,25	83,49 ± 8,70	80,72 ± 8,95	0,001*
Glicemia (mg/dL)	90,49 ± 11,19	93,83 ± 14,10	92,23 ± 12,87	0,036
Insulina (uU/mL)	6,98 ± 4,07	10,92 ± 6,10	9,03 ± 5,58	0,001*
HOMA-IR	1,59 ± 1,04	2,59 ± 1,60	2,12 ± 1,45	0,001*
Colesterol Total (mg/dL)	171,63 ± 33,37	188,25 ± 38,41	180,28 ± 36,96	0,001*
Triglicérides (mg/dL)	97,28 ± 53,70	139,17 ± 73,54	119,09 ± 67,99	0,001*
LDL (mg/dL)	99,10 ± 27,82	114,55 ± 34,96	107,18 ± 32,62	0,001*
TSH (mUI/l)	1,72 ± 0,92	1,67 ± 0,78	1,69 ± 0,85	0,867
T <sub>4</sub> l (ng/dL)	1,22 ± 0,15	1,18 ± 0,16	1,20 ± 0,16	0,015*
T <sub>3</sub> (ng/dL)	1,25 ± 0,23	1,25 ± 0,23	1,25 ± 0,23	0,968
CA (cm)	81,76 ± 7,47	96,67 ± 9,42	89,53 ± 11,34	0,001*

Nota: Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão. \*Estatisticamente significante:  $p < 0,05$ . Abreviaturas: IMC: índice de massa corpórea, TSH: hormônio tireoestimulante, T<sub>3</sub>: triiodotironina, T<sub>4</sub>l: tiroxina livre, PA: pressão arterial. LDL: lipoproteína de baixa densidade, HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina, CA: circunferência abdominal.

Ao se estudar as correlações entre a função tireoidiana e o IMC observou-se correlação negativa com o T<sub>4</sub>l ( $r: -0,189$ ;  $p: 0,002$ ). Não houve associação com outro parâmetro tireoideano.

### 6.2.3 Análise das relações entre função tireoidiana e perfil lipídico

O perfil lipídico, representado pelo colesterol total, LDL, HDL e triglicérides foi correlacionado com o TSH, T<sub>4</sub>l e T<sub>3</sub>t sendo observado, correlação negativa entre o CT e o T<sub>4</sub>l ( $r: -0,135$ ;  $p: 0,027$ ); LDL e T<sub>3</sub>t ( $r: -0,139$ ;  $p: 0,024$ ) e entre TG e T<sub>4</sub>l ( $r: -0,210$ ;  $p: 0,001$ ).

Não se observou diferença estatisticamente significante entre os indivíduos quando estes foram analisados após divisão arbitrária em 3 grupos com níveis crescentes de TSH. O primeiro grupo representou aqueles cujos níveis de TSH estavam abaixo de 1,4mUI/l, o segundo entre 1,4 e 3,0 mUI/l e o terceiro entre 3,0 e 4,5mUI/l. (Tabela5).

**Tabela 5 – Distribuição do perfil lipídico em categorias crescentes de TSH em amostra de indivíduos eutireoideanos, Fortaleza-CE,2010**

TSH (mUI/l)	n	Colesterol Total (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Triglicérides (mg/dl)	LDL (mg/dl)
< 1,4	116	182,87 ± 40,52	49,04 ± 13,98	120,00 ± 65,71	109,07 ± 36,41
1,4- 3,0	128	177,39 ± 34,23	49,50 ± 12,99	119,69 ± 74,89	104,77 ± 29,81
3,0- 4,5	23	183,35 ± 32,86	50,22 ± 12,25	111,17 ± 29,53	110,93 ± 27,03
<b>Total</b>	267	180,28 ± 36,96	49,36 ± 13,33	119,09 ± 67,99	107,18 ± 32,62
<i>p</i>		0,537	0,883	0,693	0,513

Nota: Estatisticamente significante:  $p < 0,05$ ; dados expressos em média ± desvio-padrão. Abreviaturas: TSH: hormônio tireoestimulante, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de alta densidade.

#### 6.2.4 Análise das relações da função tireoidiana com o perfil glicêmico e a sensibilidade à insulina

A média do HOMA-IR no amostra de 267 indivíduos foi de  $2,11 \pm 1,45$ , não havendo diferença entre os gêneros. A associação da RI com os componentes da SM, idade e sexo foi avaliada através de comparações das médias dos indivíduos agrupados em tercís de acordo com os valores ascendentes do HOMA-IR. Não houve diferença estatística significante após comparação das variáveis idade e sexo nos três grupos.

A média do TSH não se mostrou estatisticamente diferente entre os grupos, ao passo que o  $T_4l$  apresentou valores progressivamente menores com o aumento da RI, atingindo significância estatística de diferença entre as médias do primeiro e último tercil ( $p < 0,001$ ). (Tabela 6).

**Tabela 6 – Características de 267 indivíduos eutireodianos de acordo com a distribuição por tercís do HOMA-IR, Fortaleza-CE,2010**

Variáveis	HOMA-IR (tercís)			p
	Inferior (Δ 0.23-2.32)	Médio (Δ 1.32-2.32)	Superior (Δ 2.33-8,5)	
<b>Idade</b>	34,8±11,1	32,9±10,1	35,8±11,2	NS
<b>Sexo (M)</b>	36%	31,5%	27%	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,1±3,8	25,5±3,6	28,8±5,4	<0,001*
<b>CA em cm (M)</b>	87,2±9,1	91,1±8,5	101,5±10,9	<0,001*
<b>CA em cm (F)</b>	83,1±9,6	86,2±8,7	94,3±11,8	<0,001*
<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>	119,8±13,8	121,9±12,9	127,8±15,4	0,003*
<b>Pressão Diastólica (mmHg)</b>	78,9±8,3	79,7±7,4	83,5±10,3	<0,001*
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	174,1±33,5	180,1±33,8	186,7±42,3	NS
<b>LDL (mg/dl)</b>	102,0±30,6	107,4±30,5	112,1±36,0	NS
<b>HDL (mg/dl)</b>	51,7±13,6	50,6±12,9	45,9±12,9	0,010*
<b>TG (mg/dl)</b>	97,5±57,4	110,1±52,1	149,7±80,4	<0,001*
<b>GJ (mg/dl)</b>	87,9±8,9	91,6±9,1	97,2±17,4	<0,001*
<b>Insulina jejum (mU/ml)</b>	3,92±1,39	7,68±1,24	15,69±6,46	<0,001*
<b>TSH (mUI/l)</b>	1,65±0,9	1,68±0,8	1,74±0,8	NS
<b>T<sub>4</sub>l (ng/dl)</b>	1,23±0,2	1,21±0,16	1,15±0,2	0,003*
<b>T<sub>3</sub>t (ng/ml)</b>	1,20±0,2	1,24±0,2	1,29±0,2	NS

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão; \* p significativa < 0,05 (À comparação das médias entre o primeiro e último tercíl). Abreviaturas: NS: não significativa a um nível de 0,05; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase - resistência à insulina; CA: circunferência abdominal; M: masculino; F: feminino; IMC: Índice de Massa Corpórea; GJ: glicemia em jejum; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum; TSH: hormônio tireoestimulante; T<sub>4</sub>l: tiroxina livre; T<sub>3</sub>: triiodotironina.

Em uma outra análise os indivíduos foram agrupados em tercís, de acordo com níveis crescentes do TSH e T<sub>4</sub>l, sendo possível observar uma melhor sensibilidade à insulina naqueles com maiores níveis de T<sub>4</sub>l, havendo diferença estatisticamente significativa quando se comparou os indivíduos do primeiro e terceiro grupo (p<0,001) (Gráfico 2). Por outro lado, ao se avaliar os indivíduos agrupados em tercís do TSH, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os tercís (Gráfico 3).

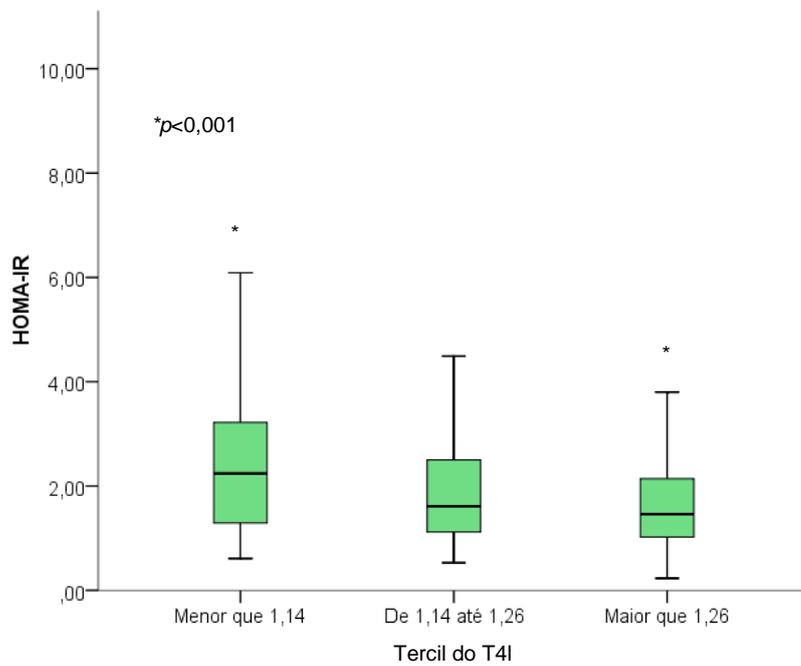


Gráfico 2: *Box plot* do HOMA-IR para tercis do T<sub>4</sub>I em indivíduos eutireoideanos

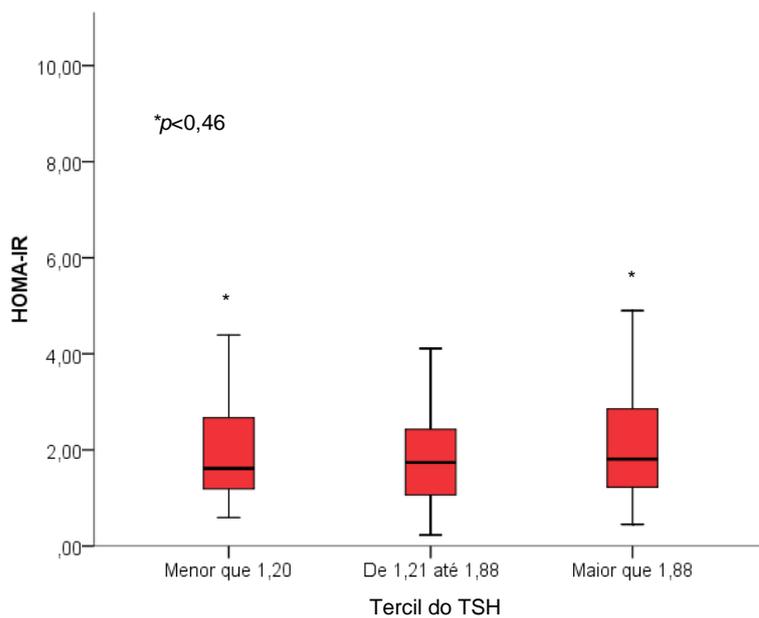


Gráfico 3: *Box plot* do HOMA-IR para tercis do TSH em indivíduos eutireoideanos

### 6.3 Análise de regressão multivariada para avaliação da relação entre função tireoidiana e o conjunto de elementos definidores da SM

Os componentes da síndrome metabólica foram analisados em concomitância com a função tireoidiana através de um modelo de regressão multivariada com realização de ajustes de modelo para idade, sexo e HOMA-IR (Tabela 7).

**Tabela 7 – Associação da função tireoidiana com concentrações lipídicas e componentes da SM em amostra de 267 indivíduos eutireoidianos**

Variável	Modelo	TSH		T <sub>4</sub> l		T <sub>3</sub> t	
		$\beta$	P	$\beta$	P	B	P
CT	1	0,007	0,311	-0,050	0,833	-0,002	0,409
	2	0,007	0,301	-0,037	0,809	-0,002	0,387
	3	0,007	0,319	-0,030	0,994	-0,002	0,345
LDL	1	-0,005	0,464	-0,017	0,923	-0,199	0,020*
	2	-0,004	0,508	-0,015	0,982	-0,156	0,006*
	3	-0,004	0,502	-0,003	0,982	-0,172	0,047*
HDL	1	0,009	0,283	0,010	0,834	0,094	0,008*
	2	0,008	0,323	0,097	0,053	0,069	0,038*
	3	0,009	0,272	0,002	0,283	0,109	0,001*
TG	1	0,001	0,753	-0,858	0,001*	0,000	0,792
	2	0,000	0,885	-0,125	0,001*	0,000	0,680
	3	0,000	0,978	-0,879	0,001*	0,000	0,821
CA	1	0,006	0,440	-0,119	0,006*	0,009	0,739
	2	-0,001	0,901	-0,140	0,010*	0,043	0,107
	3	-0,004	0,470	-0,072	0,050*	-0,007	0,774
PAS	1	0,000	0,896	0,001	0,353	0,000	0,907
	2	-0,003	0,611	0,002	0,203	0,002	0,319
	3	-0,003	0,066	0,001	0,296	0,001	0,394
PAD	1	0,014	0,099	0,005	0,882	-0,001	0,694
	2	0,004	0,449	-0,020	0,543	-0,001	0,675
	3	0,003	0,581	0,006	0,851	-0,001	0,794
GJ	1	0,002	0,581	-0,003	0,534	-0,002	0,939
	2	0,000	0,975	-0,004	0,949	0,026	0,399
	3	0,002	0,672	-0,006	0,114	-0,022	0,402

Nota: Valores de  $\beta$  são coeficientes de regressão padronizados: modelo 1: cru; modelo 2: ajustado para idade e sexo; modelo 3: ajustado, além da idade e sexo para HOMA-IR; \**p* significativa a um nível de 0,05. Abreviaturas: SM: síndrome metabólica, CT: colesterol total, LDL: lipoproteína de baixa densidade, HDL: lipoproteína de alta densidade, TG: triglicérides, CA: circunferência abdominal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, GJ: glicemia de jejum, HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase - resistência à insulina.

