



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

REJANE ARAÚJO MAGALHÃES

AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM
TIREOTOXICOSE SUBCLÍNICA

FORTALEZA

2017

REJANE ARAÚJO MAGALHÃES

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM
TIREOTOXICOSE SUBCLÍNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M168a Magalhães, Rejane.

Avaliação do Estresse Oxidativo em Pacientes com Tireotoxicose Subclínica

Rejane Magalhães. – 2017. 107 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,

Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2017.

Orientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

Coorientação: Prof. Dr. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

1. Estresse Oxidativo. 2. Tireoide. 3. Tireotoxicose Subclínica. I. Título.

CDD 571.9

REJANE ARAÚJO MAGALHÃES

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM
TIREOTOXICOSE SUBCLÍNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Oncologia.

Aprovada em: 25/07/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Ana Rosa Pinto Quidute
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Eveline Gadelha Pereira Fontenele
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Arlandia Cristina Lima Nobre de Morais
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus, Senhor da minha vida, no qual renovo minhas forças e refrigero minh`alma. Sem Ti, Senhor, eu nada seria!

Ao meu marido Ernesto e minha filha Isabel, amores da minha vida, grandes presentes de Deus, pelo incentivo na realização desse Mestrado, além de serem solidários em todos os momentos.

Aos meus pais, Roberto (*in memorian*), que eu quisera abraçar, e Vera Lúcia que sempre me deram o suporte e incentivo e vibraram com minhas conquistas.

Uma dissertação de mestrado não pode ser realizada sem a ajuda de dezenas de pessoas. Sinto-me extremamente grata por esses anjos que cruzaram a minha vida ou ainda estão nela porque fazem parte do meu cotidiano.

Na simplicidade de Cora Coralina ao “ enxergar a alma”, ela escreveu o texto “Colcha de Retalhos” que diz em alguns trechos: “ Sou feita de retalhos. Pedacinhos coloridos de cada vida que passa pela minha e que vou costurando na alma... em cada encontro, em cada contato, vou ficando maior... Portanto, obrigada a cada um de vocês, que fazem parte da minha vida e que me permitem engrandecer minha história com os retalhos deixados em mim. Que eu também possa deixar pedacinhos de mim pelos caminhos... e assim, de retalho em retalho, possamos nos tornar, um dia, um imenso bordado de nós”.

UBUNTU! “Sou o que sou pelo que nós somos”

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, onde me formei, cerne da minha vida de estudante e a todo o corpo docente da graduação e pós-graduação.

Ao querido orientador e amigo Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins, pela confiança em mim depositada, grande entusiasta do saber científico, e que me deu total apoio na execução desse trabalho, sempre solícito. Obrigada, professor, por seus ensinamentos, paciência, educação e por sua ética na pesquisa científica.

Ao Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio, do qual faço parte com muito orgulho, e a todos os servidores e funcionários, residentes e internos, que me ajudaram nas coletas de dados.

À amiga Profa. Dra. Eveline Gadelha Pereira Fontenele, que sempre me incentivou a cursar mestrado, grande exemplo ético de como fazer pesquisa. Ser humano ímpar, do qual tenho grande alegria de contar com sua disponibilidade de ajudar, sempre.

Às queridas amigas e colegas endocrinologistas do Serviço de Endocrinologia, Prof^ª. Dr^ª. Ana Rosa Pinto Quidute, Prof^ª. Dra Catarina Brasil D`Alva, Ângela Delmira Nunes Mendes, Rosana Quezado, Fabiana Lustosa Martins Coretti e Ana Flávia Torquato, meu muito obrigada pelo incentivo e pelas indicações das pacientes para a pesquisa.

À minha querida turma de mestrado, na qual Laís Farias Masullo foi importantíssima na realização dos testes do estresse oxidativo, juntamente com Tarcísio Paulo de Almeida Filho e Pedro Áurio Maia Filho. Laís, com sua organização e paciência e disponibilidade, foi fundamental na realização desse trabalho. Cássia Rodrigues Roque, que também muito me ajudou no esboço da elaboração da dissertação, das figuras e tabelas, meu muito obrigada, de coração.

À Marilena Facundo de Castro, pela imensa ajuda na realização dos testes do estresse oxidativo.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Ceará, em especial à secretária do mestrado, Valéria Cordeiro e aos professores José Ajax Nogueira Queiroz, Paulo Roberto Carvalho de Almeida e Roberto Wagner Bezerra de Araújo, grandes mestres que dignificam a profissão.

Ao Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH), na pessoa da Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes,

minha co-orientadora que deu total apoio e incentivo para a realização na concepção do trabalho, onde foram realizados os experimentos do estresse oxidativo e ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT), na pessoa da Dra. Renata Alves, ambos do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde foram realizadas as coletas sanguíneas e exames laboratoriais.

Aos funcionários do Núcleo de Ensino e Pesquisa da UFC, pela disponibilidade, sempre.

Ao Laboratório Emílio Ribas, na pessoa da Dra. Maria Zélia Petrola Jorge Bezerra, que sempre me incentivou na realização do mestrado.

Ao estatístico Antônio Brazil Júnior, da EBSEPH, pela disponibilidade no suporte estatístico na execução desse trabalho.

Às minhas queridas amigas Maria Nazaré de Moura Rocha, Vitória Régia Magalhães Solon, Marlene Horigushi, Ludmilla Aline Guimarães Moreira, Lilian Loureiro Albuquerque Cavalcante e Tainá Osterno, que foram muito importantes com artigos, livros ou palavras de incentivo.

Aos colegas médicos Fernando Antonio de Sousa Barros, Pedro Collares Maia Filho, Mário Sérgio Rocha Macedo, Márcio Ribeiro Studart da Fonseca, Luis Alberto Albano Ferreira e a todos os outros médicos que me apoiaram no envio de pacientes.

À querida médica patologista Tereza Neuma, que sempre me apoiou e incentivou no mestrado.

À servidora Maria Tereza Rocha, do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, sempre competente e gentil desde o início da longa caminhada.

Às pacientes com tireotoxicose subclínica que se dispuseram a participar do estudo, pela extrema confiança e colaboração na elaboração desse trabalho.

Aos meus irmãos em Cristo, Estevão Araújo, Remo Machado, Liana Callou, Matheus Machado e Gerardo, que oraram para que eu tivesse êxito nessa pós-graduação.

A toda minha família, em especial minhas irmãs Vera Araújo Magalhães e Vlândia Araújo Magalhães, que sempre confiaram em mim.

À minha amada sogra, Maria Amélia de Freitas Nobre (*in memoriam*), que sempre me apoiou com palavras sábias.

Ao meu companheiro de todas as horas, Ernesto Ferreira Nobre Júnior, grande impulsionador dessa conquista e à minha filha Isabel Magalhães Nobre, linda que amo muito, pela paciência e palavras de carinho e incentivo, minha eterna gratidão.

“Portanto não se preocupem com o amanhã, pois o amanhã trará as suas próprias preocupações. Basta a cada dia o seu próprio mal”.

Mt 6,34

“Vaidade de vaidades, diz o pregador; vaidade de vaidades, tudo é vaidade. Que proveito tem o homem de todo o seu trabalho, com que se afadiga debaixo do sol? ”

Ec 1, 2-3

RESUMO

Os hormônios tireoidianos aumentam o metabolismo basal e adaptativo e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O desequilíbrio entre produção excessiva de EROs e as defesas antioxidantes produz estresse oxidativo (EO), o que pode ocasionar inúmeras disfunções celulares. Não se sabe se o aumento discreto de hormônios tireoidianos da tireotoxicose subclínica (TSC) aumenta o EO. Esse estudo é um ensaio clínico prospectivo com o objetivo de avaliar o impacto da TSC exógena no EO. Participaram da pesquisa 21 mulheres (22 a 58 anos) portadoras de hipotireoidismo em uso de levotiroxina que foram avaliadas em TSC e em eutireoidismo (EU) após ajuste da dose. As concentrações séricas dos hormônios tireoidianos (T4 livre - FT4 e T3 total - TT3), hormônio tireoestimulante (TSH), perfil hematológico e bioquímico foram analisados. Os parâmetros do EO avaliados foram a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), nitrito/nitrato (NO) e malonaldeído (MDA). As comparações entre as variáveis avaliadas nos dois tempos foram feitas através do teste *t* pareado ou *Wilcoxon*, teste *t* e *Mann-Whitney*, conforme apropriado, o nível de significância foi de $p < 0,05$ e o programa usado foi o *GraphPad Prism 5.0* e *SPSS 21*. Não foram observadas alterações significativas nos perfis hematológicos e bioquímicos. Em comparação com o EU, as pacientes em TSC apresentaram aumento das concentrações séricas de FT4 ($1,05 \pm 0,18$ vs. $0,93 \pm 0,14$ ng/dL; $p = 0,014$) e diminuição do TSH ($0,11 \pm 0,1$ vs. $2,01 \pm 1,49$ μ UI/mL; $p < 0,001$). Os parâmetros avaliados do EO foram semelhantes nos dois tempos (TSC vs. EU, respectivamente): SOD ($1390 \pm 453,5$ vs. 1509 ± 364 atv/min; $p = 0,48$); CAT ($57,68 \pm 22,91$ vs. $62,91 \pm 18,62$ atv/min; $p = 0,435$); NO ($35,05 \pm 20,3$ vs. $30,15 \pm 12,21$ mg/L; $p = 0,18$) e MDA ($2,91 \pm 0,51$ vs. $3,00 \pm 0,61$ μ M; $p = 0,73$). Esses dados sugerem que na TSC exógena não há aumento dos marcadores do EO.

Palavras-chave: Tireoide. Estresse Oxidativo. Tireotoxicose.

ABSTRACT

Thyroid hormones (TH) increase both basal and adaptive metabolism, and the production of Reactive Oxygen Species (ROS). Unbalance between excessive production of ROS and antioxidant defenses causes oxidative stress (OS), which may lead to cell dysfunctions. Whether minimal TH increase, as observed in subclinical thyrotoxicosis (ScT), increases OS is unknown. The aim of our study was to evaluate the impact of exogenous ScT on OS. Twenty-one women with hypothyroidism, aged 44 ± 10 years, were evaluated in ScT and in euthyroidism (EU) after adjustment of L-thyroxine dosis by measuring serum TH (free thyroxin - FT4 and total T3 - TT3) and thyroid stimulant hormone (TSH) levels, and hematological and biochemical profile. OS parameters used were superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), nitrite/nitrate (NO) and malonaldehyde (MDA). Comparisons between the same variable in ScT and EU were analyzed using paired t-test or Wilcoxon as appropriate, significance level set as $P < 0.05$, and GraphPad Prism 5.0 and SPSS 21 were used. No significant differences in hematological and biochemical profiles were observed. As compared to euthyroid state, patients in ScT had higher levels of FT4 (1.05 ± 0.18 vs 0.93 ± 0.14 ng/dL; $P = 0.014$) and lower levels of TSH (0.11 ± 0.1 vs 2.01 ± 1.49 μ UI/mL; $P < 0.001$). OS parameters were similar in both situations (ScT vs EU, respectively): SOD (1390 ± 453.5 vs 1509 ± 364 act/min; $P = 0.48$); CAT (57.68 ± 22.91 vs 62.91 ± 18.62 act/min; $P = 0.435$); NO (35.05 ± 20.3 vs 30.15 ± 12.21 mg/L; $P = 0.18$) and MDA (2.91 ± 0.51 vs 3.00 ± 0.61 μ M; $P = 0.73$). These data suggest that exogenous subclinical thyrotoxicosis does not increase the markers of oxidative stress.

Keywords: Thyroid. Oxidative Stress. Thyrotoxicosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Eixo hipotálamo - hipófise – tireoide	21
Figura 2 -	Síntese dos hormônios tireoidianos.....	22
Figura 3 -	Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos (HT).....	23
Figura 4 -	Algoritmo do tratamento da tireotoxicose subclínica.....	31
Figura 5 -	Comparação entre uma molécula estável e uma molécula instável (radical livre)	33
Figura 6 -	Principais causas de estresse oxidativo, possíveis alvos celulares e consequências	35
Figura 7 -	Geração de espécies reativas e esquema das defesas antioxidantes.....	36
Figura 8 -	Cadeia transportadora de elétrons e fontes de produção de ânion superóxido.	37
Figura 9 -	Fontes e tipos de espécies reativas	40
Figura 10 -	Resposta celulares às espécies reativas.....	41
Figura 11 -	Concentração dos marcadores do estresse oxidativo em TSC e EU.....	65
Fluxograma 1	Pacientes convidadas, confirmadas e excluídas e motivo de exclusão	49
Fluxograma 2	Coleta de dados.....	51
Quadro 1 -	Marcadores do estresse oxidativo em adultos com hipertireoidismo clínico ou tireotoxicose subclínica, eutireoidismo e controle em estudos prospectivos de coorte	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Causas de hipertireoidismo/tireotoxicose	27
Tabela 2 -	Manifestações do hipertireoidismo	29
Tabela 3 -	Formação das EROs e ERNs mais importantes	34
Tabela 4 -	Motivos de exclusão das pacientes previamente convocadas	57
Tabela 5 -	Características epidemiológicas das pacientes do estudo	58
Tabela 6 -	Número necessário de coletas para obtenção do eutireoidismo conforme faixa etária.....	58
Tabela 7 -	Comorbidades ou situações clínicas das pacientes em estudo	60
Tabela 8 -	Quantidade de sintomas reportada e número de pacientes	61
Tabela 9 -	Sintomatologia referida das pacientes na TSC.....	61
Tabela 10 -	Etiologia de base do hipotireoidismo das pacientes	62
Tabela 11 -	Dose de LT4 utilizada pelas pacientes em TSC e EU.....	62
Tabela 12 -	Dose de LT4 das pacientes com CDT vs. doenças benignas da tireoide	63
Tabela 13	Achados laboratoriais	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1C_1	Ânion orgânico polipeptídico
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
bpm	Batimentos por minuto
BMNA	Bócio Multinodular Atóxico
BMNT	Bócio Multinodular Tóxico
CA	Circunferência Abdominal
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAT	Catalase
CDT	Carcinoma Diferenciado da Tireoide
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
ClO^-	Hipoclorito
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CoQ10	Coenzima Q10
CT	Colesterol Total
Cu	Cobre
D1	Desiodase 1
D2	Desiodase 2
D3	Desiodase 3
DAT	Droga anti-tireoidiana
DG	Doença de Graves
DIT	Diiidotirosina
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DUOX 2	Duol Oxigenase 2
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EDTA	Ácido Tetracético Etilenodiamina
EO	Estresse Oxidativo
ER	Espécies Reativas
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio

EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ERSs	Espécies Reativas de Enxofre
EU	Eutireoidismo
FADH2	Flavina Adenina Dinucleotídio
FCm	Frequência Cardíaca média
Fe ²⁺	Ferro ferroso
Fe ³⁺	Ferro férrico
FQR	Flavoproteína Ubiquinona Oxiredutase transferidora de elétrons
FT4	Tiroxina livre ou tetraiodotironina livre
GPDH ou GPDM	Glicerol-3-fosfato desidrogenase
GPx	Glutaciona Peroxidase
GSH	Glutaciona
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
H ₃ PO ₄	Ácido Fosfórico
H ⁺	Íons Hidrogênio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HC	Hemograma Completo
hCG	Gonadotrofina coriônica humana
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HHT	Eixo Hipotálamo – Hipófise – Tireoide
HREs	Elementos Responsivos ao Hormônio
Ht	Hematócrito
HT	Hormônios Tireoidianos
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
I ⁻	Iodeto
IMC	Índice de Massa Corpórea
INT	2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-cloreto de feniltetrazol
LACT	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LHGDH	Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas

LT4	Levotiroxina sódica
MCT8	Transportador monocarboxilado 8
MCT10	Transportador monocarboxilado 10
MDA	Malonaldeído
MIT	Monoiodotirosina
Mn	Manganês
MS	Ministério da Saúde
NaCl	Cloreto de Sódio
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NADPH	Fosfato de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NaNO ₂	Nitrito de Sódio
NIS	Sódio/Iodo Symporter
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
O ₂	Oxigênio
O ₂ ⁻	Ânion Superóxido
OGDH	2-oxoglutaratodesidrogenase
OH ⁻	Radical hidroxila
ONOO ⁻	Peroxinitrito
PAd	Pressão Arterial Diastólica
PAs	Pressão Arterial Sistólica
PDH	Piruvato Desidrogenase
PL	Peroxidação Lipídica
PTU	Propiltiouracil
RE	Retículo Endoplasmático
REDOX	Sistema de Oxidação e Redução
RIT	Radioterapia
RL	Radicais Livres
RLUs	Unidades Relativas de Luz
RNA	Ácido Ribonucleico
ROO ⁻	Radical Peroxil
Rpm	Rotações por minuto
rT3	T3 reverso

RXR	Receptor de Retinóide X
SED	Serviço de Endocrinologia e Diabetes
S-H	Grupos Tióis
SM	Síndrome Metabólica
SOD	Superóxido Dismutase
SOD1	Superóxido Dismutase Tipo 1
SOD2	Superóxido Dismutase Tipo 2
SOD3	Superóxido Dismutase Tipo 3
T2	Diodotironina
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TBARS	Substancias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TBG	Globulina Transportadora dos Hormônios Tireoidianos
TC	Tireotoxicose Clínica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Tireoglobulina
TGL	Triglicerídios
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TH	Tireoidite de Hashimoto
THR α	Receptor nuclear α
THR β	Receptor nuclear β
TMA	Taxa de Metabolismo Adaptativo
TMB	Taxa de Metabolismo Basal
TPO	Tiroperoxidase
TPZ	Tapazol
TRs	Receptores nucleares
TRAb	Anticorpo Anti-Receptor de TSH
TSC	Tireotoxicose Subclínica
TSH	Hormônio Tiroestimulante
TRH	Hormônio Hipotalâmico Liberador de Tireotrofina
UCPs	Proteínas desacopladoras
UFC	Universidade Federal do Ceará

vs

versus

VLDL

Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

Zn

Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Fisiologia do Eixo Hipotálamo - Hipófise - Tireoide	20
1.2	Produção dos Hormônios Tireoidianos	21
1.3	Mecanismo de Ação dos Hormônios Tireoidianos	23
1.4	Eutireoidismo, Hipertireoidismo e Tireotoxicose: Conceito e Prevalência	24
1.5	Etiologia da Tireotoxicose	25
1.6	Diagnóstico Clínico e Laboratorial	28
1.7	Tratamento	30
1.8	Estresse Oxidativo	32
1.8.1	Ânion superóxido	36
1.8.2	Óxido nítrico	37
1.8.3	Peroxidação lipídica	38
1.8.4	Sistemas de defesas antioxidantes	38
1.8.4.1	<i>Superóxido dismutase</i>	39
1.8.4.2	<i>Catalase</i>	39
1.8.4.3	<i>Glutathione Peroxidase (GPx)</i>	39
1.9	Estresse Oxidativo e Tireotoxicose	41
2	JUSTIFICATIVA	45
3	OBJETIVOS	46
3.1	Objetivo Geral	46
3.2	Objetivos Específicos	46
4	PACIENTES E MÉTODOS	47
4.1	Aspectos Éticos	47
4.2	Desenho do Estudo	47
4.3	População do Estudo	47
4.4	Seleção da Amostra	47
4.4.1	Critérios de inclusão	47
4.4.2	Critérios de exclusão	48
4.5	Local do Estudo	50
4.6	Coleta de Dados e Amostras	50

4.6.1	Coleta de dados	50
4.6.2	Coleta das amostras biológicas	51
4.6.2.1	<i>Obtenção do plasma</i>	51
4.6.2.2	<i>Obtenção do hemolisado</i>	52
4.7	Técnicas Laboratoriais	52
4.7.1	Perfil oxidativo	52
4.7.1.1	<i>Catalase (CAT)</i>	52
4.7.1.2	<i>Superóxido dismutase (SOD)</i>	52
4.7.1.3	<i>Ensaio do nitrito/nitrato (NO[•])</i>	53
4.7.1.4	<i>Ensaio do malonaldeído (MDA)</i>	53
4.7.2	Dosagens hormonais	54
4.7.2.1	<i>T4 livre (FT4)</i>	54
4.7.2.2	<i>T3 total (TT3)</i>	54
4.7.2.3	<i>Hormônio tireoestimulante (TSH)</i>	55
4.7.3	Dosagens bioquímicas	55
4.7.4	Perfil hematológico	55
4.7.5	Descarte do material biológico	55
4.8	Análise dos Dados.....	56
5	RESULTADOS	57
6	DISCUSSÃO	66
7	CONCLUSÕES	71
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
	ANEXOS	82
	APÊNDICES	90

1 INTRODUÇÃO

A glândula tireoide localiza-se na região anterior do pescoço, tem um formato de borboleta ou escudo, produz, armazena e libera os hormônios tireoidianos (HT) tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (LOEVNER *et al.*, 2008).

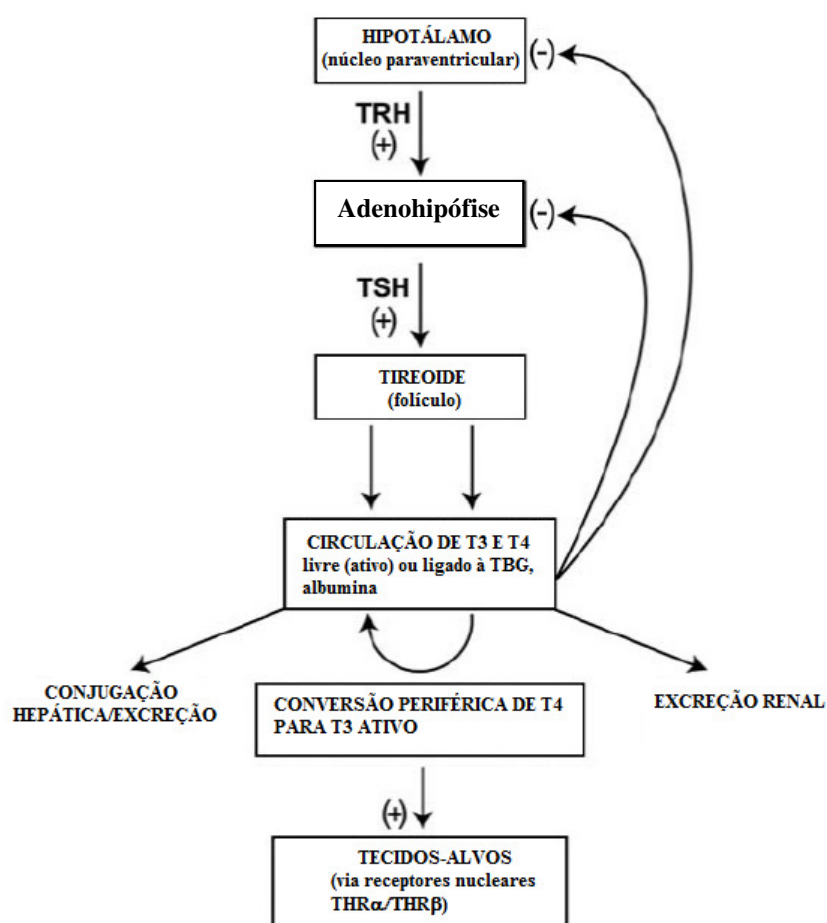
Os HT são responsáveis em parte pelo crescimento e desenvolvimento dos vertebrados e regulam todo o metabolismo basal ao atuar em funções fisiológicas importantes nos lipídios, carboidratos e proteínas, no consumo de oxigênio, bem como na produção e degradação de outros hormônios e fatores de crescimento (RIBEIRO *et al.*, 1998). Eles têm papel crítico na taxa de metabolismo basal (TMB) e taxa de metabolismo adaptativo (TMA) ao produzirem calor (SILVA, 1995; LOEVNER *et al.*, 2008).

