



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DA GLÂNDULA
TIREOIDE EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAUS II E III**

Taliane Jardim Lima Rodrigues

**São Luís
2019**

TALIANE JARDIM LIMA RODRIGUES

ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DA GLÂNDULA TIREOIDE EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAUS II E III

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências aplicadas à saúde do adulto

Linha de Pesquisa: Doenças crônicas e doenças infecciosas e parasitárias/infectologia no adulto.

Orientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria

Coordenadora do programa: Prof^a. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís
2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Jardim Lima Rodrigues, Taliane.

Alterações Ultrassonográficas da Glândula Tireoide em Pacientes com Obesidade Graus II E III / Taliane Jardim Lima Rodrigues. - 2019.

59 f.

Orientador(a): Manuel dos Santos Faria.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SÃO LUÍS, 2019.

1. Nódulo tireoidiano. 2. Obesidade. 3. Resistência insulínica. I. dos Santos Faria, Manuel. II. Título.

TALIANE JARDIM LIMA RODRIGUES

**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRAFICAS DA GLÂNDULA
TIREOIDE EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAUS II E III**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. João Francisco Ribeiro Furtado Neto (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Gutemberg Fernandes de Araujo (Examinador)
IES ou PPG de fora do PPGSAD

Prof. Dr. Marcelo Magalhães Silva (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Profª. Drª Haíssa Oliveira Brito (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão

Ao meu esposo, sempre presente. Meus pais, apoio e confiança constantes. Minhas irmãs, pela torcida e orgulho pelo meu trabalho. A todos os familiares e amigos pelo companheirismo e compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela saúde, sabedoria e garra de poder chegar até aqui, me permitindo sempre alçar vôos mais altos.

Aos médicos do Serviço de Endocrinologia e colaboradores, João Furtado, Rossana Azulay, Ana Valéria Carvalho, Joana D'arc Abreu, Sabrina Damianse, Adriana Caldas, Carla Sobral, Maria da Glória, Viviane Rocha, Debora Lago, Luciana Vaz, Yanik Leal, Luciana Guedelha, Patrícia Ribeiro, Ana Gisélia e Conceição Parente, pela amizade e ajuda de sempre. Em especial ao médico Gilvan Cortês pelo apoio cedido e por estar sempre disposto a contribuir com seus ensinamentos para que a pesquisa se concluísse.

A todos do Serviço de Endocrinologia, residentes da endocrinologia, enfermeiras, técnicos de enfermagem e auxiliares administrativos que juntos dão o melhor de si na busca por um serviço de excelência.

A toda equipe do CEPEC, aos profissionais do setor de radiologia e patologia do Hospital Universitário, aos funcionários do laboratório INLAB e do Serviço de Cirurgia Bariátrica, agradeço às contribuições e colaboração.

Aos colegas de Mestrado com quem compartilhei momentos de alegria, dúvidas, estresse e brincadeiras, juntos superamos as dificuldades no caminho, sempre na certeza de poder contar com a ajuda uns dos outros.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, representado pela Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, pelos momentos compartilhados e toda a assistência prestada, e a todos os professores e funcionários que fizeram parte deste caminhar.

Por fim, minha gratidão e admiração ao meu orientador, professor e conselheiro, Dr. Manuel dos Santos Faria, um exemplo de profissional e pessoa, alguém que nos ensina a nunca desistir de fazer o melhor, mesmo nas condições mais difíceis. Sua dedicação ao Serviço de Endocrinologia nos inspira e motiva.

RESUMO

Introdução: Anormalidades tireoidianas têm sido associadas com obesidade e muitos mecanismos vêm sendo propostos para explicar tal associação. A obesidade vem sendo associada com aumento de volume tireoidiano, aumento dos níveis séricos de hormônio tireoestimulante (TSH), piora da resistência insulínica (RI), com consequente aumento de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e, ainda, alterações nas secreções de adipocitocinas/citocinas, sendo potenciais fatores de desenvolvimento e progressão do câncer de tireoide. Não há recomendação para *screening* de nódulos tireoidianos, por meio de ultrassonografia (US), em indivíduos com obesidade. **Objetivo:** O presente estudo visa identificar a frequência de alterações ultrassonográficas tireoidianas em pacientes com obesidade correlacionando os achados com níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), proteína C reativa (PCR) e parâmetros clínico-laboratoriais de RI.

Materiais e Métodos: Estudo transversal que incluiu 67 pacientes com obesidade graus II e III e 44 controles com IMC normal, de 18 a 60 anos. Todos os participantes foram submetidos a uma anamnese, exame físico, ultrassonografia de tireoide e análise laboratorial.

Resultados: Pacientes obesos apresentaram níveis mais elevados de *homeostatic model assessment - insulin resistance* (HOMA-IR) e PCR ($P < 0,001$). A distribuição dos achados da tireoide, com probabilidade limítrofe ($P = 0,054$), evidenciou que o grupo controle apresentou com maior frequência tireoide normal (54,5%), e o grupo obesidade padrão heterogêneo (38,8%). Não houve diferenças estatisticamente significantes no padrão da tireoide entre os pacientes com ou sem RI ($P = 0,129$). Pacientes obesos e pacientes com RI apresentaram volume estatisticamente maior da tireoide que os controles ($P < 0,001$). Dezesete (25,4%) pacientes do grupo obesidade e 11 (25%) pacientes do grupo controle apresentaram pelo menos um nódulo na tireoide com indicação de PAAF em 6 (35,3%) e 1 (9,1%), respectivamente. IGF-1 alterado baixo foi mais frequente entre os pacientes com resistência insulínica (14,5%; $P = 0,052$). O nível de PCR foi estatisticamente mais elevado no grupo de padrão heterogêneo do que entre os indivíduos com tireoide normal ($P < 0,05$).

Conclusões: Esse estudo não observou uma correlação positiva entre as variáveis resistência insulínica e níveis de IGF-1 com a presença de nódulos ou outras alterações tireoidianas, porém os achados tireoidianos de pacientes com obesidade evidenciaram um maior volume da tireoide neste grupo, com padrão heterogêneo da glândula mais evidente. O grupo obesidade apresentou níveis mais elevados de resistência insulínica e PCR, o que pode estar diretamente envolvido com os achados encontrados. Alguns pacientes apresentaram níveis de IGF-1 mais baixos, principalmente a categoria com RI. PCR foi o único biomarcador que teve correlação com achado de heterogeneidade.

Palavras-chaves: Obesidade. Nódulo tireoidiano. Resistência insulínica.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid abnormalities have been associated with obesity and many mechanisms have been proposed to explain this association. Obesity has been associated with increased thyroid volume, increased thyroid stimulating hormone (TSH), worsening of insulin resistance (IR), with a consequent increase in insulin-1-like growth factor (IGF-1), and still changes in secretions of adipocytokines / cytokines, being potential factors for the development and progression of thyroid cancer. There is no recommendation for the screening of thyroid nodules by ultrasonography (US) in obese individuals. **Objective:** The present study aims to identify the frequency of thyroid ultrasonographic changes in obese patients correlating findings with insulin-1-like growth factor (IGF-1), C-reactive protein (PCR) and clinical-laboratory IR. **Materials and Methods:** A cross-sectional study that included 67 patients with class II and III obesity and 44 controls with normal BMI, from 18 to 60 years. All participants were submitted to an anamnesis, physical examination, thyroid ultrasonography and laboratory analysis. **Results:** Obese patients had higher levels of homeostatic model assessment - insulin resistance (HOMA-IR) and PCR ($P < 0.001$). The distribution of thyroid findings, with borderline probability ($P = 0.054$), showed that the control group had a higher normal thyroid frequency (54.5%) and obesity group had the heterogeneous standard (38.8%). There were no statistically significant differences in the thyroid pattern among patients with or without IR ($P = 0.129$). Obese patients and patients with IR presented statistically higher thyroid volume than controls ($P < 0.001$). Seventeen (25.4%) patients in the obesity group and 11 (25%) patients in the control group had at least one nodule in the thyroid, with indication of FNA in 6 (35.3%) and 1 (9.1%), respectively. Low IGF-1 was more frequent among patients with IR (14.5%; $P = 0.052$). The level of PCR was statistically higher in the heterogeneous pattern than in those with normal thyroid ($P < 0.05$). **Conclusions:** This study did not observe a positive correlation between the variables insulin resistance and IGF-1 levels with the presence of nodules or other thyroid changes, but the thyroid findings of patients with obesity showed a greater thyroid volume in this group, with a heterogeneous pattern of the gland more evident. The obesity group had higher levels of insulin resistance and PCR, which may be directly involved with the findings. Some patients had lower IGF-1 levels, mainly the category with IR. PCR was the only biomarker that correlated with heterogeneous findings.