Conforme demonstrado, o TSH esteve não foi correlacionado com nenhum elemento da SM. Ao passo que o T<sub>4</sub>l apresentou-se inversamente correlacionado com TG e CA e positivamente com HDL, perdendo esta última associação após ajuste de modelo para

idade, sexo e HOMA-IR. O T<sub>3t</sub> foi associado negativamente com o LDL e positivamente com o HDL. Finalmente, após ajuste para obesidade, com o IMC sendo uma variável contínua e dicotomizada em IMC > 25Kg/m<sup>2</sup>, não houve mudanças significativas nas associações.

#### 6.4 Associação entre os componentes da SM e os aspectos ultrassonográficos tireoideanos

Dentre os 267 indivíduos eutireoideanos, 171 (64,0%) realizaram UST. As médias entre os componentes metabólicos e da função tireoidiana foram comparadas após divisão dos indivíduos em dois grupos: UST normal e alterada. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre o TSH, T<sub>4l</sub> e T<sub>3t</sub> entre os grupos, no entanto demonstrou-se diferença entre as médias de importantes componentes metabólicos (Tabela 8).

**Tabela 8 – Parâmetros metabólicos e tireoideanos em indivíduos com UST normal e alterado**

	UST Normal (N=125)	UST Alterado (N=46)	Total (N=171)	<i>p</i>
<b>Idade (anos)</b>	33,09 ± 10,24	41,59 ± 10,95	35,37 ± 11,07	0,001*
<b>IMC</b>	25,72 ± 4,23	27,72 ± 5,32	26,26 ± 4,61	0,015*
<b>CA (cm)</b>	88,44 ± 10,85	91,91 ± 10,88	89,38 ± 10,93	0,011*
<b>PA sistólica (mmHg)</b>	123,16 ± 12,86	125,33 ± 14,35	123,74 ± 13,27	NS
<b>PA diastólica (mmHg)</b>	80,52 ± 7,70	82,39 ± 9,47	81,02 ± 8,23	NS
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	90,98 ± 12,57	96,24 ± 8,39	92,40 ± 11,80	0,002*
<b>Insulina (um/ml)</b>	8,59 ± 5,31	9,32 ± 4,60	8,79 ± 5,12	NS
<b>HOMA-IR</b>	1,99 ± 1,42	2,23 ± 1,14	2,06 ± 1,35	0,067
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	180,54 ± 33,49	195,09 ± 45,25	184,46 ± 37,44	0,093
<b>Triglicérides (mg/dl)</b>	118,52 ± 62,49	129,13 ± 63,85	121,37 ± 62,85	NS
<b>HDL (mg/dl)</b>	50,47 ± 13,31	48,11 ± 12,04	49,84 ± 12,98	NS
<b>LDL (mg/dl)</b>	106,36 ± 29,34	121,15 ± 41,26	110,34 ± 33,49	0,033*
<b>TSH (mUI/l)</b>	1,76 ± 1,03	1,71 ± 0,83	1,75 ± 0,98	NS

Nota: *p* significativa a um nível de 0,05; Os dados estão expressos em média ± desvio-padrão. Abreviaturas: UST: ultrassonografia de tireóide, IMC: índice de massa corpórea, CA: circunferência abdominal, PA: pressão arterial, HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase - resistência à insulina, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade, TSH: hormônio tireoestimulante.

Ainda neste contexto, foi avaliado o volume tireoideano no grupo de indivíduos eutireoideanos com e sem SM, sendo possível observar que os candidatos com SM tinham um maior volume tireoideano, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,015$ ).

### **6.5 Determinação dos valores de referência do TSH**

Os indivíduos-referência foram representados pelos candidatos selecionados à quarta etapa da pesquisa ( $n=125$ ), ao apresentarem-se saudáveis do ponto de vista clínico, laboratorial e ultrassonográfico tireoideano.

Após seleção criteriosa desta amostra, foi iniciado um processo de identificação dos valores individuais considerados “*outliers*”. Nesta etapa, foi excluído apenas 1 indivíduo que apresentava um valor de TSH de 0,03 mU/l. Portanto o intervalo de referência do TSH foi calculado a partir de 124 indivíduos-referência.

Neste grupo houve um predomínio do sexo feminino 83/124 (66,9%). A média de idade foi de  $33,1 \pm 10,3$  anos, sendo de  $32,8 \pm 10,3$  anos nos homens e de  $33,2 \pm 10,3$  anos nas mulheres, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,450$ ). A média do TSH foi de  $1,78 \pm 1,0$  mUI/l, sendo de  $1,84 \pm 1,1$  mUI/l nos homens e  $1,74 \pm 1,0$  mUI/l nas mulheres ( $p=0,557$ ).

A comparação das médias dos elementos definidores da SM e da função tireoidiana entre os indivíduos desta amostra e aqueles definidos como eutireoideanos, apenas por critérios clínicos e laboratoriais ( $n=267$  pacientes), não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhum parâmetro.

Os dados antropométricos dos indivíduos-referência encontram-se na tabela 9.

**Tabela 9 – Dados antropométricos dos 124 indivíduos eutireoideanos, subdivididos por sexo, Fortaleza-CE,2010**

Variável	Total	Homens	Mulheres	<i>p</i>
	Média ± dp (n = 124)	Média ± dp (n = 41)	Média ± dp (n = 83)	
<b>Peso (kg)</b>	65,5 (±12,9)	72,3 (±14,8)	62,2 (±10,5)	0,001*
<b>Estatura (cm)</b>	162,1 (±9,3)	171,9 (±6,0)	157,2 (±6,3)	0,001*
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	88,4 (±10,9)	91,6 (±12,0)	86,9 (±9,9)	0,052
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 (±4,2)	26,1 (±4,4)	25,5 (±4,2)	0,487

Nota: *p* significativa a um nível de 0,05. Abreviaturas: IMC: índice de massa corpórea, dp: desvio-padrão.

A representação gráfica da distribuição do TSH, através de histograma, não assumiu conformação Gaussiana. Todavia, quando os valores do TSH foram convertidos para uma escala logarítmica sua distribuição aproximou-se da apresentação Gaussiana. (gráficos 4 e 5). Em seguida, os percentis 2,5% e 97,5% foram delimitados e seus dados definiram os limites de referência inferior (0,56 mUI/l) e superior (4,45mUI/l), respectivamente.

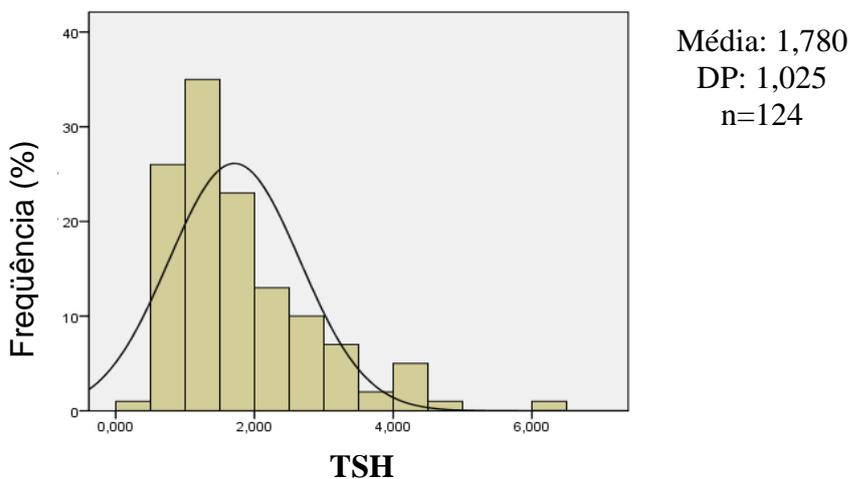


Gráfico 4: Distribuição do TSH em amostra de 124 indivíduos-referências

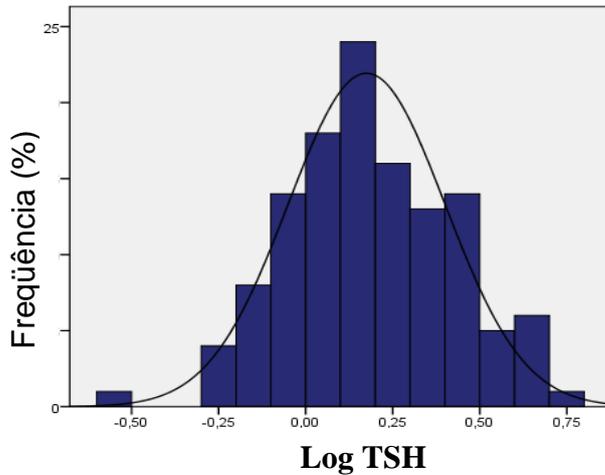
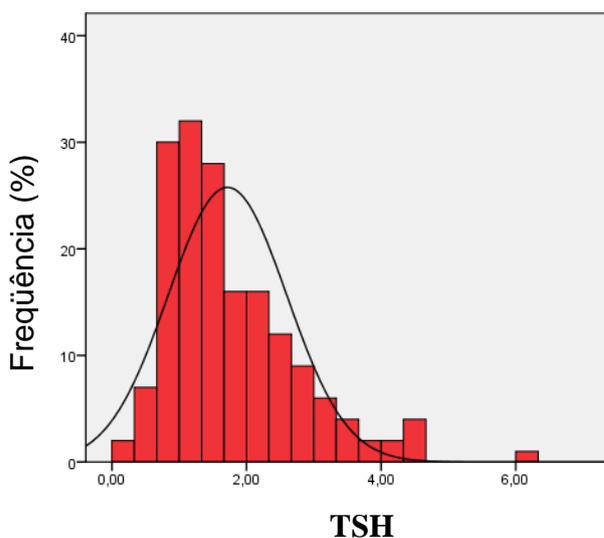


Gráfico 5: Distribuição do TSH após transformação logarítmica em amostra de 124 indivíduos-referências

A média do TSH no grupo que realizou UST (171 indivíduos), independente dos achados ultrassonográficos, quando comparada à média do TSH dos indivíduos-referência, não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,849$ ). Caso este grupo tivesse sido utilizado para o cálculo do VR do TSH, considerando os limites de referência inferior e superior como sendo representados pelos percentis 2,5% e 97,5%, o intervalo seria de 0,56 a 4,43 mUI/l. A distribuição do TSH deste grupo, incluindo os valores transformados em escala logarítmica, encontra-se nos gráficos 6 e 7, respectivamente.



Média: 1,750  
DP: 0,980  
n=171

Gráfico 6: Distribuição do TSH em amostra de 171 indivíduos que realizaram ultrassonografia de tireóide

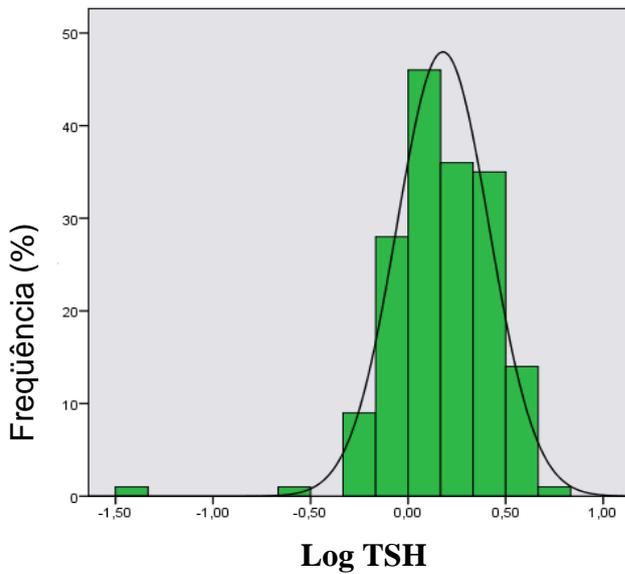


Gráfico 7: Distribuição do TSH após transformação logarítmica em amostra de 171 indivíduos que realizaram ultrassonografia de tireóide

Observa-se ainda que a população inicial de 275 indivíduos, após exclusão de três “*outliers*”, apresentou média e distribuição do TSH semelhante a estes grupos, ressaltando-se a distribuição mais próxima do formato Gaussiano (Gráficos 8 e 9). Caso o VR do TSH tivesse utilizado esta amostra como banco de dados, o intervalo de referência compreenderia os valores entre 0,56 e 4,44 mUI/l.