1.1 Fisiologia do eixo Hipotálamo - Hipófise - Tireoide

O hormônio hipotalâmico liberador de tireotrofina (TRH) é liberado pelo núcleo paraventricular que estimula os receptores presentes na membrana do tireotrofo da adenohipófise, através do sistema hipotálamo-porta-hipofisário e permite a produção de hormônio tireoestimulante (TSH). Por sua vez o TSH age na tireoide para a produção de T4 e T3 (KANSAGRA *et al.*, 2010). Somatostatina e dopamina têm um papel inibitório na liberação do TRH (EIGLER e BEN-SHLOMO, 2014).

A estimulação da glândula tireoide pelo TSH produz principalmente T4 (80%) e em menor escala o T3. Existe uma fina regulação na produção desses hormônios através do eixo Hipotálamo - Hipófise - Tireoide (HHT), porém o maior impacto é provocado pela desiodação periférica tecidual do T4 em T3, que é o hormônio ativo, em especial no fígado e nos tecidos periféricos (BIANCO *et al.*, 2002; LOEVNER *et al.*, 2008; DI JESO e ARVAN, 2016). A inativação dos HT é realizada no fígado pela conjugação a sulfatos e ácido glicurônico, aumentando a solubilidade aquosa e facilitando sua rápida degradação. Sua excreção é realizada pelo fígado e rins (KANSAGRA *et al.*, 2010). Nesse último a Desiodase1 (D1) produz T3 e faz a excreção dos HT (MOLEHIN; DEKKER NITERT; RICHARD, 2016) (Figura 1).

Figura 1. Eixo hipotálamo – hipófise - tireoide.



Fonte: Adaptado de (KANSAGRA *et al.*, 2010).

Legenda: TBG: Globulina Ligadora de Tiroxina; TRH: Hormônio Liberador de Tireotrofina; TSH: Hormônio Tireoestimulante; T3: Triiodotironina; T4: Tiroxina; THR α = receptor nuclear α ; THR β = receptor nuclear β .

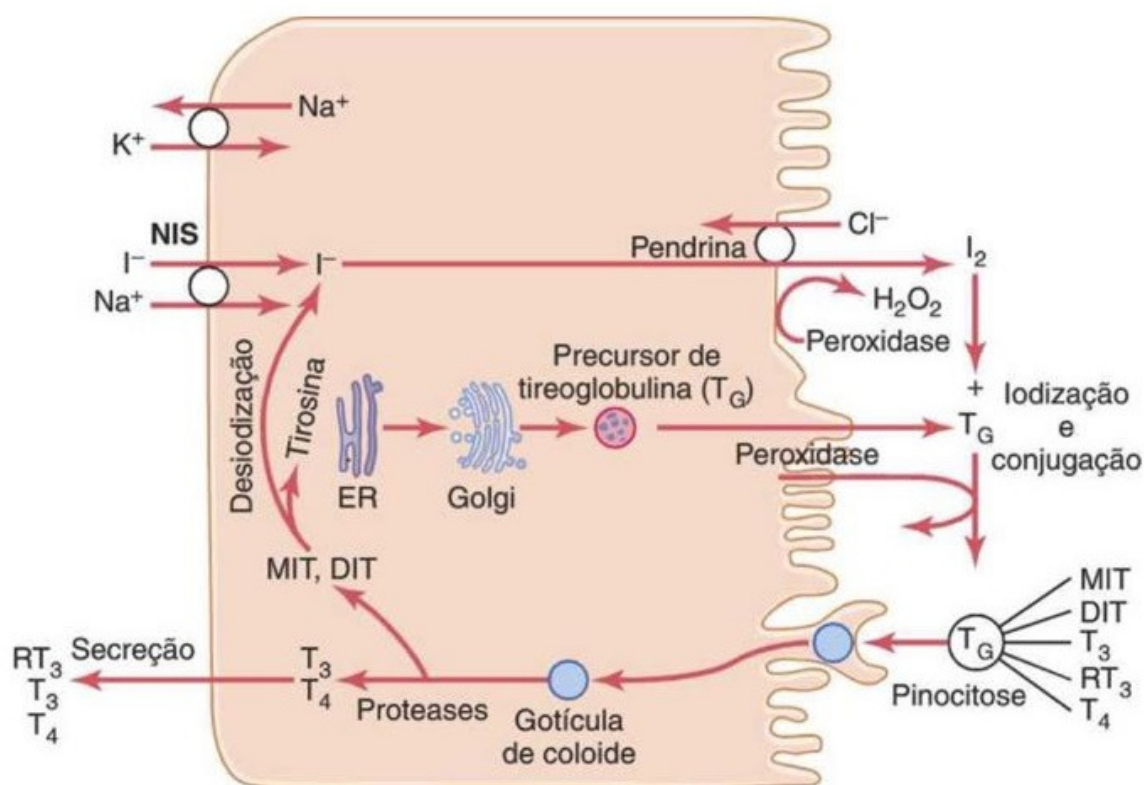
1.2 Produção dos Hormônios Tireoidianos

O sistema de produção dos HT tem grandes variações, porém o TSH tem uma faixa de variação estreita e esse *set point* é determinado geneticamente (MEDICI *et al.*, 2015).

Para a complexa produção dos HT a glândula tireoide se utiliza de substâncias oxidantes e por isso necessita de um poderoso sistema antioxidante com várias enzimas: peroxirredoxina, glutatona peroxidase (GPx), tiorredoxina e catalase (CAT) (SONG *et al.*, 2007).

Inúmeras proteínas são importantes na produção dos HT. A proteína Sódio/Iodo *Symporter* (NIS) está localizada na superfície basolateral e bombeia o iodo da circulação sanguínea para a célula folicular. A duol oxigenase 2 (DUOX 2) produz peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e, junto com tireoperoxidase (TPO), faz a oxidação do iodo na superfície apical (DUPUY *et al.*, 1991). A pendrina faz a passagem do iodeto (I^-) da célula folicular para o coloide. A tireoglobulina (TG), uma macromolécula de alto peso molecular que é sintetizada no retículo endoplasmático da célula folicular, fica armazenada no interior do coloide e possui várias tirosinas que, ao se juntarem com o I^- formam a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). Posteriormente ocorre o acoplamento da MIT com a DIT formando T_3 e da DIT com outra DIT formando T_4 . Esses complexos de TG com T_3 e T_4 sofrem endocitose pela célula folicular e, com a separação, liberam T_4 e T_3 (DI JESO e ARVAN, 2016) (Figura 2).

Figura 2. Síntese dos hormônios tireoidianos.



Fonte: Hall e Guyton, 2011.

Legenda: DIT: diiodotirosina; MIT: monoiodotirosina; NIS: sódio-iodeto-*symporter*; RT_3 : T_3 reverso; T_3 : triiodotironina; T_4 : tiroxina; TG: tireoglobulina; ER: retículo endoplasmático; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; Cl^- : cloreto; I_2 : iodo; I^- : iodeto; K^+ : potássio; Na^+ : sódio.

1.3 Mecanismo de Ação dos Hormônios Tireoidianos

O T3 entra e sai das células através de transportadores monocarboxilados, como o MCT8, o MCT10 e o ânion orgânico polipeptídico $_1C_1$. As diferentes desidases e tipos de transportadores fazem os HT terem efeitos diversos nos tecidos (VISSER; FRIESEMA; VISSER, 2011).

O T3 age no interior das células ao se ligar a receptores nucleares (TRs) e desencadeia ações genômicas para a produção de inúmeras proteínas (MAIA *et al.*, 2005). Os TRs pertencem à superfamília de receptores que estão envolvidos na transdução de sinais hormonais extracelulares em respostas transcricionais (BARRA *et al.*, 2004) (Figura 3).

Figura 3. Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos (HT).

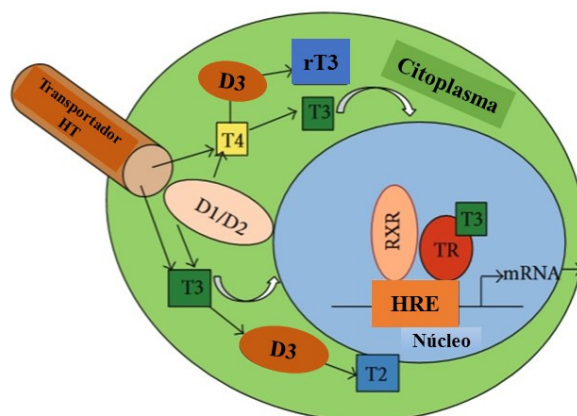


Ilustração do mecanismo da formação do T3, rT3 e T2 intracelular, e mecanismo de ação nuclear do T3. As Desidases 1 e 2 (D1 e D2) atuam no fígado ao converter T4 em T3. O T3 entra na célula ligado aos transportadores e se liga ao receptor nuclear que, por sua vez, está ligado RXR. Esse complexo se liga ao elemento de resposta ao hormônio (HRE) que está localizado no DNA e promove a transcrição do RNA mensageiro (RNAm) com a produção de proteínas. A Desidase 3 (D3) converte T4 e T3 para T3 reverso (rT3) e T2, respectivamente (Adaptado de (MOLEHIN *et al.*, 2016)).

Legenda: HT: Hormônios Tireoidianos; HRE: Elemento Sensível ao Hormônio; RXR: Receptor Retinoide X; TR: Receptores Tireoidianos Nucleares; D1: Desidase 1; D2: Desidase 2; D3: Desidase 3; DNA:ácido Desoxirribonucleico; T4: Tiroxina; T3: Triiodotironina; T2: Diiodotironina; RNA: Ácido Ribonucleico.

Os membros da superfamília de TRs são fatores de transcrição dependentes do ligante e ligam-se a sequências específicas no ácido desoxirribonucleico (DNA), denominadas

elementos responsivos ao hormônio (HREs) que geralmente estão localizados na região promotora dos genes alvos e são específicos para cada receptor. Os receptores nucleares ligam-se aos HREs de diversas formas, podendo atuar como monômeros, homodímeros ou heterodímeros (GLASS, 1994; RIBEIRO *et al.*, 1998).

A subclasse da superfamília de receptores nucleares é representada pelos receptores dos HT, do ácido retinóico, da vitamina D e dos proliferadores peroxissomais, que formam heterodímeros com o receptor do retinoide X (MANGELSDORF *et al.*, 1995).

Os HT também apresentam ações não genômicas ao não utilizarem os TRs. Essas ações acontecem de maneira mais rápida pois não necessitam a transcrição e síntese de proteínas. Incluem a modulação da angiogênese e estimulação da proliferação de células tumorais e osteócitos e ocorrem em diversos locais como membranas plasmáticas, citoesqueleto, citoplasma e inúmeras organelas celulares como a mitocôndria. Esses receptores extra-nucleares podem ter ou não homologia com os TRs (DAVIS; GOGLIA; LEONARD, 2016).

1.4 Eutireoidismo, Hipertireoidismo e Tireotoxicose: Conceito e Prevalência

Eutireoidismo refere-se a um estado em que se verifica funcionamento tireoidiano normal.

Os termos hipertireoidismo e tireotoxicose são muitas vezes utilizados como sinônimos, porém existe uma diferença na conceituação. O primeiro termo é usado quando existe a produção exagerada de HT pela glândula tireoide e pode ser classificado em hipertireoidismo clínico ou subclínico (SINGER *et al.*, 1995). O segundo termo se dá quando existe a exposição excessiva dos HT nos tecidos-alvo por vários motivos: hiperfunção, tireoidite ou ingestão de levotiroxina sódica (LT4) em dose supra-fisiológica (ROSS *et al.*, 2016) com diminuição ou supressão do TSH e também pode ser classificada como clínica ou subclínica (MAIA *et al.*, 2013).

Hipertireoidismo subclínico refere-se à diminuição ou supressão do TSH com níveis de HT dentro da faixa normal. O hipertireoidismo clínico ou franco é definido quando o TSH está supresso ou diminuído, porém os níveis dos HT encontram-se elevados (SANTOS-PALACIOS; PASCUAL-CORRALES; GALOFRE, 2012).

A prevalência dos casos de hipertireoidismo nos Estados Unidos é de 1,2%, sendo 0,7% na forma subclínica e 0,5% na forma clínica (HOLLOWELL *et al.*, 2002) e na Europa é

de 0,8% na forma clínica (GARMENDIA MADARIAGA *et al.*, 2014). A prevalência de hipertireoidismo subclínico pode variar de acordo com a etnia, idade, sexo e conteúdo de iodo na dieta (ROMALDINI; SGARBI; FARAH, 2004). No Brasil não temos estudo de prevalência de hipertireoidismo.

A história natural da tireotoxicose subclínica (TSC) por Doença de Graves (DG), em estudo de 2016, mostrou que aproximadamente um terço dos pacientes evoluiu para hipertireoidismo franco, um terço normalizou a função tireoidiana e menos de 30% permaneceu em TSC (ZHYZHNEUSKAYA *et al.*, 2016).

O coração é um dos maiores alvos dos HT, pois eles, em excesso, atuam no aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda, taquicardia, fibrilação atrial, aumento da contratilidade cardíaca, diminuição da resistência vascular periférica, aumento da fração de ejeção e tolerância reduzida ao exercício (ACCORRONI *et al.*, 2016). Se o hipertireoidismo clínico não for tratado também pode trazer complicações do ponto de vista do metabolismo ósseo ao estimular a reabsorção do osso (STAFFURTH; GIBBERD; FUI, 1977).

1.5 Etiologia da Tireotoxicose

A causa mais comum de hipertireoidismo clínico e subclínico é a DG, uma patologia autoimune na qual a produção de auto anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb) atua no receptor de TSH da tireoide estimulando-o e aumentando a produção dos HT. Sua incidência é da ordem de 20 a 50 casos por 100 mil pessoas (ZIMMERMANN e BOELAERT, 2015). Essa doença autoimune pode causar bócio difuso, oftalmopatia (devido à produção de citocinas pela resposta imune dos tecidos periorbitários) e raramente dermopatia (GINSBERG, 2003). A incidência de oftalmopatia é de 16 casos em cada 100 mil mulheres e 3 em cada 100 mil homens (TELLEZ; COOPER; EDMONDS, 1992).

Outras causas menos comuns de hiperfunção da tireoide são a Doença de Plummer ou Bócio Uninodular Tóxico e o Bócio Multinodular Tóxico (BMNT) (mais comum em pessoas idosas) (MACIEL, 1998).

A etiologia mais comum de TSC é a motivada pela reposição de LT4 no tratamento do hipotireoidismo por diversas causas como, por exemplo, na Tireoidite de Hashimoto (TH), após tireoidectomia parcial ou total para tratamento de doenças benignas ou malignas da tireoide e no tratamento do hipotireoidismo pós-radioiodo para DG (ROSS *et al.*, 2016). A TSC por excesso de reposição de LT4 está indicada em alguns pacientes em

tratamento para câncer diferenciado de tireoide (CDT) (ROSÁRIO *et al.*, 2013). A supressão do TSH nessa condição proporciona uma diminuição da taxa de recorrência e morte e um risco menor de progressão da doença (MCGRIFF *et al.*, 2002).

Tratamentos não ortodoxos com LT4 e/ou T3, podem levar à TSC ou clínica e muitas vezes estão contidos em fórmulas com manipulação, sem o paciente estar efetivamente necessitando da reposição de HT. As formulações manipuladas que utilizam HT, na sua imensa maioria, não passam por testes de bioequivalência que possam atestar seu uso com segurança, diferentemente do que acontece nos laboratórios da indústria farmacêutica convencional. Em uma publicação de Bonfilio *et al.*, 2013, realizada por um laboratório credenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi mostrado uma taxa de não conformidade de 54,8% (17/31) nas amostras analisadas de LT4 manipuladas.

O uso da captação de radioiodo e a cintilografia de tireoide mostram-se mais importantes no diagnóstico etiológico dos pacientes com hipertireoidismo clínico que no subclínico (AL-SHARIF *et al.*, 2010). A tabela 1 mostra as diferentes etiologias do hipertireoidismo baseada na captação do iodo e na produção dos HT.

Tabela 1. Causas de hipertireoidismo/tireotoxicose.

Dependentes de produção aumentada de HT*
<i>Estimulação anormal da tireoide por anticorpo antirreceptor do TSH (TRAb)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Graves
<i>Estimulação anormal da tireoide pela gonadotrofina coriônica humana (hCG)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Mola hidatiforme • Coriocarcinoma
<i>Produção excessiva de TSH</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor hipofisário secretor de TSH (tireotropinoma) • Resistência hipofisária a T3 e T4
<i>Produção autônoma excessiva de T3 e T4 (independente do TSH)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma tóxico (mutação no receptor do TSH) • Bócio multinodular tóxico • Carcinoma folicular de tireoide • Efeito Jod-Basedow (hipertireoidismo induzido por excesso de iodo ou amiodarona)
Independentes de produção aumentada de hormônio tireoidiano**
<i>Liberação aumentada de T3 e T4</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tireoidite subaguda granulomatosa (dolorosa) • Tireoidite subaguda linfocítica (indolor)
<i>Fonte extratireoidiana de T3 e T4</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tireotoxicose factícia ou iatrogênica (ingestão excessiva de T3 ou T4) • Tireotoxicose por hambúrguer
<i>Produção ectópica de T3 e T4</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Teratoma ovariano (“<i>Struma ovarii</i>”) • Metástase funcionante de carcinoma folicular

* Associadas à captação elevada do iodo radioativo (RAIU) nas 24h. ** Associadas à baixa RAIU/24h.

Fonte: Adaptado de Vilar - Endocrinologia Clínica, 5. ed., Guanabara Koogan (2013).

Legenda: hCG: Gonadotrofina Coriônica Humana; TRAb: Anticorpo Anti-receptor de TSH; TSH: Hormônio Estimulante da Tireoestimulante; T3: Triiodotironina; T4: Tetraiodotironina.

1.6 Diagnóstico Clínico e Laboratorial

Uma anamnese completa deve ser realizada, com história da doença atual e atenção à presença ou não de sinais e sintomas relacionados à tireotoxicose (ver Tabela 2), drogas em uso, idade e sexo. O exame físico deve dar atenção especial à região cervical com cuidadosa palpação da tireoide (MAIA *et al.*, 2013). As manifestações clínicas não estão obrigatoriamente relacionadas ao nível dos HT naqueles pacientes sem tratamento para DG (TRZEPACZ *et al.*, 1989).

Em um estudo feito em 2010, no qual foram estudados mais de 3000 pacientes com hipertireoidismo, foi observado que indivíduos acima de 60 anos tinham uma sintomatologia menor em relação aos mais jovens, porém a presença de fibrilação atrial, perda de peso e dispneia chamavam a atenção para investigar hipertireoidismo nessa faixa etária (BOELAERT *et al.*, 2010).

Na TSC os sinais e sintomas são praticamente inexistentes e o diagnóstico é eminentemente laboratorial (SURKS *et al.*, 2004) e depende do valor mínimo de referência do TSH considerado normal preconizado por cada laboratório (SANTOS PALACIOS *et al.*, 2012).

O TSH e o T4 Livre (FT4) têm uma relação inversa log linear, isto é, pequenas alterações do FT4 impactarão fortemente no nível de TSH se o eixo HTT estiver íntegro (ANDERSEN *et al.*, 2002).

O advento dos ensaios de TSH de 2^a e 3^a geração, em 1990, permitiu que o diagnóstico da tireotoxicose fosse estabelecido com maior sensibilidade analítica e funcional, pois os níveis de TSH passaram a ser medidos a partir de valores de 0,01 mU/L (SPENCER *et al.*, 1990). Os valores de TSH podem sofrer influência de idade, raça, sexo e índice de massa corpórea (IMC) (SURKS e HOLLOWELL, 2007) e sua secreção obedece a um ciclo circadiano com níveis mais altos ao amanhecer e mais baixos no final da tarde, com meia-vida de quinze minutos e com secreção pulso regulada (SANTOS PALACIOS *et al.*, 2012).

O primeiro exame a ser pedido em investigação de patologia tireoidiana deve ser o TSH, pois ele apresenta a maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico das tireoidopatias (DE LOS SANTOS; STARICH; MAZZAFERRI, 1989). Porém, se há forte suspeita de tireotoxicose o FT4 e o T3 já devem ser solicitados concomitantemente. Nesse caso o TSH deverá vir abaixo do valor de referência ou suprimido e o FT4 e o T3 podem ser normais ou elevados (FRANKLYN, 1994).

Existem situações onde o T4 total (TT4) e/ou TT3 estão elevados na ausência de tireotoxicose clínica ou subclínica. Estas situações referem-se às elevações na globulina transportadora dos HT (TBG) ou transtirretina e cursam com TSH normal (RAJATANAVIN *et al.*, 1985). As condições fisiológicas mais comuns desse aumento da TBG são na gravidez (ALEMU *et al.*, 2016) e em recém-nascidos pela passagem transplacentária de estrógenos (KVETNY e POULSEN, 2006). O uso de anticoncepcional também é causa frequente dessa condição (WIEGRATZ *et al.*, 2003). A hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar é uma entidade que apresenta um aumento do TT4 com TSH normal, não configurando um quadro de tireotoxicose (ROSS *et al.*, 2016).

Tabela 2. Manifestações do hipertireoidismo.

Sintomas	%	Sinais	%
Nervosismo	99	Taquicardia	100
Sudorese	91	Bócio	97
Intolerância ao calor	89	Tremores de extremidades	97
Palpitação	89	Pele quente e úmida	90
Fadiga	88	Sopro na tireoide	77
Perda de peso	85	Alterações oculares	71
Dispneia	75	Fibrilação atrial	10
Fraqueza	70	Ginecomastia	10
Aumento do apetite	65	Eritema palmar	8
Queixas oculares	54		
Edema de membros inferiores	35		
Hiperdefecação	33		
Diarreia	23		
Distúrbios menstruais	20		
Anorexia	9		
Ganho ponderal	2		

Fonte: Adaptado de Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento do Hipertireoidismo - Arq Bras Endocrinol Metab. (2013)

O diagnóstico diferencial da TSC deve ser realizado nas seguintes situações: hipotireoidismo de origem central, uso de medicações que suprimam o TSH como glicocorticoides, betabloqueadores em altas doses, dopamina, dobutamina, amiodarona doenças psiquiátricas, síndrome do doente eutireoidiano e primeiro trimestre de gestação (GALOFRE e DAVIES, 2009). As tireoidites subaguda, silenciosa e pós-parto são condições que podem apresentar TSH suprimido ou TT3 e FT4 na faixa baixa-normal sem, no entanto, configurar tireotoxicose (WARTOFSKY, 2011).