Keywords: Obesity. Thyroid nodule. Insulin resistance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação internacional da obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC) que divide a obesidade em graus ou classes.....	18
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Achados ultrassonográficos, estimativa do risco de malignidade e punção aspirativa por agulha fina guiada por US para nódulos tiroidianos..... 15

Figura 2 - Sistema Bethesda para classificação de citopatologia de tireoide... 16

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Akt	Proteína quinase B
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
ATP-III	Adult Treatment Panel III
CDT	Carcinoma diferenciado de tireoide
CPT	Câncer papilífero de tireoide
DEXA	Absorciometria com raios-X de dupla energia
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
ER α	Receptor de estrogênio α
GH	Hormônio de Crescimento
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1
IGFBPs	Proteínas ligadoras de IGF
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
NCEP	National Cholesterol Education Program
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PCR	Proteína C-reativa
RCQ	Relação circunferência abdominal/quadril
RI	Resistência insulínica
SNC	Sistema nervoso central
T3L	Triiodotironina livre
T4L	Tiroxina livre
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	11
2.OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
3.1 Nódulo e Câncer de tireoide.....	14
3.2 Obesidade.....	17
3.3 Obesidade e câncer de tireóide: possíveis mecanismos envolvidos	19
3.3.1 Resistência Insulínica e Sistema IGF	20
3.3.2 Hormônio Tireoestimulante	21
3.3.3 Inflamação Crônica Subclínica	22
3.3.4 Adipocitocinas	22
3.3.5 Esteróides sexuais	23
4. PROPOSTA DE ARTIGO PARA SUBMISSÃO.....	25
5. CONCLUSÕES.....	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICES.....	49
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	50
APÊNDICE B - Parecer Consubstânciado pelo CEP.....	52
ANEXOS.....	56
ANEXO A – Ficha Anamnese.....	57

1. INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são um problema clínico comum, podendo ser detectados em mais de 50 a 60% de pessoas saudáveis, sendo que, na maioria dos casos, eles não causam um quadro clínico significativo, como sintomas compressivos ou alterações estéticas, porém a ausência de sintomas não afasta a importância de excluir o câncer de tireoide, que pode ocorrer em 7-15% dos casos dependendo de fatores como, idade, sexo, história familiar, história de exposição à radiação, dentre outros.¹ Estudos epidemiológicos têm mostrado que a prevalência de nódulos tireoidianos palpáveis é de 5% em mulheres e 1% em homens em regiões iodo-suficientes.² Todos os pacientes com nódulos tireoidianos palpáveis com ou sem fatores de risco, devem ser submetidos a exame ultrassonográfico.

O câncer de tireoide é o câncer endocrinológico mais comum e sua incidência tem aumentado nas últimas décadas. Parte deste aumento pode ser decorrente dos avanços de ferramentas diagnósticas, incluindo ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada de alta-resolução, permitindo uma melhor detecção de nódulos tireoidianos. Entretanto, importantes mudanças nas características intrínsecas da população podem também estar envolvidas. Chen *et al.* reportaram um aumento de casos de câncer de tireoide de todos os tamanhos entre 1988 e 2005 nos Estados Unidos, sugerindo que o aumento pudesse estar relacionado a fatores ambientais.³

Paralelamente ao aumento da incidência de nódulos e câncer de tireoide nas últimas décadas, um aumento significativo na prevalência de obesidade e sobrepeso em todo o mundo tem se tornado um importante problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Em 2005, 23% (937 milhões de indivíduos) da população adulta mundial estavam com sobrepeso e 9,8% (396 milhões de indivíduos) eram obesos, com uma projeção para 2030 de 2,16 e 1,12 bilhões, respectivamente, contabilizando 57,8% da população mundial adulta com excesso de peso.⁴

Existem dados epidemiológicos que apontam a obesidade como fator independente associado ao aumento na incidência de vários tumores sólidos, como câncer de cólon, endométrio, mama, fígado, pâncreas, próstata e tireoide. Uma

extensa revisão publicada em 2010 estimou que aproximadamente 20% de todos os cânceres podem ser causados pelo peso excessivo (sobrepeso ou obesidade).⁵

O risco de carcinoma diferenciado de tireoide foi associado com obesidade⁶ e possivelmente diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁷ em estudos epidemiológicos. Os mecanismos fisiopatológicos que ligam a obesidade/DM2 ao câncer de tireoide permanecem incertos. Alteração nos níveis de adiponectina e desenvolvimento de resistência insulínica (RI) têm sido apontados como tendo um papel principal para seu desenvolvimento.⁸ Outros potenciais mediadores da associação entre obesidade e câncer de tireoide são inflamação, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), adipocitocinas, hormônio estimulador da tireoide (TSH) e estrógenos.⁹

Este estudo avaliou a frequência de alterações ultrassonográficas de tireoide em pacientes com obesidade, do Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), correlacionando esta frequência aos níveis de IGF-1, proteína C reativa (PCR), TSH e parâmetros clínicos e laboratoriais de RI.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Identificar a frequência de alterações ultrassonográficas tireoidianas em pacientes com obesidade acompanhados no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a possível associação entre obesidade, volume, nódulo e câncer tireoidiano.
- Avaliar a associação entre achados ultrassonográficos tireoidianos e resistência insulínica nos participantes da pesquisa.
- Avaliar a associação entre achados ultrassonográficos tireoidianos e níveis séricos de IGF-1 nos participantes da pesquisa.
- Avaliar a associação entre os achados ultrassonográficos tireoidianos e inflamação subclínica através de PCR.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Nódulo e câncer de tireoide

A incidência de nódulo e câncer de tireoide aumentou nas últimas décadas. A incidência anual quase triplicou de 4,9 por 100.000 em 1975 para 14,3 por 100.000 em 2009.¹⁰ Nos Estados Unidos, aproximadamente 63.000 casos novos de câncer de tireoide foram diagnosticados em 2014¹¹, comparados com 37.200 em 2009, quando as últimas diretrizes da *American Thyroid Association* (ATA) foram publicadas. Esta mudança foi dada a um aumento na incidência de câncer papilífero de tireoide (CPT). O aumento da incidência pode ser atribuído ao uso crescente de ultrassonografia cervical ou outros métodos de imagens de diagnóstico precoce, tendências que estão mudando o tratamento inicial e o acompanhamento de muitos pacientes com câncer de tireoide. Em 2019, um estudo prevê que o CPT se tornará o terceiro câncer mais comum em mulheres a um custo de 18-21 bilhões de dólares nos Estados Unidos.¹²

Nódulo tireoidiano é uma lesão dentro da glândula tireoide que é radiologicamente distinta do restante do parênquima da tireoide. Nódulos não palpáveis, assintomáticos ou não suspeitos detectados na US, ou outros exames de imagem, são designados incidentalomas. Geralmente, apenas nódulos maiores que 1cm devem ser avaliados, pois têm maior potencial para serem cânceres clinicamente significativos. Ocasionalmente, pode haver nódulos menores que 1cm que requeiram avaliação devido a achados ultrassonográficos suspeitos, sintomas clínicos, linfadenopatia associada ou outros fatores clínicos de alto risco, como história de irradiação de cabeça e pescoço na infância ou história de câncer de tireoide em um ou mais parentes de primeiro grau.¹³

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o procedimento de escolha, sendo o mais acurado e custo-efetivo método, para avaliação de nódulos tireoidianos, quando clinicamente indicada. Segundo a última recomendação da ATA, a punção é recomendada para nódulos >1cm na maior dimensão com achados ultrassonográficos de intermediária ou alta suspeição; nódulos >1,5cm na maior

dimensão com achados ultrassonográficos de baixa suspeição e pode ser considerada em nódulos >2cm na maior dimensão com achados ultrassonográficos de muito baixa suspeição (exemplo, espongiforme). Punção não deve ser considerada em nódulos que não preenchem os critérios acima e nódulos puramente císticos.¹³ (Figura 1)

<i>Sonographic pattern</i>	<i>US features</i>	<i>Estimated risk of malignancy, %</i>	<i>FNA size cutoff (largest dimension)</i>
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥1 cm
Low suspicion	Isocchoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b

US-guided FNA is recommended for cervical lymph nodes that are sonographically suspicious for thyroid cancer (see Table 7).
^aThe estimate is derived from high volume centers, the overall risk of malignancy may be lower given the interobserver variability in sonography.
^bAspiration of the cyst may be considered for symptomatic or cosmetic drainage.
ETE, extrathyroidal extension.