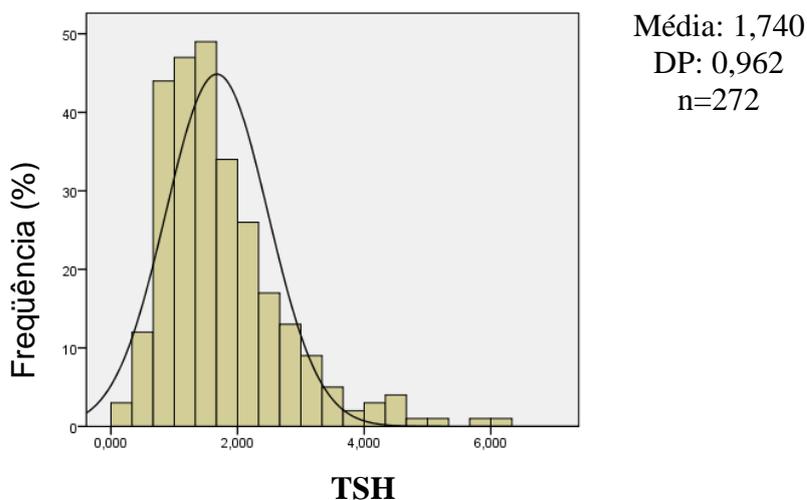


Gráfico 8: Distribuição do TSH em amostra de 272 indivíduos

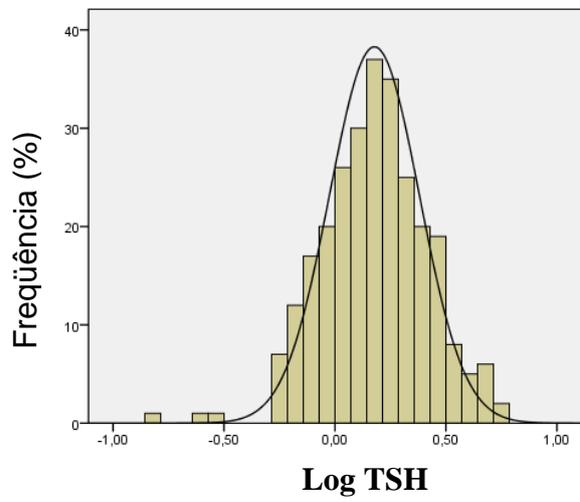


Gráfico 9: Distribuição do TSH após transformação logarítmica em amostra de 272 indivíduos

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 Considerações gerais sobre a amostra do estudo

O presente estudo objetivou avaliar a influência dos elementos definidores da SM sobre a função tireoidiana e se determinar o VR do TSH na população adulta de Fortaleza. Tais objetivos são de grande relevância no âmbito da prática clínica, considerando a elevada prevalência na atualidade dessa síndrome, e o desconhecimento nessa população de definições de normalidade do TSH, parâmetro laboratorial inicial para a avaliação de disfunções da tireóide e frequentemente solicitado nas rotinas de investigação de vários especialistas.

O delineamento deste trabalho foi caracterizado pela disponibilização de uma informação clínica ampla e estruturada, uma vez que utilizou processo seletivo rigoroso, onde avaliou uma amostra abrangente de indivíduos sem enfermidade tireoidiana, mas que tinham uma diversidade de achados metabólicos que nos permitiu realizar correlações e inferências entre possíveis associações dos elementos definidores da SM e a FT.

Uma vez que foi realizado em 19 bairros da cidade de Fortaleza, distribuídos entre as seis secretarias executivas regionais, este trabalho revelou-se como uma oportunidade de se avaliar a distribuição do TSH em uma amostra de indivíduos eutireoideanos, rigorosamente selecionados através de um questionário clínico, exame médico e UST, onde foram excluídos todos aqueles que tivessem indícios de doença tireoidiana.

A forma de seleção dos voluntários tentou recrutar indivíduos de diferentes regionais da cidade, salvaguardando as limitações inerentes a uma pesquisa clínica desenvolvida em plataforma ambulatorial. A utilização do convite eletrônico e impresso permitiu uma ampla divulgação do processo seletivo, assim como permitiu uma triagem inicial ao deixar claro que apenas indivíduos isentos de doença conhecida, sem história familiar ou pessoal de doença tireoidiana e que se auto-avaliassem como saudáveis deveriam preencher o questionário. Este cuidado, de caráter por vezes artesanal, dificulta o processo seletivo, por este motivo pontua-se que estudos de grande base populacional podem ter seus dados comprometidos por não conseguirem ser tão rigorosos na seleção dos candidatos. A maioria dos estudos que se destinaram ao mesmo fim utilizaram dados de doadores de banco de sangue ou registros de base populacional de grandes coortes (KRATZSCH *et al.*, 2005; SPENCER *et al.*, 2007).

Nesta pesquisa constatou-se a dificuldade de adesão dos candidatos. Do número inicial de voluntários que preencheram o questionário da primeira etapa (432), 10% faltaram à segunda etapa, que consistia no exame médico, 9,6% à terceira etapa, representada pela coleta de exames séricos e 44,7% não compareceram à última fase, onde era realizada a UST. Pode-se observar, após contato telefônico com alguns candidatos excluídos, por não comparecimento a alguma das fases, que os motivos esquecimento da data marcada e impossibilidade de se ausentar das atividades trabalhistas foram os motivos predominantes do absenteísmo da amostra.

Os resultados dos registros individuais proveram uma base empírica para uma recomendação do limite superior para o TSH. Além disso, parâmetros metabólicos diretamente relacionados à função tireoidiana, definidos no escopo do estudo como elementos definidores da SM de acordo com o NCEP-ATPIII, ao serem averiguados, permitiram ratificar a idéia de que o termo indivíduo “saudável” em sua plenitude é praticamente irreal, uma vez que 77,2% dos indivíduos “saudáveis” avaliados tinham pelo menos um critério definidor da SM.

Quanto à caracterização da amostra de acordo com o gênero, observou-se uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino (M:F/1,5:3,0) o que pode refletir nesta casuística o maior interesse da classe feminina em avaliar seu estado de saúde. Esta maior proporção de mulheres também foi observada nos estudos que se propuseram a estudar a distribuição do TSH (GUAN *et al.*, 2008; HAMILTON *et al.*, 2008; KRATZSCH *et al.*, 2005). A idade média destes candidatos, à época da entrevista, foi de aproximadamente 34 anos.

Quanto aos hábitos, houve uma baixa proporção (5,2%) de indivíduos tabagistas. Este dado é relevante devido ao importante impacto do tabagismo na determinação de um maior risco cardiovascular, tendo em vista que o tabagismo está fortemente associado, de forma independente, ao aumento risco de DCV, incluindo IAM e AVC.

A avaliação do risco cardiovascular através dos ERF, demonstrou que a maioria dos candidatos (97,4%) apresentavam baixo risco (<10%) de desenvolver DAC nos próximos 10 anos. Neste momento pontua-se possíveis limitações deste escore de risco, uma vez que 18,7% dos indivíduos eutireoideanos apresentavam o diagnóstico de SM de acordo com o NCEP/ATP III, e como esta condição está sabidamente relacionada a um aumento de desfechos cardiovasculares desfavoráveis, poderíamos esperar um reflexo diferente dos ERF nesta amostra. Por outro lado, talvez a faixa etária jovem dos indivíduos desta pesquisa tenha contribuído para o baixo risco cardiovascular.

## 7.2 Relações entre Síndrome Metabólica e Função Tireoidiana

Neste estudo, o diagnóstico de SM definido pelo NCEP-ATP III esteve presente em 18,4% dos indivíduos eutireoideanos, sendo maior nos homens, 23,9% *versus* 16,6%. É importante comentar que apesar da carência de dados sobre as características epidemiológicas da SM na população brasileira, Salaroli *et al.*, (2007) avaliaram 1663 indivíduos de uma amostra randômica da população de Vitória e encontraram uma prevalência de SM de 15,8% na faixa etária de 25 a 34 anos.

Os dados deste trabalho corroboram os achados do primeiro estudo destinado a avaliar a associação dos elementos definidores da SM na função tireoidiana em candidatos eutireoideanos, que encontrou uma prevalência de síndrome metabólica de 19,1% em homens e 15,4% para mulheres, de acordo com o NCEP-ATP III (ROSS *et al.*, 2007).

Nesta amostra, dentre os testes laboratoriais tireoideanos, apenas o TSH mostrou correlação positiva com a idade e, no que se refere ao sexo, foi observado que o T<sub>4</sub>l foi maior nos homens que nas mulheres, sendo este achado também descrito em outros estudos (ROSS *et al.*, 2007; SHON *et al.*, 2008). Acredita-se que outros fatores como hormônios sexuais e diferenças geneticamente determinadas podem ter influência no T<sub>4</sub>l e TSH (SHON *et al.*, 2008).

No que se refere às associações entre o diagnóstico da SM e os testes de avaliação da função tireoidiana (TSH, T<sub>4</sub>l e T<sub>3</sub>t), pode-se observar que apenas o T<sub>4</sub>l apresentou média significativamente diferente entre os grupos, com e sem SM, sendo maior naqueles sem o diagnóstico da síndrome. Todavia, quando se avaliou os elementos definidores da SM, através do modelo de regressão multivariada, incluindo todos os indivíduos eutireoideanos, independente do diagnóstico de SM, não foi observada uma associação entre o TSH e os componentes da SM. Por outro lado, observou-se correlação negativa do T<sub>4</sub>l com TG e CA e positiva com HDL. O T<sub>3</sub>t mostrou-se correlacionado positivamente com HDL e negativamente com LDL. Estas associações se mantiveram mesmo após ajustes de modelo para idade, sexo, HOMA-IR e peso, exceto a encontrada entre HDL e T<sub>4</sub>l, cuja relação foi perdida após ajuste para HOMA-IR.

Estes achados ratificam relatos de estudos clínicos que têm demonstrado uma maior associação dos HTs com parâmetros clínicos e laboratoriais da SM mais do que o próprio TSH, considerado o teste de rastreamento mais sensível no diagnóstico das disfunções tireoidianas (ROSS *et al.*, 2007; SHON *et al.*, 2008; UZUNLULU; YORULMAZ; OGUZ 2007). Ross *et al.*,(2007) relataram que o T<sub>4</sub>l foi significativamente associado com 4

componentes da SM, sendo esta relação negativa com a CA, TG e PAD e positiva com o HDL, independente da RI. Além disso, os autores demonstraram que a relação dos componentes da SM com o T<sub>3</sub>I foi menos clara, resultado atribuído, segundo os autores, ao fato do T<sub>3</sub>I não representar o nível do HT nos tecidos periféricos.

Um outro grupo, em uma recente publicação, avaliou as relações entre o T<sub>4</sub>I e os componentes da SM em 44.196 eutireoideanos distribuídos em quintis crescentes de T<sub>4</sub>I, sendo observado uma maior prevalência dos elementos da SM naqueles distribuídos no menor quintil de T<sub>4</sub>I. No entanto, estas diferenças desapareceram após ajustes de modelo para idade e sexo (KIM *et al.*, 2009).

Acredita-se que uma possível explicação para o encontro da correlação negativa entre o T<sub>4</sub>I e os elementos definidores da SM, a despeito de níveis normais de TSH, estaria no fato de que neste contexto de alterações metabólicas, advoga-se que os HTs exerçam efeitos discrepantes nos tecidos periféricos e central. Estas disparidades de ações poderiam ser atribuídas a diferenças na expressão das desidases tipo 1 e 2 nestes tecidos. Estas, por sua vez, guardam propriedades catalíticas distintas, gerando uma diversidade de expressões de isoformas dos receptores do HT (CROTEAU *et al.*, 1996). Além disso, acredita-se que polimorfismos no receptor do TSH podem influenciar a razão entre o TSH e os HTs no plasma, e podem induzir discrepâncias entre tecidos centrais e periféricos (PEETERS *et al.*, 2003 *apud* ROSS *et al.*, 2007)

Ressalta-se que o emprego da UST na seleção dos indivíduos-referência permitiu a realização de considerações quanto aos achados ultrassonográficos no contexto da SM. Desta forma, observou-se que dentre os indivíduos com SM, que realizaram UST, o volume tireoideano foi estatisticamente maior que no grupo sem SM. Vale salientar que a relação de causalidade entre SM e disfunção tireoidiana não pode ser definida neste desenho de estudo, no entanto os dados parecem sugerir uma possível associação entre a presença da SM e alterações no volume tireoideano. Todavia, não se pode deixar de lembrar que as diferenças metabólicas entre estes grupos, assim como diferenças de idade, além do número limitado de indivíduos com o diagnóstico de SM e UST, não possibilitou a análise de associação com força estatística.

Em um estudo que avaliou as relações entre os componentes da SM com o aumento do volume tireoideano e da prevalência de nódulos, os autores encontraram que o volume tireoideano foi significativamente maior nos indivíduos com SM *versus* controle. Nesse estudo, além do TSH, os elementos definidores da SM foram preditores independentes

para o aumento do volume tireoideano, sendo mostrado através de análise multivariada que a RI era o fator que contribuía em caráter substancial para este achado (AYTURK *et al.*, 2009).

Com relação ao IMC, observou-se, no presente estudo, que a população selecionada encontrava-se praticamente dividida em dois grupos, uma vez que 45,3% apresentava peso normal *versus* 53,1% com sobrepeso ou obesidade. À análise de correlações entre o IMC e a função tireoidiana, apenas o T<sub>4</sub>l demonstrou forte correlação negativa com o IMC. Quando os candidatos foram subdivididos em dois grupos categorizados por IMC (> 25 *versus* < 25 kg/m<sup>2</sup>), também foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de T<sub>4</sub>l.

Os estudos que se propuseram a avaliar a relação entre função tireoidiana e IMC são controversos. Recentemente, Manji *et al.*, (2006) avaliaram 401 indivíduos eutireoideanos e relataram que não foi encontrada correlação entre as concentrações de TSH, T<sub>4</sub>l e o IMC. Os autores demonstraram ainda que não encontraram diferença nas médias de IMC quando os indivíduos foram categorizados de acordo com TSH ou T<sub>4</sub>l. Também não houve diferença entre o TSH de indivíduos magros ou obesos.