Em 2012, foi descrito pela primeira vez a interferência da biotina (vitamina B7) em imunoenaios que mensuravam T3 Livre, FT4 e TSH e todos apresentavam resultados compatíveis com tireotoxicose clínica (TC). Posteriormente foi constatado que os ensaios baseados na reação biotina-estreptavidina podiam fornecer resultados espúrios. A interferência pode levar a resultados falsamente altos (ensaios competitivos - eletroquimioluminescente e quimioluminescente) e falsamente baixos (ensaios imunométricos ou tipo sanduíche) e a conduta deve ser a suspensão do suplemento vitamínico 72 horas antes da coleta de sangue, situação que leva à normalização dos hormônios (WIJERATNE; DOERY; JU, 2012).

1.7 Tratamento

O tratamento do hipertireoidismo clínico por DG, BMNT e Doença de Plummer pode ser feito com drogas antitireoidianas (DAT), radioidoterapia (RIT) ou cirurgia. Os betabloqueadores podem ser usados em quase todos os casos de TC (COOPER, 2005).

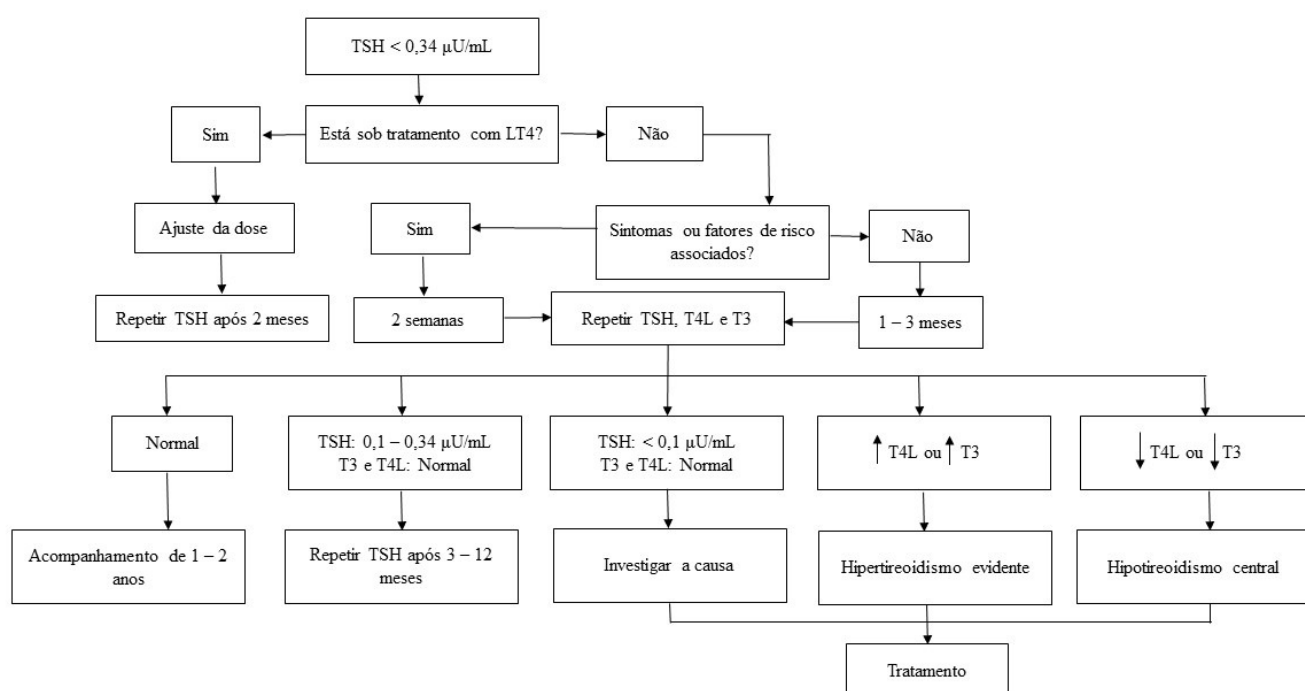
O tratamento da TSC espontânea somente deve ser realizado após o diagnóstico etiológico e em muitas vezes não é necessário, pois o grau de hipertireoidismo é leve (TSH entre 0,1 e 0,35 $\mu\text{UI/mL}$) e a remissão espontânea pode acontecer em até 50% dos casos de DG (SURKS *et al.*, 2004).

Um nível de TSH inferior a 0,1 $\mu\text{UI/mL}$ persistente, mesmo em pacientes com hipertireoidismo subclínico, deve ser tratado com ênfase naqueles com morbidades cardiovasculares ou ósseas e com sintomas de tireotoxicose acima dos 65 anos. O risco de evoluir para um hipertireoidismo clínico é consideravelmente maior em relação aos pacientes com TSH acima de 0,1 $\mu\text{UI/mL}$, porém somente 5% evoluem anualmente para essa condição (DIEZ e IGLESIAS, 2009) (Figura 4).

Nos pacientes em TSC exógena (medicamentosa), se não forem portadores de CDT ou que já estejam em condições de deixar a terapia supressiva, a dose de LT4 deve ser corrigida para manter o nível de TSH no valor adequado para a patologia de base ou da faixa etária. Nos pacientes com TSC endógena com TSH inferior a 0,1 mUI/mL outros parâmetros devem ser avaliados como risco de progressão para hipertireoidismo franco, arritmias cardíacas, risco de fraturas e alterações neuropsiquiátricas (SURKS *et al.*, 2004). Em uma metanálise que avaliou mais de 50.000 pacientes em 10 coortes foi constatada que a mortalidade geral para a TSC aumenta em 24% (COLLET *et al.*, 2012).

A imposição de TSC muitas vezes é necessária para os pacientes com CDT, após o tratamento cirúrgico e/ou com RIT, porém o risco cardiovascular e no sistema ósseo devem ser levados em consideração. Esse benefício da terapia supressiva é somente nos pacientes com alto risco de recorrência, a depender do estadiamento da doença. O tempo de terapia supressiva com LT4 varia com o grau de risco do paciente e atualmente é feita uma estratificação de risco dinâmica. Por último, as drogas inibidoras-alvo multiquinase podem ser utilizadas em pacientes com CDT que têm evolução desfavorável e são refratários à RIT (BROSE *et al.*, 2017).

Figura 4. Algoritmo do tratamento da tireotoxicose subclínica.



Fonte: Adaptado de (SANTOS PALACIOS *et al.*, 2012).

Legenda: TSH: Hormônio Tiroestimulante; T3: Triiodotironina; T4L: Tiroxina livre

1.8 Estresse Oxidativo

Fenton, em 1894, descobriu uma reação química muito importante ao constatar que o ferro ferroso (Fe^{2+}) catalisava o ácido tartárico pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ficou conhecida como Reação de Fenton (BOKOV; CHAUDHURI; RICHARDSON, 2004).

Em 1900, Moses Gomberg, um Professor de Química, fez o primeiro relato sobre radicais livres (RL), ao descobrir a molécula orgânica chamada trifenilmetil (WANG, 2010). Em 1927, Binger realizou experimento com animais de sangue frio e pode relacionar o oxigênio (O_2) a mecanismos tóxicos (FAULKNER e BINGER, 1927).

Em 1931 e 1932, Haber juntamente com Willstatter, e Haber e Weiss, respectivamente, ficaram conhecidos com um novo modelo de reação que utilizava os radicais hidroxila (OH^\bullet), o H_2O_2 e o ânion superóxido (O^{2-}) através de uma reação em cadeia que transformava H_2O_2 em água (H_2O). Esta última reação ficou conhecida como Reação de Haber-Weiss e é um marco na produção da maioria das espécies reativas de oxigênio (EROs) nos organismos aeróbios (BOKOV; CHAUDHURI; RICHARDSON, 2004).

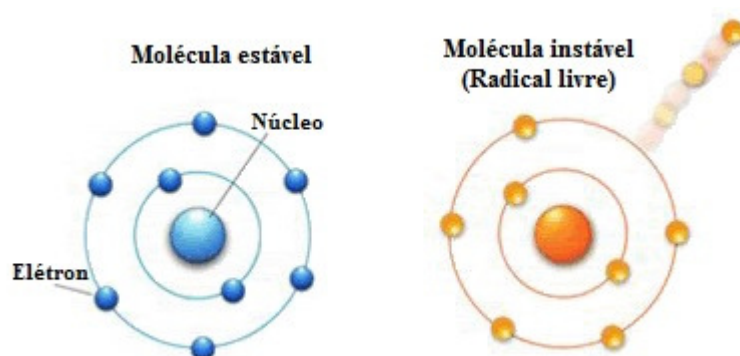
Em 1954, Gerschman publicou a teoria da toxicidade do oxigênio, na qual afirmou que as formas reduzidas de O_2 seriam as responsáveis por isso. Nesse mesmo ano foram descobertas as primeiras evidências da produção dos RL pelas células dos organismos aeróbicos (GERSCHMAN *et al.*, 1954) por Commoner. quando detectaram, em uma pesquisa com ressonância *spin* de elétrons, a ligação entre as células e a produção de RL e concluíram que tecidos com uma taxa metabólica maior tinham uma produção mais elevada desses radicais (BOKOV; CHAUDHURI; RICHARDSON, 2004). Posteriormente, em 1956, Harman fez a conexão da produção dessas moléculas ao envelhecimento celular, na publicação da chamada teoria do envelhecimento via radicais livres (HARMAN, 1956). Em 1969, McCord e Fridovich descobriram a enzima superóxido dismutase (SOD) por meio de um procedimento de purificação de eritrócitos bovinos (MCCORD e FRIDOVICH, 1969).

Em 1985, o pesquisador Sies definiu pela primeira vez o termo estresse oxidativo (EO) como sendo um desequilíbrio entre o balanço de substâncias oxidantes e pró-oxidantes. A definição atualizada do EO refere-se ao desequilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes a favor dos oxidantes levando a uma ruptura da sinalização e controle de oxidação e redução (redox) e causando danos moleculares (SIES, 2015).

Radicais livres são moléculas que têm um ou mais elétrons desemparelhados na última camada orbital ou atômica tornando-as instáveis e capazes de reagir com qualquer

outra molécula na tentativa de readquirir a estabilidade. São geradas normalmente como produtos metabólicos fisiológicos (FERREIRA e MATSUBARA, 1997) (Figura 5), porém podem danificar carboidratos, membranas lipídicas e proteínas (VENDITTI e DI MEO, 2006).

Figura 5. Comparação entre uma molécula estável e uma molécula instável (radical livre).



À esquerda, observa-se um esquema simplificado de uma molécula estável (em azul). Ao perder um elétron, a molécula torna-se um radical livre (em laranja), tornando-se altamente reativa e instável. Adaptado de < <https://radicaislivres97.wordpress.com/2013/05/26/introducao-aos-antioxidantes/>>.

A teoria dos RL afirma que quanto maior a respiração celular, maior a sua taxa de produção levando ao aumento do envelhecimento e diminuindo a expectativa de vida (BECKMAN e AMES, 1998). A formação desses RL vem em grande parte da cadeia respiratória celular que se localiza nas mitocôndrias e, portanto, são particularmente susceptíveis aos danos oxidativos (VENDITTI e DI MEO, 2006).

Outra fonte de radicais livres de oxigênio vem da oxidação de ácidos graxos livres que produz H_2O_2 , enzimas microsossomais do citocromo P450, que produzem ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), e células fagocitárias que, ao atacarem microrganismos, também produzem $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , óxido nítrico (NO^{\bullet}) e hipoclorito (HOLMSTROM e FINKEL, 2014).

Existem também causas externas de produção de RL entre as quais dieta, radiação ultravioleta, poluição, fumo, metais, pesticidas, compostos orgânicos tóxicos persistentes e algumas drogas farmacológicas, incluindo as antineoplásicas (BHATTACHARYYA *et al.*, 2014).

Espécies Reativas (ER) são assim chamadas pois englobam tanto os RL como outras moléculas que não têm elétrons desemparelhados. Todo RL é uma ER, porém o oposto não é verdadeiro. O H_2O_2 é um exemplo de uma ER, porém não é um RL, pois não possui elétrons desemparelhados na sua camada mais externa e através das Reações de Fenton e Haber-Weiss pode se transformar em RL. O H_2O_2 fisiologicamente faz a ativação do fator de transcrição kappa β (NF- $\kappa\beta$), uma importante molécula implicada em inúmeras ações celulares, como lesão tecidual, inflamação e no EO (LAWRENCE, 2009). As ER mais importantes são as de oxigênio (EROs) e as de Nitrogênio (ERNs) (BURTON e JAUNIAUX, 2011) (ver Tabela 3).

Tabela 3. Formação das EROs e ERNs mais importantes.

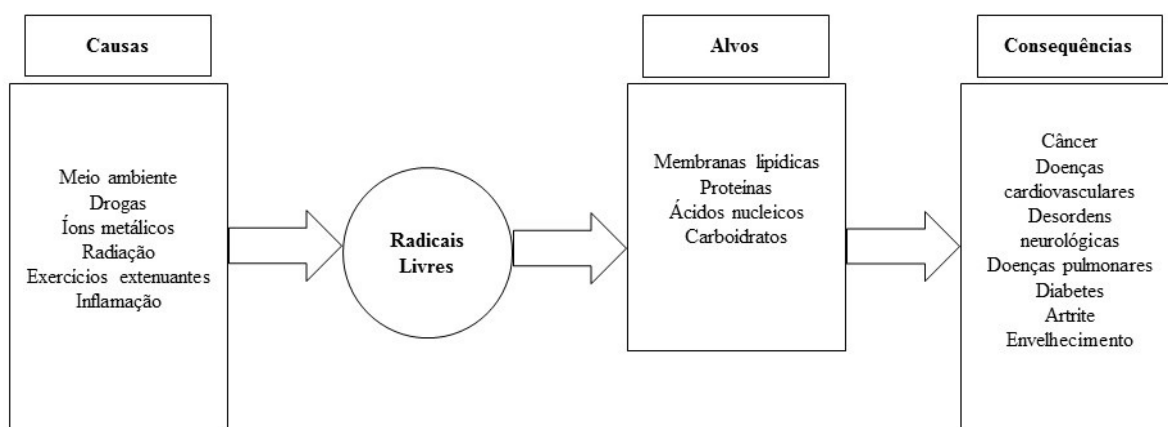
Nome/Fonte de produção	Reação
Superóxido	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
Peróxido de hidrogênio	$2 O_2^{\cdot-} + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$
Reação de Fenton	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$
Reação de Haber-Weiss	$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow \cdot OH + OH^- + O_2$
Formação de óxido nítrico	$L\text{-arginina} \xrightarrow{NOS} NO\cdot + L\text{-citrulina}$
Formação de peroxinitrito	$NO\cdot + O_2^{\cdot-} \rightarrow ONOO^-$

Fonte: Adaptado de (KARIHTALA e SOINI, 2007).

Legenda: NOS: Óxido Nítrico Sintase; SOD: Superóxido Dismutase; EROs: Espécies Reativas de Oxigênio; ERNs: Espécies Reativas de Nitrogênio; O_2 : oxigênio; $O_2^{\cdot-}$ anion superóxido; H^+ : ions hidrogênio; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; Fe^{2+} ; ferro ferroso; Fe^{3+} : ferro férrico; OH: radical hidroxila; OH^- : radical hidroxil.

As EROs têm ações biológicas vitais para o metabolismo e atuam nos fatores de transcrição sensíveis à oxirredução, porém têm efeitos maléficos ao ativar as proteinoquinasas e ao abrirem os canais de cálcio com perda da homeostase desse íon, o que leva à apoptose celular. Atuam na peroxidação lipídica ao fazerem uma reação em cadeia com os ácidos graxos das membranas de qualquer organela celular. Agem na modificação de proteínas pela carbonilação e podem perder sua função ou sofrerem agregação levando a morte da célula. Por fim podem atacar o DNA, tanto nas bases purínicas quanto nas pirimidínicas e inclusive o açúcar desoxirribose que também pode levar a mutações ou morte celular. Em virtude do DNA mitocondrial estar muito próximo da maior fonte de EROs que é a cadeia respiratória, a possibilidade de danos via oxirredução chega a ser 10 vezes maior que no DNA celular (BURTON e JAUNIAUX, 2011) (Figura 6).

Figura 6. Principais causas de estresse oxidativo, possíveis alvos celulares e consequências.



As EROs desencadeiam diversas reações fisiológicas e patológicas ao promover estresse oxidativo. **Fonte:** Adaptado de (FERREIRA; BARROS; ABREU, 2009).

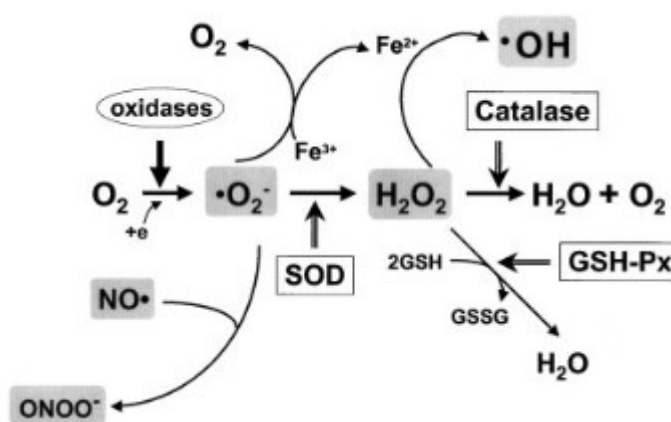
O oxigênio é conhecido como gás Janus devido as suas propriedades tanto benéficas quanto potencialmente danosas aos organismos aeróbicos (BURTON e JAUNIAUX, 2011).

A cadeia respiratória é o local onde ocorre a fosforilação oxidativa com produção de Trifosfato de Adenosina (ATP), uma molécula que é fonte de energia para inúmeras reações metabólicas, e água. O O_2 que entra no organismo através da respiração pulmonar vai até a mitocôndria para sofrer redução tetravalente ao receber quatro elétrons doados por nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo ($FADH_2$), moléculas energizadas resultantes do metabolismo intermediário de lipídios, proteínas e carboidratos. Os íons hidrogênio (H^+) que passam da matriz mitocondrial pela membrana interna da mitocôndria vão gerar um gradiente eletroquímico no espaço intermembrana. Ao voltar para a matriz mitocondrial os H^+ fazem a ATP sintase girar e produzir ATP através da incorporação de um fosfato inorgânico a uma molécula de difosfato de adenosina (ADP) (HOLMSTROM e FINKEL, 2014).

Por conta do vazamento de elétrons na fosforilação oxidativa (redução incompleta do O_2) se forma o $O_2^{\bullet-}$ e a partir desse ânion são formadas as outras ER (BURTON e JAUNIAUX, 2011). O retículo endoplasmático (RE) também possui uma cadeia transportadora de elétrons, porém mais curta, e pode gerar até 25% de $O_2^{\bullet-}$ (TU e WEISSMAN, 2004).

A partir do $O_2^{\bullet-}$ ocorre a formação de H_2O_2 que sofre ruptura homolítica, que é a ruptura de uma ligação química em uma molécula na qual cada átomo participante da ligação retém um elétron do par que constituía a união, tornando-se radical, e transforma-se no radical OH^{\bullet} . Esta é a mais importante ERO pois é altamente reativa, menos estável e reage de imediato com qualquer molécula ao seu redor na tentativa de adquirir estabilidade (FERREIRA e MATSUBARA, 1997; CAREY, 2011) (Figura 7).

Figura 7. Geração de espécies reativas e esquema das defesas antioxidantes.



Em cinza, algumas das mais importantes EROs. Oxidases convertem O_2 para $O_2^{\bullet-}$ que sofre dismutação para H_2O_2 pela SOD. H_2O_2 se converte em H_2O pela CAT ou GPx ou para o $\bullet OH$ após reagir com Fe^{2+} . O $O_2^{\bullet-}$ reage rapidamente com NO para formar $ONOO^{\bullet}$.

Fonte: Griendling e Fitzgerald, 2003.

Legenda: Antioxidantes: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx), glutatona reduzida (GSH), glutatona redutase (GR). Espécies reativas: radical ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($\bullet OH$), óxido nítrico (NO), peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$).

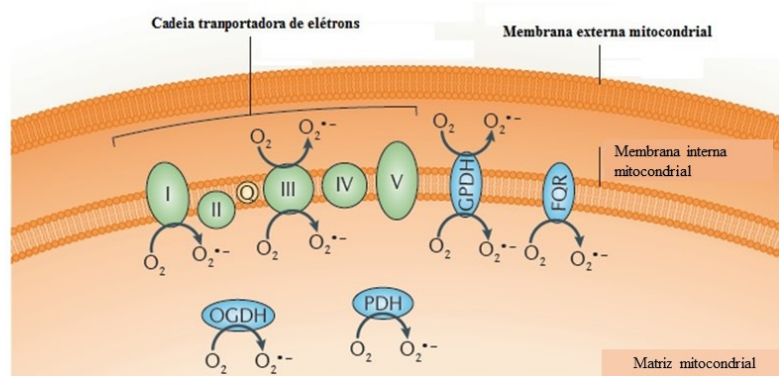
1.8.1 Ânion superóxido

O $O_2^{\bullet-}$ é a ERO mais comum e a primeira a ser produzida na cadeia respiratória em condições fisiológicas, através das enzimas NADH oxidase e xantina-oxidase e também não enzimaticamente com a semi-ubiquinona, e serve como matéria-prima para produção de outras EROs (CADENAS e DAVIES, 2000). Cerca de 2% do O_2 se transformam em $O_2^{\bullet-}$, não chegando à redução final até água. O $O_2^{\bullet-}$ está presente em quase todas as células aeróbicas. Os maiores sítios de produção dessa ERO estão nos complexos I e III da cadeia respiratória mitocondrial, tanto do lado da matriz quanto no espaço inter-membranar. Outras

enzimas produzem esse ânion, tais como 2-oxoglutarato desidrogenase (OGDH) e piruvato desidrogenase (PDH) na matriz mitocondrial, e a glicerol-3-fosfato desidrogenase (GPDH), também conhecida como GPDM, presente na membrana interna. A flavoproteína ubiquinona oxiredutase transferidora de elétrons (FQR) também produz $O_2^{\bullet-}$ (HOLMSTROM e FINKEL, 2014) (ver figura 8). Esse ânion não é lipossolúvel e fica restrito à mitocôndria (BURTON e JAUNIAUX, 2011).

Após sua produção o $O_2^{\bullet-}$ é convertido por dismutação espontânea ou catalisado pela enzima SOD para H_2O_2 , uma molécula mais estável e com vida longa, mas que passa facilmente pelas membranas lipídicas. O H_2O_2 é um fraco agente oxidante e redutor e por isso age mais lentamente com tióis, sais de ferro e cobre (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1989).

Figura 8. Cadeia transportadora de elétrons e fontes de produção de ânion superóxido.



Fonte: Adaptado de (HOLMSTROM e FINKEL, 2014).

Legenda: FQR: Flavoproteína-Ubiquinona Oxiredutase Transferidora de Elétrons; GPDH: Glicerol-3-fosfato desidrogenase; PDH: Piruvato Desidrogenase; OGDH: 2-oxoglutarato desidrogenase; O_2 : Oxigênio; $O_2^{\bullet-}$: Ânion Superóxido; I, II, III, IV e V: Complexos I, II, III, IV e V, respectivamente.