Figura 1. Achados ultrassonográficos, estimativa do risco de malignidade e punção aspirativa por agulha fina guiada por US para nódulos tireoidianos.
Fonte: Haugen; Alexander (2015)

Os nódulos tireoidianos submetidos à PAAF devem ser classificados utilizando grupos diagnósticos delineados no Sistema Bethesda de classificação para citopatologia da tireoide. O Sistema Bethesda reconhece seis categorias diagnósticas e fornece uma estimativa do risco de câncer dentro de cada categoria com base na revisão de literatura e opinião de especialistas. (Figura 2)

As categorias são (I) não diagnósticas / insatisfatórias; (II) benigno; (III) atipia de significância indeterminada / lesão folicular de significado indeterminado; (IV) neoplasia folicular / suspeita de neoplasia folicular, categoria que também engloba o

diagnóstico de neoplasia de células Hürthle / suspeita de neoplasia de células Hürthle; (V) suspeito de malignidade e (VI) maligno.¹³

Diagnostic category	Estimated/predicted risk of malignancy by the Bethesda system, % ^a	Actual risk of malignancy in nodules surgically excised, % median (range) ^b
Nondiagnostic or unsatisfactory	1–4	20 (9–32)
Benign	0–3	2.5 (1–10)
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	5–15	14 (6–48)
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	15–30	25 (14–34)
Suspicious for malignancy	60–75	70 (53–97)
Malignant	97–99	99 (94–100)

^aAs reported in The Bethesda System by Cibas and Ali (1076).
^bBased on the meta-analysis of eight studies reported by Bongiovanni *et al.* (103). The risk was calculated based on the portion of nodules in each diagnostic category that underwent surgical excision and likely is not representative of the entire population, particularly of nondiagnostic and benign diagnostic categories.

Figura 2. Sistema Bethesda para classificação de citopatologia de tireoide.
 Fonte: Haugen; Alexander (2015)

Se a amostra for inadequada para análise citológica (Bethesda I), recomenda-se a repetição da PAAF, sempre guiada por US. Se o resultado persiste, a cirurgia está indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade, ou observação atenta naqueles com baixa suspeição. Se o nódulo for benigno na citologia (Bethesda II), não são necessários mais estudos diagnósticos imediatos ou tratamento.¹³

Se a citologia revela lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (Bethesda III), recomenda-se a repetição da PAAF com intervalo de 3-6 meses ou testes moleculares ((*BRAF*, *RAS*, *PPAR/PAX-8*, *RET/PTC*, *PTEN*) podem ser realizados para suplementar a avaliação de risco de malignidade em vez de prosseguir diretamente com uma estratégia de vigilância ou cirurgia diagnóstica. Se a nova citologia, testes moleculares, ou ambos, não forem realizados ou forem inconclusivos, tanto a vigilância quanto a excisão cirúrgica diagnóstica podem ser realizadas dependendo dos fatores de risco clínicos, do padrão ultrassonográfico e da preferência do paciente.¹³

Quando a citologia sugere neoplasia folicular (Bethesda IV), a cintilografia com radioiodo é útil. Se o nódulo for hipercaptante, sua retirada não é necessária. Entretanto, nódulo hipocaptante ainda constitui uma indicação de cirurgia.¹⁴ Após a análise das características clínicas e ultrassonográficas, o teste molecular pode ser usado para complementar os dados de avaliação de risco de malignidade em vez de proceder diretamente à cirurgia. A preferência e viabilidade do paciente devem ser consideradas na tomada de decisão clínica.¹³

Cirurgia é recomendada se a citologia for suspeita para malignidade (Bethesda V) ou maligna (Bethesda VI).¹⁴

O câncer diferenciado da tireoide, que inclui o carcinoma papilífero e folicular, compreende a vasta maioria (>90%) de todos os cânceres de tireoide.^{10,15} A estratégia clínica orientadora reconhece que a maioria dos nódulos tireoidianos é de baixo risco, e muitos cânceres de tireoide representam um risco mínimo para saúde humana e podem ser tratados com eficácia¹⁶, dessa forma, não há recomendação para *screening* populacional por meios de US de tireoide.

3.2 Obesidade

Um aumento significativo na prevalência de obesidade e sobrepeso em todo o mundo tem se tornado um importante problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Atualmente, 30% da população mundial está acima do peso. Em 2020, estima-se que mais de 60% da população mundial terá excesso de peso. Estimativas sugerem que a prevalência de obesidade grave em 2030 será de 11%, aproximadamente duas vezes a prevalência atual.¹⁷

Em 2016, a prevalência de sobrepeso e obesidade em adultos, padronizado por idade, foi estimado em 38,5% nos homens e 39,2% em mulheres, afetando aproximadamente 2,01 bilhões de adultos globalmente.¹⁸

A obesidade é frequentemente definida como uma condição anormal ou excessiva de acúmulo de gordura no tecido adiposo. O Índice de Massa Corporal

(IMC), calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado (Kg/m^2), é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal. É simples, prático, sem custo. Na população brasileira, tem-se utilizado a tabela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificação de sobrepeso e obesidade. Convencionou-se chamar de sobrepeso o IMC de 25 a 29,9 kg/m^2 e obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 (tabela 1).¹⁹

Tabela 1. Classificação internacional da obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC) que divide a obesidade em graus ou classes.

IMC (Kg / m^2)	Classificação
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso
30-34,9	Obesidade grau I
35-39,9	Obesidade grau II
$\geq 40,0$	Obesidade grau III

Fonte: Organização Mundial de Saúde

O IMC é um bom indicador, mas não reflete a distribuição de gordura corporal. Pode haver diferenças na composição corporal em função do sexo, idade, etnia, no cálculo de indivíduos sedentários quando comparados a atletas, na presença de perda de estatura em idosos devido a cifose, em edemaciados, etc. O IMC não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo ser menos preciso em indivíduos mais idosos, em decorrência da perda de massa magra e diminuição de peso, e superestimado em indivíduos musculosos. A medida de distribuição de gordura é importante na avaliação do sobrepeso e obesidade porque a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para a doença, independente da gordura corporal total.²⁰ Portanto, o ideal é que o IMC seja usado em conjunto com outros métodos de determinação de gordura corporal.

A relação circunferência abdominal/quadril (RCQ) foi inicialmente, a medida mais comum para avaliação da obesidade central, mas há aproximadamente 20 anos reconheceu-se que pode ser menos válida como medida relativa. No entanto, a RCQ também demonstrou associar-se a risco de comorbidades.²⁰

A medida da circunferência abdominal reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a RCQ e também se associa muito à gordura corporal total.²¹ Pode-se realizar a medida no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca, segundo recomendações da OMS. O ponto de corte da circunferência abdominal varia nos diferentes grupos étnicos. Para sul-americanos, o ponto de corte para risco cardiovascular aumentado é $\geq 94\text{cm}$ em homens e $\geq 80\text{cm}$ em mulheres.¹⁹ De acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel III (ATP-III), o ponto de corte deve ser de 102cm para homens e 88cm para mulheres.²²

Evidências estatísticas robustas têm demonstrado a superioridade da relação cintura-estatura sobre a circunferência abdominal e o IMC para a detecção de fatores de risco cardiometabólicos em ambos os sexos.^{23,24,25} Dessa forma, a medição da relação cintura-estatura está sendo cada vez mais usada, sendo o ponto de corte 0,5 (a cintura deve ser menor que a metade da altura).²⁶ A relação cintura-estatura é uma medida simples para avaliação do risco associado ao estilo de vida e excesso de peso em adultos, mas não confirmado em crianças e adolescentes.

Existem várias formas de avaliar o peso e a composição corporal, desde a pesagem hidrostática (peso submerso), composição corporal por absorciometria com raios-X de dupla energia (DEXA) e técnicas de imagem, como ressonância magnética, tomografia computadorizada, mas que apresentam custo elevado e uso limitado na prática clínica.

3.3 Obesidade e câncer de tireoide: possíveis mecanismos envolvidos

A obesidade está associada com o desenvolvimento de muitos cânceres, incluindo esôfago, cólon, rins, mama, pele, reto e bexiga.²⁷ Um estudo publicado em 2015 estimou que aproximadamente 3,6% de todos os casos de câncer em 2012 foram atribuídos a um IMC elevado.²⁸ Devido a diferentes fatores etiológicos relacionados a diferentes tipos de tumores e a variedade de mecanismos envolvidos nas condições de peso excessivo, os cânceres podem estar relacionados com variações no peso por mecanismos distintos e complexos.