Ao contrário, Bastemir *et al.*, (2007) avaliaram retrospectivamente 226 indivíduos eutireoideanos obesos ou com sobrepeso e demonstraram que os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com o grau de obesidade, no entanto nenhuma correlação foi observada com os níveis de T<sub>4</sub>l. Um outro estudo, publicado em 2008 por um grupo coreano que avaliou 1.572 mulheres eutireoidenas, demonstrou uma correlação negativa entre o T<sub>4</sub>l, dentro do limite de variação normal, com o IMC (SHON *et al.*, 2008).

Por fim, talvez seja possível sugerir que os resultados deste trabalho, ao demonstrarem uma correlação negativa entre T<sub>4</sub>l e IMC, estão em consonância com os mecanismos fisiológicos dos HTs, para os quais é atribuída a função de indução direta da síntese e liberação de adipocinas, como por exemplo a leptina, que está envolvida com o controle do apetite através de suas ações no cérebro (ANTUNES *et al.*, 2006; MENENDEZ *et al.*, 2003; SCHAFFLER *et al.*, 2005). A leptina é um importante regulador neuroendócrino do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Todos os relatos apóiam o conceito de uma relação inversa entre os HTs e a leptina (FELDT-RASMUSSEN, 2007 *apud* BIONDI, 2010).

Está bem estabelecida na literatura a importância da obesidade abdominal, avaliada neste estudo através da medida da CA com um maior risco de desenvolvimento da DCV (ARONNE, 2002). Nesta pesquisa essa medida foi associada negativamente com T<sub>4</sub>l.

A associação entre CA e a FT ainda é bastante controversa na literatura. Roos *et al.*, (2007), ao avaliarem 1.581 indivíduos eutireóideos, encontraram associação negativa

entre  $T_4l$  e CA. Garduño-Garcia *et al.* (2010), ao avaliarem a associação entre a função tireoidiana e os componentes da SM em 3.148 pacientes hispânicos, demonstraram que houve correlação inversa com  $T_4l$  e CA. No entanto, outros autores não confirmam estes achados.

Interessante citar que um aumento moderado no  $T_{3t}$  ou  $T_{3l}$  tem sido relatado em obesos. O acúmulo progressivo de gordura foi associado com uma elevação paralela no TSH e no  $T_3$  independente da sensibilidade à insulina e parâmetros metabólicos. Os achados sugerem uma alta taxa de conversão de  $T_4$  a  $T_3$  em pacientes com obesidade abdominal, devido a um aumento da atividade das desidriases, como um mecanismo compensatório para o acúmulo de gordura a fim de melhorar o gasto energético. Apesar dos níveis elevados do TSH, os receptores do TSH estão menos expressos nos adipócitos de indivíduos obesos. Esta redução poderia levar a um *down-regulation* do receptor do HT configurando quadro semelhante a resistência ao HT (BIONDI, 2010).

Estes resultados corroboram o trabalho publicado por De Pergola *et al.*, (2007) que avaliou 201 mulheres eutireoidianas, com o objetivo de estudar se a obesidade, a distribuição de gordura corporal e a RI apresentavam efeito independente sobre o TSH e sobre os hormônios tireoidianos livres, concluindo que o progressivo acúmulo de gordura central está associado a um aumento do  $T_{3l}$  e do TSH, independente da sensibilidade à insulina, parâmetros metabólicos e pressão arterial. Este achado foi atribuído a uma possível associação entre o aumento de  $T_{3l}$  e a existência de um fenômeno termogênico adaptativo, em que o controle da secreção do TSH, exercido pelos hormônios tireoideanos livres, possivelmente estaria prejudicado nos casos de obesidade.

Por outro lado, outros estudos não conseguiram demonstrar esta associação positiva entre TSH,  $T_3$  e CA. Kim *et al.*, (2009) ao avaliarem a relação entre  $T_4l$  e SM em 44.196 indivíduos eutireoideanos, não demonstraram correlação entre  $T_4l$  e CA naqueles indivíduos abaixo de 50 anos.

Quanto aos níveis pressóricos, observou-se que a PAD, após análise de regressão múltipla, demonstrou correlação positiva com o TSH (quando ajustada para idade, sexo e HOMA-IR) e negativa com o  $T_4l$  (nos três modelos analisados). Não foi observada relação da PAS com nenhum parâmetro laboratorial tireoideano.

Um estudo de base populacional com mais de 30.000 homens e mulheres, publicado em 2007, se propôs a avaliar a associação entre níveis pressóricos arteriais e valores do TSH dentro do intervalo de referência e observou que dentro da variação “normal” do TSH houve um aumento linear na PAS e PAD com aumento da concentração do TSH, mais pronunciado em homens (ASVOLD *et al.*, 2007). Saltiki *et al.*, (2009) avaliaram os

níveis pressóricos de 311 indivíduos eutireoideanos, com média de idade de aproximadamente 40 anos e demonstraram que o TSH, dentro do intervalo de variação considerado normal (0,36 - 2,50 mUI/l) esteve positivamente correlacionado com a PAD e PAS. Interessante citar que está bem reconhecida a associação entre alterações do TSH dentro da variação do intervalo de referência e alterações em parâmetros cardiovasculares incluindo a pressão arterial (SALTIKI *et al.*, 2008).

Neste trabalho, acredita-se que a falta de correlação com a PAS possa ser justificada pela média de idade da nossa população que foi inferior a dos estudos acima citados. Além disso, mais uma vez pontua-se o menor tamanho da amostra deste estudo, assim como a forma peculiar de seleção dos voluntários, o que pode ter conferido uma população mais saudável, do ponto de vista cardiovascular, quando comparada a amostra de estudos de base populacional.

À avaliação do perfil lipídico e suas relações com a função tireoidiana, observou-se que o TSH não apresentou associação significativa com os parâmetros do perfil lipídico analisados. Além disso, quando os indivíduos tiveram seu perfil lipídico avaliado, após categorização em três grupos arbitrários de TSH (<1,4 mUI/l; 1,4 e 3,0 mUI/l e 3,0 e 4,5 mUI/l) não foi demonstrada diferença estatisticamente significante entre as médias do CT, HDL e TG entre os grupos.

Neste contexto destaca-se o quinto estudo Tromso que, apesar de ter encontrado uma correlação positiva entre os níveis de TSH e o colesterol total e LDL em homens e mulheres, demonstrou que esta relação não foi mantida após ajuste para idade e IMC (IQBAL *et al.*, apud BIONDI; COOPER, 2010).

Por outro lado, Ross *et al.* (2007) relataram que o TSH esteve positivamente associado com o colesterol HDL e triglicerídeos, mesmo após ajustes de modelo de regressão múltipla para idade, sexo e HOMA-IR. Este grupo encontrou ainda uma associação negativa entre o T<sub>4</sub>l e o CT, LDL e TG. O T<sub>3</sub>l foi negativamente associado com o CT, LDL e TG.

Em outro estudo, Garduño-García *et al.* (2010), ao avaliarem a associação entre a função tireoidiana e os componentes da SM em 3.148 pacientes hispânicos, demonstraram que o TSH mostrou uma correlação positiva (ajustada para idade e sexo) com o CT e TG. Ainda foi demonstrado que o T<sub>4</sub>l apresentou correlação positiva com o colesterol HDL, e uma correlação inversa com insulina e HOMA-IR. Estes autores concluíram que níveis mais baixos de HT, mesmo dentro do limite normal de variação, predispõem a altos níveis de CT, glicose, insulina e HOMA-IR, sendo sugerido que o uso combinado do TSH e do T<sub>4</sub>l,

comparada à avaliação sozinha do T<sub>4</sub>I, seria uma avaliação mais conveniente para se estimar associação entre função tireoidiana e variáveis metabólicas.

Outra evidência desta associação entre TSH e lípidos pode ser observada no grande estudo de base populacional HUNT, que avaliou 30.656 indivíduos, aparentemente saudáveis do ponto de vista tireoideano. Os autores demonstraram uma associação entre TSH, dentro do intervalo de referência, e as concentrações séricas dos lípidos, tanto em homens como em mulheres, sendo evidenciado um incremento consistente e significativo nas concentrações totais do colesterol total, colesterol LDL, colesterol não-HDL e triglicérides, com um aumento na concentração do TSH dentro da variação de referência de 0,5 - 3,5 mUI/l, mesmo após ajustes para idade, tabagismo e horário da última refeição (ASVOLD *et al.*, 2007).

Acredita-se que as diferenças entre os achados deste estudo *versus* o do estudo HUNT e, demais estudos supracitados, que demonstraram associação positiva entre o TSH e o perfil lipídico, talvez possam ser justificadas pelo número significativamente menor de indivíduos avaliados neste trabalho.

Por outro lado, apesar da ausência de correlações entre o TSH e os lípidos, quando os hormônios tireoideanos foram analisados, observou-se que o T<sub>4</sub>I apresentou correlação negativa com o CT e TG, e que houve uma correlação negativa do T<sub>3</sub>t com o colesterol LDL. No entanto, a força destas correlações foram fracas e após análise de todos os componentes da SM, em modelo de regressão múltipla, ajustado para o sexo, idade, HOMA-IR e peso, estas associações não foram mantidas. O TG ainda demonstrou associação com o T<sub>4</sub>I no modelo sem ajustes e após ajuste para idade e sexo, no entanto, esta relação não foi mantida após ajuste para o HOMA-IR. Nesta situação a RI se apresentou como um potencial fator de confusão entre a relação entre os elementos definidores da SM e o HT.

Neste desenho de estudo, não foi possível estabelecer relações de causalidade, no entanto os resultados suscitam a possibilidade da existência de um conjunto de fatores intimamente relacionados, que regem a associação entre tireóide e lípidos, com um possível destaque ao papel da sensibilidade à insulina. Talvez a avaliação de um número maior de pessoas tornasse mais clara estas relações.

A avaliação da resistência à ação da insulina foi realizada através do HOMA-IR. Apesar de haver críticas na literatura quanto ao uso do mesmo para o diagnóstico da RI, o índice HOMA-IR tem sido cada vez mais utilizado em vários estudos. A discussão se deve ao fato de que o HOMA-IR utiliza os parâmetros de glicemia e insulinemia em jejum, que podem não refletir uma real resistência à ação deste hormônio, uma vez que, durante o jejum

captam glicose, principalmente os órgãos e tecidos independentes de sua ação, além de existir graus diferentes de RI em cada tecido. Em adição, potenciais problemas técnicos, ao se utilizarem ensaios para dosagem de insulina não específicos (ou seja, que doseem tanto a insulina como a pró-insulina), podem prejudicar esta determinação. Apesar destas limitações, seu uso está respaldado por ter sido encontrada em publicações anteriores forte correlação positiva entre o HOMA-IR e o método padrão-ouro para diagnóstico de RI, o estudo do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Ressalta-se, no entanto, que o HOMA-IR é de mais fácil e acessível execução (MATTHEWS, 1985; GELONEZE, 2006).

Através da comparação das médias dos testes da função tireoidiana nos pacientes eutireoideos distribuídos em tercís crescentes de HOMA-IR, observou-se que apenas a média do T<sub>4</sub>l apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos do primeiro e último tercil.

Ressalta-se que em indivíduos eutireoidianos, o papel fisiológico dos HTs sobre a secreção de insulina ainda é pouco estudado. Ortega *et al.*, (2008) ao avaliarem a relação do HT com a secreção e ação da insulina em indivíduos eutireoidianos com regulação normal da glicose evidenciaram que a concentração plasmática do T<sub>3</sub> livre estava associada com as mensurações diretas e indiretas da secreção insulínica, independente da sensibilidade insulínica e concentração de glicose. Em um outro trabalho, foi demonstrado que o TSH e o produto T<sub>4</sub>l.TSH foi associado de forma linear e positiva com as concentrações de insulina em jejum e após sobrecarga de glicose (FERNÁNDEZ-REAL *et al.*, 2006). Estes autores chamam ainda atenção para uma possível diminuição da desiodinação periférica do T<sub>4</sub>l na vigência de um estado de RI. Uma atividade reduzida desta enzima poderia resultar em uma diminuição da disponibilidade intracelular do HT ativo no músculo, cérebro e hipófise. A redução do T<sub>3</sub> intracelular levaria a um aumento do TSH e a uma diminuição na transcrição do GLUT4 nos tecidos sensíveis à insulina, como o músculo esquelético e o tecido adiposo, contribuindo para um estado de resistência insulínica. Por fim, os autores sugerem que a associação da RI com a FT pode não ser um reflexo de disfunção tireoidiana e sim de uma função celular comum e fundamental compartilhada pelos dois sistemas.

Ainda no contexto da relação insulina e função tireoidiana, ressalta-se o binômio resistência insulínica e nódulos tireoideanos. A RI tem sido associada a um aumento na prevalência de nódulos tireoideanos e estudos demonstram que uma elevada RI pode ser um fator de risco importante para o desenvolvimento do carcinoma diferenciado da tireóide (REZZÓNICO *et al.*, 2009). No presente estudo, não foi observada diferença estatisticamente

significante quando se comparou as médias do HOMA-IR dos pacientes com e sem nódulos tireoideanos.

Por fim, especula-se que a relação entre a função tireoidiana e a SM exista, no entanto os mecanismos fisiopatológicos ainda são incertos. Acredita-se que existam outros mecanismos ainda não compreendidos, além da RI, que regem a relação entre o T4I e os componentes da SM (ROSS *et al.*, 2007).

### **7.3 Determinação dos valores de referência do TSH**

Os intervalos de referência dos analitos laboratoriais são geralmente selecionados através da determinação de 95% dos limites de confiança de uma população de indivíduos livres de disfunção tireoidiana conhecida. Por este método, 2,5% dos indivíduos considerados normais podem na realidade apresentarem valores elevados de TSH, portanto 2,5% da população pode apresentar um quadro inicial de hipotireoidismo sem ser reconhecido. Desta forma, tem sido proposto critérios mais rigorosos na determinação dos valores de referência (DEMERS; SPENCER, 2003).