1.8.2 Óxido nítrico

A Óxido Nítrico Sintase (NOS) é uma enzima que produz nos vasos um RL derivado da L-Arginina, o Óxido Nítrico (NO^{\bullet}), e sintetiza inúmeras ERNs. O NO^{\bullet} age como sinalizador e é responsável pelo tônus vascular, imunidade inata e atua na transmissão neuronal (BECKMAN e AMES, 1998). Ao reagir com $O_2^{\bullet-}$ produz peroxinitrito ($ONOO^-$) que danifica muitas moléculas. O $ONOO^-$ é instável, porém muito potente e ataca grupos tióis (S-H) das proteínas e forma $\bullet OH$ mesmo sem a presença de metais de transição (VENDITTI e DI MEO, 2006). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) sofre uma agressão pelo $ONOO^-$ o

que leva à lipoperoxidação tornando-a mais visível aos macrófagos através de *scavengers* (limpadores dos RL) e com piora da aterosclerose (GRAHAM *et al.*, 1993). O NO[•] também atua no relaxamento do músculo liso dos vasos e é uma das causas de hipertensão arterial sistêmica (HAS) devido ao consumo elevado dessa ERN ao reagir em uma situação de excesso de O₂^{•-} (TOUYZ, 2003).

1.8.3 Peroxidação lipídica

Os ácidos graxos poli-insaturados dos fosfolipídios das membranas celulares podem ser agredidos pelas EROs, através do processo de peroxidação lipídica (PL), o que leva à destruição e invasão dessas espécies nas estruturas intracelulares. Os radicais peroxil (ROO[•]) formados na PL, advindos das membranas celulares, podem ser rearranjados através de uma reação de ciclização para endoperóxidos (precursores de malonaldeído) e o produto final desse processo é o malonaldeído (MDA) (MARNETT, 1999). Uma das medidas bioquímicas do EO pode ser através do MDA que é dosado com facilidade e seus níveis elevados são indicativos de aumento da PL. O MDA é usado como um indicador de dano à membrana celular, através da investigação dos danos oxidativos em lipídios ao reagir com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) e produzir um cromóforo (YAGI; NISHIGAKI; OHAMA, 1968; GROTTTO *et al.*, 2007; VASCONCELOS *et al.*, 2007).

1.8.4 Sistemas de defesas antioxidantes

Sistemas de defesas antioxidantes contemplam as substâncias que neutralizam os potenciais efeitos deletérios dos RL. Para garantir a máxima proteção no EO as diversas substâncias estão estrategicamente localizadas em organelas celulares. No hipertireoidismo a depleção das defesas antioxidantes pode não ser a causa, mas a consequência do EO (VENDITTI e DI MEO, 2006).

Os três mecanismos de defesa do sistema de oxidação e redução (REDOX) utilizam reações enzimáticas e não enzimáticas. O primeiro mecanismo de defesa contempla enzimas como a SOD, CAT e complexo glutaciona peroxidase (GPx), e as proteínas ligadoras de metais de transição como ferritina, ceruloplasmina e transferrina. O principal composto antioxidante intracelular não enzimático é a glutaciona (GSH). O segundo mecanismo utiliza *scavengers* (limpadores) para suspender a PL pela inativação de radicais intermediários. Esses

scavengers podem ser hidrossolúveis como a albumina, ácido ascórbico, bilirrubinas, tióis e uratos, e lipossolúveis, como a vitamina E e a coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀). Esses dois últimos estão reduzidos no hipertireoidismo. O terceiro mecanismo de defesa remove as moléculas danificadas e pode reconstruí-las (MANCINI *et al.*, 2011) (Figura 9).

1.8.4.1 Superóxido dismutase

Existem três tipos de SOD, sendo a 1 e a 2 intracelulares e a 3 é extracelular. A SOD1, que têm como cofatores o cobre (Cu) e o zinco (Zn), está localizada predominantemente no citosol, e a SOD2, que tem o manganês (Mn) como cofator, está restrita à matriz mitocondrial (FRIDOVICH, 1997).

A SOD é um antioxidante que se encontra na primeira linha de defesa do EO e tem como função catalisar a dismutação do O₂^{•-} em H₂O₂ (CHUNG, 2017) (ver tabela 3).

1.8.4.2 Catalase

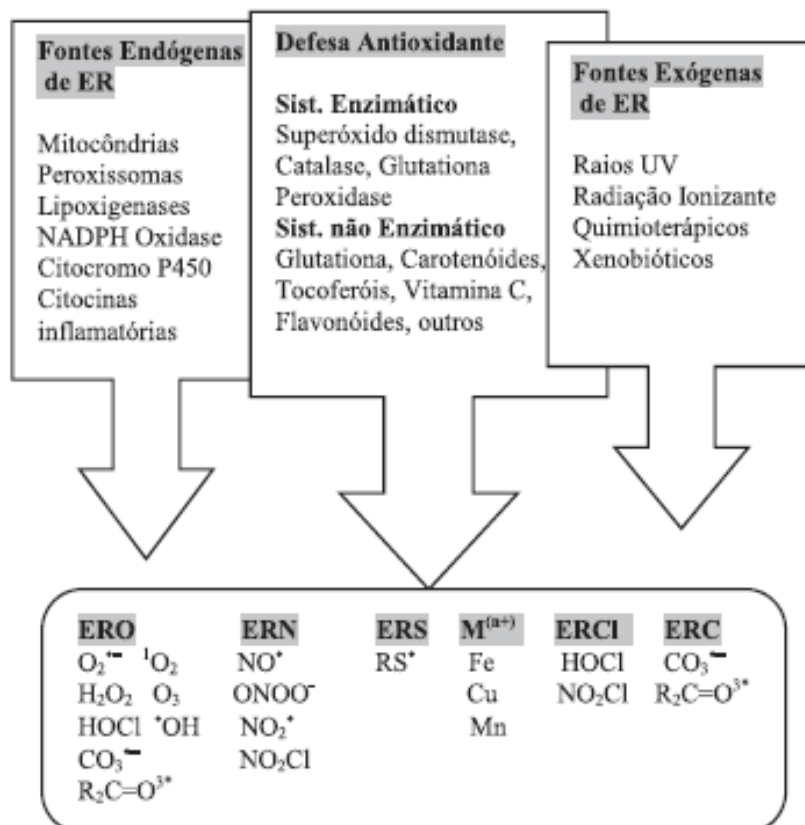
É a segunda linha de defesa enzimática antioxidante celular. A CAT é uma enzima que atua diretamente na decomposição de H₂O₂ em altas concentrações ao convertê-lo em água e O₂ ($2 \text{ H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{CAT}} 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$), independentemente de NADPH e é uma enzima que contém o grupamento heme, localizada principalmente nos peroxissomos. É encontrada de forma ubíqua e está mais presente no fígado. Os eritrócitos contêm CAT que atua na transformação do H₂O₂ que veio como subproduto da dismutação do O₂^{•-} advindo da auto-oxidação da hemoglobina (Hb) (BARREIROS; DAVID; DAVID., 2006; GORRINI; HARRIS; MAK, 2013; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2015).

1.8.4.3 Glutathione Peroxidase (GPx)

.Pode ser considerada um dos agentes mais importantes na defesa celular contra o estresse oxidativo. A GPx tem um papel semelhante ao da CAT ao ativar a dismutação e transformar o H₂O₂ em água e O₂ Essa enzima apresenta maior afinidade pelo H₂O₂ e tem um papel dominante em condições onde se encontram pequenas quantidades dessa molécula, utilizando a coenzima fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

(NADPH), que é aceptora de elétrons nas reações da via das pentose-fosfato e na transformação do malato em piruvato.(Rybus-Kalinowska et al, 2008).

Figura 9. Fontes e tipos de espécies reativas.

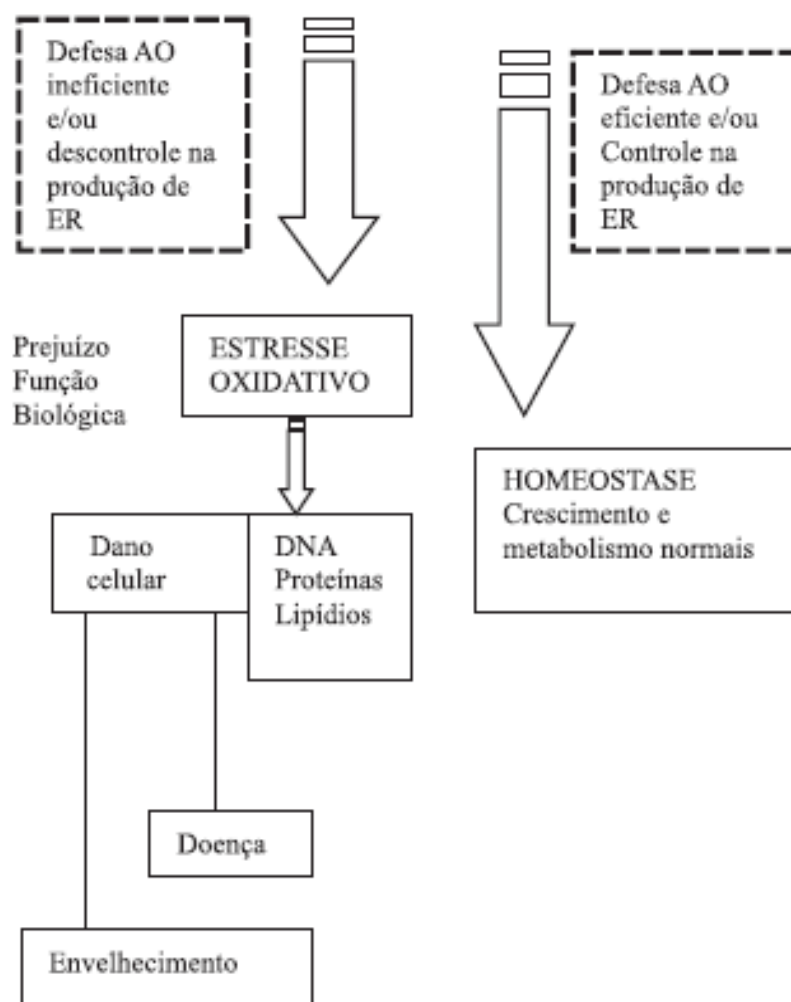


Fonte: Adaptado de (VASCONCELOS *et al.*, 2007)AO: antioxidante; ER: espécies reativas; M⁽ⁿ⁺⁾: metais; ERS: espécies reativas de enxofre; ERCl: espécies reativas de cloro; ERC: espécies reativas de carbono; Defesa AO: Defesa Antioxidante; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; NADPH: Fosfato de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo; NO•: óxido nítrico; Fe: ferro; Cu: cobre; Mn: manganês; NO₂Cl: cloreto de nitrila; HOCl: ácido hipocloroso; •OH: radical hidroxila; CO₃^{•-}: anion carboxilato; ONOO⁻: peroxinitrito; R₂C=O₃[•]: sais de ácidos fracos **Fonte:** (VASCONCELOS *et al.*, 2007).

1.9 Estresse Oxidativo e Tireotoxicose

Os organismos aeróbios produzem inúmeras espécies reativas e se as defesas antioxidantes forem eficientes ou há controle da produção dessa espécie, temos a homeostase com crescimento e metabolismo normais. Porém, se as defesas antioxidantes são ineficientes ou ocorre uma produção exagerada das espécies reativas instala-se o EO levando a prejuízo da função biológica com danos ao DNA, proteínas e lipídios. Portanto, o EO está implicado na geração de inúmeras doenças e ao envelhecimento (VASCONCELOS *et al.*, 2007) (ver figura 10).

Figura 10. Respostas celulares às espécies reativas.



Fonte: Adaptado de (VASCONCELOS *et al.*, 2007).

Legenda: ER: espécies reativas; Defesa AO: Defesa Antioxidante; DNA: ácido desoxirribonucleico.

O EO está associado aos HT e o hipertireoidismo causa estresse através do aumento da respiração celular e portanto um aumento na produção de radicais livres e o consumo de antioxidantes, enquanto o hipotireoidismo o provoca através da diminuição dos antioxidantes (ALICIGÜZEL *et al.*, 2001; RESCH *et al.*, 2002). As enzimas antioxidantes peroxirredoxina, CAT e GPx estão aumentadas nos tecidos submetidos a níveis elevados de HT (ZARKOVIC, 2012).

Por ocasião da tireotoxicose ocorre a carbonilação de proteínas devido ao dano oxidativo e promove alterações importantes sobre as funções celulares, tais como no metabolismo, regulação REDOX, diversas sinalizações intracelulares e no citoesqueleto (KOMOSINSKA-VASSEV *et al.*, 2000).

Nas situações onde ocorre o aumento do T3 há o surgimento do EO que leva à inúmeras alterações entre as quais, miopatia (KAZAKOV; KATINAS; SKOROMETZ, 1986), modificações na atividade elétrica cardíaca (em especial taquicardia e outras taquiarritmias) (SHARP; NEEL; PARSONS, 1985; DI MEO; DE MATINO; DE LEO, 1991), aumento da expressão de receptores de LDL a nível hepático (NESS *et al.*, 1998), aumento da hepatotoxicidade aos xenobióticos (compostos químicos estranhos ao organismo humano) e da injúria isquemia – reperfusão (MCCORD, 1985; VENDITTI e DI MEO, 2006).

A hidrólise do ATP libera calor e energia e quase todo o calor biológico vem do *turnover* dessa molécula. As proteínas desacopladoras (UCPs) são componentes celulares da membrana interna mitocondrial que são responsáveis pelo retorno dos prótons H⁺ do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial sem a formação de ATP, porém produzindo calor, que é fundamental para o funcionamento químico dos organismos aeróbicos. Os HT são implicados diretamente na ação das UCPs e se conclui que são importantes na termogênese obrigatória e facultativa (SOLMONSON e MILLS, 2016).

Os estudos sobre EO realizados até o momento em pacientes com tireotoxicose tem apresentado resultados conflitantes (KOMOSINSKA-VASSEV *et al.*, 2000; CETINKAYA *et al.*, 2005; ANDRYSKOWSKI e OWCZAREK, 2007; RYBUS-KALINOWSKA *et al.*, 2008; EREM *et al.*, 2015) Vide Quadro 1.

Quadro 1. Marcadores do estresse oxidativo em adultos com hipertireoidismo clínico ou tireotoxicose subclínica, eutireoidismo e controle em estudos prospectivos de coorte.

Estudos	Grupos	Testes	HIPER x CON	HIPER x EU	EU x CON
Komosinska-Vassev et al, 2000	30 HIPER (DG) 30 EU pós trat. 30 Controles	¹ MDA	↑	↑	=
		² SOD	↑	↑	=
		² CAT	↑	↑	=
		² GPx	↑	↑	=
		TAS	↓	↓	=
		GR	↓	↓	=
Alicigüzel et al., 2001	22 HIPER 15 controle	¹ MDA	↑	NA	NA
		² CAT	↑	NA	NA
		² GPx	↑	NA	NA
		² SOD	↑	NA	NA
Cetinkaya <i>et al.</i> , 2005	30 HIPER SC 30 EU 30 Controle	¹ MDA	↑	↑	=
		² SOD	↑	↑	=
Andryskowski; Owczarek 2007	27 HIPER 12 Controle	¹ MDA	↓	NA	NA
		² GPx	↑	NA	NA
		² SOD	=	NA	NA
		² SH	↓	NA	NA
		² TAS	↓	NA	NA
		² CAT	=	NA	NA
Rybus-Kalinowska <i>et al.</i> , 2008	20 HIPER 20 EU 15 Controle	¹ MDA (p)	↑	↑	=
		¹ MDA (e)	=	=	=
		² GPx	↑	↑	=
		² SOD1	=	=	=
		² SOD2	↑	↑	=
		² SOD3	↓	↓	=
Kumari; Sandhya; Gowda, 2011	40 HIPER 40 Controles	¹ NO	↓	NA	NA
		² SOD	↑	NA	NA
Erem <i>et al.</i> , 2015	45 HIPER 20 HIPER SC 30 EU	¹ MDA	↑ (C e SC)	↑↑ C e ↑ SC	NA

Legenda: HIPER: Hipertireoidismo; EU: Eutireoidismo; C: Clínico; SC: Subclínico; CON: Controle; = não houve diferença significativa; ↑: níveis aumentados; ↑↑: níveis mais aumentados; ↓: níveis reduzidos; NA: não se aplica; p: plasmático; e: eritrocitário.

¹Pró-oxidantes: MDA: malonaldeído; NO: óxido nítrico.

²Antioxidantes: CAT: catalase; GPx: glutaciona peroxidase; GR: glutaciona redutase; SOD: superóxido dismutase; SOD1: superóxido dismutase tipo 1; SOD2: superóxido dismutase tipo 2; SOD3: superóxido dismutase tipo 3; TAS: capacidade antioxidante total; SH: grupo tiol.

2 JUSTIFICATIVA

O estresse oxidativo aumenta o envelhecimento e promove o aparecimento de doenças degenerativas e câncer e a tireotoxicose aumenta esse estresse. O efeito da tireotoxicose subclínica sobre os marcadores do EO em humanos são conflitantes e escassos. Estudos que comprovem e estabeleçam as relações existentes entre o processo oxidativo e o papel exercido pelos hormônios tireoidianos em pacientes com tireotoxicose subclínica medicamentosa são necessários. O presente trabalho busca fornecer informações importantes relacionadas às atividades das enzimas antioxidantes e a quantificação de metabólitos de origem oxidativa, contribuindo para ampliar os conhecimentos sobre a reposição excessiva de levotiroxina e facilitando o manejo clínico desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os níveis do estresse oxidativo em pacientes com TSC medicamentosa e EU acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio vinculado à Universidade Federal do Ceará (SED-HUWC/EBSERH/UFC).

3.2 Objetivos Específicos

Analisar a atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT, a concentração de nitrito/nitrato (NO^-) e níveis de MDA em pacientes nas diferentes situações – TSC medicamentosa e EU.

Analisar o perfil metabólico, hematológico e hormonal das pacientes na TSC medicamentosa e EU com as seguintes dosagens: hemograma completo (HC), glicemia, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), triglicerídeos (TGL), TT3, FT4 e TSH.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, sob o parecer de nº 1.320.560 e CAAE com nº 49979815.6.0000.5054, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio, sob o parecer de nº 1.363.635 e CAAE com nº 49979815.6.3001.5045. O Projeto seguiu as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS (BRASIL, 2012) (Anexos A e B).

4.2 Desenho do Estudo

Estudo do tipo ensaio clínico prospectivo com a finalidade de avaliar os marcadores do EO na TSC medicamentosa e no EU em pacientes acompanhadas no SED-HUWC/EBSERH no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016.

4.3 População do estudo

Participaram do estudo 21 pacientes com TSC, do sexo feminino, acompanhadas no SED-HUWC após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndices B e C).

4.4 Seleção da Amostra

4.4.1 Critérios de inclusão

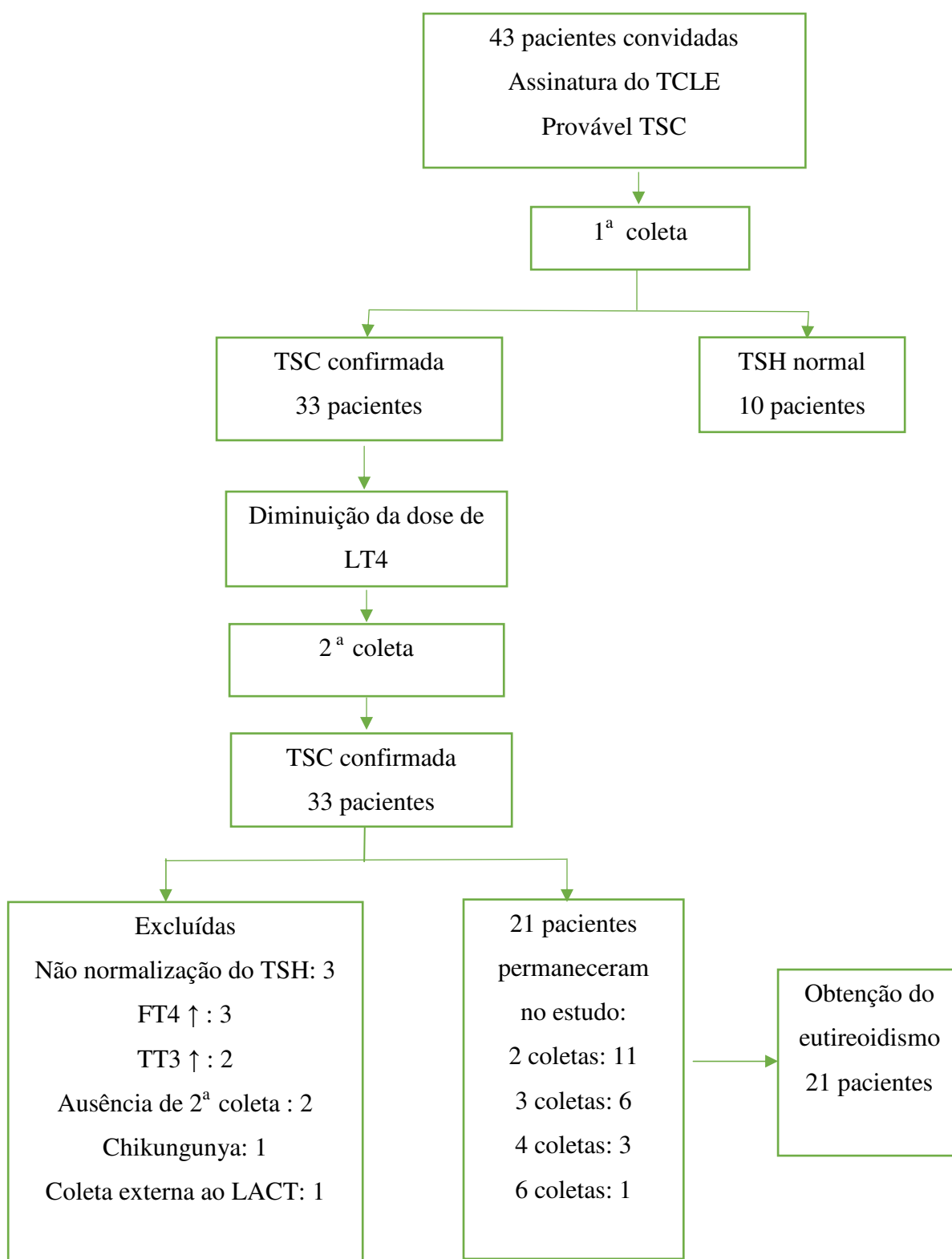
Foram convidadas a participar do estudo 43 pacientes do sexo feminino, com faixa etária entre 18-59 anos, com TSC medicamentosa e em acompanhamento no SED-HUWC/EBSERH/UFC.

4.4.2 Critérios de exclusão

- Impossibilidade de obtenção do TCLE;
- Pacientes com alta probabilidade de não aderir ao protocolo de estudo;
- Tabagistas;
- Etilistas;
- Grávidas;
- Lactantes;
- Uso de antioxidantes;
- Portadoras de doença autoimune, com exceção de DG ou Tireoidite de Hashimoto;
- Pacientes com CDT que não preenchiam critérios para evolução para o eutireoidismo;
- Presença de doenças infecciosas agudas ou crônicas.