Existem estudos que evidenciam uma correlação entre peso excessivo e

câncer de tireoide.^{27,29} Porém, os mecanismos envolvidos nesta correlação ainda não são muito bem compreendidos, e os mecanismos causais não estão estabelecidos. Alguns fatores têm sido envolvidos no mecanismo fisiopatológico entre obesidade e câncer de tireoide, como, RI, inflamação, IGF-1, adipocitocinas, TSH e estrogênios.⁹

3.3.1 Resistência insulínica e sistema IGF

A RI é uma condição caracterizada pela diminuição, generalizada, ou mais frequentemente, seletiva, da sensibilidade da ação da insulina nos tecidos alvos. Como resposta a essa sensibilidade diminuída, a célula β pancreática aumenta a produção de insulina para controlar os níveis séricos de glicose, levando a um quadro de hiperinsulinemia, que, a longo prazo, gera indesejáveis consequências.³⁰

A RI em tecidos metabólicos, como músculos, fígado e tecido adiposo, ocorre na obesidade e DM2. A hiperinsulinemia em indivíduos obesos e diabéticos pode aumentar o risco de certos cânceres por aumento da sinalização nos receptores de insulina, levando a efeitos proliferativos e antiapoptóticos.³¹ A insulina tem ação mitogênica mediada principalmente pela ativação das vias de proteína-quinase e do fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (Akt),³² e foi associada com vários tipos de cânceres incluindo, mama, próstata e câncer colorretal.³³ O efeito da RI foi associado com câncer de tireoide em alguns estudos clínicos. Estudos relataram volumes maiores de tireóide e uma maior prevalência de nódulos tireoidianos em pacientes com RI^{34,35}. Além disso, Rezzonico *et al.*⁸ conseguiram demonstrar uma maior frequência de RI em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT). A RI pode afetar a célula tireoidiana diretamente, através da hiperinsulinemia, ou indiretamente, através do aumento de IGF-1 e/ou através da interação com TSH, inflamação ou estresse oxidativo.⁹

A hiperinsulinemia leva a uma diminuição da síntese hepática de proteínas ligadoras de IGF (IGFBPs), permitindo um aumento de IGF-1 livre circulante. Assim como a insulina, o IGF-1 é um importante determinante da proliferação celular e antiapoptose, e níveis elevados são responsáveis pelo aumento do risco de vários cânceres, incluindo o câncer de tireoide.³⁶ Os receptores de IGF-1, assim como os receptores de insulina, são superexpressos no câncer comparados com células de

espécimes de tecidos tireoidianos normais, mostrando uma potencial implicação do sistema IGF no desenvolvimento do câncer de tireoide.³⁶

A associação entre acromegalia, doença que cursa com aumento do IGF-1, e câncer e/ou nódulo tireoidiano tem sido evidenciada em estudos. Santos *et al.* encontraram uma prevalência de 7,2% de carcinoma papilífero em pacientes com acromegalia, comparado a 0,7% no grupo sem acromegalia.³⁷ Em um estudo retrospectivo polonês de pacientes com acromegalia, nódulo tireoidiano foi observado em 75,6% dos pacientes, bócio difuso em 11,6% e carcinoma de tireoide em 5,8%.³⁸ Estes estudos confirmam uma coexistência comum de acromegalia e lesão tireoidiana, e um aumento do risco de carcinoma de tireoide em pacientes com acromegalia, sugerindo um potencial papel do IGF-1 na patogênese de nódulos tireoidianos benignos e malignos.

3.3.2 Hormônio Tireoestimulante

O TSH é o mais importante hormônio regulador do crescimento e função tireoidiana. O CDT expressa receptores de TSH nas membranas celulares e responde à estimulação do TSH, aumentando a expressão de várias proteínas específicas da tireoide (tireoglobulina, canal simportador sódio-iodeto) e aumentando as taxas de crescimento celular.³⁹ Altos níveis de TSH foram associados com maior proliferação celular e possivelmente aumento de mutações e desenvolvimento do câncer de tireoide.⁴⁰

Existe uma interação importante entre a função da tireoide, controle do peso e obesidade, onde o TSH e hormônios tireoidianos podem participar na diferenciação dos adipócitos⁴¹ e na regulação da lipólise⁴² enquanto várias citocinas adipócitas podem interagir com o eixo hipotalâmico-pituitário-tireoidiano.^{43,44} Pessoas obesas com uma glândula tireoide normal tendem a ter ativação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide estimulada pela leptina liberada dos adipócitos no tecido gorduroso, levando a níveis mais altos de TSH e hormônios tireoidianos no soro.^{45,46} Testes de função tireoidiana em pessoas com obesidade mórbida podem diferir daqueles em um grupo comparável de pessoas magras, com um TSH sérico maior nos obesos, mas sem a tendência de os hormônios tireoidianos no soro serem baixos nos obesos. Pelo contrário, a triiodotironina livre (T3L) e, também em alguns estudos, a tiroxina

livre (T4L) no soro tende a ser maior em pessoas obesas.^{47,48} Os pacientes com obesidade não devem ser tratados com reposição de hormônio tireoidiano, a menos que haja outros sinais de doença da tireoide. A terapia de pacientes obesos com doses farmacológicas de hormônios tireoidianos que levam ao hipertireoidismo pode reduzir seu peso, mas os efeitos colaterais do hipertireoidismo podem ser graves e, atualmente, não há indicação para tal tratamento.^{49,50}

3.3.3 Inflamação Crônica Subclínica

A inflamação crônica está associada à obesidade, sendo caracterizada pela expansão do tecido adiposo, além do acúmulo de macrófagos nos adipócitos, ambos levando a um aumento do nível sérico de proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α), contagem de leucócitos e neutrófilos em comparação com indivíduos magros.^{51,52}

Na obesidade, por haver uma modificação do padrão secretor do tecido adiposo, há uma mudança do estado de macrófagos alternativamente ativados, denominados M2, para o estado de macrófagos classicamente ativados, denominados M1. Os M2 têm perfil de secreção de citocinas anti-inflamatórias, enquanto os M1 têm perfil de secreção pró-inflamatória.⁵³ Esta troca, ou mudança de estado, leva à secreção de quimiotáticos como o TNF- α , contribuindo ainda mais para o processo inflamatório.⁵³ Além dos macrófagos, células T *killers*, mastócitos e outras células do sistema imunológico também têm sua produção aumentada no tecido adiposo na condição de obesidade e contribuem com o estado pró-inflamatório neste ambiente.⁵⁴

A inflamação sistêmica subclínica pode contribuir para o desenvolvimento e / ou progressão dos diferentes tipos de câncer, incluindo o câncer de tireoide, através de uma maior formação de espécies reativas de oxigênio, aumento da taxa do ciclo celular e perda da função supressora de tumores.⁵⁵ Essa inflamação subclínica crônica do tecido adiposo piora a RI e pode ter consequências sistêmica com componentes metabólicos e oncogênicos.^{55,56}

3.3.4 Adipocitocinas

Adipocitocinas e citocinas são peptídeos produzidos por adipócitos ou por

células inflamatórias no infiltrado do tecido adiposo, respectivamente. Eles são secretados na corrente sanguínea e contribuem para a patogênese da RI e morbidades relacionadas no estado de obesidade.⁹ A leptina e adiponectina, adipocitocinas mais abundantes e mais investigadas, também foram estudadas como potenciais mediadores dos efeitos da obesidade no desenvolvimento do câncer, acima e além de seus papéis tradicionais na homeostase energética.⁵⁷ Há um aumento da secreção de adipocitocinas com o aumento da massa gorda, com exceção da adiponectina que está reduzida. A adiponectina atua como um agente sensibilizante, anti-inflamatório e anti-tumoral, este último inibindo a proliferação celular e a angiogênese e aumentando a apoptose.⁹

A leptina é responsável por informar o sistema nervoso central (SNC) da reserva de energia no tecido adiposo, modulando o comportamento alimentar, a regulação do balanço energético, melhorando a sensibilidade à insulina, diminuindo a ingesta alimentar.⁵⁸ Vários estudos têm procurado entender a ação da leptina no eixo tireoidiano, evidenciando uma possível regulação da expressão do hormônio liberador de tireotrofina (TRH).⁵⁹

Os níveis de leptina foram maiores nos pacientes com câncer de tireoide em comparação com indivíduos saudáveis no estudo de caso-controle de Hedayati *et al.*⁶⁰ Nos estudos de Cheng *et al.*, verificou-se que a leptina e o seu receptor estavam superexpressos nas células do CPT e estavam associados a um fenótipo agressivo, isto é, tamanho do tumor e metástase nodal.⁶¹ Em relação à adiponectina, identificou-se um padrão oposto. Embora Cheng *et al.* mostrem superexpressão de seus receptores em certos tipos de tumores da tireoide, isso foi ligado a um melhor perfil clinicopatológico e melhores resultados.⁶²