Nos últimos anos tem havido inúmeros debates e discussões quanto a melhor forma de se estimar o limite superior do TSH, e se este limite deve ser reduzido de 4 a 5,5 para 2,5mUI/L. A justificativa para estas mudanças é baseada em informações advindas de estudos clínicos, como o SHIP-1, onde mais de 95% dos indivíduos eutireoideanos saudáveis tinham concentrações de  $TSH < 2,5$  mUI/L. No entanto, estes dados não são vistos pela população científica como uma verdade universal, uma vez que grandes estudos populacionais, como o NHAMES III, não reproduziram conclusões que estimulassem a adoção de valores menores para o limite superior do TSH (BRABANT *et al.*, 2006; HAMILTON *et al.*, 2008).

Apesar deste trabalho selecionar criteriosamente indivíduos aparentemente saudáveis, de acordo com um questionário que excluía aqueles com patologias sabidamente conhecidas ou que faziam uso de tratamento específico, constatamos que 77,2% dos indivíduos tinham pelo menos um critério definidor de SM. Este dado faz refletir a dificuldade de se definir o ser saudável, assim como pode suscitar uma re-leitura quanto aos resultados de estudos de indivíduos saudáveis que usam registros de grande base populacional, onde acredita-se que muitas vezes se perca o caráter quase artesanal do recrutamento empregado neste estudo. Além disso destaca-se uma importante consideração: a maioria dos indivíduos sob risco cardiovascular são eutireóideos (ROSS *et al.*, 2007).

Em Fortaleza, a maioria dos laboratórios de análises clínicas, adota nos laudos do TSH valores de referência advindos de informações das empresas fornecedoras dos kits para os ensaios laboratoriais. Seguindo as recomendações do NCCLS e NACB *guidelines*, este estudo pode então ofertar à classe médica e de pacientes um dado que reflete peculiaridades de uma amostra populacional local.

Dentre as razões para o pioneirismo deste trabalho, acredita-se que a realidade local compartilha dificuldades semelhantes a dos estudos de grande base populacional, onde se relata dificuldade de recrutamento da amostra, de adesão do coorte até o fim das análises e falta de financiamento para estes tipo de pesquisa (HAMILTON *et al.*, 2008; KRATZSCH *et al.*, 2005).

Este estudo utilizou as recomendações do NCCLS *global consensus guidelines*, instrumento criado para definir, estabelecer e verificar intervalos de referência para testes laboratoriais quantitativos (NCCLS, 2000). Este manual corrobora as recomendações do NACB, que desenvolveu um *guideline* de prática médica ambulatorial para o diagnóstico e monitoramento da função tireoidena (DEMERS; SPENCER, 2003).

Ao fim do processo seletivo foram obtidos 125 indivíduos-referência portanto, esta pesquisa, respeitou o número mínimo de 120 indivíduos saudáveis exigidos para a determinação do TSH. Ressalta-se mais uma vez que a dificuldade de adesão da amostra às diferentes etapas não permitiu que fosse selecionado um maior número de indivíduos-referência, no entanto, não se acredita que esta limitação tenha gerado repercussões negativas nas análises realizadas, já que foi atingida as recomendações do número mínimo necessário requisitado pelos *guidelines* destinados a esta prática.

A proporção entre M:F foi de 1:2 e pontua-se que as razões para esta diferença se devem ao maior interesse em avaliar o estado de saúde manifesto pela classe feminina. A média de idade dos indivíduos-referência foi de aproximadamente 33 anos. O presente estudo não se propôs a avaliar a distribuição do TSH em diferentes faixas etárias, uma vez que o número de candidatos necessários não seria possível de ser alcançado diante do desenho proposto.

Em geral, apenas estudos de grande base populacional, conseguem trazer considerações fidedignas quanto à distribuição do TSH categorizada por diferentes faixas etárias (BOUCAI; SURKS, 2009; HOLLOWELL *et al.*, 2002; KRATZSCH *et al.*, 2005). De grande importância neste contexto destacam-se os estudos que avaliaram os indivíduos advindos da grande base populacional do NHAMES III, que estudou um coorte de indivíduos, representantes da população norte-americana civil e não institucionalizada, com

intuito de se avaliar seu estado de saúde e nutricional. Em 2003, o NACB *guideline* publicou que reconhece como pequena a diferença estatística reportada na análise do TSH dos indivíduos do NHAMES III, e os autores sugerem que, para o cálculo do VR, estas variáveis não necessitam ser ajustadas individualmente (BALOCH *et al*, 2003).

Ainda com relação a faixa etária dos indivíduos-referência vale ressaltar que esta pesquisa não contemplou candidatos com mais de 50 anos de idade, sendo um critério de exclusão importante, já que o grande estudo do NHAMES III que avaliou o comportamento ascendente do TSH, de acordo com a faixa etária da população, observou que 88,8% das pessoas entre 20-29 anos apresentavam concentrações de TSH na categoria entre 0,4-2,49 mUI/l, e esta porcentagem reduzia progressivamente, particularmente, depois dos 50 anos de idade, atingindo cifras de 61,5% naqueles de oitenta anos ou mais (SURKS; HOLLOWELL, 2007).

Os achados da distribuição do TSH nesta amostra permitiu que fosse definida uma sugestão de intervalo de referência para o TSH, realizado através de um ensaio de terceira geração da Roche, entre 0,56 e 4,45 mU/l. Estes dados se assemelham aos resultados disponíveis na literatura médica, com destaque ao estudo NHAMES III, onde a avaliação de uma população de 13.344 indivíduos sem história familiar ou pessoal de doença da tireóide, sem a presença de bócio ou gravidez ou alteração laboratorial (hipo ou hipertireoidismo), sem a utilização de medicação para tireóide ou andrógenos ou estrógenos e com ATPO e ATG negativos, demonstrou um nível de TSH médio de 1,39 mUI/l, estando o percentil 2,5% e 97,5% compreendido pelo intervalo de 0,45 e 4,12 mUI/l, respectivamente. O presente estudo foi de encontro às idéias do grupo SHIP-1, ao sugerir pontos de corte menores (TSH <2,5 mUI/l) na definição do limite superior do TSH (VOLZKE, 2003).

A distribuição do TSH, analisada através de histograma, não assumiu conformação Gaussiana e apresentou-se desviada para direita, conforme prevista pelos *guidelines*. No referido estudo NHAMES III, os valores de TSH não apresentaram uma distribuição de Gauss, e cerca de 9% dos indivíduos nesta população de referência tinham níveis de TSH acima de 2,5 mUI/l (SPENCER *et al.*, 2007). Estudos têm chamado atenção para este tipo de distribuição, uma vez que tem sido sugerido que esta configuração da curva possa dever-se a inclusão de indivíduos com doença tireoidiana ou disfunção precoce da glândula tireóidea (BALOCH *et al*, 2003).

Por outro lado, se tem discutido que se esta suposição fosse verdadeira o braço descendente da curva poderia ser extrapolado ao eixo do x, com uma interceptação em torno do ponto compreendido entre os valores 2,5 a 3,0 mUI/l, como sugerido por alguns autores,

tornando todos os indivíduos com TSH acima deste valor hipotireóideos (BALOCH *et al*, 2003; WARTOFSKY; DICKEY, 2005). As evidências que suportam estas suposições baseiam-se em um único relato que mostrou um aumento significante na taxa de progressão para o hipotireoidismo clínico quando o TSH estava acima de 2,0 mUI/l (VANDERPUMP *et al*, 1995). A extrapolação desta associação foi estatisticamente significante até no intervalo do TSH compreendido entre 2,0 e 5,0 mUI/l (VANDERPUMP *et al*, 1995). Entretanto uma recente reanálise destes dados mostrou que a progressão para o hipotireoidismo clínico foi muito menor naqueles em que o TSH inicial estava entre 2,0 e 5,0 mUI/l (SURKS; GOSWANI; DANIELS, 2005).

Uma recente revisão de estudos que avaliaram possíveis razões para esta curva de distribuição do TSH presumiu que a grande maioria destes indivíduos, responsáveis pela desvio da curva para direita, não tem doença tireoidiana, podendo este achado ser explicado por uma variação diurna exacerbada ou uma alteração no ritmo circadiano de secreção do TSH causada pela inclusão, à avaliação, de trabalhadores noturnos, ou indivíduos que tenham dormido tarde ou tenham realizado atividade física vigorosa ou, mais raramente, tenham mutações congênitas no receptor do TSH, apresentando um TSH com baixa atividade biológica. Ainda se chama atenção que os indivíduos obesos podem apresentar maiores níveis de TSH (SURKS; BOUCAI, 2010). Outros estudos reportam mínimas alterações do TSH em pacientes com depressão (ORTH *et al.*, 2001). No entanto, nenhuma destas explicações têm sido examinada em grandes estudos populacionais (SURKS; BOUCAI, 2010).

Todavia, deve ser lembrado que este fenômeno de distribuição da curva do TSH pode ser um fenômeno biológico, possivelmente relacionadas com o polimorfismos do gene do receptor do TSH ou a microheterogeneidade do TSH. Claro que uma doença tireoidiana oculta, não detectada por testes de anticorpos e/ou UST não pode jamais ser completamente excluída (SPENCER, 2007).

Devido à conhecida variabilidade do TSH, neste estudo, todas as coletas laboratoriais foram realizadas no período entre 6 h e 30 min até as 10 h da manhã. Além disso, não foram incluídos trabalhadores noturnos ou indivíduos que realizavam exercícios físicos vigorosos ou ainda que tivessem o diagnóstico de depressão, por isso admite-se que muitos destes fatores acima descritos não tiveram interferência nas análises desta pesquisa.

Discute-se ainda, que neste trabalho optou-se por avaliar os indivíduos-referência com UST, apesar desta recomendação não ser exigência das recomendações do NCCLS ou NACB. Esta ferramenta foi utilizada baseada na informação de estudos que demonstraram que uma ecogenicidade reduzida à UST tem se revelado uma forte preditora de doença

tireoidiana auto-imune (SURKS; BOUCAI, 2010). Por outro lado, o primeiro estudo que utilizou UST, associado aos critérios da NACB, para a determinação do intervalo de referência do TSH, a partir da avaliação de 870 indivíduos aparentemente saudáveis, encontrou que o TSH estava normal em 77% dos candidatos que tinham achados patológicos à UST. Ainda assim, neste estudo, os autores justificaram que a UST seria importante ao permitir a exclusão de indivíduos com doença tireoidiana subclínica, mas com anticorpos anti-tireoideanos negativos e que poderiam ser responsáveis pelo desvio da curva do TSH para a direita (KRATZSCH *et al.*, 2005)

Neste trabalho, foi avaliado o intervalo de referência do TSH no grupo dos 275 indivíduos selecionados após a terceira etapa da pesquisa, que consistia naqueles com exame físico normal, anticorpos negativos e T<sub>3t</sub> e T<sub>4l</sub> dentro dos limites de referência do kit utilizado, independente da realização da UST, sendo observado apenas uma pequena diferença de 0,01 no limite superior do TSH quando comparado ao dos indivíduos-referência. Além disso, foi calculado o VR incluindo todos os indivíduos que realizaram UST, inclusive os 46 candidatos com alterações na ecogenicidade do parênquima tireoideano ou presença de nódulos, e pode-se observar que o VR do TSH neste grupo foi de 0,56 a 4,43 mUI/l, portanto, manifestando uma diferença de 0,02 no limite superior do teste.

Por fim, quando foram analisadas as distribuições do TSH, através de histograma, nos três grupos acima explanados, não se observou mudanças significativas nas suas conformações. Acredita-se então, que nesta amostra estudada, a UST não pareceu ser uma ferramenta imprescindível para a identificação de indivíduos saudáveis do ponto de vista tireoideano. Salienta-se aqui que não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias do TSH no grupo com UST normal *versus* alterada. Talvez o rigor do processo seletivo tenha sido responsável pelo provável papel secundário da UST na seleção dos indivíduos-referência.

Todavia deve ser ressaltado, a despeito dos achados desta pesquisa, que uma hipocogenicidade do parênquima à UST pode preceder a detecção do ATPO na doença tireoidiana auto-imune e que o ATPO pode não estar presente em até 20% dos indivíduos com evidências à UST de doença auto-imune (BIONDI; COOPER, 2008).

Por fim, uma limitação deste estudo é que se trata de um desenho transversal, onde relações do tipo causa e efeito não podem ser concluídas. Além disso, o fato de ser constituído por diferentes etapas, dificultou a adesão dos participantes.

## 8 CONCLUSÕES

Neste estudo, conduzido em indivíduos eutireoideanos da população adulta da cidade de Fortaleza-CE, o  $T_{4l}$  associou-se negativamente ao IMC, ao estado de RI (determinada utilizando-se o HOMA-IR) e a quatro (CA, GJ, TG, PA, sendo apenas à PAD) dos cinco elementos definidores da SM. Já o  $T_{3t}$  associou-se negativamente a GJ e positivamente ao HDL e a CA, e o TSH associou-se positivamente com a CA e a PAD. Com esses dados, conclui-se que, em indivíduos adultos eutireoidianos, os níveis de TSH,  $T_{3t}$  e  $T_{4l}$ , mesmo ainda dentro dos seus intervalos de normalidade, são influenciados pelo perfil antropométrico e *status* metabólico relacionado à resistência à insulina. Tais alterações podem ser contribuintes para a ocorrência de sobrepeso/obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica e, por conseguinte, de aumento de risco cardiovascular; ou adaptativas, em função de tais anormalidades. Estudos futuros, delineados para esse objetivo, poderão melhor esclarecer a direção causal dessas relações encontradas.