Vide Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Pacientes convidadas, confirmadas e excluídas e motivo de exclusão.



Legenda: TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; TSC: tireotoxicose subclínica; TSH: hormônio tireoestimulante; LACT: Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas; TT3: triiodotironina ; FT4: tetraiodotironina livre.; ↑: elevado.

4.5 Local do Estudo

O estudo foi realizado no SED-HUWC/EBSERH/UFC, no Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH) e no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) do curso de Farmácia da UFC.

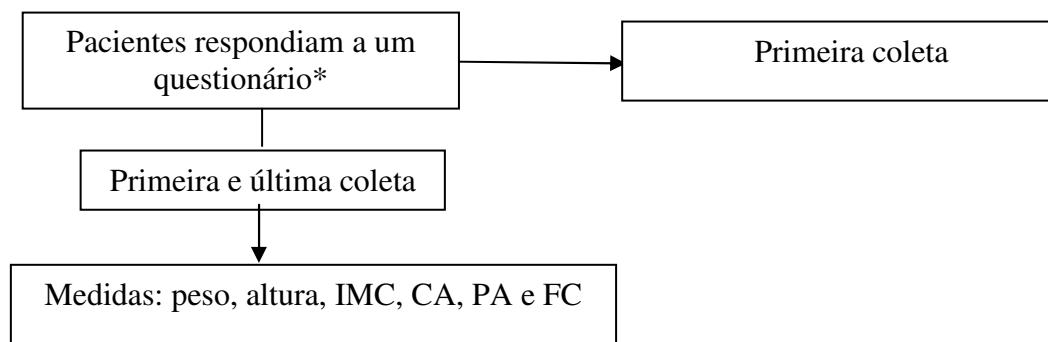
O Serviço de Endocrinologia e Diabetes é referência para o tratamento de patologias tireoidianas com atendimento mensal em torno de 160 a 200 pacientes. Realiza o tratamento e o seguimento de pacientes com hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulos e câncer de tireoide.

4.6 Coleta de Dados e Amostras

4.6.1 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir de um questionário (Apêndice A) aplicado às pacientes em estudo que contemplava nome, número do prontuário, idade, telefone, endereço, diagnóstico, presença de sintomas, etiologia do hipotireoidismo e condições clínicas relacionadas (realização de cirurgia tireoidiana, se em uso de LT4 e qual a dose, comorbidades relacionadas – hipertensão, depressão, anemia e outras –, uso de alguma droga – lítio, betabloqueador, anticoncepcional, interferon- α , amiodarona, tapazol (TPZ) ou propiltiouracil (PTU) –, menopausa, ocorrência ou não de menstruação regular) e hábitos de vida (uso de algum oxidante, prática de atividade física, uso de bebida alcoólica, uso anterior de tabaco e período de uso e abandono, e se atualmente era fumante passiva).

Na primeira e última coletas foram medidos: peso corporal, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA), pressão arterial sistólica (PAs), pressão arterial diastólica (PAd) e frequência cardíaca (FC). A altura foi medida na primeira coleta. Vide Fluxograma 2.

Fluxograma 2. Coleta de dados.

Legenda: CA: circunferência abdominal; col.: coleta FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corpórea; LT4: levotiroxina; PA: pressão arterial. * questionário: vide apêndice A.

4.6.2 Coleta das amostras biológica

A coleta das amostras foi efetivada após explicação detalhada dos objetivos do estudo e assinatura do TCLE. A paciente estava em jejum de 12 horas, sem ingestão de qualquer medicação (Apêndice B).

Foram coletados 5 mL de sangue em tubo com gel separador de soro, 5 mL de sangue em tubo contendo ácido tetracético etilenodiamina (EDTA) e 5 mL de sangue em tubo contendo heparina como anticoagulantes, por punção venosa em antebraço em dois momentos diferentes: a primeira ao diagnóstico de TSC e a última após a correção da dose de LT4 para levar a paciente ao eutireoidismo (de 3 semanas a 9 meses após a diminuição da dose do hormônio, com o objetivo de manter TSH, TT3 e FT4 normais).

O tubo com gel separador foi usado com o objetivo de dosar o perfil bioquímico dessas pacientes (glicose, CT, HDL, LDL, VLDL, TGL, TGO, TGP) e o perfil hormonal (TT3, FT4 e TSH). No tubo com EDTA foram analisados HC, contagem de plaquetas e as dosagens de CAT e SOD. No tubo com heparina foram dosados MDA e nitrito/nitrato (NO[•]).

4.6.2.1 Obtenção do plasma

Para a obtenção do plasma, o sangue coletado em heparina foi centrifugado a 3.500 rpm por 15 minutos e o plasma foi separado e armazenado sob refrigeração a uma temperatura de -20°C por até nove meses.

4.6.2.2 Obtenção do hemolisado

Para a obtenção do hemolisado eritrocitário foi realizada a remoção do plasma, plaquetas e camada leucocitária do sangue total coletado em EDTA e heparina a partir de centrifugações a 3.500 rotações por minuto (rpm) por 15 minutos, e lavagens sucessivas com cloreto de sódio (NaCl) 0,9%, com posterior lise dos eritrócitos pela adição de água destilada (1:1).

4.7 Técnicas Laboratoriais

4.7.1 Perfil oxidativo

4.7.1.1 Catalase (CAT)

A atividade da CAT nos eritrócitos foi determinada no hemolisado por método espectrofotométrico em ultravioleta a 240 nm, como descrito em (AEBI, 1984). Essa atividade baseia-se na monitorização da decomposição de peróxido de hidrogênio ($\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$). Os valores brutos obtidos em Δa (delta/min) foram corrigidos por um fator de correção do decaimento da atividade por diluição do hemolisado, divididos pela absorvidade molar de H_2O_2 a 240 nm (ϵ 0,071 UI.mL⁻¹) (BEUTLER, 1975). As amostras utilizadas foram realizadas em duplicata e apresentaram decaimento da catalase de no mínimo R= 0,95. A atividade da catalase foi expressa em atv/min.

4.7.1.2 Superóxido dismutase (SOD)

A análise da SOD foi realizada de acordo com as recomendações do kit RANSOD[®] SD 125 (Randox Labs, Crumlin, UK) e essa metodologia permite a análise da atividade dessa enzima nos eritrócitos. O papel da SOD é acelerar a dismutação do O_2^- produzido nos processos oxidativos para H_2O_2 e O_2 . Esse método utiliza xantina e xantina-oxidase para gerar O_2^- , que reagem com 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-cloreto de feniltetrazol (INT) para formar o composto vermelho de formazan. A atividade da SOD foi medida através do grau de inibição dessa reação a 505 nm. As amostras foram utilizadas quando apresentavam um grau de inibição entre 30 – 60%, com diluição prévia variando de

acordo com as características da amostra em 1:600 – 1:850. O resultado da SOD foi expresso em U/mL.

4.7.1.3 Ensaio do nitrito/nitrato (NO[•])

A medida do NO[•] é feita indiretamente através da dosagem da concentração nitrito/nitrato e foi determinado pelo método de (GREEN *et al.*, 1981) que se baseia em revelar a presença de nitrito em uma amostra (urina, plasma, homogenato tecidual) por uma reação de diazotização ao formar um cromóforo de cor rósea, com pico de absorbância de 540 nm. Para esta experiência 100 µL do reativo de Griess (sulfanilamida a 1%/cloridrato de N-(1-naftil)-etilenediamina 0,1%/ácido fosfórico (H₃PO₄) em 1% de água destilada, na proporção de 1:1) foi adicionado a 100 µL do plasma e incubado a temperatura ambiente por 10 minutos. A curva padrão foi elaborada com várias concentrações de nitrito de sódio (NaNO₂) (variando de 0,75 a 100 mM) sob as mesmas condições. Os brancos foram preparados pela adição de 100 µL do reativo de Griess e 100 µL do plasma e a absorbância foi medida em leitor de microplacas em 540 nm. Todas as amostras foram realizadas em duplicata, utilizando a média. Os resultados do NO[•] foram expressos em mg/L.

4.7.1.4 Ensaio do MDA

O método mais empregado para determinação do malonaldeído (MDA) em amostras biológicas é baseado na sua reação com substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Nesta reação, duas moléculas de TBARS reagem estequiometricamente com uma molécula de MDA para formar um cromóforo róseo que tem absorbância máxima em solução ácida entre 532 a 535 nm. O coeficiente de extinção deste cromóforo em um comprimento de onda de 535 nm, pH 1,0, é $1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e as células foram lisadas com 1 mL de Triton X-100. Posteriormente, 250 µL do plasma foram adicionados a tubos de vidro e incubados em banho-maria a 37 °C por 1 h, seguido por adição de 400 µL de ácido perclórico a 35% para precipitar as proteínas. A mistura foi centrifugada a 1400 g por 10 minutos e 600 µL do sobrenadante foram adicionados a 200 µL de uma solução de tiobarbiturato de sódio a 1,2%. A mistura foi colocada em banho-maria e aquecida a 95 °C

por 30 minutos. Após resfriada, a absorbância foi medida em um leitor de microplacas a 560 nm (DRAPER e HADLEY, 1990). O resultado foi expresso em μM .

4.7.2 Dosagens hormonais

Para a verificação do *status* tireoidiano foram dosados, em cada tempo, TT3, FT4 e TSH séricos, com a utilização do método da quimioluminescência.

4.7.2.1 T4 livre (FT4)

A dosagem do FT4 foi realizada a partir do ensaio ADVIA Centaur®, USA, que é um imunoensaio competitivo e utiliza tecnologia quimioluminescente direta. O FT4 presente na amostra das pacientes compete com o T4 marcado com éster de acridínio no Reagente Lite por uma quantidade limitada de anticorpo anti-T4 policlonal de coelho marcado com biotina. O anti-T4 marcado com biotina liga-se a avidina, que está covalentemente associada às partículas paramagnéticas na fase sólida.

Foram considerados normais para o teste FT4 os valores entre 0,61 - 1,48 ng/dL.

4.7.2.2 T3 total (TT3)

O teste de TT3 foi realizado a partir do método de quimioluminescência direta utilizando o ADVIA Centaur®, USA. Trata-se de um imunoensaio competitivo, no qual o T3 da amostra da paciente compete com a T3 análoga, que está ligada por covalência a partículas paramagnéticas na fase sólida, por uma quantidade limitada de anticorpo monoclonal anti-T3 de rato marcado com éster de acridínio no Reagente Lite. Existe uma relação inversa entre a quantidade de T3 presente na amostra da paciente e a quantidade de unidades relativas de luz (RLUs) detectadas pelo sistema.

Foram considerados normais para o teste TT3 os valores conforme as faixas etárias: entre 20 e 50 anos de 0,70 - 2,04 ng/mL e entre 50 e 90 anos de 0,40 - 1,81 ng/mL.

4.7.2.3 Hormônio tireoestimulante (TSH)

O TSH foi dosado a partir do método de quimioluminescência direta utilizando o ensaio ADVIA Centaur XP, USA, um imunoenensaio do tipo sanduíche efetuado em dois locais, o qual utiliza quantidades constantes de dois anticorpos. O primeiro anticorpo, no Reagente Lite, é um anticorpo monoclonal anti-TSH de rato marcado com éster de acridínio. O segundo anticorpo, na fase sólida, é um anticorpo policlonal anti-TSH de ovelha que está ligado por covalência a partículas paramagnéticas. A dosagem é calculada uma vez que existe relação direta entre a quantidade de TSH presente na amostra do paciente e a quantidade de RLUs detectadas pelo sistema.

Foram considerados normais para o teste TSH os valores entre 0,34 - 5,60 μ UI/mL.

4.7.3 Dosagens bioquímicas

Para a verificação do perfil bioquímico das pacientes foram dosados, em cada tempo, glicose (hexoquinase), CT e TGL por colorimetria enzimática no aparelho Mindray BS-120 (Shenzhen, China). A determinação do HDL foi baseada na reação de precipitação de LDL e VLDL, sendo dosado no sobrenadante. O valor de LDL foi calculado pela reação de *Friedwald*: $LDL = CT - HDL - (TGL/5)$. O valor de VLDL foi calculado a partir dos triglicerídios: $VLDL = TGL/5$; este cálculo não pode ser realizado se TGL for maior 400 mg/dL.

4.7.4 Perfil hematológico

O aparelho Sysmex KX-21N Roche[®] Corporation Kobe, Japan[®], Japão, realizou a contagem de células sanguínea através de impedância, citometria de fluxo e citocímica, emitindo os valores dos parâmetros hematológicos e contagem dos leucócitos.

4.7.5 Descarte do material biológico

O descarte do material biológico foi realizado segundo a resolução da diretoria colegiada - RDC 306, de 7 de dezembro de 2004 da ANVISA.

4.8 Análise dos Dados

Inicialmente os dados foram organizados em tabelas de Excel para posterior análise estatística mediante a utilização do programa estatístico *GraphPad Prism 5.0* e SPSS versão 21, IBM. A análise descritiva foi expressa com apresentação das variáveis numéricas em média \pm desvio padrão. Para diferenças de variáveis quantitativas contínuas entre dois tempos foi utilizado o teste *t* de *Student* pareado, *Wilcoxon* e, entre dois grupos, o teste *t* de *Student* não pareado ou teste de *Mann-Whitney*, conforme apropriado pela distribuição da variável. O nível de significância estatística considerado para todas as análises foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Foram convidadas a participar do estudo 43 pacientes atendidas no SED-HUWC/EBSERH/UFC que provavelmente preenchiam os critérios de inclusão. Posteriormente foram eliminadas 22 pacientes pelos motivos elencados na tabela 4.

Tabela 4. Motivos de exclusão das pacientes previamente convocadas.

Inconformidades clínico-laboratoriais	N
TSH normal	10
Não normalização do TSH após última coleta	3
FT4 elevado	3
TT3 elevado	2
Ausência de 2ª coleta	2
Chikungunya	1
Coleta externa ao LACT	1

Legenda: LACT: Laboratório de Análises Clínicas; TSH: Hormônio Tiroestimulante; TT3 Triiodotironina total; FT4: T4 livre.

Das 21 pacientes que permaneceram no estudo a idade média foi de 44 ± 10 anos, com idade mínima de 22 e máxima de 58 anos. Quanto a procedência, 16 (76,2%) eram residentes em Fortaleza e 5 (23,8%) oriundas do interior do estado do Ceará.

Os hábitos de vida, como ex-tabagismo, tabagismo passivo, etilismo e prática de atividade física foram avaliados, sendo identificados entre todas as pacientes, quatro (19%) ex-tabagistas, quatro (19%) fumantes passivos e cinco (23,8%) praticantes de atividade física. Em relação ao etilismo, nenhuma paciente fazia uso de bebida alcoólica na frequência acima de uma vez ao mês (Tabela 5).

Tabela 5. Características epidemiológicas das pacientes do estudo.

Dados epidemiológicos	
Idade (anos)	44 ± 10
Naturalidade	
Fortaleza	16 (76,2%)
Interior do Ceará	5 (23,8%)
Ex-tabagista	4 (19%)
Fumante passivo	4 (19%)
Prática de atividade física	5 (23,8%)

Após obtenção do TCLE, as pacientes foram convidadas a coletar duas amostras de sangue nos momentos de TSC e EU, porém houve a necessidade do aumento do número de coletas em virtude da não obtenção do EU na segunda vez. Foi observado uma maior dificuldade na obtenção da última coleta nas pacientes acima de 40 anos, correspondendo a 90% daquelas que coletaram mais de 2 vezes (tabela 6). O intervalo médio de dias entre a primeira e a última coleta variou de $94,33 \pm 58,40$ dias.

Tabela 6. Número necessário de coletas para obtenção do eutireoidismo conforme faixa etária.

Número de coletas	Número de pacientes	Idade	
		< 40 anos	> 40 anos
2	11 (52,4%)	5 (23,8%)	6 (28,6%)
3	6 (28,6%)	1 (4,8%)	5 (23,8%)
4	3 (14,3%)	--	3 (14,3%)
6	1 (4,8%)	--	1 (4,8%)

Houve o relato, via questionário, de que 5 pacientes (23,8%) eram portadoras de hipertensão arterial sistêmica (HAS), porém 4 (19%) na primeira coleta e 6 (28,6%) na segunda coleta apresentavam-se com níveis inadequados de pressão arterial (PAs ≥ 140 e/ou PAd ≥ 90 mmHg). Das pacientes hipertensas referidas e confirmadas pela aferição da pressão arterial, duas faziam uso de anti-hipertensivos (besilato de anlodipino, espironolactona, hidroclorotiazida, losartana e propranolol).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) foi reportado em 3 pacientes (14,3%) e uma dessas fazia uso de metformina. Foi observado que a glicemia de jejum estava alterada (100 – 125 mg/dL) em 2 pacientes (9,5%), na primeira coleta, e em 3 pacientes (14,3%) na última coleta.

Obesidade (IMC maior que 30), foi referida em 4 pacientes (19%), permanecendo a mesma condição na primeira coleta e aumentando para 6 (28,6%) na última coleta. Sobrepeso (IMC entre 25 e 30) estava presente em 12 pacientes (57,1%) na primeira coleta e em 10 (47,6%) na última coleta; cinco das pacientes (23,8%) apresentaram IMC abaixo de 25 nas duas coletas.

Hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL) estava presente em 7 pacientes (33,3%) na primeira coleta e em 5 (23,8%) na última coleta. Com relação às frações do colesterol, HDL estava baixa em 2 pacientes (9,5%) na primeira coleta e em 4 pacientes (19%) na última; LDL mostrou-se aumentada em 5 pacientes (23,8%) e em 4 (19%) na primeira e última coleta, respectivamente.

Histórico de depressão foi referido em 1 (4,8%) das pacientes do estudo.

Nas pacientes no menacme, 4 (19%) apresentavam menstruações regulares e 6 (28,6%) com irregularidade menstrual. Mais da metade das pacientes, 11 (52,4%), encontravam-se no climatério (Tabela 7).

Tabela 7. Comorbidades ou situações clínicas das pacientes em estudo.

Comorbidades ou situações clínicas	Referidas	Constatadas	
		1ª coleta	Última coleta
HAS (PAs \geq 130 e/ou PAd \geq 85 mmHg)	5 (23,8%)	6 (28,6%)	8 (38,1%)
DM2*	2 (9,5%)	--	--
Glicemia de jejum alterada (100 – 125 mg/dL)	--	5 (23,8%)	5 (23,8%)
Obesidade (IMC \geq 30)	4 (19%)	4 (19%)	6 (28,6%)
Sobrepeso ($25 \leq$ IMC \leq 29,9)**	--	12 (57,1%)	10 (47,6%)
Hipercolesterolemia (\geq 160 mg/dL)**	--	7 (33,3%)	5 (23,8%)
Hipertrigliceridemia (\geq 150 mg/dL)**	--	6 (28,6%)	8 (38,1%)
HDL baixo ($<$ 50 mg/dL)**	--	8 (38,1%)	8 (38,1%)
LDL alto (\geq 160 mg/dL)**	--	5 (23,8%)	4 (19%)
Depressão*	1 (4,8%)	--	--
Climatério*	11 (52,4%)	--	--
Menstruações regulares*	4 (19%)	--	--
Síndrome metabólica	--	9 (42,9%)	8 (38,1%)

*Patologias ou condições clínicas sem mudança de *status*.

**Condições não contempladas no questionário.

Cálculo do IMC = peso (kg)/altura x altura (m²).

Legenda: DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; IMC: Índice de Massa Corpórea; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; PAd: Pressão Arterial Diastólica; PAs: Pressão Arterial Sistólica.

Os parâmetros avaliados para o diagnóstico da síndrome metabólica (SM) foram baseados no *International Diabetes Federation* (IDF) de 2006, que utiliza pelo menos três dos seguintes critérios para mulheres: circunferência abdominal acima de 80 cm; glicemia de jejum \geq 100 mg/dL; triglicéridios \geq 150 mg/dL; HDL inferior a 50 mg/dL; e PAs \geq 130 mmHg e/ou PAd \geq 85 mmHg. Nos pacientes que fazem uso de hipolipemiantes e/ou anti-hipertensivos já pontuam nos critérios de SM. Na primeira coleta, 9 pacientes (42,9%) eram portadoras de SM e na última coleta esse número diminuiu para 8 pacientes (38,1%).

A maioria das pacientes era assintomática na primeira consulta (61,9%). Foram compilados 44 sintomas variados e pouco frequentes, sendo os mais relatados: queda de cabelo, insônia (13,6% cada), nervosismo, palpitações, irritabilidade e sudorese (11,4% cada) (tabelas 8 e 9).

A frequência cardíaca média (FCm) na primeira aferição foi de $80,2 \pm 12,2$ bpm (batimentos por minutos) e na segunda foi de $76,6 \pm 8,6$ bpm, com $p = 0,284$.

Tabela 8. Quantidade de sintomas reportada e número de pacientes.

Número de sintomas	Número de pacientes
2	1 (4,8%)
3	1 (4,8%)
4	2 (9,5%)
5	1 (4,8%)
7	1 (4,8%)
8	1 (4,8%)
9	1 (4,8%)

Tabela 9. Sintomatologia referida das pacientes na TSC.

Sintomas	N (%)
Queda de cabelo	6 (13,6%)
Insônia	6 (13,6%)
Nervosismo	5 (11,4%)
Palpitações	5 (11,4%)
Irritabilidade	5 (11,4%)
Sudorese	5 (11,4%)
Intolerância ao calor	3 (6,8%)
Fraqueza muscular	3 (6,8%)
Tremores nas mãos	2 (4,5%)
Aumento de apetite	1 (2,3%)
Aumento de peso	1 (2,3%)
Pele quente	1 (2,3%)
Outras	1 (2,3%)

Outras: náuseas

A maioria das pacientes (52,4%) encontrava-se em TSC devido à reposição de LT4 em dose supra fisiológica devido a CDT e apresentava-se em condições clínico-laboratoriais (história clínica, tireoglobulina, anticorpo anti-tireoglobulina e ultrassonografia

cervical) de evoluir para EU. As pacientes com Tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo pós-RIT e hipotireoidismo pós-cirúrgico deveriam estar em EU. Uma das pacientes que era portadora de tireoidite Hashimoto suspendeu o uso de LT4 por uma semana antes da última coleta e por isso atingiu o EU rapidamente. Todas as pacientes encontravam-se em reposição de LT4 (Tabela 10).

Tabela 10. Etiologia de base do hipotireoidismo das pacientes.

Etiologia	N
CDT	11 (52,4%)
Tireoidite de Hashimoto	7 (33,3%)
Hipotireoidismo pós-RIT	1 (4,8%)
Hipotireoidismo pós-cirúrgico por BMNA	1 (4,8%)
Tireoidite Subaguda	1 (4,8%)

Legenda: CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireoide; RIT: Radioterapia; BMNA: Bócio Multinodular Atóxico.

A dose de LT4 empregada, nos dois momentos, variou conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11. Dose de LT4 utilizada pelas pacientes em TSC e EU.