3.3.5 Esteroides Sexuais

Por último, existe uma forte associação de obesidade com câncer de tireoide em mulheres, observada em muitos estudos, podendo indicar um efeito direto dos esteroides sexuais na carcinogênese da tireóide.⁶³ O tecido adiposo desempenha um papel na síntese ou conversão de esteroides sexuais endógenos. A conversão periférica está aumentada na obesidade levando a um aumento no nível de estrogênio que pode não ser suficientemente contrabalançado pelo nível endógeno

de progesterona.⁶⁴

Há evidências de maiores níveis circulantes de estradiol em mulheres obesas na pós menopausa do que em mulheres com peso normal.⁶⁵ A privação estrogênica após a menopausa pode alterar a resposta, levando a um aumento, associado à obesidade, nos estrogênios circulantes e suas consequências potenciais na diferenciação e proliferação de células tireoidianas.⁶⁶ Até o momento, os mecanismos de carcinogênese mediados pelo estrogênio não são bem compreendidos. A teoria mais aceita é a de que o estrogênio, que age através do receptor de estrogênio α (ER α), estimula a proliferação celular e inicia mutações decorrentes de erros replicativos que ocorrem durante a síntese pré-mitótica de DNA.⁶⁷

Muitos mecanismos tem sido propostos para explicar a associação entre obesidade e nódulo/câncer de tireoide. A obesidade vem sendo associada com aumento de volume tireoidiano⁶⁸, aumento dos níveis séricos de TSH⁶⁹, piora da resistência insulínica⁶⁸, com consequente aumento de IGF-1, alterações nas secreções de adipocitocinas/citocinas⁵⁷, sendo potenciais fatores de desenvolvimento e progressão do câncer de tireoide.

Embora essa associação tenha implicações importantes na prevenção e tratamento do câncer de tireoide, ainda não é consenso a investigação de alterações tireoidianas em todos os indivíduos com obesidade. Dessa forma, este estudo foi proposto para avaliar a frequência dos achados ultrassonográficos de tireoide em indivíduos com obesidade admitidos no serviço de cirurgia bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e correlacionar o achados com os possíveis mecanismos desencadeadores.

4. PROPOSTA DE ARTIGO PARA SUBMISSÃO

ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DA GLÂNDULA TIREOIDE EM PACIENTES COM OBESIDADE GRAUS II E III

RESUMO

Objetivo Anormalidades tireoidianas têm sido associadas com obesidade. O presente estudo visa identificar a frequência de alterações ultrassonográficas tireoidianas em pacientes com obesidade correlacionando os achados com níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), proteína C reativa (PCR) e parâmetros clínico-laboratoriais de resistência insulínica (RI).

Métodos Estudo transversal que incluiu 67 pacientes com obesidade graus II e III e 44 controles com IMC normal, de 18 a 60 anos. Todos os participantes foram submetidos a uma anamnese específica, exame físico, ultrassonografia de tireoide e análise laboratorial.

Resultados Pacientes obesos apresentaram níveis mais elevados de *homeostatic model assessment - insulin resistance* (HOMA-IR) e PCR ($P < 0,001$). A distribuição dos achados da tireoide, com probabilidade limítrofe ($P = 0,054$), evidenciou que o grupo controle apresentou com maior frequência tireoide normal (54,5%), e o grupo obesidade padrão heterogêneo (38,8%). Não houve diferenças estatisticamente significantes no padrão da tireoide entre os pacientes com ou sem RI ($P = 0,129$). Pacientes obesos e pacientes com RI apresentam volume estatisticamente maior da tireoide que os controles ($P < 0,001$). Dezesete (25,4%) pacientes do grupo obesidade e 11 (25%) pacientes do grupo controle apresentaram pelo menos um nódulo na tireoide, com indicação de PAAF em 6 (35,3%) e 1 (9,1%), respectivamente. IGF-1 alterado baixo foi mais frequente entre os pacientes com resistência insulínica (14,5%; $P = 0,052$). O nível de PCR foi estatisticamente mais elevado no grupo de padrão heterogêneo do que entre os indivíduos com tireoide normal ($P < 0,05$).

Conclusões O grupo obesidade apresentou níveis mais elevados de resistência insulínica e PCR, e um maior volume da tireoide com padrão heterogêneo da glândula mais frequente que o grupo controle. Alguns pacientes apresentaram níveis de IGF-1 mais baixos, principalmente a categoria com RI. PCR foi o único biomarcador que teve correlação com os achados ultrassonográficos.

Palavras-chaves: obesidade; nódulo tireoidiano; resistência insulínica

ABSTRACT

Purpose Thyroid abnormalities have been associated with obesity. The present study aims to identify the frequency of thyroid ultrasonographic changes in obese patients correlating findings with insulin-1-like growth factor (IGF-1), C-reactive protein (PCR) and clinical laboratory parameters of insulin resistance (IR).

Methods This was a cross-sectional study that included 67 patients with class II and III obesity and 44 controls with normal BMI, from 18 to 60 years. All participants were submitted to a specific anamnesis, physical examination, thyroid ultrasonography and laboratory analysis.

Results Obese patients had higher levels of homeostatic model assessment - insulin resistance (HOMA-IR) and PCR ($P < 0.001$). The distribution of thyroid findings, with borderline probability ($P = 0.054$), showed that the control group had a higher normal thyroid frequency (54.5%) and obesity group had the heterogeneous standard (38.8%). There were no

statistically significant differences in the thyroid pattern among patients with or without IR ($P = 0.129$). Obese patients and patients with IR presented statistically higher thyroid volume than controls ($P < 0.001$). Seventeen (25.4%) patients in the obesity group and 11 (25%) patients in the control group had at least one nodule in the thyroid, with indication of FNA in 6 (35.3%) and 1 (9.1%), respectively. Low IGF-1 was more frequent among patients with IR (14.5%; $P = 0.052$). The level of PCR was statistically higher in the heterogeneous pattern than in those with normal thyroid ($P < 0.05$).

Conclusions The obesity group presented higher levels of insulin resistance and PCR, and a higher thyroid volume with a heterogeneous gland pattern more frequent than the control group. Some patients had lower IGF-1 levels, mainly the category with IR. PCR was the only biomarker that correlated with ultrasonographic findings.

Keywords: obesity; thyroid nodule; insulin resistance

INTRODUÇÃO

Um aumento significativo na prevalência de obesidade e sobrepeso em todo o mundo tem se tornado um importante problema de saúde pública. A projeção para 2030 é de 2,16 bilhões com sobrepeso e 1,12 bilhões com obesidade, contabilizando 57,8% da população mundial adulta com excesso de peso.¹ A obesidade leva a alterações metabólicas, como alteração do perfil de adipocitocinas e inflamação, levando ao aumento da resistência insulínica (RI), com consequente hiperinsulinemia, acompanhada por maior nível de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).² Algumas publicações têm analisado a associação entre RI e anormalidades tireoidianas, como maior volume tireoidiano e maior prevalência de nódulos.^{3,4} Assim como a insulina, o IGF-1 é um importante determinante da proliferação celular e resistência à apoptose, e níveis elevados podem ser responsáveis pelo aumento do risco de vários cânceres, incluindo o câncer de tireoide.⁵ Estudos recentes tem evidenciado maior prevalência de doença nodular tireoidiana em pacientes com acromegalia, doença que cursa com níveis elevados de IGF-1.^{6,7,8} Um estudo encontrou uma prevalência de 7,2% de carcinoma papilífero em pacientes com acromegalia, comparado a 0,7% no grupo sem acromegalia.⁹

Apesar destes dados da literatura, não há recomendação para *screening de nódulos tireoidianos*, por meio de ultrassonografia (US), em indivíduos com obesidade. Este estudo transversal foi proposto para avaliar achados de ultrassonografia tireoidiana em indivíduos com obesidade, correlacionando estes achados aos níveis de IGF-1, Proteína C Reativa (PCR) e parâmetros clínicos e laboratoriais de resistência insulínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

População do estudo

Realizou-se um estudo transversal. A coleta de dados foi realizada de 2017 à 2018. Foram incluídos pacientes de 18 a 60 anos admitidos no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), Brasil, antes de serem submetidos ao procedimento cirúrgico. As indicações de cirurgia bariátrica neste hospital incluem pacientes com $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ (obesidade grau III) e $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbidades relacionadas à obesidade (obesidade grau II). O grupo controle foi composto por voluntários saudáveis com características demográficas semelhantes em relação a sexo e idade. Todos os indivíduos apresentando IMC normal ($<25 \text{ kg/m}^2$). Não foram incluídos indivíduos com diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* tipo 2, uso de medicações que interferem na sensibilidade insulínica, disfunção tireoidiana previamente conhecida e gestantes. Os critérios foram estabelecidos para os dois grupos.