Os valores de referência para o TSH determinados a partir deste estudo, utilizando-se o imunoensaio de terceira geração da Roche® estão compreendidos entre os limites 0,56 a 4,45 mUI/l, o que difere dos valores adotados pelo fabricante, ratificando assim a importância do estabelecimento de VR desse analito em cada população. Além disso, é importante ressaltar, que para a determinação do VR do TSH, a UST não demonstrou ser imprescindível na definição dos critérios de seleção da amostra.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

AGUILAR-SALINAS, C. A.; ROJAS, R.; GÓMES PEREZ, F. J., *et al.* High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. **Arch. Med. Res.**, v. 35, p.76–81, 2004.

ANDERSEN, S.; BRUUN, N. H.; PEDERSEN, K. M. *et al.* Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. **Thyroid.**, United States, v. 13, n. 11, p. 1069-1078, nov. 2003.

ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 609-618, dez. 2001.

ANDREW, C. E.; HANNING, I.; MCBAIN, A. M. *et al.* A model for a multicentre approach to the derivation of reference intervals for thyroid hormones and testosterone for laboratories using identical analysers. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Germany, v. 38, n. 10, p. 1013-1019, oct. 2000.

ANTUNES, T. T.; GAGNON, A.; CHEN, B., *et al.* Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 290, n. 6, p. E1140-E1144, jun. 2006.

ASVOLD, B. O.; BJØRO, T.; NILSEN, T. I. *et al.* Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 3, p. 841-845, mar. 2007.

ASVOLD, B. O.; VATTEN, L. J.; NILSEN, T. I. *et al.* The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 156, n. 2, p. 181-186, feb. 2007.

AYTURK, S.; GURSOY, A.; KUT, A., *et al.* Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 161, n. 4, p. 599-605, oct. 2009

AZEVEDO, M. *et al.* Interpretação dos Testes de Função Tireoidiana. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 19, p. 247-257.

BAGCHI, N.; BROWN, T. R.; PARISH, R. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. **Arch. Intern. Med.**, United States, v. 150, n. 4, p. 785-787, apr. 1990.

BALKAU B, CHARLES MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabetic Medicine**, v. 16, p. 442-43, 1999.

BALOCH, Z.; CARAYON, P.; CONTE-DEVOLX, B., *et al.* Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. **Thyroid.**, United States, v. 13, n. 1, p. 3-126, jan. 2003.

BASKIN, H. J. Thyroid ultrasonography--a review. **Endocr. Pract.**, United States, v. 3, n. 3, p. 153-157, may-jun. 1997.

BASKIN, H. J.; COBIN, R. H., *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Endocr. Pract.**, United States, v. 8, n. 6. p. 457-469, dec. 2002.

BASTEMIR, M.; AKIN, F.; ALKIS, E. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. **Swiss. Med. Wkly.**, Switzerland, v. 137, n. 28, p. 431-434, jul. 2007.

BENSEÑOR, I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v.120, n.5,p. 146-151, jul. 2002.  
between race and thyroid stimulating hormone level. **Am. J. Public. Health.**, United States, v. 81, n. 4, p. 505-506, apr. 1991.

BIONDI, B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 95, n. 8, p. 3614-3617, aug. 2010.

BIONDI, B.; COOPER, D.S. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. **Endocrine Reviews.**, United States, v. 29, n.1, p. 76-131, feb. 2008.

BIONDI, B.; PALMIERI, E. A.; LOMBARDI, G. *et al.* Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. **Ann. Intern. Med.**, United States, v. 137, n. 11, p. 904-914, dec. 2002.

BJÖRNTORP P. Body fat distribution, insulin resistance and metabolic diseases. **Nutrition**, v. 13, p. 795-803, 1997.

BJORO, T.; HOLMEN, J.; KRÜGER, O., *et al.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 143, n. 5, p. 639-647, nov. 2000.

BLOOMGARDEN, ZT. The 1<sup>st</sup> world congress on the insulin resistance syndrome. **Diabetes Care**, v. 27, p. 602-609, 2004.

BODEN G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDIABETES MELLITUS. **Diabetes**, v. 46, p. 3-10, 1997.

BOUCAI, L.; SURKS, M. I. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, England, v. 70, n. 5, p. 788-793, may. 2009.

BRABANT, G.; BECK-PECCOZ, P.; JARZAB, B. *et al.* Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 154, n. 5, p. 633-637, may. 2006.

BRABANT, G.; BRABANT, A.; RANFT, U., *et al.* Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 65, n. 1, p. 83-88, jul. 1987.

BRABANT, G.; PRANK, K.; RANFT, U., *et al.* Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 70, n. 2, p. 403-409, feb. 1990.

BROKKEN, L. J.; WIERSINGA, W. M.; PRUMMEL, M. F. Thyrotropin receptor autoantibodies are associated with continued thyrotropin suppression in treated euthyroid Graves' disease patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 88, n. 9, p. 4135-4138, sep. 2003.

BROWNING, M. C.; FORD, R. P.; CALLAGHAN, S. J., *et al.* Intra- and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. **Clin. Chem.**, United States, v. 32, n. 6, p. 962-966, jun. 1986.

BUXTON, O. M.; FRANK, S. A.; L'HERMITE-BALÉRIAUX, M., *et al.* Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. **Am. J. Physiol.**, United States, v. 273(3 Pt 1), p. E536-542, sep. 1997.

CARLING, D. The AMP-activated protein kinase cascade – a unifying system for energy control. **Trends Biochem Sci**, v. 29, p. 18-23, 2004.

CHRIST-CRAIN, M.; KOLA, B.; LOLLI, F., *et al.* AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. **FASEB J.**, v. 22, p. 1 a 12, 2008.

CHRIST-CRAIN, M.; KOLA, B.; LOLLI, F., *et al.* The role of AMP-activated protein kinase in the metabolic syndrome. **Obes. Metabolism.**, v. 3, p. 143-154, 2007.

CHUBB, S. A.; DAVIS, W. A.; DAVIS, T. M. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. **J Clin Endocrinol Metab.**, United States, v. 90, n. 9, p. 5317-5320, sep. 2005.

COELHO, C. E.; ALBUQUERQUE, J. L.; MOURA, E. Manuseio da disfunção tireoidiana subclínica. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 28, p. 347-351.

COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P., *et al.* Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 157, p. 821-827, 2003.

COOPER, D. S.; DOHERTY, G. M.; HAUGEN, B. R.; *et al.* Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid.**, United States, v. 19, n. 11, 2009.

COOPER, D.S. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism. **J. Clinical Endocrinol. Metabolism.**, United States, v. 92, n. 1, p 3-9, jan. 2007.

COOPER, D.S.; DOHERTY, G.M.; HAUGEN, B.R.; KLOOS, R.T.; LEE S.L.; MANDEL, S.J. *et al.* Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid.**, United States, v. 19, n 11, 2009 .

COSTANTINI, F.; PIERDOMENICO, S. D.; DE CESARE, D. *et al.* Effect of thyroid function on LDL oxidation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, United States, v. 18, n. 5, p. 732-737, may. 1998.

CROTEAU, W.; DAVEY, J. C.; GALTON, V. A., *et al.* Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. **J. Clin. Invest.**, v. 98, n. 2, p. 405-417, jul. 1996.

DAGRE, A. G.; LEKAKIS, J. P.; PAPAIOANNOU, T. G., *et al.* Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. **Int. J. Cardiol.**, United States, v. 103, n. 1, p. 1-6, aug. 2005.

DAVIES, T.F.; LARSEN, P.R. Tireotoxicose. In: KRONENBERG *et al.* **Williams Tratado de Endocrinologia.** 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 11, p. 281-317.

DE CAMARGO, R. Y. A.; TOMIMORI, E. K. Uso da ultra-sonografia no diagn[ostico e seguimento do carcinoma bem diferenciado da tireóide. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 783-792, 2007.

DEMERS, L. M.; SPENCER, C. A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory  
DEMERS, L. M.; SPENCER, C. A. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. NACB guidelines [http://www.nacb.org/lmpg/thyroid\\_lmpg\\_pub.stm](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg_pub.stm). **Clin. Endocrinol.**, United States, v. 53, p. 138-140, 2003.

DIAZ-OLMOS, R.; NOGUEIRA, A.C.; PENALVA, D.Q.F., *et al.* Frequency of subclinical thyroid dysfunction and risk factors for cardiovascular disease among women at a workplace. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v.128, n.1, p.18-23, jan. 2010.

DIEKMAN, M. J.; ANGHELESCU, N.; ENDERT, E. *et al.* Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 85, n. 5, p. 1857-1862, may. 2000.

DIMITRIADIS, G.; MARATOU, E.; BOUTATI, E. *et al.* IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 158, n. 3, p. 361-366, mar. 2008.

DIMITRIADIS, G.; MITROU, P.; LAMBADIARI, V., *et al.* Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 91, n. 3, p. 1112-1118, mar. 2006.

DUFOUR, D. R. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, United States, v. 36, n. 3, p.579-594, sep. 2007.

DUNTAS, L. H. Thyroid disease and lipids. **Thyroid.**, United States, v. 12, n. 4, p. 287-293, apr. 2002.

ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, p. 1415-1428, 2005.

EETERS, R. P.; VAN TOOR, H.; KLOOTWIJK, W., *et al.* Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 88, n. 6, p. 2880-2888, jun. 2003.

EHRHART-BORNSTEIN M, LAMOUNIER-ZEPTER V, SCHRAVEN A, LANGENBACH J, WILLENBERG HS, BARTHEL A, HAUNER H, MCCANN SM, SCHERBAUM WA, BORNSTEIN SR. Human adipocytes secrete mineralocorticoid releasing factors. **Proceedings of the National Academy of Science**. USA, v. 100, p.14211-16, 2003.

ERDOGAN, M.; CANATAROGLU, A.; GANIDAGLI, S., *et al.* Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. **J. Endocrinol. Invest.**, United States, jul. 2010 [Epub ahead of print].

EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (NCEP-ATP III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-97, 2001.

FATOURECHI, V. Upper limit of normal serum thyroid-stimulating hormone: a moving and now an aging target? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 12, p. 4560-4562, dec. 2007.

FAZIO, S.; PALMIERI, E. A.; LOMBARDI, G. *et al.* Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. **Recent. Prog. Horm. Res.**, United United States, v. 59, p. 31-50, 2004.

FERNÁNDEZ-REAL, J. M.; LÓPEZ-BERMEJO, A.; CASTRO, A. *et al.* Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 91, n. 9, p. 3337-3343, sep. 2006.

FLOREZ, H.; CASTILLO-FLOREZ, S.; MENDEZ, A., *et al.* C -reative protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. **Diabetes Research and Clinical Praticce**, In Press, 2005.

FOMMEI, E.; IERVASI, G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 87, n. 5, p. 1996-2000, may. 2002.

FORD E, S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.

FORD, E. S.; GILES, W. H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. **Diabetes Care**, v. 26, p. 575–581, 2003.

FOX, C. S.; PENCINA, M. J.; D'AGOSTINO, R. B., *et al.* Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. **Arch. Intern. Med.**, United States, v. 168, n. 6, p. 587-592, mar. 2008.

FREITAS, M. C.; LIMA, L. E. C.. Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 23, p. 290-301, 2009.

FREITAS, M.C.; LIMA, L.E.C.. Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 23, p. 290-301.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FURLANETTO, R. P. Hipertireoidismo. In: SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, Cap 19, p. 365-376, 2007.

GANG, H.; QIAO, Q.; TUOMILEHTO, J., *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Arch Intern Med**, v. 164, p. 1066–1076, 2004.

GARDUÑO-GARCIA, J.; ALVIRDE-GARCIA, U.; LÓPEZ-CARRASCO, G., *et al.* TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. **Eur. J. Endocrinol.**, Mexico, v. 163, n. 2, p. 273-278. Epub 2010 Jun 1.

GELONEZE, B.; REPETTO, E. M.; GELONEZE, S. R., *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 72(2), p. 219-220, 2006.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 50/2, p. 208-215, 2006.

GELONEZE, B.; VASQUES, A. C. J.; STABE, C. F. C., *et al.* HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 53/2, p. 281-287, 2009.

GINSBER, G. H. Insulin resistance and cardiovascular disease. **J. Clinic. Invest.**, v.106, p. 453-58, 2000.

GIRMAN, C. J.; RHODES, T.; MERCURI, M. *et al.* The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). **Am. J. Cardiol.**, v. 93, p. 136–141, 2004.

GRAF, H. Doença nodular de tireóide. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 48, n.1, p. 93-104, fev. 2004.

GRAF, H.; CARVALHO, G.A. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 51-63, fev. 2002.

GUAN. H.; SHAN, Z.; TENG, X. *et al.* Influence of iodine on the reference interval of TSH and the optimal interval of TSH: results of a follow-up study in areas with different iodine intakes. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, England, v. 69, n. 1, p. 136-141, jul. 2008.

GUMIENIAK, O.; HURWITZ, S.; PERLSTEIN, T. S., *et al.* Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 90, n. 11, p. 5985-5990, nov. 2005.

HABER, R. S. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. **Endocr. Pract.**, United States, v. 6, n. 5, p. 396-400, sep-oct. 2000.

HAMILTON, T. E.; DAVIS, S.; ONSTAD, L. *et al.* Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 93, n. 4, p. 1224-1230, apr. 2008.