Dose	TSC	EU	P
LT4 (μg)	111,22 \pm 29,21	82, 23 \pm 36,88	< 0,0001
LT4/kg	1,64 \pm 0,73	1,17 \pm 0,44	< 0,0001

Legenda: EU: Eutireoidismo; LT4: Levotiroxina; TSC: Tireotoxicose Subclínica; Kg: quilograma de peso corporal.

Ao comparar as doses de LT4 utilizadas nas pacientes com CDT vs. doenças benignas da tireoide na TSC, não houve diferença estatisticamente significativa. Porém, ao se comparar as doses de LT4 para alcançar o eutireoidismo, a necessidade de LT4 foi menor naquelas pacientes com patologias benignas, com $p=0,036$ (ver Tabela 12).

Tabela 12. Dose de LT4 das pacientes com CDT vs. doenças benignas da tireoide.

	Etiologia		P
	CDT	Doenças benignas da tireoide	
	TSC		
Dose LT4/kg	1,74 ± 0,31	1,52 ± 0,43	0,185
	Eutireoidismo		
Dose LT4/kg	1,35 ± 0,26	0,97 ± 0,53	0,036

Legenda: CDT: Carcinoma Diferenciado da Tireoide; LT4: Levotiroxina; TSC: Tireotoxicose Subclínica.

Como apresentado na tabela 13, os exames laboratoriais que avaliaram o perfil hematológico (Ht, Hb, leucócitos totais, neutrófilos e plaquetas), as dosagens bioquímicas (glicemia, CT e frações, TGL, TGO e TGP) e o perfil oxidativo (CAT, SOD, NO⁻ e MDA) na TSC e no EU não apresentaram significância estatística. As dosagens hormonais de FT4 e TSH apresentaram diferenças estatisticamente significantes nas duas situações avaliadas, com p : 0,014 e inferior a 0,001, respectivamente. A dosagem do TT3 não apresentou significância estatística, com p : 0,05.

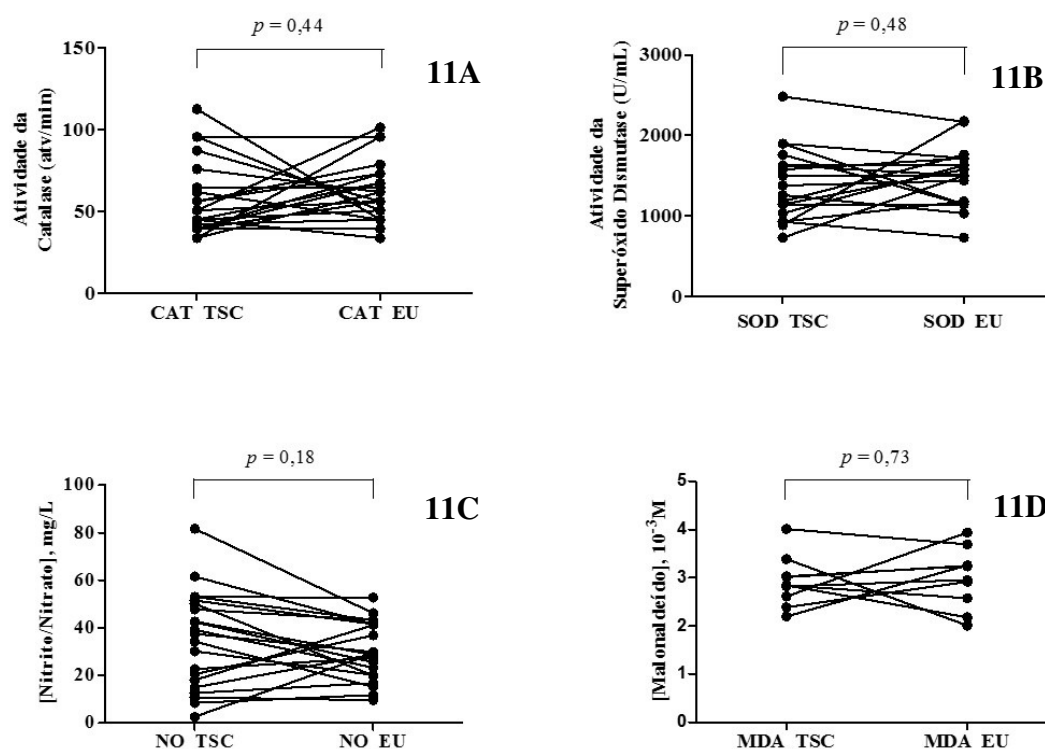
Tabela 13. Achados laboratoriais.

Exames	TSC	EU	P
Perfil hematológico			
Hemoglobina (g/dL)	14,74 ± 6,3	13,15 ± 0,98	0,26
Leucócitos (mm ³)	5852 ± 1663	5828 ± 1455	0,929
Neutrófilos (mm ³)	3545 ± 1400	3411 ± 1007	0,562
Plaquetas (mm ³)	293650 ± 57206	281200 ± 69176	0,203
Dosagens bioquímicas			
Glicose (mg/dL)	93,8 ± 15	93,33 ± 10,54	0,837
Colesterol Total (mg/dL)	214,38 ± 43,35	217 ± 47,8	0,581
HDL (mg/dL)	55,19 ± 13,66	55,57 ± 16,19	0,347
LDL (mg/dL)	131,6 ± 32,44	132,75 ± 35,9	0,763
VLDL (mg/dL)	27,65 ± 14,2	27,91 ± 16,16	0,909
Triglicerídios (mg/dL)	138 ± 70	139,8 ± 80,9	0,878
TGO (U/L)	32,76 ± 13,18	31 ± 13,18	0,312
TGP (U/L)	30,95 ± 22,72	28 ± 15,59	0,258
Dosagens hormonais			
T3 Total (ng/mL)	1,12 ± 0,21	1,02 ± 0,18	0,05
T4 Livre (ng/dL)	1,05 ± 0,18	0,93 ± 0,14	0,014
TSH (µUI/mL)	0,11 ± 0,1	2,01 ± 1,49	<0,001
Perfil oxidativo			
CAT (atv/min)	57,68 ± 22,91	62,91 ± 18,62	0,435
SOD (atv/min)	1390 ± 453,5	1509 ± 364	0,48
NO (mg/L)	35,05 ± 20,3	30,15 ± 12,21	0,18
MDA (µM)	2,91 ± 0,51	3,00 ± 0,61	0,73

Legenda: CAT: Catalase; EU: Eutireoidismo; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; MDA: Malonaldeído; NO: Óxido Nítrico; SOD: Superóxido Dismutase; TSC: Tireotoxicose Subclínica; TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica; TSH: Hormônio Tireoestimulante; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.

Os gráficos da figura 11 avaliaram o perfil oxidativo (CAT, SOD, NO⁻ e MDA) e não mostraram significância estatística na TSC e EU. Em 11A e 11B mostram a atividade de enzimas antioxidantes (CAT e SOD), enquanto em 11C mostra a dosagem de NO⁻ indiretamente através da dosagem de nitrito/nitrato, e em 11D mostra a concentração do MDA.

Figura 11. Concentração dos marcadores do estresse oxidativo em TSC e EU.



Legenda: CAT: catalase; SOD: superóxido dismutase; NO: nitrito/nitrato; MDA: malonaldeído; TSC: tireotoxicose subclínica; EU: eutireoidismo.

Quando comparamos os dois subgrupos de CDT e patologias benignas em relação aos parâmetros do EO, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das dosagens avaliadas.

6 DISCUSSÃO

Existem poucos trabalhos que estudam o perfil oxidativo em relação à tireotoxicose subclínica (Quadro 1). Alguns estudos apresentam resultados conflitantes em relação à presença aumentada de produtos de peroxidação lipídica e atividade antioxidante em amostras biológicas de animais e humanos portadores de hipertireoidismo ou em tireotoxicose subclínica espontânea ou induzida (VENDITTI e DI MEO, 2006).

Foram avaliadas pacientes com TSC e todas tinham como causa a reposição de LT4 em doses supra fisiológicas, tendo como etiologia de base o CDT em 52,4%, tireoidite de Hashimoto em 33,3%, hipotireoidismo pós-RIT, pós-cirúrgico por bócio multinodular atóxico e tireoidite subaguda em fase de hipotireoidismo em 4,8%, cada.

Não há discrepância com outros trabalhos em relação aos dados demográficos. Na nossa pesquisa a idade das participantes variou de 22 a 58 anos, compatível com os achados de outros autores: $42,16 \pm 9,69$ anos (CETINKAYA *et al.*, 2005) e $42,2 \pm 1,2$ anos (RYBUS-KALINOWSKA *et al.*, 2008). A prevalência do hipertireoidismo subclínico é maior em mulheres com idade mais avançada (MARQUSEE; HADEN; UTIGER, 1998).

A dose de reposição de LT4 depende da patologia de base. Nos pacientes com patologias benignas não é necessário a reposição em doses supressivas do hormônio tireoidiano. Em pacientes com CDT é importante avaliar os fatores prognósticos como idade, subtipo histológico e extensão do tumor ao diagnóstico para decidir a necessidade da reposição de hormônio tireoidiano acima da dose supra fisiológica a fim de suprimir o TSH e diminuir a chance de recidiva ou progressão da doença. O nível dessa supressão vai variar de acordo com o estadiamento do CDT, como conclui o estudo de Schlumberger (1998).

No estudo de Abdul Shakoore *et al.*, (2014) as comorbidades relacionadas ao hipertireoidismo subclínico foram, em especial, as doenças cardíacas (fibrilação atrial, hipertensão arterial, doença isquêmica coronariana), cerebrovasculares e osteoporose. No nosso trabalho havia em torno de 24% de pacientes hipertensas, porém com relação a outras patologias não havia queixas clínicas.

A maioria dos sinais e sintomas da TSC podem estar ausentes, porém podem variar de magnitude (ROSS *et al.*, 2016). No nosso trabalho os sintomas mais relatados foram queda de cabelo e insônia (13,6% cada), nervosismo, palpitações, irritabilidade e sudorese (11,4% cada).

Nos pacientes adultos jovens com hipotireoidismo por patologias benignas da tireoide a dose de reposição de LT4 é em média de 1,6 µg/kg/dia. Entretanto, naqueles pacientes portadores de CDT a necessidade é maior, em média 2 µg /kg/dia (MITCHELL *et al.*, 2016). Nas nossas pacientes as doses iniciais que levaram à TSC foram de $1,64 \pm 0,73$ µg/kg e para a obtenção do EU a dose média foi de $1,17 \pm 0,44$ µg /kg/dia de LT4, resultados com diferenças estatisticamente significantes.

No nosso estudo, os hormônios tireoidianos TT3 e FT4 apresentaram-se dentro da faixa normal, porém com diferença estatisticamente significativa nos dois momentos para o FT4 (TSC e EU). O TSH apresentou-se abaixo do valor de referência na primeira coleta, porém houve a normalização dos valores na última coleta e a diferença foi estatisticamente significativa. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos HT e TSH quando comparados o grupo com patologias benignas em relação ao grupo com CDT.

Os hormônios tireoidianos influenciam no perfil lipídico. O T3 diminui o LDL pelo aumento dos receptores hepáticos de LDL e o protegem da oxidação. Os HT aumentam o HDL ao elevar a proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) e estimulam a lipoproteína lipase (LPL) que cataboliza as lipoproteínas ricas em triglicerídios (RIZOS; ELISAF; LIBEROPOULOS, 2011). No entanto, não encontramos diferenças significativas no perfil lipídico, provavelmente por serem pacientes com TSC.

Os parâmetros do EO avaliados no nosso estudo foram a SOD, CAT, NO[·] e MDA e foram semelhantes nos dois tempos (TSC vs. EU, respectivamente): SOD ($1390 \pm 453,5$ vs. 1509 ± 364 atv/min; $p = 0,48$); CAT ($57,68 \pm 22,91$ vs. $62,91 \pm 18,62$ atv/min; $p = 0,435$); NO[·] ($35,05 \pm 20,3$ vs. $30,15 \pm 12,21$ mg/L; $p = 0,18$) e MDA ($2,91 \pm 0,51$ vs. $3,00 \pm 0,61$ µM; $p = 0,73$).

A literatura mostra o papel do EO em hipertireoidismo clínico, porém os níveis das enzimas antioxidantes CAT, SOD e GPx mostram-se discordantes, bem como os níveis de NO e MDA.

Conforme demonstrado no Quadro 1, o estudo de Komosinska-Vassev *et al* (2000) avaliou 30 pacientes com hipertireoidismo por DG e mostrou aumento de MDA, SOD, CAT e GPx e diminuição de TAS e glutathiona redutase (GR) quando comparado aos mesmos pacientes tratados com droga antitireoidiana para atingir o EU e 30 controles.

No trabalho de (CETINKAYA *et al.*, 2005) o MDA e a SOD mostraram-se aumentados no hipertireoidismo subclínico em relação ao EU em 30 pacientes cada, sugerindo que o EO estaria presente na TSC e que teria um papel importante na progressão do

hipertireoidismo clínico. Em um estudo que comparou pacientes com hipertireoidismo e indivíduos saudáveis foi visto nos eritrócitos uma elevação da GPx e uma baixa capacidade antioxidante total (TAS). A SOD e a CAT não mostraram diferença. Em relação aos grupos tiol foi vista uma redução, mostrando que essas proteínas que contém pontes dissulfeto (SH) são sensíveis aos RL e são consumidas no EO. Elas têm um papel fundamental na proteção de outras moléculas mais importantes, ao protegê-las do processo de oxidação (ANDRYSKOWSKI e OWCZAREK, 2007).

(RYBUS-KALINOWSKA *et al.*, 2008) avaliaram 20 pacientes com hipertireoidismo não autoimune, 20 em EU e 15 controles e seus resultados mostraram-se discordantes em relação ao MDA quando comparado a (ANDRYSKOWSKI e OWCZAREK, 2007). A SOD1 não mostrou alteração quando comparados os três grupos e a SOD2 estava aumentada no hipertireoidismo em relação ao eutireoidismo e ao grupo controle, concordando com o estudo de (CETINKAYA *et al.*, 2005). A SOD3 (extracelular) estava aumentada em relação ao hipertireoidismo vs. controle e hipertireoidismo vs. EU. O MDA aumentou significativamente naquelas mulheres com hipertireoidismo quando comparadas ao grupo controle, com $p < 0,05$. Todos os parâmetros avaliados nesse último estudo não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados EU vs. controle.

Alicigüzel *et al.* (2001) avaliaram 22 pacientes com hipertireoidismo e 15 controles e todos os marcadores do EO nos pacientes hipertireoideos estudados mostraram-se elevados em relação aos controles: CAT, MDA, GPx e SOD.

Kumari, Sandhya e Gowda (2011) estudaram 40 pacientes com hipertireoidismo que mostraram diminuição do NO e aumento da SOD em relação a 40 controles.

Por fim, (EREM *et al.*, 2015) estudaram 45 pacientes com hipertireoidismo clínico, 20 com subclínico e 30 controles e demonstraram aumento do MDA nos dois tipos de hipertireoidismo em relação ao controle. O aumento do MDA foi mais pronunciado quando comparado ao hipertireoidismo versus EU.

O MDA aumentou significativamente nos pacientes com hipertireoidismo clínico quando comparados ao EU em quatro estudos, com exceção de Andryskowski e Owczarek (2007), onde houve diminuição.

No hipertireoidismo subclínico o MDA mostrou-se aumentado com significância estatística em dois estudos (CETINKAYA *et al.*, 2005 e EREM *et al.*, 2015). Esses dados sugerem que quanto menos grave é a tireotoxicose, menor a presença de PL, e que, no caso de

TSC medicamentosa, não ocorre dano oxidativo por peroxidação lipídica. No nosso trabalho não houve significância estatística no MDA nos dois momentos.

A atividade da SOD no hipertireoidismo ainda não está bem estabelecida na literatura. Alguns estudos demonstram aumento da SOD no hipertireoidismo quando comparado com o controle em Komosinska-Vassev *et al.* (2000), Alicigüzel *et al.* (2001), Cetinkaya *et al.*, 2005 e Kumari, Sandhya e Gowda (2011). Outro estudo não demonstrou diferença estatística entre os dois *status* tireoidianos (Andryskowski e Owczarek, 2007). No nosso trabalho não houve significância estatística na atividade da SOD.

A CAT faz a transformação de H_2O_2 em H_2O e O_2 . Dois estudos demonstraram aumento da atividade da CAT no hipertireoidismo (Komosinska-Vassev *et al.*, 2000, e Alicigüzel *et al.*, 2001), porém Andryskowski e Owczarek em 2007 não demonstraram significância estatística desta enzima quando comparada ao controle. Nosso estudo não demonstrou significância estatística da CAT e sugere que a TSC medicamentosa não satura a enzima e não induz a uma maior produção.

Apesar do T3 estar intimamente relacionado com a produção de NO através da NOS, os poucos estudos existentes em pacientes com hipertireoidismo são discordantes. Kumari; Sandhya e Gowda, em 2011, estudaram 40 pacientes com hipertireoidismo e compararam com 40 controles e puderam observar uma diminuição estatisticamente significativa do NO. Nosso trabalho não mostrou significância estatística na produção do NO, provavelmente pela concentração normal de TT3.

Há inúmeras explicações possíveis para a variabilidade dos resultados dos marcadores de EO nos diversos estudos realizados. Os critérios de inclusão e exclusão são diferentes, o que pode influenciar os dados uma vez que várias co-morbidades não relacionadas à tireotoxicose podem influenciar no EO. Além disso, a grau do excesso dos HT, ou seja, subclínico ou franco, também pode alterar os resultados dos estudos.

O presente trabalho tem desenho longitudinal, ou seja, as mesmas pacientes foram avaliados em EU e TSC. Esse desenho reduz a influência de outros fatores que possam influenciar o EO.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A amostra avaliada foi pequena, uma vez que os critérios de inclusão eram restritivos para reduzir o número de fatores que poderiam influenciar o EO. Foram incluídos pacientes com hipertensão (5; 23,8%), DM2 (3; 14,3%) e hipercolesterolemia (6; 28,6%) porém o desenho longitudinal do estudo provavelmente reduziu a influência desses três fatores na avaliação do EO.

Comparamos os dois subgrupos de CDT e patologias benignas em relação aos parâmetros do EO e não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das dosagens avaliadas.

Nosso estudo sugere que o EO, avaliado pela dosagem de CAT, SOD, NO e MDA, não é influenciado pela TSC medicamentosa.

7 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo demonstram que a tireotoxicose subclínica medicamentosa caracterizada por níveis normais de FT4, embora discretamente aumentados em relação à condição de eutiroidismo, não se associou com modificações no grau de peroxidação lipídica ou na atividade ou produção de enzimas SOD e CAT. Esses dados sugerem que a tireotoxicose subclínica medicamentosa induzida para manejo de pacientes portadores de câncer diferenciado de tireoide não leva a aumento do estresse oxidativo. Estudos com amostras maiores devem ser realizados para confirmar esses dados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**. 1984;105:121-126.

ABDUL SHAKOOR, S. A. *et al.* Natural history and comorbidities of subjects with subclinical hyperthyroidism: analysis at a tertiary hospital setting. **Ann Acad Med Singapore**, v. 43, n. 10, p. 506-10, Oct 2014. ISSN 0304-4602 (Print) 0304-4602.

ACCORRONI, A.; SAPONARO, F.; ZUCCHI, R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. **Heart Failure Reviews**, v. 21, n. 4, p. 373-390, 2016. ISSN 1573-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-016-9553-8> >.

AL-SHARIF, A. A. *et al.* Contribution of radioiodine uptake measurement and thyroid scintigraphy to the differential diagnosis of thyrotoxicosis. **Hell J Nucl Med**, v. 13, n. 2, p. 132-7, May-Aug 2010. ISSN 1790-5427 (Print) 1790-5427.

ALEMU, A. *et al.* Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. **Int J Reprod Biomed (Yazd)**, v. 14, n. 11, p. 677-86, Nov 2016. ISSN 2476-4108 (Print).

ALICIGÜZEL, Y.; OZDEM, S. N.; OZDEM, S. S.; KARAYALÇIN, U.; SIEDLAK, S. L.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. **Free Radic Biol Med**. 2001 Mar 15;30(6):665-70.

ANDERSEN, S. *et al.* Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 3, p. 1068-72, Mar 2002. ISSN 0021-972X (Print)0021-972x.

ANDRYSKOWSKI, G.; OWCZAREK, T. The evaluation of selected oxidative stress parameters in patients with hyperthyroidism. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, v. 117, n. 7, p. 285, 2007. ISSN 0032-3772.

BARRA, G. B. *et al.* Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoideano. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 25-39, fev. 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000100005&lng=pt&nrm=iso>.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, p. 113-123, 2006. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000100021&nrm=iso >.

BECKMAN, K. B.; AMES, B. N. The free radical theory of aging matures. **Physiol Rev**, v. 78, n. 2, p. 547-81, Apr 1998. ISSN 0031-9333 (Print) 0031-9333.

BEUTLER, E. (1975). Catalase. In E. BEUTLER (Ed.), **Red Cell Methbolism**. A manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton. Pp. 89-90.

BHATTACHARYYA, A. *et al.* Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiol Rev**, v. 94, n. 2, p. 329-54, Apr 2014. ISSN 0031-9333 (Print).

BIANCO, A. C. *et al.* Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. **Endocrine Reviews**, v. 23, n. 1, p. 38-89, 2002. ISSN 0163-769X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455> >.

BOELAERT, K. *et al.* Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 6, p. 2715-26, Jun 2010. ISSN 0021-972x.

BOKOV, A.; CHAUDHURI, A.; RICHARDSON, A. The role of oxidative damage and stress in aging. **Mech Ageing Dev**, v. 125, n. 10-11, p. 811-26, Oct-Nov 2004. ISSN 0047-6374 (Print) 0047-6374.

BONFILIO, R; SANTOS, O. M. M.; NOVAES, Z. R; MATINATTI, A. N. F.; ARAÚJO, M. B. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 2013;34(4):527-535 ISSN 1808-4532.

BROSE, M. S. *et al.* Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. **Endocr Relat Cancer**, Mar 07 2017. ISSN 1351-0088.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. Oxidative stress. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 25, n. 3, p. 287-299, 6// 2011. ISSN 1521-6934. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693410001392> >.

CADENAS, E.; DAVIES, K. J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. **Free Radic Biol Med**, v. 29, n. 3-4, p. 222-30, Aug 2000. ISSN 0891-5849 (Print) 0891-5849.

CAREY, F. A. Química orgânica. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011. 2 v.

CETINKAYA, A. *et al.* Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. **Mediators Inflamm**, v. 2005, n. 1, p. 57-9, Feb 24 2005. ISSN 0962-9351 (Print) 0962-9351.

CHUNG, W. H. Unraveling new functions of superoxide dismutase using yeast model system: Beyond its conventional role in superoxide radical scavenging. **J Microbiol**, Mar 09 2017. ISSN 1225-8873.

COLLET, T. H. *et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **Arch Intern Med**, v. 172, n. 10, p. 799-809, May 28 2012. ISSN 0003-9926.

COOPER, D. S. Antithyroid Drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 9, p. 905-917, 2005. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra042972> >.

DAVIS, P. J.; GOGLIA, F.; LEONARD, J. L. Nongenomic actions of thyroid hormone. **Nat Rev Endocrinol**. 2016 Feb;12(2):111-21.