Os participantes, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram submetidos a uma anamnese, exame físico, ultrassonografia de tireoide e análise laboratorial de níveis séricos de hormônio tireoestimulante (TSH), anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO), IGF-1, glicemia de jejum e insulina de jejum, para cálculo de *homeostatic model assessment - insulin resistance* (HOMA-IR) e Proteína C Reativa (PCR). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUUFMA.

Medidas antropométricas

As variáveis antropométricas foram avaliadas em todos os indivíduos: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e relação cintura/quadril (RCQ). Para a altura, os indivíduos foram instruídos a ficar o mais reto possível com os pés apoiados no chão, sem calçados, medidos por meio de um estadiômetro de parede Tonelli. O peso foi medido com o indivíduo em pé usando apenas roupas íntimas em balança Welmy – W300. O IMC foi calculado usando a seguinte fórmula: $IMC: \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$. As circunferências foram medidas em centímetros utilizando uma fita flexível. A circunferência abdominal (CA) foi medida em um nível intermediário entre o último arco costal e a crista ilíaca. A circunferência do quadril (CQ) foi medida no nível de protrusão máxima dos músculos glúteos. A RCQ foi calculada como $CA \text{ (cm)} / CQ \text{ (cm)}$.

Análise laboratorial

Amostras séricas laboratoriais foram obtidas por venopunção após 8 horas de jejum e armazenadas -80°C.

Níveis séricos de TSH e anti-TPO foram determinados por eletroquimioluminescência (COBAS 6000, Roche). A referência normal de TSH foi 0,27-4,2 µUI/mL. Anti-TPO maior que 34 UI/mL foi considerado positivo.

Glicemia foi avaliada por método de hexoquinase UV-automatizado, com normalidade de 60-99 mg/dL. Insulina sérica foi medida por eletroquimioluminescência, com referência entre 2,6 e 24,9 µU/mL. A resistência insulínica foi avaliada através do HOMA-IR, calculado com a seguinte fórmula: Glicemia de jejum (mmol/L) x Insulina de jejum (mU/L) / 22,5. Glicemia de jejum foi convertida em mmol/L multiplicando-se o resultado por 0,05551. Foi considerado presença de resistência insulínica quando HOMA-IR foi maior que 2,71.¹⁰

A dosagem de IGF-1 foi realizada por quimioluminescência, com referências estratificadas para idade e sexo, seguindo o padrão 1st WHO International Standard for Insulin-like Growth Factor-1 NIBSC (Instituto Nacional para Padrões e Controles Biológicos) código 02/254.

PCR foi dosada por turbidimetria automatizada com valores normais < 0,5 mg/dL.

Exame ultrassonográfico

As ultrassonografias foram realizadas por um único profissional, utilizando o mesmo equipamento da marca GE LOGIC P6, transdutor linear multifrequencial de alta resolução 12MHz. O volume da tireoide foi calculado usando a fórmula de De Chiro e Nelson para cada lobo através da fórmula: comprimento X largura X espessura X 0,52. As características do parênquima da tireoide foram descritas segundo ecogenicidade e homogeneidade. O parênquima estrutural foi julgado como normal, heterogêneo, bócio difuso, bócio uninodular e bócio multinodular. Lesões focais (>3mm) foram classificadas como cistos ou nódulos; estes, podendo ser mistos ou sólidos. Lesões com diâmetro máximo ≥10mm, seguindo a recomendação da ATA (American Thyroid Association, 2015)¹¹, foram submetidas a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) guiada por US e análise citológica. A citologia foi classificada segundo Sistema Bethesda de classificação para citopatologia da tireoide de I à

VI.

Análise estatística

Foi utilizado os recursos do software SPSS versão 17.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Inicialmente foi realizada a estatística descritiva utilizando medidas de frequência, média, mediana, desvio-padrão e intervalo interquartilico (1º quartil – 3º quartil). Os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher foram utilizados para analisar as variáveis categóricas. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para aferir a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. Após este processo, o teste Mann-Whitney foi selecionado para comparar as variáveis numéricas entre grupos. O teste Kruskal-Wallis seguido de Dunn foi utilizado para comparar o nível de PCR entre os achados ultrassonográficos da tireoide nos pacientes avaliados. Além disso, o coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para estimar a força entre os fatores analisados. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

RESULTADOS

O presente estudo incluiu 67 pacientes com obesidade, com média de idade de 35,4 $\pm$ 8,6 anos, e 44 controles com média de idade de 33,4 $\pm$ 8,6 anos. A Tabela 1 apresenta a distribuição das variáveis de caracterização geral, exame físico e história familiar nos dois grupos de estudo. A maioria dos pacientes são do sexo feminino em ambos os grupos ($P = 0,809$), enquanto a faixa etária de 30 a 39 anos foi a mais frequente ($P = 0,124$). Acantose foi identificada apenas no grupo obesidade apresentando frequência de 76,1% para este sinal ($P < 0,001$). Não foram identificados pacientes com nódulo ou bócio à palpação da tireoide. Observou-se que 94% dos pacientes do grupo obesidade apresentaram histórico de obesidade na família, enquanto que este percentual foi de 40,9% entre os controles ($p < 0,001$).

Tabela 1. Distribuição das variáveis de caracterização geral, exame físico e histórico familiar entre os grupos de estudo.

Variáveis	Grupo Obesidade (n = 67)		Grupo Controle (n = 44)		P
	n	(%)	n	(%)	
Sexo					0,809
Masculino	11	(16,4)	8	(18,2)	
Feminino	56	(83,6)	36	(81,8)	
Faixa etária					0,124
Menor que 30 anos	12	(17,9)	16	(36,4)	
30 a 39 anos	35	(52,2)	20	(45,5)	
40 a 49 anos	12	(17,9)	6	(13,6)	
50 anos ou mais	8	(12,0)	2	(4,5)	
Exame físico [n (%)]					
Acantose	51	(76,1)	0	(0)	<0,001*
Histórico familiar					
Diabetes Mellitus	45	(67,2)	26	(59,1)	0,386
Obesidade	63	(94,0)	18	(40,9)	<0,001*
Doença tireoidiana	16	(23,9)	14	(31,8)	0,356

n = frequência absoluta. % = frequência relativa. *Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos através do teste Qui-quadrado ou exato de Fisher ($P < 0,05$).

A análise comparativa das variáveis antropométricas e biomarcadores séricos está expressa na Tabela 2. Como esperado, todas as medidas antropométricas investigadas (IMC, circunferência abdominal, circunferência do quadril, e relação cintura/quadril) apresentaram valores estatisticamente mais elevados no grupo obesidade ($P < 0,001$). A análise dos biomarcadores revelou que pacientes obesos apresentam níveis mais elevados de glicemia, insulina, HOMA-IR e PCR ($P < 0,001$). Os níveis de TSH e Anti-TPO não apresentaram diferenças significantes entre os grupos.

Cinco (7,5%) pacientes do grupo obesidade foram diagnosticados com diabetes *mellitus* e 07 (10,4%) pacientes não apresentaram resistência insulínica. No grupo controle, 10 (22,7%) pacientes apresentaram resistência insulínica.

A Tabela 3 apresenta os achados e volume da tireoide através do exame de ultrassonografia. A distribuição dos achados da tireoide entre os grupos de estudo apresentou valor de probabilidade limítrofe ($P = 0,054$), o grupo controle apresentou maior frequência de pacientes com tireoide normal (54,5%), enquanto que no grupo obesidade a categoria mais frequente foi padrão heterogêneo (38,8%). Não houve diferenças estatisticamente

significantes no padrão da tireoide entre os pacientes com ou sem resistência insulínica ($P = 0,129$). Para a análise do volume, observou-se que pacientes obesos e pacientes com resistência insulínica apresentam volume estatisticamente maior da tireoide que os controles ($P < 0,001$).

Dezessete (25,4%) pacientes do grupo obesidade e 11 (25%) pacientes do grupo controle apresentaram pelo menos um nódulo na tireoide, com indicação de PAAF em 6 (35,3%) e 1 (9,1%), respectivamente ($P = 0,191$). Dois pacientes do grupo obesidade recusaram o procedimento. A análise citológica de todos os pacientes que realizaram PAAF foi benigna.

A análise de correlação entre fatores idade, dados antropométricos e séricos com o volume da tireoide estão expressos na Tabela 4. Os achados revelaram que todas as variáveis antropométricas apresentam correlação diretamente proporcional com o volume da tireoide (R_s positivo; $P < 0,001$). Dentre os dados séricos, observaram-se correlações significantes diretas com o volume da tireoide, as variáveis glicemia ($R_s = 0,32$; $P < 0,001$), insulina ($R_s = 0,32$; $P < 0,001$), HOMA-IR ($R_s = 0,33$; $P < 0,001$), PCR ($R_s = 0,27$; $P = 0,006$).