HANEFELD, M.; LEONHARDT, W. **The Metabolic Syndrome**. Germany: G. Fischer, 1997, p. 14. ISBN 3-437-31096-8.

HARDIE, D. G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of energy status. **Endocrinol.**, v. 144, p. 5179-5183, 2003.

HARRIS, E. K. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. **Clin. Chem.**, United States, v. 20, n. 12, p. 1535-1542, dec. 1994.

HOLLOWELL, J. G.; STAEHLING, N. W.; FLANDERS, W. D. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 87, n. 2, p. 489-499, feb. 2002.

HUBL, W.; SCHMIEDER, J.; GLADROW, E. *et al.* Reference intervals for thyroid hormones on the architect analyser. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Germany, v. 40, n. 2, p. 165-166, feb. 2002.

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. *Arq. Bras. de Cardiologia*; vol. 84, suplemento I, abril 2005.

ICHIKI, T. Thyroid hormone and atherosclerosis. **Vascul. Pharmacol.**, United States, v. 52, n. 3-4, mar. 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006. Disponível em: <[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)>. Acesso em: 24 de fevereiro de 2008.

ITO, M.; ARISHIMA, T.; KUDO, T. *et al.* Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 2, p. 608-611, feb. 2007.

JEFFCOATE, W.; REA, R.; CANADAS, V., *et al.* Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 24, p. 302-319, 2009.

JENSEN, E.; HYLTOFT PETERSEN, P.; BLAABJERG, O., *et al.* Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Germany, v. 42, n. 7, p. 824-832, 2004.

JUNG CH, SUNG KC, SHIN HS. *et al.* Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. **Korean. J. Intern. Med.**, Korea, v. 18, n. 3, p. 146-153, sep. 2003.

KAPLAN, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. **Arch. Int. Med.**, v. 149, p. 1514-20, 1989.

KARNIELI, E.; ARMONI, M. Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: from physiology to pathology. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 295, n. 1, p. E38-E45, jul. 2008.

KIM, B. J.; KIM, T. Y.; KOH, J. M.. *et al.* Relationship between serum free T4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, England, v. 70, n. 1, p. 152-160, jan. 2009.

KLEIN, I.; OJAMAA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **N. Engl. J.**

KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Hipotireoidismo. In: SAAD, M.J.A.; MACIEL, R.M.B.; MENDONÇA, B.B. **Endocrinologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap 20, p. 377-404.

KNUDSEN, N.; BÜLOW, I.; JØRGENSEN, T., *et al.* Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 143, n. 4, p. 485-491, oct. 2000.

KNUDSEN, N.; LAURBERG, P.; RASMUSSEN, L. B., *et al.* Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 90, n. 7, p. 4019-4024, may. 2005.

KRAEGER E, COONEY G, YE J-M. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in the type II diabetes and obesity. **Experimental Clinical Endocrinology Diabetes**, v. 109 ( Suppl. 2), p.189- 201, 2001.

KRATZSCH, J.; FIEDLER, G. M.; LEICHTLE, A. *et al.* New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. **Clin. Chem.**, United States, v. 51, n. 8, p. 1480-1486, aug. 2005.

LADENSON, P. W.; SINGER, P. A.; AIN, K. B., *et al.* American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Arch. Intern. Med.**, United States, v. 160, n. 11, p. 1573-1575, jun. 2000.

LARSEN, P.R. *et al.* Fisiologia da Tireóide e Avaliação Diagnóstica de Pacientes com Distúrbios Tireoideanos. In: KRONENBERG *et al.* **Williams Tratado de Endocrinologia**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 10, p.299-332.

LEE, S. L. When is the TSH normal? New criteria for diagnosis and management. Proc 12th Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), San Diego, California, <http://www.thyroidtoday.com/TTLibrary/TTLibrary.asp>, 2003.

LEWIS GF, CARPENTIER A, ADELI K, GIACCA A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Endocrine Reviews**, v. 23, p. 201- 229, 2002.

MACIEL, R.M.B. Fisiologia e Avaliação Diagnóstica. In: SAAD, M.J.A.; MACIEL, R.M.B.; MENDONÇA, B.B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap 16, p. 299-330.

MACIEL, R.M.B.; BISCOLLA, R.P.M. Nódulos e Câncer da Tireóide. In: SAAD, M.J.A.; MACIEL, R.M.B.; MENDONÇA, B.B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap 22, p. 423-439.

MAIA JR, A.C.M.; MACHADO, A.L. Ultra-sonografia da Tireóide. In: SAAD, M.J.A.; MACIEL, R.M.B.; MENDONÇA, B.B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, Cap 17, p. 331-346, 2007.

MAIENTI, M. R. M.; TEIXEIRA, P. F. S.; OLIVEIRA, F. P., *et al.* Impacto do hipotireoidismo subclínico na resposta cárdio-pulmonar em esforço e na recuperação. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 9, p. 1485-92, dez. 2007.

MANJI, N.; BOELAERT, K.; SHEPPARD, M. C. *et al.* Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, England, v. 64, n. 2, p. 125-128, feb. 2006.

MARIOTTI, S. Mild hypothyroidism and ischemic heart disease: is age the answer? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 93, n. 8, p. 2969-2971, aug. 2008.

MENENDEZ, C.; BALDELLI, R.; CAMIÑA, J. P., *et al.* TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. **J. Endocrinol.**, United States, v. 176, n. 1, p. 7-12, jan. 2003.

MICHALAKI, M. A.; VAGENAKIS, A. G.; LEONARDOU, A. S., *et al.* Thyroid function in humans with morbid obesity. **Thyroid.**, United States, v. 16, n. 1, p. 73-78, jan. 2006.

MOLLER DE, KAUFMAN KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. **Annual Review Medicine**, v. 56, p. 45- 62, 2005.

MOROVAT, A.; DAUNCEY, M. J. Effects of thyroid status on insulin-like growth factor-I, growth hormone and insulin are modified by food intake. **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 138, n. 1, p. 95-103, jan. 1998.

MOURA, E.; ALBUQUERQUE, J.L.; LIMA, D., *et al.* Avaliação e Manuseio dos Nódulos Tireoidianos. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap. 20, p. 258-267.

National Committee for clinical laboratory standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. NCCLS Document C28-A2. **Villanova, PA: NCCLS**, 2000.

NOLAN, C. J.; MADIRAJU, M. S.; DELGHINGARO-AUGUSTO, V., *et al.* Fatty acid NYGAARD, B. Hyperthyroidism. **Am. Fam. Phisician.**, United States, v. 76, n.7, p. 1014-1016, Oct. 2007.

NYRNES, A.; JORDE, R.; SUNDSFJORD, J. Serum TSH is positively associated with BMI. **Int. J. Obes (Lond)**, England. v. 30, n. 1, p. 100-105, jan. 2006.

OAKES, N. D.; COONEY, G. J.; CAMILLERI, S., *et al.* Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high fat feeding. **Diabetes**, v. 46, p. 1768-74, 1997.

OBUOBIE, K.; SMITH, J.; EVANS, L. M., *et al.* Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 87, n. 10, p. 4662-4666, oct. 2002.

OCHS, N.; AUER, R.; BAUER, D. C. *et al.* Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. **Ann. Intern. Med.**, United States, v. 148, n. 11, p. 832-845, jun. 2008.

OLIVEIRA, J. H.; BARBOSA, E. R.; KASAMATSU, T. *et al.* Evidence for thyroid hormone as a positive regulator of serum thyrotropin bioactivity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 8, p. 3108-3113, aug. 2007.

ORTEGA, E.; KOSKA, J.; PANNACCIULLI, N. *et al.* Free triiodothyronine plasma concentrations are positively associated with insulin secretion in euthyroid individuals. **Eur. J. Endocrinol.**, England, v. 158, n. 2, p. 217-221, feb. 2008.

ORTH, D. N.; SHELTON, R. C.; NICHOLSON, W. E., *et al.* Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. **Arch. Gen. Psychiatry.**, United States, v. 58, n. 1, p. 77-83, jan. 2001.

PARK, H. T.; CHO, G. J.; AHN, K. H. *et al.* Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. **Maturitas.**, Ireland, v. 62, n. 3, p. 301-305, mar. 2009.

PRISANT, L. M.; GUJRAL, J. S.; MULLOY, A. L. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. **J. Clin. Hypertens (Greenwich).**, Germany, v. 8, n. 8. P. 596-599, aug. 2006.

RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinol.**, United States, v. 144, n. 9, p. 3765-3773, sep. 2003.

RAJALA, M.W.; SCHERER, P.E. Minireview: The adipocyte- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**, v.144, n. range is compelling. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 90, n. 9, p. 5483-5488, sep. 2005.

RAWLINS, M. L.; ROBERTS, W. L. Performance characteristics of six third-generation assays for thyroid-stimulating hormone. **Clin. Chem.**, United States, v. 50, n. 12, p. 2338-2344, dec. 2004.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595-1607, 1988.

REID, I. R.; EVANS, M. C.; AMES, R. Relationships between upper-arm anthropometry and soft-tissue composition in postmenopausal women. **Am J Clin Nutr.**, v. 56, p. 463-456, 1992.

REXRODE, K. M.; CAREY, V. J.; HENNEKENS, C. H., *et al.* Abdominal Adiposity and Coronary Heart Disease in Women. **JAMA**, v. 280, n. 21, p. 1843-1848, 1998.

RIBEIRO-FILHO FF, MARIOSIA LS, FERREIRA SRG, ZANELLA MT. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50/2, p. 230-238, 2006.

RIIS, A. L.; GRAVHOLT, C. H.; DJURHUUS, C. B., *et al.* Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 87, n. 10, p. 4747-4753, oct. 2002.

ROMALDINI, J.H.; SGARBI, J.A.; FARAH, C.S. Disfunções Mínimas da Tiróide: Hipotireoidismo Subclínico e Hipertireoidismo Subclínico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 147-158, fev. 2004.

RONDINONE, C. M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. **Endocrinol.**, United States, v. 29, p. 81-90, feb. 2006.

ROOS, A.; BAKKER, S. J.; LINKS, T. P. *et al.* Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 2, p. 491-496, feb. 2007.

ROTHENBACHER, D.; BRENNER, H.; MAIZ, W., *et al.* Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. **Eur. Heart. J.**, v. 6, n. 2, p. 1-7, 2005.

SALAROLI, L. B.; BARBOSA, G. C.; MILL, J. G., *et al.* Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 51/7, p. 1143-1152, 2007.

SALTIKI, K.; VOIDONIKOLA, P.; STAMATELOPOULOS, K. *et al.* Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: A cross-sectional study. **Thyroid. Res.**, England, v. 1, n. 1, p. 3, sep. 2008.

SAMUELS, M. H.; VELDHUIS, J. D.; HENRY, P., *et al.* Pathophysiology and co-pulsatile release of thyroid stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and a subunit. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 71, p. 425-432, 1990.

SANTOMAURO Jr, A. C.; UGOLINI, M. R.; SANTOMAURO, A. T., *et al.* Metformina e AMPK: Uma Antigo Fármaco e uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

SCHÄFFLER, A.; BINART, N.; SCHÖLMERICH, J., *et al.* Hypothesis paper Brain talks with fat--evidence for a hypothalamic-pituitary-adipose axis? **Neuropeptides.**, United States. v. 39, n. 4, p. 363-367, aug. 2005.

SCOBBO, R. R.; VONDOHLEN, T. W.; HASSAN, M., *et al.* Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection. **W. V. Med. J.**, United States, v. 100, n. 4, p. 138-142, jul-aug, 2004.

SHIN, D. Y.; KIM, E. K.; LEE, E. J. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. **Endocr. J.**, Japan, v. 57, n. 1, p. 15-22, 2010.

SHON, H. S.; JUNG, E. D.; KIM, S. H. *et al.* Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women. **Korean. J. Intern. Med.**, Korea, v. 23, n. 2, p. 53-57, jun. 2008.

SMITH U. Insulin resistance and hypertension. **Annual Review Medicine**, p. 327-54, 1993.  
SOLINI, A.; MONZANI, F. Hypothyroidism and intermediate metabolism: a complex  
SPENCER, C. A.; HOLLOWELL, J. G.; KAZAROSYAN, M. *et al.* National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 11, p. 4236-4240, nov. 2007.

STATHATOS, N.; WARTOFSKY, L. Managing subclinical hypothyroidism in women. **Womens Health Primary Care.**, United States, v. 5, p. 239-246, 2002.

SURKS, M. I.; BOUCAI, L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 95, n. 2, p. 496-502, feb. 2010.

SURKS, M. I.; GOSWAMI, G.; DANIELS, G. H. Controversy in clinical endocrinology: the thyrotropin reference range should remain unchanged. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 90, n. 9, p. 5489-5496, sep. 2005.

SURKS, M. I.; HOLLOWELL, J. G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 92, n. 12, p. 4575-4582, dec. 2007.

UZUNLULU, M.; YORULMAZ, E.; OGUZ, A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. **Endocr. J.**, Japan, v. 54, n. 1, p. 71-76, feb. 2007.

VANDERPUMP, M. P.; TUNBRIDGE, W. M.; FRENCH, J. M. *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, United States, v. 43, n. 1, p. 55-68, jul. 1995.

VÖLZKE, H.; LÜDEMANN, J.; ROBINSON, D. M., *et al.* The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. **Thyroid.**, United States, v. 13, n. 8, p. 803-810, aug. 2003.

WALKER, J. A.; ILLIONS, E. H.; HUDDLESTON, J. F., *et al.* Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. **Obstet. Gynecol.**, United States, v. 106, n. 6, p. 1365-1371, dec. 2005.

WARTOFSKY, L.; DICKEY, R. A. Controversy in clinical endocrinology: the evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 90, n. 9, p. 5483-5488, sep. 2005.