DE LOS SANTOS, E. T.; STARICH, G. H.; MAZZAFERRI, E. L. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. **Arch Intern Med**, v. 149, n. 3, p. 526-32, Mar 1989. ISSN 0003-9926 (Print) 0003-9926.

DI JESO, B.; ARVAN, P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 1, p. 2-36, 2016. ISSN 0163-769X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1090> >.

DI MEO, S.; DE MARTINO ROSAROLL, P.; DE LEO, T. Thyroid state and electrical properties of rat papillary muscle fibres. **Arch Int Physiol Biochim Biophys**, v. 99, n. 6, p. 377-83, Dec 1991. ISSN 0778-3124 (Print) 0778-3124.

DIEZ, J. J.; IGLESIAS, P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. **Am J Med Sci**, v. 337, n. 4, p. 225-32, Apr 2009. ISSN 0002-9629 (Print) 0002-9629.

DRAPER, H. H.; HADLEY, M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. **Methods Enzymol**, v. 186, p. 421-31, 1990. ISSN 0076-6879 (Print) 0076-6879.

DUPUY, C. *et al.* Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. **J Biol Chem**, v. 266, n. 6, p. 3739-43, Feb 25 1991. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258.

EIGLER, T.; BEN-SHLOMO, A. Somatostatin system: molecular mechanisms regulating anterior pituitary hormones. **J Mol Endocrinol**, v. 53, n. 1, p. R1-19, Aug 2014. ISSN 0952-5041.

EREM, C. *et al.* Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress. **Endocr J**, v. 62, n. 6, p. 493-501, 2015. ISSN 0918-8959.

EUTIREOIDISMO. In: Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa, 8ª Ed. 2010. Disponível em: <<https://contas.tcu.gov.br/dicionario/home.asp>>. Acesso em: 21 de abril de 2017.

FAULKNER, J. M.; BINGER, C. A. L. OXYGEN POISONING IN COLD BLOODED ANIMALS. **J Exp Med**, v. 45, n. 5, p. 865-71, Apr 30 1927. ISSN 0022-1007 (Print).

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, p. 61-68, 1997. ISSN 0104-4230. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-2301997000100014&nrm=iso >.

FERREIRA, I. C.; BARROS, L.; ABREU, R. M. Antioxidants in wild mushrooms. **Curr Med Chem**, v. 16, n. 12, p. 1543-60, 2009. ISSN 0929-8673 (Print) 0929-8673.

FRANKLYN , J. A. The Management of Hyperthyroidism. **New England Journal of Medicine**, v. 330, n. 24, p. 1731-1738, 1994. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199406163302407> >.

FRIDOVICH, I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters. **J Biol Chem**, v. 272, n. 30, p. 18515-7, Jul 25 1997. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258.

GALOFRE, J. C.; DAVIES, T. F. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 18, n. 11, p. 1847-56, Nov 2009. ISSN 1540-9996.

GARMENDIA-MADARIAGA, A. *et al.* The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 3, p. 923-931, 2014. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2409> >.

GERSCHMAN, R. *et al.* Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. **Science**, v. 119, n. 3097, p. 623-6, May 07 1954. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075.

GINSBERG, J. Diagnosis and management of Graves' disease. **Cmaj**, v. 168, n. 5, p. 575-85, Mar 4 2003. ISSN 0820-3946 (Print).

GLASS, C. K. Differential recognition of target genes by nuclear receptor monomers, dimers, and heterodimers. **Endocr Rev**, v. 15, n. 3, p. 391-407, Jun 1994. ISSN 0163-769X (Print) 0163-769x.

GORRINI, C.; HARRIS, I. S.; MAK, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. **Nat Rev Drug Discov**, v. 12, n. 12, p. 931-47, Dec 2013. ISSN 1474-1776.

GRAHAM, A. *et al.* Peroxynitrite modification of low-density lipoprotein leads to recognition by the macrophage scavenger receptor. **FEBS Letters**, v. 330, n. 2, p. 181-185, 1993/09/13 1993. ISSN 0014-5793. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001457939380269Z> >.

GREEN, L. C. *et al.* Nitrate biosynthesis in man. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 78, n. 12, p. 7764-8, Dec 1981. ISSN 0027-8424 (Print).

GRIENDLING, K.K.; FITZGERALD, G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. **Circulation.**, v. 108(16), p.1912-6, 2003.

GROTTO, D. *et al.* Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. **J Pharm Biomed Anal**, v. 43, n. 2, p. 619-24, Jan 17 2007. ISSN 0731-7085 (Print) 0731-7085.

HALL, J. E; GUYTON, A. C. Tratado de fisiologia médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. **Free radicals in biology and medicine.** Oxford University Press, USA, 2015. ISBN 0198717482.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford: Clarendon, 1989. ISBN 01985529470198552912.

HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **J Gerontol**, v. 11, n. 3, p. 298-300, Jul 1956. ISSN 0022-1422 (Print) 0022-1422.

HOLLOWELL, J. G. *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**, v. 87, n. 2, p. 489-99, Feb 2002. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

HOLMSTROM, K. M.; FINKEL, T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 15, n. 6, p. 411-21, Jun 2014. ISSN 1471-0072.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. **IDF**, 2006, 16 p.

KANSAGRA, S. M.; MCCUDDEN, C. R.; WILLIS, M. S. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement. **Laboratory Medicine**, v. 41, n. 6, p. 338-348, 2010. ISSN 0007-5027. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1309/LMB39TH2FZGNDGIM> >.

KARIHTALA, P.; SOINI, Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. **Apmis**, v. 115, n. 2, p. 81-103, Feb 2007. ISSN 0903-4641 (Print) 0903-4641.

KAZAKOV, V. M.; KATINAS, G. S.; SKOROMETZ, A. A. Pathogenesis of Experimental Thyrotoxic Myopathy. **European Neurology**, v. 25, n. 3, p. 212-224, 1986. ISSN 0014-3022. Disponível em: < <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000116011> >.

KOMOSINSKA-VASSEV K, OLCZYK K, KUCHARZEJ, MARCISZ C, WINSZ-SZCZOTKA K, KOTULSKAA: Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. **Clin Chim Acta** 2000; 300: 107-117.

KUMARI, S.; SANDHYA; GOWDA, K. M. D. Oxidative Stress in Hypo and Hyperthyroidism. **Al Ameen J Med Sci**. 2011. 4 (1):49 -53.

KVETNY, J.; POULSEN, H. Transient hyperthyroxinemia in newborns from women with autoimmune thyroid disease and raised levels of thyroid peroxidase antibodies. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 19, n. 12, p. 817-22, Dec 2006. ISSN 1476-7058 (Print) 1476-4954.

LAWRENCE, T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. **Cold Spring Harb Perspect Biol**. 2009 Dec;1(6):a001651. doi: 10.1101/cshperspect.a001651. Epub 2009 Oct 7.

LOEVNER, L. A. *et al.* Cross-Sectional Imaging of the Thyroid Gland. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 18, n. 3, p. 445-461, 8// 2008. ISSN 1052-5149. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052514908000518> >.

MACIEL, L. M. Z. Adenoma tireoideano tóxico: aspectos clínicos e conduta. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 42, p. 277-282, 1998. ISSN 0004-2730. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301998000400006&nrm=iso >.

MAIA, A. L. *et al.* Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 9, p. 2524-2533, 09/01/2005. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://doi.org/10.1172/JCI25083> >.

MAIA, A. L. *et al.* Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 205-232, 2013. ISSN 0004-2730. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-7302013000300006&nrm=iso >.

MANCINI, A. *et al.* Hormonal Influence on Coenzyme Q(10) Levels in Blood Plasma. **Int J Mol Sci**, v. 12, n. 12, p. 9216-25, 2011.

MANGELSDORF, D. J. *et al.* The nuclear receptor superfamily: the second decade. **Cell**, v. 83, n. 6, p. 835-9, Dec 15 1995. ISSN 0092-8674 (Print)0092-8674.

MARNETT, L. J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. **Mutat Res**, v. 424, n. 1-2, p. 83-95, Mar 08 1999. ISSN 0027-5107 (Print) 0027-5107.

MARQUSEE, E.; HADEN, S. T.; UTIGER, R. D. Subclinical thyrotoxicosis. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 27, n. 1, p. 37-49, Mar 1998. ISSN 0889-8529 (Print) 0889-8529.

MCCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N Engl J Med**, v. 312, n. 3, p. 159-63, Jan 17 1985. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793.

MCCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). **J Biol Chem**, v. 244, n. 22, p. 6049-55, Nov 25 1969. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258.

MCGRUFF, N. J. *et al.* Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. **Ann Med**, v. 34, n. 7-8, p. 554-64, 2002. ISSN 0785-3890 (Print) 0785-3890.

MEDICI, M. *et al.* Genetic Determination of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis: Where Do We Stand? **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 2, p. 214-244, 2015. Disponível em: < <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2014-1081> >.

MITCHELL, A. L. et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **J Laryngol Otol**, v. 130, n. S2, p. S150-s160, May 2016. ISSN 0022-2151.

MOLEHIN, D.; DEKKER NITERT, M.; RICHARD, K. Prenatal Exposures to Multiple Thyroid Hormone Disruptors: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. **J Thyroid Res**, v. 2016, p. 8765049, 2016. ISSN 2090-8067 (Print).

NESS, G. C. et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. **Biochem Pharmacol**, v. 56, n. 1, p. 121-9, Jul 01 1998. ISSN 0006-2952 (Print) 0006-2952.

RAJATANAVIN, R. et al. Euthyroid hyperthyroxinemia and thyroxine-binding prealbumin excess in islet cell carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 61, n. 1, p. 17-21, Jul 1985. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

RESCH, U. et al. Antioxidant status in thyroid dysfunction. **Clin Chem Lab Med**, v. 40, n. 11, p. 1132-4, Nov 2002. ISSN 1434-6621 (Print) 1434-6621.

RIBEIRO, R. C. et al. Mechanisms of thyroid hormone action: insights from X-ray crystallographic and functional studies. **Recent Prog Horm Res**, v. 53, p. 351-92; discussion 392-4, 1998. ISSN 0079-9963 (Print) 0079-9963.

RIZOS, C.; ELISAF, M.; LIBEROPOULOS, E. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. **Open Cardiovasc Med J**, v. 5, p. 76-84, 2011.

ROMALDINI, J. H.; SGARBI, J. A.; FARAH, C. S. Disfunções mínimas da tiróide: hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 147-158, 2004. ISSN 0004-2730. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000100016&nrm=iso >.

ROSÁRIO, P. W. et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 240-264, 2013. ISSN 0004-2730. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-7302013000400002&nrm=iso >.

ROSS, D. S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. **Thyroid**, v. 26, n. 10, p. 1343-1421, Oct 2016. ISSN 1050-7256.

RYBUS-KALINOWSKA, B. et al. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with newly diagnosed Graves-Basedow disease and after thiamazole therapy leading to euthyroidism. **Pol Arch Med Wewn**, v. 118, n. 7-8, p. 420-5, Jul-Aug 2008.

SANTOS-PALACIOS, S.; PASCUAL-CORRALES, E.; GALOFRE, J. C. Management of Subclinical Hyperthyroidism. **Int J Endocrinol Metab**, v. 10, n. 2, p. 490-6, Spring 2012. ISSN 1726-913X (Print).

SCHLUMBERGER, M. J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Engl J Med**, v. 338, n. 5, p. 297-306, Jan 29 1998. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793.

SHARP, N. A.; NEEL, D. S.; PARSONS, R. L. Influence of thyroid hormone levels on the electrical and mechanical properties of rabbit papillary muscle. **J Mol Cell Cardiol**, v. 17, n. 2, p. 119-32, Feb 1985. ISSN 0022-2828 (Print) 0022-2828.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biol**. 2015 Apr; 4: 180–183.

SILVA, J. E. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. **Thyroid**, v. 5, n. 6, p. 481-92, Dec 1995. ISSN 1050-7256 (Print) 1050-7256.

SINGER, P. A. *et al.* Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. **Jama**, v. 273, n. 10, p. 808-12, Mar 08 1995. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484.

SOLMONSON, A.; MILLS, E. M. Uncoupling Proteins and the Molecular Mechanisms of Thyroid Thermogenesis. **Endocrinology**, v. 157, n. 2, p. 455-62, Feb 2016. ISSN 0013-7227.

SONG, Y. *et al.* Roles of hydrogen peroxide in thyroid physiology and disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 10, p. 3764-73, Oct 2007. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

SPENCER, C. A. *et al.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 70, n. 2, p. 453-60, Feb 1990. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

STAFFURTH, J. S.; GIBBERD, M. C.; FUI, S. N. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. **Br Med J**, v. 2, n. 6088, p. 688-90, Sep 10 1977. ISSN 0007-1447 (Print) 0007-1447.

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**, v. 92, n. 12, p. 4575-82, Dec 2007. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

SURKS, M. I. *et al.* Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. **Jama**, v. 291, n. 2, p. 228-238, 2004. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.2.228> >.

TELLEZ, M.; COOPER, J.; EDMONDS, C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 36, n. 3, p. 291-4, Mar 1992. ISSN 0300-0664 (Print)0300-0664.

TOUYZ, R. M. Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 1, n. 1, p. 91-106, 2003/05/01 2003. ISSN 1477-9072. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.1.1.91> >.

TRZEPACZ, P. T. *et al.* Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. **Am J Med**, v. 87, n. 5, p. 558-61, Nov 1989. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343.

TU, B. P.; WEISSMAN, J. S. Oxidative protein folding in eukaryotes. **mechanisms and consequences**, v. 164, n. 3, p. 341-346, 2004.

VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, p. 1323-1338, 2007. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000500046&nrm=iso >.

VENDITTI, P.; DI MEO, S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 63, n. 4, p. 414-434, 2006. ISSN 1420-682X.

VENDITTI, P.; DI MEO, S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. **Cell Mol Life Sci**, v. 63, n. 4, p. 414-34, Feb 2006. ISSN 1420-682X (Print) 1420-682x.

VISSER, W. E.; FRIESEMA, E. C. H.; VISSER, T. J. Minireview: Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns. **Molecular Endocrinology**, v. 25, n. 1, p. 1-14, 2011. ISSN 0888-8809. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/me.2010-0095> >.

WANG, Z. Gomberg Free Radical Reaction. In: (Ed.). **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents**: John Wiley & Sons, Inc., 2010. ISBN 9780470638859.

WARTOFSKY, L. Management of subclinical hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 1, p. 59-61, Jan 2011. ISSN 0021-972x.

WIEGRATZ, I. *et al.* Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters. **Contraception**, v. 67, n. 5, p. 361-6, May 2003. ISSN 0010-7824 (Print) 0010-7824.

WIJERATNE, N. G.; DOERY, J. C. G.; LU, Z. X. Positive and negative interference in immunoassays following biotin ingestion: a pharmacokinetic study. **Pathology**, v. 44, n. 7, p. 674-675, 2012. ISSN 0031-3025. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/PAT.0b013e32835a3c17> >. Acesso em: 2017/03/12.

YAGI, K.; NISHIGAKI, I.; OHAMA, H. Measurement of serum TBA-value. **Vitamins**, v. 37, p. 105-112, 1968.

ZARKOVIC, M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease. **J Thyroid Res**, v. 2012, p. 302537, 2012.

ZHYZHNEUSKAYA, S. *et al.* The Natural History of Subclinical Hyperthyroidism in Graves' Disease: The Rule of Thirds. **Thyroid**, v. 26, n. 6, p. 765-9, Jun 2016. ISSN 1050-7256.

ZIMMERMANN, M. B.; BOELAERT, K. Iodine deficiency and thyroid disorders. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 3, n. 4, p. 286-95, Apr 2015. ISSN 2213-8587.

ANEXO A
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do estresse oxidativo em pacientes com tireotoxicose subclínica

Pesquisador: REJANE ARAUJO MAGALHAES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49979815.6.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.320.560

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação do Mestrado em patologia que visa avaliar o perfil oxidativo na tireotoxicose subclínica (TSH abaixo do valor mínimo normal com T4 Livre normal) e verificar se a tireotoxicose subclínica aumenta os níveis de estresse oxidativo em comparação com o estado de eutireoidismo. Participarão do estudo 30 pacientes do sexo feminino, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza-Ceará, com diagnóstico de tireotoxicose subclínica.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar os níveis do estresse oxidativo em pacientes com tireotoxicose subclínica e eutireoidismo acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Diabetes do HUWC.

Específicos;

- Analisar a atividade das enzimas antioxidantes glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase e superóxido dismutase (SOD) e a concentração de nitrito (NO₂-) e níveis de MDA (malonaldeído) em pacientes nas diferentes situações- eutireoidismo e tireotoxicose subclínica.
- Analisar o perfil metabólico e hematológico dos pacientes na Tireotoxicose subclínica e Eutireoidismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Inerentes à coleta sanguínea: dor e desconforto na hora da punção venosa e formação de

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-275
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

ANEXO A
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.320.560

hematomas e está descrito no TCLE.

Benefícios: acesso a exames laboratoriais gratuitos para os participantes da pesquisa;

Esclarecimento a respeito do eventual efeito deletério do estresse oxidativo na condição de tireotoxicose subclínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo será tipo coorte com a finalidade de avaliar o efeito da tireotoxicose subclínica no estresse oxidativo em pacientes 30 pacientes com tireotoxicose subclínica, do sexo feminino, acompanhados no ambulatório de Endocrinologia do HUWC. Serão coletados 5 mL de sangue por punção venosa em tubo contendo EDTA e 5 mL em tubo contendo heparina como anticoagulantes. As amostras dos pacientes serão coletadas em 2 momentos diferentes, no mínimo, podendo excepcionalmente chegar a 4 coletas, a depender da condição de eutireoidismo na última amostra. A primeira coleta será ao diagnóstico de tireotoxicose subclínica e a segunda coleta será após a correção da dose de levotiroxina para levar o paciente ao eutireoidismo. O tubo com gel separador será coletado com o objetivo de dosar o perfil bioquímico desses pacientes (glicose, colesterol total e frações, triglicerídios, AST, ALT). Para a verificação do estado hormonal serão dosados, em cada tempo, T4 livre, T3 total e TSH séricos. Será realizado hemograma completo. Testes a serem realizados: Perfil oxidativo (Catalase), GlutacionaPeroxidase (GPx), Superóxido Dismutase (SOD), Ensaio do NO2-: Ensaio do MDA; Dosagens Hormonais: T4 livre, T3 total e TSH séricos; Dosagens Bioquímicas: glicose (hexoquinase), colesterol total e triglicerídios (enzimático), HDL (eliminação/catalase), AST, ALT (ISPC modificado) e Perfil Hematológico: hemograma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de forma adequada: carta de encaminhamento, folha de rosto, orçamento, cronograma, anuência dos locais (HUWC, ambulatório, laboratório de Hematologia e LACT), anuência dos pesquisadores, CV da pesquisadora.

Recomendações:

Conforme solicitado a pesquisadora rezez Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com linguagem menos técnica, mais acessível ao participante da pesquisa. Pendência atendida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme solicitado a pesquisadora rezez Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com linguagem menos técnica, mais acessível ao participante da pesquisa. Pendência atendida.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO A
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPEAQ



Continuação do Parecer: 1.320.560

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_585530.pdf	03/11/2015 19:55:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle2rejane.docx	03/11/2015 19:54:13	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	09/10/2015 13:55:53	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	09/10/2015 13:43:55	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/10/2015 13:41:37	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	questionario.docx	09/10/2015 13:39:44	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termodeciencialabpesqhb.pdf	09/10/2015 13:38:24	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termodeciencialact.pdf	09/10/2015 13:36:54	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termordecienciaambulatorio.pdf	09/10/2015 13:35:39	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartadeanuenciadogerentedeensinoe pesquisa.pdf	09/10/2015 13:29:45	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodeconcordancia.pdf	09/10/2015 12:25:44	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodecompromissodospesquisadores.pdf	09/10/2015 12:23:08	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/10/2015 12:13:12	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	09/10/2015 12:07:24	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	cartaaocpep.pdf	09/09/2015 16:27:27	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	FielDepositario.pdf	09/09/2015 16:03:13	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	lattesrejane.pdf	09/09/2015 15:57:42	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 Fax: (85)3223-2903 E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO A
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.320.560

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 12 de Novembro de 2015

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO B
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do estresse oxidativo em pacientes com tireotoxicose subclínica

Pesquisador: REJANE ARAUJO MAGALHAES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49979815.6.3001.5045

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.363.635

Apresentação do Projeto:

O estudo será para fins de dissertação de mestrado em patologia, do tipo coorte com a finalidade de avaliar o efeito da tireotoxicose subclínica no estresse oxidativo em 30 pacientes do sexo feminino acompanhadas no serviço de Endocrinologia do HUWC no período de novembro de 2015 a dezembro de 2016. Tem como hipótese que a tireotoxicose subclínica que é um estado causado pelo excesso de Hormônios Tiroideanos (HT) circulantes (tetraiodotironina T4 e/ou triiodotironina T3, aumenta os níveis de estresse oxidativo em comparação com o estado de eutireoidismo. Serão coletados 5 mL de sangue por punção venosa em tubo contendo EDTA e 5 mL em tubo contendo heparina como anticoagulantes. As amostras das pacientes serão coletadas em 2 momentos diferentes.

Serão realizados os testes: Perfil oxidativo (Catalase), Glutaciona Peroxidase (GPx), Superóxido Dismutase (SOD), Dosagens Hormonais: T4 livre, T3 total e TSH séricos; Dosagens Bioquímicas: glicose, colesterol total e triglicerídios (enzimático), HDL (eliminação/catalase), AST, ALT (ISPC modificado) e Perfil Hematológico: hemograma.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os níveis do estresse oxidativo em pacientes com tireotoxicose subclínica e eutireoidismo acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia e Diabetes do HUWC. **Objetivos Secundários:** Analisar a atividade das enzimas antioxidantes: Catalase (CAT), glutaciona

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B

TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.363.635

peroxidase (GPx), glutationa redutase e superóxido dismutase (SOD) e a concentração de nitrito (NO₂-) e níveis de MDA (malonaldeído) em pacientes nas diferentes situações: tireotóxicose subclínica e eutireoidismo. Analisar o perfil metabólico e hematológico dos pacientes na Tireotóxicose subclínica e Eutireoidismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A autora cita como riscos aqueles inerentes à coleta sanguínea: dor e desconforto na hora da punção venosa e formação de hematomas e como benefícios o acesso a exames laboratoriais gratuitos para os participantes da pesquisa e o esclarecimento a respeito do eventual efeito deletério do estresse oxidativo na condição de tireotóxicose subclínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa factível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: folha de rosto; TCLE; termo de compromisso; questionário; termo de ciência do laboratório de pesquisa e do ambulatorio de endocrinologia; carta ao CEP; termo de Fiel Depositario; o currículo lattes do pesquisador; o orçamento; a Declaração de Instituição e a Carta de anuência do gerente de ensino e pesquisa; declaração de compromisso dos pesquisadores e o Projeto Detalhado. Todos devidamente assinados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto se encontra adequado do ponto de vista ético, podendo ser iniciado..