WARTOFSKY, L.; DICKEY, R. A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, United States, v. 90, n. 9, p. 5489-5496, sep. 2005.

WEIBEL, L.; BRANDENBERGER, G.; GOICHOT, B. *et al.* The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers. **Neurosci. Lett.**, Ireland, v. 187, n. 2, p. 83-86, mar. 1995.

WIESNER, W.; ENGEL, H.; STEINBRICH, W. *et al.* Sonography of the thyroid. **Praxis. (Bern 1994)**, Switzerland, v. 95, n. 15, p. 575-580, apr. 2006.

XAVIER HT. In: PASSARELLI Jr, GOMES MAM, BRANDÃO AA (org.). **Síndrome Metabólica**. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2007, 2ª.edição, p. 15-20. ISBN: 978-85-352-2821-2.

ZÖPHEL, K.; WUNDERLICH, G.; KOTZERKE, J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? **Clin. Chem.**, United States, v. 52, n. 2, p. 329-330, feb. 2006.

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

A glândula tireóidea é responsável pela produção de importantes hormônios que permitem o bom funcionamento do organismo. É de grande interesse a avaliação clínica desta glândula. Hoje em dia o TSH, é o hormônio mais adequado para esta avaliação. No entanto, quando realizamos um exame de laboratório, em geral, analisamos se o resultado está normal ou não através da sua comparação com um valor de referência adotado pelo laboratório que realizou o exame. É muito importante que este valor de referência represente a população local, onde o teste está sendo realizado. No entanto, a maioria dos laboratórios não tem estudos com a população local e utilizam valores de referência das bulas dos kits laboratoriais.

Com o intuito de conhecermos como seria o valor de referência do TSH de uma amostra de nossa população de Fortaleza, projetamos esta pesquisa clínica, onde nos propomos a avaliar indivíduos saudáveis. Nesse estudo, além da tireóide avaliaremos outros parâmetros de saúde como o colesterol e a glicemia. Sempre lembrando que apenas as pessoas que não tenham doença conhecida podem participar. Esta informações estão sendo fornecidas para que você conheça o estudo que realizaremos e possa decidir sobre sua participação, de forma voluntária.

O objetivo deste estudo é determinar o valor de referência do TSH e avaliar possíveis relações de fatores como o colesterol, glicemia e insulina com este exame, em indivíduos saudáveis, do ponto de vista da tireóide, da cidade de Fortaleza. O principal investigador é a Dra. Maria Helane Costa Gurgel, portadora do CRM 9061-CE, que pode ser encontrada na Av. Dom Luís, 1233, Aldeota, Fortaleza-CE, telefone (85) 99967510.

Participarão deste estudo indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 50 anos, de ambos os sexos. Para a realização deste estudo, precisamos que você preencha um questionário, de próprio punho, contendo algumas informações sobre a sua saúde e seus hábitos. Você será submetido a um exame clínico realizado por médico, sendo que este é indolor e não causa desconforto a você. Também colheremos 10 mL de sangue por punção de veia periférica do antebraço, para a realização dos exames: TSH, T4 livre, Anti-Tg, Anti-TPO, Colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, glicemia, insulina e beta-HCG para as mulheres. Você também realizará uma ultrassonografia da tireóide, um exame para ver o tamanho e a consistência da sua tireóide, que é totalmente indolor.

Para a coleta do exame laboratorial você precisa estar 12 horas em jejum. Este estudo traz como risco a você, apenas as possíveis complicações referentes à punção venosa, como hematomas. A retirada de 10 mL de sangue em indivíduos adultos é segura, não causando efeitos adversos. A coleta será realizada com material descartável, através de procedimentos

adequados de coleta. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos do estudo, o médico responsável orientará como você deve proceder para o tratamento. Você receberá os resultados de seus exames. Caso haja alguma alteração nestes resultados, o médico do estudo também o orientará como você deve proceder para o acompanhamento e tratamento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável pelo estudo para o esclarecimento de qualquer dúvida.

Para a sua participação neste estudo, precisaremos de sua autorização por escrito. A sua autorização é voluntária, podendo livremente, a qualquer momento, retirar o seu consentimento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou qualquer prejuízo.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários e sua identificação não será divulgada. Caso você queira, você poderá ter acesso aos resultados do estudo após o seu término. Os dados de identificação dos participantes ficarão armazenados em papel ou de forma digital, sendo mantidos em sigilo.

Não há despesas pessoais para o participante, em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Você deve ler estas informações e se tiver qualquer dúvida, peça esclarecimentos para decidir se concorda ou não em participar deste estudo.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Por livre iniciativa, autorizo que o procedimento seja realizado de acordo como foi exposto no presente termo, excetuando-se os procedimentos necessários para tentar solucionar as situações imprevisíveis, emergenciais, as quais deverão ser conduzidas e resolvidas de acordo com a concretude singular de cada evento.

Esta autorização é dada à Dra. Helane Gurgel, bem como aos seus assistentes e/ou outros profissionais por ela designados.

Declaro que tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas aos procedimentos, após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas.

Consinto, portanto, à Helane Gurgel e aos profissionais por ela designados, a realizar os procedimentos e permito que utilize o seu julgamento técnico para que sejam alcançados os melhores resultados através dos recursos conhecidos na Medicina, contribuindo para a melhoria da saúde da população.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

**Não assinar antes de ter lido atentamente, compreendido e aceito.**

De pleno acordo,

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### APÊNDICE B - Questionário Clínico

Protocolo N°.\_\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos Sexo:  Masculino  Feminino

Nacionalidade: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

Raça:  Branca  Negra  Amarela  Vermelha

Ocupação: \_\_\_\_\_

1. Você se considera um indivíduo com boas condições de saúde:  Sim  Não  
Se não, porquê? \_\_\_\_\_

2. Você tem pressão alta?  Sim  Não

3. Você tem diabetes?  Sim  Não

4. Você tem problemas de tireóide?  Sim  Não

5. Você tem ou já teve problemas cardiológicos?  Sim  Não  
Que outras doenças você já teve? \_\_\_\_\_

6. Você tem ou já teve alguma doença psiquiátrica?  Sim  Não

Qual doença? \_\_\_\_\_

Você faz uso de alguma medicação? Qual? \_\_\_\_\_

7. Você tem ou já teve alguma outra doença?  Sim  Não

Qual doença? \_\_\_\_\_

8. Você esteve doente recentemente?  Sim  Não

Se sim, quando? \_\_\_\_\_

Qual foi o problema? \_\_\_\_\_

9. Você tem alguma doença atualmente?  Sim  Não  
Se sim, qual? \_\_\_\_\_
10. Você utiliza algum remédio rotineiramente?  Sim  Não  
Se sim, qual? \_\_\_\_\_
11. Você utilizou alguma medicação na última semana?  Sim  Não  
Se sim, qual? \_\_\_\_\_
12. Especificamente, você toma alguma dessas medicações:  
 Amiodarona: Ancoron, Angiodarona, Angyton  
 Metoclopramida: Plasil  
 Haloperidol: Haldol, Haloperidol  
 Domperidona: Motilium  
 Clorpromazina: Amplicitl  
 Lítio: Carbalitium, Priadel  
 Dopamina: Revivan, Dopamin, Dopacris  
 Bromocriptina: Parlodel  
 Levodopa: Sinemet, Cronomet, Prolopa, Prolopa HBS, Levocarb  
 Glicocorticóide  
 Iodo radioativo  
 Antitireoidianos: Propiltiouracil (Propycil), Metimazol (Metibasol)  
 Tiroxina: Puran T4
13. Você foi submetido a alguma cirurgia recentemente?  Sim  Não  
Se sim, qual? \_\_\_\_\_  
Quando? \_\_\_\_\_
14. Você esteve internado recentemente?  Sim  Não  
Se sim, porque? \_\_\_\_\_  
Quando? \_\_\_\_\_
15. Você está exposto a alguma substância química ou radioativos em seu trabalho?  
 Sim  Não – Se sim, qual? \_\_\_\_\_
16. Você faz exercícios regularmente?  Sim  Não  
Se sim, com que frequência? \_\_\_\_\_ por semana.  
Qual o grau de atividade? Leve- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 – Intenso
17. Você fuma?  Sim  Não  
Se sim, quantos cigarros por dia? \_\_\_\_\_ cigarros/dia.
18. Você ingere bebida alcoólica?  Sim  Não  
Se sim, com que frequência? \_\_\_\_\_ vezes/semana.  
Se sim, quantos drinks? \_\_\_\_\_ drinks/dia.
19. Você consome algum tipo de drogas?  Sim  Não

Se sim, qual tipo de droga? \_\_\_\_\_ .  
 Se sim, com que frequência? \_\_\_\_\_ vezes/mês.

20. Você está fazendo alguma dieta especial?  Sim  Não  
 Se sim, que tipo de dieta? \_\_\_\_\_

21. Se sexo feminino, você usa anticoncepcional ou faz reposição hormonal para menopausa?  Sim  Não  
 Se sim, qual? \_\_\_\_\_

22. Você está grávida?  Sim  Não  
 Se sim, de quanto tempo? \_\_\_\_\_ semanas ou \_\_\_\_\_ meses.

23. Você está amamentando?  Sim  Não

24. Você tem algum desses problemas?

Inchaço/Edema  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Febre  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Icterícia  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Dor de cabeça  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Tontura  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Problemas nos olhos  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Problemas nos ouvidos  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Problemas no nariz  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Problemas na garganta  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Falta de ar  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Tosse  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Catarro  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Chiado no peito  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Cianose  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Palpitações  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Dores nos membros  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Dores articulares  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Problemas de deglutição  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Intolerância alimentar  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Eructação  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Azia  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Náuseas ou vômitos  Não  Sim: \_\_\_\_\_

Gases  Não  Sim: \_\_\_\_\_



Outras alterações: \_\_\_\_\_

De acordo com a anamnese e o exame físico, considero o indivíduo

saudável     não saudável

Dr. \_\_\_\_\_

### Exames Laboratoriais

Protocolo No: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_

# TSH – Hormônio Tiroestimulante

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

# T4 L: Tiroxina Livre

Resultado: \_\_\_\_\_

# Tireoglobulina:

Resultados: \_\_\_\_\_

# Anticorpos Anti-tireoglobulina

Resultado: \_\_\_\_\_

# Anticorpos Anti-peroxidase

Resultado: \_\_\_\_\_

# Gonadotrofina Coriônica (se sexo feminino)

Resultado: \_\_\_\_\_

#CT- Colesterol Total

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

# HDL

Resultado: \_\_\_\_\_

# Triglicerídeo

Resultado: \_\_\_\_\_

# Insulina

Resultado: \_\_\_\_\_

#Glicose

Resultado: \_\_\_\_\_

# HOMA-IR

Resultado: \_\_\_\_\_

# Ultrassonografia de Tireóide

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C

**Tabela 10: Valores dos componentes da SM (NCEP ATP III) e dados laboratoriais dos 124 indivíduos-referência, separados por sexo, Fortaleza-CE**

Variável	Total média ± dp (n = 124)	homens	mulheres	<i>p</i>
		média ± dp (n = 41)	média ± dp (n = 83)	
<b>PA sistólica (mmHg)</b>	123,1 (±13,0)	132,1 (±13,1)	118,6 (±10,2)	0,000*
<b>PA diastólica (mmHg)</b>	80,5 (±7,7)	84,9 (±6,9)	78,3 (±7,2)	0,000*
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> (VR: até 200)	180,0 (±33,1)	178,4 (±36,6)	180,7 (±31,4)	0,650
<b>LDL (mg/dL)</b>	105,9 (±29,0)	107,7 (±31,6)	105,0 (±52,3)	0,627
<b>HDL (mg/dL)</b> (VR: ♂ - 00 a 39; ♀ - 00 a 49)	50,6 (±13,3)	42,5 (±10,9)	54,6 (±12,6)	0,000*
<b>Triglicérides (mg/dL)</b> (VR: <150)	117,5 (±61,7)	141,1 (±72,6)	105,9 (±52,3)	0,003*
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b> (VR: 99)	91,0 (±12,6)	93,1 (±11,1)	89,9 (±13,2)	0,397
<b>Insulina basal (uU/mL)</b> (VR: 2,6 a 24,9)	8,6 (±5,3)	7,9 (±5,5)	8,9 (±5,2)	0,176
<b>HOMA</b> (VR: até 2,71)	2,0 (±1,4)	1,9 (±1,5)	2,0 (±1,4)	0,293

VR – valores de referência laboratorial      ♂ - homens      ♀ - mulheres

## ANEXO A – ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

HOMENS						MULHERES					
Idade	Pontos					Idade	Pontos				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				
<b>Colesterol</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>Colesterol</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>
<b>Total, mg/dL</b>	<b>20-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>	<b>Total, mg/dL</b>	<b>20-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2
<b>Fumo</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>Fumo</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>	<b>idade</b>
	<b>20-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>		<b>20-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1
<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	<b>Pontos</b>					<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	<b>Pontos</b>				
≥ 60	-1					≥ 60	-1				
50-59	0					50-59	0				
40-49	1					40-49	1				
< 40	2					< 40	2				
<b>PA (sistólica, mm Hg)</b>	<b>não tratada</b>	<b>tratada</b>	<b>PA (sistólica, mm Hg)</b>	<b>não tratada</b>	<b>tratada</b>						
< 120	0	0	< 120	0	0						
120-129	0	1	120-129	1	3						
130-139	1	2	130-139	2	4						
140-159	1	2	140-159	3	5						
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6						

### ANEXO A (Continuação) – ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		