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 585530.pdf	03/11/2015 19:55:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle2rejane.docx	03/11/2015 19:54:13	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.363.635

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_585530.pdf	09/10/2015 13:57:09		Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	09/10/2015 13:55:53	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	09/10/2015 13:43:55	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/10/2015 13:41:37	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	questionario.docx	09/10/2015 13:39:44	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termodeciencialabpesqhb.pdf	09/10/2015 13:38:24	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termodeciencialact.pdf	09/10/2015 13:36:54	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	termordecienciaambulatorio.pdf	09/10/2015 13:35:39	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartadeanuenciadogerentedeensinoepesquisa.pdf	09/10/2015 13:29:45	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodeconcordancia.pdf	09/10/2015 12:25:44	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodecompromissodospesquisadores.pdf	09/10/2015 12:23:08	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/10/2015 12:13:12	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	09/10/2015 12:07:24	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_585530.pdf	09/09/2015 16:38:15		Aceito
Outros	cartaaoccep.pdf	09/09/2015 16:27:27	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	FielDepositario.pdf	09/09/2015 16:03:13	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito
Outros	lattesrejane.pdf	09/09/2015 15:57:42	REJANE ARAUJO MAGALHAES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B
TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO




Continuação do Parecer: 1.363.635

FORTALEZA, 11 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 Fax: (85)3281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

APÊNDICE A
QUESTIONÁRIO PADRÃO

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ MESTRADO EM PATOLOGIA</p> <p style="text-align: center;">QUESTIONÁRIO PADRÃO PARA “AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM TIREOTOXICOSE SUBCLÍNICA ”</p> <p>Rejane Araújo Magalhães</p>
---	--

DADOS GERAIS – N° do Prontuário:
Nome: _____
Idade: _____
Telefone(s): _____
Endereço: _____

Diagnóstico: () Tireotoxicose subclínica medicamentosa () Tireotoxicose subclínica espontânea

Pacientes com Sinais Clínicos e Sintomas? () Sim () Não

*Se sim, quais? () Nervosismo () Palpitações () Irritabilidade () Hiperdefecação

() Intolerância ao calor () Sudorese () Exoftalmia () Fraqueza muscular
() Insônia () Queda de cabelo () Tremores nas mãos () Perda de peso
() Bócio () Aumento de apetite () Hiperrreflexia () Outros

Etiologia do Tireotoxicose subclínica (marcar S para sim e N para não):

() Tratamento do Câncer diferenciado de tireoide () Bócio () Trab positivo

() Hipotireoidismo pós radioiodo () Tireoidite de Hashimoto () Outras _____

Condições clínicas relacionadas:

Cirurgia Tireoidiana ou disfunção tireoidiana prévia? () Sim: _____ () Não

*Se sim, por qual motivo? _____

Qual a dose de levotiroxina em uso regular _____

Co-morbidades relacionadas? () Sim () Não

APÊNDICE A

QUESTIONÁRIO PADRÃO

*Se sim, quais?

Anemia Depressão Hipertensão Outras

Paciente faz uso de alguma dessas drogas abaixo?

Litio Betabloqueador Anticoncepcional
 Interferon – α Amiodarona Tapazol Propiltiouracil

Paciente já iniciou a fase de climatério?

Sim, no ano _____. Não

Possui menstruação regular? Sim Não

*Se sim, qual a data última regra _____

Hábitos e estilo de vida

Faz uso de algum antioxidante?

Sim _____ Não

Realiza alguma atividade física? Sim Qual? _____ Não

*Se sim, qual a frequência semanal?

1x 2x 3x 4x 5x

Faz uso de bebida alcoólica? Sim Não *Se sim, qual a frequência?

Todos os dias 1-4 x por semana 1-3x no mês Menos de 1x no mês

Já fez uso de tabaco? Sim Não

*Se sim : Por quanto tempo? _____ Há quanto tempo não faz mais uso de tabaco? _____

O paciente possui contato direto com a fumaça do cigarro (fumante passivo)?

Sim Não

Dados antropométricos:

1ª Medida:

Frequência cardíaca:

Pressão arterial:

Circunferência abdominal:

IMC:

Peso:

Altura:

2ª Medida:

Frequência cardíaca:

Pressão arterial:

Circunferência abdominal:

IMC:

Peso:

APÊNDICE B

ENCAMINHAMENTO DE PACIENTES PARA COLETA DE EXAMES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
Laboratório de Análises Clínicas (LACT)
Rua Capitão Francisco Pedro 1211

Assunto: Encaminhamento de paciente

Eu, Rejane Araújo Magalhães, venho, por meio deste, informar que a paciente _____ está participando da pesquisa: "Avaliação do Estresse Oxidativo na Tireotoxicose Subclínica", e por tal motivo está autorizada a coletar o sangue para a realização dos exames abaixo: AST, ALT, triglicerídeos, Colesterol Total, HDL, Glicose e Hemograma Completo, T3, T4 livre e TSH. Os exames estão sendo financiados pela pesquisa, logo, a paciente não terá custos adicionais.

OBS: A coleta deve ser feita em 1 tubo de EDTA, 1 heparina e de 2 tubos de soro com gel separador disponíveis no LACT para a pesquisa.

Rejane Araújo Magalhães

----- Coleta Data ____/____/____

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
Laboratório de Análises Clínicas (LACT)
Rua Capitão Francisco Pedro 1211

Assunto: Encaminhamento de paciente

Eu, Rejane Araújo Magalhães, venho, por meio deste, informar que a paciente _____ está participando da pesquisa: "Avaliação do estresse Oxidativo na Tireotoxicose Subclínica", e por tal motivo está autorizada a coletar o sangue para a realização dos exames abaixo: AST, ALT, triglicerídeos, Colesterol Total, HDL, Glicose e Hemograma Completo, T3, T4 livre e TSH. Os exames estão sendo financiados pela pesquisa, logo, a paciente não terá custos adicionais.

OBS: A coleta deve ser feita em 1 tubo de EDTA, 1 heparina e de 2 tubos de soro com gel separador disponíveis no LACT para a pesquisa.

Rejane Araújo Magalhães

----- Coleta Data ____/____/____

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidada por Rejane Araújo Magalhães como participante de um projeto de pesquisa. Você não deve participar contra sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Eu, Rejane Araújo Magalhães, comprometo-me a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal pesquisador é Rejane Araújo Magalhães, aluna do curso de Mestrado em Patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), e pode ser encontrada pelo telefone (85) 98843-2334 e no e-mail rejane4300@gmail.com. A pesquisa será avaliar o que “AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM TIREOTOXICOSE SUBCLÍNICA”. Para avaliar o que chamamos de estresse oxidativo serão realizadas 2 e no máximo 4 coletas de sangue em pacientes diagnosticado com tireotoxicose subclínica (nível de TSH abaixo do valor de referência com T4 Livre normal) e comparar com o eutireoidismo (TSH normal e T4 livre normal). Após o preenchimento de um questionário contendo informações sobre seus hábitos, estilo de vida e sua doença, será realizada coleta de 15 mL de sangue para análise de algumas substâncias e hormônios (T3, T4 Livre, TSH, Superóxido Desmutase, Catalase, Nitrito, Malonaldeído, glicemia, colesterol total e frações, triglicerídeos, TGO, TGP e hemograma completo). Repetiremos a coleta de sangue após a normalização do TSH com reposição hormonal adequada. Essas coletas serão no Laboratório de Análises Clínicas (LACT). Serão feitas punções venosas no antebraço. O desconforto causado poderá ser uma leve dor na hora da punção e possível mancha roxa no local.

Caso você aceite participar da pesquisa, terá como benefício a coleta e realização gratuita dos exames descritos e depois será comunicada dos resultados do estudo. Você tem o direito e liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para o seu tratamento no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC). As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma delas; não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Atenção: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000. Rodolfo Teófilo fone: 3366-8344.

O abaixo assinado _____, _____ anos, RG: _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa.

Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. Declaro estar recebendo uma via igual a esta com as assinaturas.

Assinatura do participante da pesquisa

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do pesquisador

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Nome do profissional que aplicou o TCLE

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES

Pac.	Idade	Sintomas (S/N)	Sintomas (N)	DM	HAS	DLP	OBES	Depressão	Diagnóstico Etiológico
1	44	1	9	1	1	1	0	1	CDT
2	33	0	0	0	0	0	0	0	CDT
3	39	0	0	0	0	0	0	0	CDT
4	29	0	0	0	0	0	0	0	HASHIMOTO
5	44	0	0	0	1	0	1	1	HASHIMOTO
6	51	1	8	0	0	1	0	0	HIPOT PÓS RI
7	22	1	4	0	0	0	0	0	HASHIMOTO
8	43	0	0	0	0	1	0	0	HASHIMOTO
9	27	1	7	0	0	0	1	0	CDT
10	37	1	3	0	0	0	0	0	HIPOT. PRIMARIO
11	45	1	2	0	0	0	0	0	HASHIMOTO
12	58	1	5	1	0	0	0	0	HIPOT PÓS- TIREOIDEIC
13	52	0	0	0	0	1	0	0	CDT
14	55	1	2	0		1	0	0	CDT
15	47	0	0	0	0	0	0	0	HASHIMOTO
16	52	0	0	0	1	0	1	0	CDT
17	51	0	0	0	0	0	0	0	CDT
18	50	0	0	0	0	0	0	0	CDT
19	52	0	0	0	1	0	1	0	CDT
20	54	0	0	0	0	0	0	0	CDT
21	44	0	0	0	0	0	0	0	TIREOIDITE SUBAGUDA

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES

Paciente	Climatério	Ano Climatério	Meses Regulares	Atividade Física	Frequência Semanal
1	1	2015	0	0	0
2	0		1	0	0
3	0		0	1	5
4	0		0	1	3
5	0		0	0	0
6	1	2014	0	0	0
7	0		1	0	0
8	0		1	0	0
9	0		0	0	0
10	0		1	0	0
11	0		0	0	0
12	1	2004	0	0	0
13	1	2012	0	0	0
14	1	2015	0	1	4
15	1	2012	0	0	0
16	0		0	0	0
17	1	2015	0	0	0
18	1	2008	0	1	3
19	1	2014	0	0	0
20	1	2013	0	0	0
21	1	2013	0	1	5

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES

Paciente	Tabagismo	Duração Tabagismo	Tempo sem fumar	Fumo passivo
1	1	15 anos	13 anos	1
2	0	0		0
3	0	0		0
4	0	0		0
5	0	0		0
6	0	0		1
7	0	0		0
8	1	23 anos	2 anos	1
9	0	0		0
10	0	0		0
11	0	0		0
12	1	20 anos	18 anos	0
13	0	0		0
14	1	15 anos	20 anos	0
15	0	0		0
16	0	0		0
17	0	0		0
18	0	0		0
19	0	0		0
20	0	0		1
21	0	0		0

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA 1ª COLETA

Paciente	TSH	T4L	T3	Gli	Hb	Ht	Leuc	Neut	Plaq
1	0,15	0,94	1,28	138	14,5	44,7	6100	3904	301000
2	0,02	1,16	1,03	89	13,3	40,7	4500	2295	402000
3	<0,01	1,43	1,5	96	12,2	39,4	8500	6205	355000
4	0,08	0,89	1,12	94	12,7	37,4	4700	3008	267000
5	0,27	1,18	1,14	99	14,8	44,5	5700	3021	244000
6	0,29	0,76	0,76	91	14	41	4300	2021	300000
7	0,01	1,1	1,06	74	13,1	37,4	7800	4680	289000
8	0,12	1,32	1,06	96	12,7	39,1	4400	2244	263000
9	0,04	0,84	0,89	81	13,8	38,6	7400	4440	287000
10	0,01	1,16	1,13	81	13,9	40,2	7200	5256	317000
11	0,17	1,07	1,27	90	42	13,2	8100	4860	412000
12	0,32	0,77	0,92	106	14,2	42,4	3900	2184	269000
13	0,01	1,13	1,17	111	12,6	37,3	4800	2640	335000
14	0,17	0,99	1,08	82	14,3	45	4900	3626	283000
15	0,13	0,86	1,13	93	14,9	43,6	5700	2622	218000
16	0,16	1,27	1,13	90	13,4	39,8	6100	4026	223000
17	0,02	1,14	1,61	87	12,2	38,2	6600	4686	284000
18	0,09	1,02	0,9	71	13	39,8	2000	740	177000
19	0,09	1,06	1,47	118	13,3	40,7	6300	3276	309000
20	0,07	1,12	0,92	90	12,2	39	8300	5561	323000
21	0,02	0,94	1,07	93	12,5	38,2	5600	3248	298000

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA 1ª COLETA

Paciente	CT	HDL	VLDL	LDL	TGL	TGO	TGP
1	276	61	27	188	133	73	94
2	189	45	23,6	120,4	118	32	20
3	205	53	17,6	134,4	88	27	20
4	158	45	10	103	52	20	15
5	255	62	56	137	279	30	24
6	249	61	37,8	150,2	189	24	19
7	202	74	31	97	155	31	22
8	190	51	13	127	64	22	23
9	175	28	28,8	118,2	144	42	47
10	130	41	13,4	75,6	67	30	15
11	187	62	29	96	147	54	81
12	246	65	32,2	148,8	161	25	18
13	292	64	48	180	239	28	27
14	214	60	17	137	83	28	18
15	254	47	40,8	166,2	204	33	32
16	214	45	59	110	294	42	23
17	177	60	13	104	67	20	18
18	203	87	10,6	105,4	53	37	33
19	167	37	22	108	108	48	69
20	245	43	24	178	118	17	19
21	274	68	27	179	135	25	13

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA 1ª COLETA

Paciente	CAT	NO	MDA	SOD
1	56,3380282	20,50291		1575,2248
2	39,4366197	22,73649		
3	56,3380282	50,23269	3,031742	1898,0346
4	50,7042254	10,75464		1378,3217
5	33,8028169	18,02325		1629,8247
6	45,0704225	30,19439		1143,8
7	87,3238437	47,7561	3,012813	1898,0346
8	112,676056	53,11172	2,823526	1501,9515
9	95,7746479	81,6853	2,842455	2482,6802
10	64,7887324	61,65593	2,19888	1181,2904
11	95,7746479	37,57115	2,388166	886,48285
12	39,4366197	34,16941		1898,0346
13	33,8028169	2,583343	3,391386	1033,6291
14	76,056338	53,08076	2,615311	1629,8247
15	50,7042254	14,99466		927,7394
16	45,0704225	51,50194	2,842455	730,0447
17	45,0704225	12,62858		1144,0807
18	39,4366197	8,4832		927,7394
19	61,971831	42,46017		1761,8727
20	39,4366197	39,18551		1259,006
21	42,2535211	42,74102	4,016033	927,7394

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA 1ª COLETA

Paciente	LT4	LT4/peso	Peso	Alt	IMC	CA	FC	PA_s	PA_d
1	125	1,7	74,2	1,61	28,62	101,4	96	140	100
2	112	1,8	62,6	1,53	26,74	80	68	100	80
3	137	2,0	69,6	1,58	27,7	102	68	110	80
4	88	1,3	66,05	1,61	25,48	86,5	80	130	80
5	75	1,1	69,75	1,6	27,2	91	88	110	80
6	89	1,8	48,7	1,55	20,27	76	82	120	80
7	150	2,4	62,3	1,6	24,33	87	88	100	60
8	125	2,0	64	1,5	29	99	68	120	80
9	164	1,8	92,95	1,62	35,41	107	106	130	80
10	88	1,3	66,5	1,53	28,42	88	64	100	60
11	75	1,1	67,95	1,54	28,65	89	96	110	60
12	100	1,4	70,95	1,5	33,31	102	74	118	70
13	100	1,6	61,4	1,6	23,98	91		120	90
14	75	1,0	75	1,62	28,57		80		
15	112	1,6	68	1,6	25,28	97	92	120	80
16	164	1,8	92,8	1,62	35,36	106	80	120	80
17	125	1,8	68,3	1,62	26,02	83	64	110	80
18	112	2,3	49,55	1,53	21,16	73		140	60
19	132	1,6	81,5	1,61	31,44	93	70	160	100
20	125	1,8	67,7	1,55	28,17	98	72	120	70
21	63	1,2	50,5	1,53	21,9	74	88	100	60

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA ÚLTIMA COLETA

Paciente	TSH	T4L	T3	Gli	Hb	Ht	Leuc	Neut	Plaq
1	3,28	0,84	0,92	105	15,3	45	6700	3886	276000
2	0,71	1,07	0,93	95	13,5	40,5	4900	2891	358000
3	2,87	0,7	1,38	99	12,5	39,2	7100	4970	318000
4	0,94	0,85	0,85	95	12,2	36,8	5000	3100	314000
5	2,52	0,71	0,96	94	14,4	42,9	5800	3190	281000
6	1,73	1,06	0,95	88	13,3	39	4400	2420	266000
7	0,42	1,05	1,15	78	11,7	38,7	8600	4988	246000
8	4,25	1,19	0,87	93	12,4	38,5	5000	2600	234000
9	0,37	1	0,89	79	12	37,7	7700	4851	263000
10	0,77	0,95	0,98	81	12,1	36,6	5400	3294	295000
11	1,62	1,01	1,07	83	13,2	38,4	8200	4838	507000
12	4,21	0,72	1,02	105	13,9	41,5	4300	2322	287000
13	0,73	0,82	0,72	120	13,7	41,7	5400	3186	297000
14	2,29	0,91	1,1	79	14,3	46	6400	6400	287000
15	1,08	0,93	1,18	94	14,6	43,8	6400	3648	232000
16	0,84	1,07	1	88	12,7	37,7	5800	4060	225000
17	0,8	0,84	0,85	89	12,4	39	6100	3904	295000
18	4,61	0,85	0,84	95	13,8	43,2	2500	1300	151000
19	4,55	0,92	1,4	106	13,2	40,2	7000	3360	260000
20	0,46	1,12	1,06	101	12,5	39,6	4100	2173	221000
21	3,2	0,92	1,32	93	12,5	38,2	5600	3248	298000

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA ÚLTIMA COLETA

Paciente	CT	HDL	VLDL	LDL	TGL	TGO	TGP
1	316	64	38	214	192	77	66
2	186	39	21,8	125,2	109	21	14
3	205	57	18,4	129,6	92	20	20
4	173	53	10	110	50	20	15
5	255	58	49	148	243	26	21
6	195	71	19,8	104,2	99	29	22
7	196	78	19,4	98,6	97	22	16
8	208	51	14,4	142,6	72	26	18
9	173	30	30,2	112,8	151	27	38
10	123	38	14,4	70,6	72	24	16
11	182	56	23	103	117	45	46
12	237	69	27,4	140,6	137	35	31
13	307	63	59	186	294	34	26
14	271	48	49	174	247	32	17
15	230	44	36	150	181	36	47
16	201	38	66	97	331	22	20
17	194	73	10	111	50	24	17
18	229	98	12,8	118,2	64	34	42
19	171	46	16	109	81	49	60
20	231	46	31,6	153,4	158	22	21
21	278	68	20	214	98	26	16

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA ÚLTIMA COLETA

Paciente	CAT	NO	MDA	SOD
1	78,8732394	36,83836		1716,516
2	56,3380282	27,4308		1761,8727
3	73,2394366	19,86358	3,239957	1144,0807
4	56,3380282	9,656777		1438,864
5	61,971831	41,21088		1501,9515
6	50,7042254	20,23791		1575,2248
7	56,3380282	43,29825	32,52512	1716,516
8	45,0744225	43,29825	2,956027	1501,9515
9	95,7746479	46,20824	2,179951	2169,1824
10	64,7887324	41,53369	3,258886	1761,8727
11	50,7042254	29,89374	2,918169	2182,4656
12	39,4366197	15,18395		1716,516
13	95,7746479	29,30556	2,009593	1629,8247
14	61,971831	52,77119	3,940318	1629,8247
15	101,408451	28,91305		
16	67,6056338	41,5956	2,577453	1501,9515
17	33,8028169	16,83074		1144,0807
18	73,2394366	11,77679		1181,2904
19	45,0704225	25,53793		1144,0807
20	67,6056338	23,30435		1033,6291
21	45,0704225	28,65545	3,694245	730,0447

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES NA ÚLTIMA COLETA

Paciente	LT4	LT4/peso	Peso	IMC	CA	FC	PA_s	PAd
1	82	1,09	75,45	29,1	94	88	140	100
2	88	1,42	61,8	26,4	80	84	110	80
3	112	1,39	80,75	32,14	99	88	110	80
4	75	1,14	65,65	25,48	86,5	80	110	70
5	0	0,00	71,35	27,2	91	88	110	80
6	25	0,52	47,9	19,93	75	84	122	88
7	129	2,05	63	24,6	87	78	120	70
8	75	1,04	72	27,62	89	72	100	70
9	154	1,65	93,2	35,51	107	82	130	80
10	50	0,77	64,8	27,8	88	82	100	70
11	50	0,72	69	29,09	89	80	120	80
12	82	1,16	70,95	33,31	102	72	120	80
13	75	1,23	61,2	23,9	88	74	130	90
14	68	0,93	73,5	27,81	C/ cinta	68	140	110
15	75	1,10	68	26,56	97	80	120	80
16	150	1,67	89,8	34,21	105	73	130	90
17	100	1,42	70,6	26,9	83	64	110	80
18	84,28	1,61	52,3	22,34	73	60	160	80
19	115	1,45	79,5	30,67	104	72	140	105
20	75	1,00	75	31,21	99	60	130	80
21	62,5	1,21	51,5	22	74	80	100	70

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES

Paciente	Tempo decorrido entre a primeira e a segunda coleta
1	6 meses.
2	4 meses.
3	2 meses.
4	2 meses.
5	21 dias.
6	4 meses.
7	2 meses.
8	2 meses.
9	2 meses.
10	3 meses.
11	2 meses.
12	1 mês.
13	9 meses.
14	2 meses.
15	3 meses.
16	2 meses.
17	4 meses.
18	6 meses.
19	7 meses.
20	6 meses.
21	2 meses.

APÊNDICE D

BANCO DE DADOS DAS PACIENTES

Paciente	Observações
1	4 coletas. Em sinvastatina 40 mg, glifage 500 mg, fluoxetina 20 mg.
2	3 coletas.
3	2 coletas. Microcitose leve. Histerectomia em fevereiro/2015.
4	2 coletas. Usa mirena (DIU de progesterona).
5	2 coletas. Usava LT4 75 µg e depois suspendeu por uma semana. Fez tireotoxicose subclinica após reposição de LT4. Após segunda coleta reiniciou LT4 38 µg.
6	3 coletas. Em LT4 75 µg; Sinvastatina 20 mg.
7	2 coletas.
8	3 coletas.
9	2 coletas. Glifage 1000 mg.
10	2 coletas.
11	2 coletas. Losartana 50 mg.
12	4 coletas. FAN e FR negativos.
13	3 coletas. Intolerante à glicose. HbA1c 5.
14	2 coletas. Usa Losartana 50 mg, anlodipina 10 mg, espironolactona 100 mg, omeprazol 20 mg. Abdominoplastia em 27/01/2016.
15	4 coletas.
16	2 coletas.
17	3 coletas.
18	6 coletas.
19	2 coletas. Propranolol 80 mg, losartana 50 mg.
20	3 coletas.
21	2 coletas. Tireoidite subaguda.