Na Tabela 5, notou-se que a frequência de nível de IGF-1 alterado foi mais elevada entre os pacientes com resistência insulínica (14,5%) do que a categoria sem esta alteração (2,5%), apresentando valor estatístico limítrofe ($P = 0,052$). Não houve diferenças estatisticamente significantes na frequência de alteração de IGF-1 entre os grupos de obesos e não obesos ($P = 0,193$).

A Tabela 6 apresenta a análise comparativa para o marcador IGF-1. Observou-se no gênero masculino na faixa etária de 26 a 40 anos, que o grupo obesidade apresentou valores estatisticamente mais baixos que o controle ($P = 0,015$) e os pacientes com resistência insulínica também apresentaram valores mais baixos ($P = 0,013$). Entre as mulheres, observou-se diferenças significantes apenas para a faixa etária de 26 a 40 anos, na qual as pacientes do grupo obesidade apresentaram níveis estatisticamente mais baixos.

A análise comparativa do nível de PCR e HOMA-IR nos grupos de achados ultrassonográficos da tireoide está apresentada na Tabela 7. Observou-se que o nível de PCR foi estatisticamente mais elevado no grupo de padrão heterogêneo do que entre os indivíduos com tireoide normal ($P < 0,05$). O nível de HOMA-IR não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre as categorias ($P = 0,080$).

Tabela 2. Análise comparativa das variáveis numéricas antropométricas e biomarcadores séricos entre os grupos de estudo.

Variáveis	Grupo Obesidade (n = 67)			Grupo Controle (n = 44)			P
	Média	±dp	mediana (1ºQ-3ºQ)	Média	±dp	mediana (1ºQ-3ºQ)	
Dados antropométricos							
IMC (kg/m²)	45,8	±5,9	44,6 (41,9-49,6)	21,8	±1,8	21,6 (20,4-23,5)	<0,001*
Circunferência abdominal (cm)	128,1	±13,6	128 (119-136)	77,2	±5,6	77 (75-80)	<0,001*
Circunferência quadril (cm)	130,4	±10,4	132 (122-137)	94,0	±7,5	94 (92-98)	<0,001*
Relação cintura/quadril	0,98	±0,10	0,97 (0,91-1,05)	0,82	±0,08	0,81 (0,78-0,85)	<0,001*
Dados séricos							
Glicemia em jejum (mg/dL)	101,6	±28,8	95 (91-103)	86,3	±8,2	86 (81-91,5)	<0,001*
Insulina (µU/mL)	29,9	±18,8	26,6 (19,5-35,5)	9,2	±4,8	8,4 (6,3-10,6)	<0,001*
HOMA-IR	8,1	±8,9	6,4 (4,5-9,7)	2,0	±1,1	1,8 (1,3-2,4)	<0,001*
TSH (µU/mL)	2,3	±1,0	2,2 (1,4-2,8)	2,2	±1,2	1,7 (1,5-2,3)	0,226
Anti-TPO (UI/mL)	18,8	±37,5	12 (10-16)	31,4	±91,4	12,6 (10-19)	0,885
PCR (mg/dL)	0,90	±0,86	0,70 (0,36-1,06)	0,14	±0,17	0,08 (0,05-0,19)	<0,001*

±dp = desvio-padrão. 1ºQ = primeiro quartil. 3ºQ = terceiro quartil. IMC = índice de massa corporal. HOMA-IR = homeostatic model assessment. TSH = hormônio estimulante da tireoide. TPO = anticorpo anti-tireoperoxidase. PCR = proteína C reativa. *Diferenças estatisticamente significantes através do teste Mann-Whitney (P < 0,05).

Tabela 3. Análise comparativa das variáveis de avaliação da tireoide através da ultrassonografia entre os grupos de estudo e resistência insulínica.

Achados do ultrassom	Grupo Obesidade (n = 67)		Grupo Controle (n = 44)		P	Com resistência insulínica (n = 70)		Sem resistência insulínica (n = 41)		P
Padrão da tireoide [n (%)]					0,054					0,129
Normal	24	(35,8)	24	(54,5)		27	(38,6)	21	(51,2)	
Bócio difuso	0	(0)	0	(0)		0	(0)	0	(0)	
Bócio uninodular	7	(10,5)	8	(18,2)		7	(10,0)	8	(19,5)	
Bócio multinodular	10	(14,9)	3	(6,8)		10	(14,3)	3	(7,3)	
Padrão heterogêneo	26	(38,8)	9	(20,5)		26	(37,1)	9	(21,9)	
Volume da tireoide cm³[média ±dp]	9,1	±3,0	6,8	±2,3	<0,001*	8,8	±3,0	7,0	±2,4	<0,001*

n = frequência absoluta. % = frequência relativa. ±dp = desvio-padrão. * Diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 4. Análise de correlação com o volume da tireoide aferido pela ultrassonografia.

Correlação de Spearman	Volume da tireoide	
	Rs	P
Idade	0,09	0,317
Dados antropométricos		
IMC (kg/m ²)	0,42	<0,001*
Circunferência abdominal (cm)	0,44	<0,001*
Circunferência quadril (cm)	0,36	<0,001*
Relação cintura/quadril	0,34	<0,001*
Dados séricos		
Glicemia em jejum (mg/dL)	0,32	<0,001*
Insulina (μU/mL)	0,32	<0,001*
HOMA-IR	0,33	<0,001*
TSH (μU/mL)	-0,16	0,074
Anti-TPO (UI/mL)	0,08	0,399
PCR (mg/dL)	0,27	0,006*

Rs = Coeficiente de correlação de Spearman. IMC = índice de massa corporal. HOMA-IR = homeostatic model assessment. TSH = hormônio estimulante da tireoide. TPO = anticorpo anti-tireoperoxidase. PCR = proteína C reativa *Medida de correlação estatisticamente significativa (P <0,05).

Tabela 5. Associação de obesidade e resistência insulínica com alteração de IGF-1.

Variáveis	IGF-1				P
	Alterado		Normal		
	n	(%)	N	(%)	
Resistência insulínica					0,052
Sim	10	(14,5)	59	(85,5)	
Não	1	(2,5)	39	(97,5)	
Obesos					
Sim	9	(13,8)	56	(86,2)	0,193
Não	2	(4,5)	42	(95,5)	

n = frequência absoluta. % = frequência relativa. IGF-1 = fator de crescimento insulínico tipo 1* Diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 6. Análise comparativa do nível de IGF estratificado por sexo e faixa etária entre os grupos de estudo e pacientes com ou sem resistência insulínica.

Variáveis	Grupo Obesidade		Grupo Controle		P	Com resistência insulínica		Sem resistência insulínica		P
IGF-1 (ng/mL) [média ±dp]										
Masculino										
18-25 anos	144,5	±16,2	269,0	-	-	264,5	±16,3	-	-	-
26-40 anos	152,9	±31,3	212,5	±38,0	0,015*	162,8	±35,9	230,2	±29,1	0,013*
41-50 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51-60 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Feminino										
18-25 anos	196,4	±90,8	316,4	±118,1	0,117	264,4	±130,3	224,0	±57,9	0,433
26-40 anos	168,4	±64,1	218,8	±51,7	0,001*	178,0	±69,0	207,0	±52,9	0,067
41-50 anos	133,3	±29,8	180,7	±67,3	0,235	133,0	±33,7	162,2	±54,0	0,378
51-60 anos	145,7	±24,2	152,5	±40,3	0,643	137,7	±22,1	158,3	±30,2	0,275

n = frequência absoluta. % = frequência relativa. ±dp = desvio-padrão. * Diferenças estatisticamente significantes. - Número de pacientes insuficiente para realizar a análise comparativa

Tabela 7. Análise comparativa do nível de PCR e HOMA-IR com achados ultrassonográficos da tireoide.

Variáveis	Achados				P
	Normal	Bócio uninodular	Bócio multinodula	Padrão heterogêneo	
	r				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nível de PCR (mg/dL)					0,017*
Média ±dp	0,42 ±0,52	0,43 ±0,45	0,69 ±0,58	0,92 ±1,09	
Mediana	0,21 ^a	0,25 ^{ab}	0,56 ^{ab}	0,67 ^b	
(1ºQ-3ºQ)	(0,08- 0,60)	(0,09-0,70)	(0,24-1,05)	(0,26-1,05)	
Nível de Homa-IR					0,080
Média ±dp	4,9 ±5,4	3,9 ±3,2	5,8 ±3,2	7,5 ±11,3	
Mediana	3,2	2,2	6,0	5,1	
(1ºQ-3ºQ)	(1,6-6,3)	(1,2-7,2)	(3,5-6,6)	(2,4-8,8)	

±dp = desvio-padrão. 1ºQ= primeiro quartil. 3ºQ = terceiro quartil. * Diferenças estatisticamente significantes através do teste Kruskal-Wallis ($P < 0,05$). Letras minúsculas diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes entre os tipos de achados na tireoide (Teste Dunn).

DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou os achados ultrassonográficos da tireoide em pacientes com obesidade evidenciando alterações laboratoriais de resistência insulínica, por meio do HOMA-IR, além de maiores valores de PCR.

A Resistência insulínica foi associada com o aumento do volume da tireoide, independente do IMC, mas não com o padrão heterogêneo ou presença de nódulos tiroidianos nos pacientes do estudo. A insulina tem ação mitogênica e foi associada com vários tipos de cânceres.¹² Esse hormônio aumenta a bioatividade do IGF-I promovendo a sua síntese hepática e reduzindo a produção hepática de proteínas de ligação de fator de crescimento

semelhante à insulina. Embora a insulina possa induzir diretamente o crescimento do tumor, muitos de seus efeitos mitogênicos e antiapoptóticos são realizados por meio do sistema IGF.¹³ A RI pode ainda afetar a célula tireoidiana através da interação com TSH, inflamação ou estresse oxidativo.² No entanto, em nosso estudo não observamos níveis mais elevados de IGF-1 e/ou alterados de TSH nos pacientes.

Vários autores tem sugerido uma ligação entre RI e alterações tireoidianas. Sousa *et al* evidenciaram uma associação direta entre RI e volume da tireoide mas não com a presença de nódulos tireoidianos.¹⁴ Outros estudos também relataram volumes maiores de tireoide porém com maior prevalência de nódulos tireoidianos em pacientes com RI.^{4,15} Um estudo pioneiro relatou que pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide apresentaram um aumento nos parâmetros de RI.³ Outro estudo não encontrou associação entre RI e câncer de tireoide e não evidenciou relação com a presença de micro ou macrocarcinoma, postulando que outros mecanismos, além da própria RI, podem desempenhar um papel dominante durante a carcinogênese.¹⁶

Apesar da limitação do número de participantes, nesse estudo houve diferença estatística limítrofe entre os grupos, com maior frequência de pacientes com tireoide normal no grupo controle, enquanto que no grupo obesidade a categoria mais frequente foi padrão heterogêneo, observando-se uma tendência para este padrão. Não houve diferença estatística com relação à presença de nódulos tireoidianos entre os grupos, porém os pacientes do grupo obesidade apresentaram nódulos com mais critérios para PAAF, chamando atenção para o maior tamanho dos mesmos quando comparados ao grupo controle. Estes achados foram consistentes com um estudo em mulheres obesas que mostrou claramente uma menor prevalência de nódulo tireoidiano, no entanto, lesões de maior volume, quando comparadas com grupo controle, além de achado hipoeoico mais frequente, com maior volume tireoideano em obesos do que em não obesos mesmo após ajuste para IMC e TSH.¹⁷

Apesar do achado frequente de heterogeneidade da glândula tireoide, não houve relação deste achado com autoimunidade e presença de disfunção tireoidiana. Os achados de mudança estrutural morfológica da tireoide não relacionados à autoimunidade têm sido descritos em obesos mórbidos. Um estudo recente relatou que um padrão hipoeoico da tireoide em US, parâmetro este bem estabelecido para o diagnóstico de doença autoimune da tireoide, tem baixa acurácia diagnóstica quando os pacientes com obesidade mórbida são

levados em consideração.¹⁸ Estudos sugeriram que a ultrassonografia tireoidiana de crianças obesas frequentemente demonstrava mudanças similares à tireoidite autoimune de Hashimoto. Porém, a ausência de anticorpos e uma citologia que não revelava infiltração linfocitária excluíam tireoidite de Hashimoto. Os autores apresentaram a hipótese que as lesões da glândula tireoide estavam ligadas ao processo de inflamação crônica associado à obesidade.^{19,20}

O tecido adiposo é um órgão endócrino que secreta citocinas como TNF- α e interleucinas 1 e 6 que podem induzir processo de inflamação crônica de baixa intensidade em pacientes obesos, regulando a síntese de PCR.²¹ Estudos prévios mostram que esta proteína, bem estabelecida como marcador inflamatório, pode exercer importantes efeitos pró-inflamatórios e, quando se liga a moléculas resultantes de inflamação ou infecção, desencadeia a ativação do complemento, o que leva à lesão tecidual.^{22,23}

Dados da literatura demonstram que há forte correlação entre valores elevados de PCR com indivíduos com excesso de peso.²⁴ Em nosso estudo, observou-se que o nível de PCR foi estatisticamente mais elevado tanto no grupo obesidade quando comparado ao controle, quanto no grupo de padrão ultrassonográfico heterogêneo do que entre os indivíduos com tireoide normal. Além disso, foi evidenciada uma correlação significativa com o volume da tireoide. Esses achados corroboram os dados prévios da literatura sugerindo uma resposta inflamatória crônica subclínica nestes indivíduos obesos e seu impacto na glândula tireoide.

Quando analisamos o IGF-1, notamos valores estatisticamente mais baixos no grupo obesidade para os homens e mulheres de 26 a 40 anos de idade quando comparados aos controles. Homens com resistência insulínica também apresentaram valores mais baixos de IGF-1 para a mesma faixa etária.

Alguns estudos demonstraram que a síntese e secreção de hormônio de crescimento (GH) estão reduzidas na presença de obesidade,²⁵⁻²⁷ entretanto, a influência sobre os níveis periféricos de IGF-1 é controversa. Maccario *et al* mostraram que a concentração de IGF-1 foi inversamente e independentemente relacionada com idade e IMC.²⁸ Outro estudo confirmou níveis mais baixos de IGF-1 em mulheres obesas comparado com não obesas, inversamente relacionado a adiposidade central.²⁹ Já Nam *et al*, avaliando homens obesos, encontraram que as concentrações totais de IGF-1 e IGFBP-3 não foram significativamente diferentes entre os grupos obeso e controle, apesar da hipossecreção de GH na obesidade, identificando que as

concentrações livres de IGF-1 eram mais altas em indivíduos obesos do que em controles normais.³⁰

Um estudo relevante avaliou a atividade biológica do IGF-1 na obesidade e encontrou que apesar da baixa secreção de GH e diminuição de IGFBP-1 com o aumento do IMC, os níveis de IGF-1 bioativo não estão reduzidos em mulheres obesas.³¹ Dessa forma, apesar do conhecimento que a insulina promove a ação do IGF-1 bioativo, não seria possível demonstrar esta ação por meio da dosagem habitual de IGF-1 total, não sendo este um bom parâmetro para avaliar a repercussão em alterações tireoidianas. Tal dado poderia justificar a ausência de correlação entre o IGF-1 e alterações tiroideanas nos pacientes obesos em nosso estudo.

Em conclusão, esse estudo não observou uma correlação positiva entre as variáveis resistência insulínica e níveis de IGF-1 com a presença de nódulos ou outras alterações tireoidianas, porém os achados tireoidianos na amostra estudada de pacientes com obesidade evidenciaram um maior volume da tireoide neste grupo, com padrão heterogêneo da glândula mais evidente. O grupo obesidade apresentou níveis mais elevados de resistência insulínica e PCR, o que pode estar diretamente envolvido com os achados encontrados. Apesar de não haver diferença entre os grupos quanto à presença de nódulos tireoidianos, o grupo obesidade requereu maior número de PAAFs em comparação com o controle. PCR foi o único biomarcador que teve correlação com os achados ultrassonográficos, mais especificamente, heterogeneidade da glândula.

REFERÊNCIAS

1. KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes.** 32 (9): 1431-7, 2008.
2. PAZAITOU-PANAYIOTOU, K.; POLYSOS, A.S. *et al.* Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. **Obesity Reviews** v. 14, p. 1006-1022, 2013.
3. REZZONICO, J.N.; REZZONICO, M. *et al.* Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Metab Syndr Relat Disord** v. 7, p. 375-380, 2009.
4. REZZONICO, J.; REZZONICO, M. *et al.* Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. **Thyroid** v.18, p. 461-464, 2008.

5. VELLA, V.; SCIACCA, L.; PANDINI, G. *et al.* The IGF system in thyroid cancer: new concepts. **Clin Pathol Mol Pathol** v.54; p. 121-125, 2002.
6. DOGANSEN, S. C.; SALMASLIOGLU, A. *et al.* Evaluation of the natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. **Pituitary**. (2018) doi:10.1007/s11102-018-0923-1
7. UCHOA, H.B.; LIMA, G.A. *et al.* Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 57(9):685–690, 2013.
8. WOLIŃSKI, K.; STANGIERSKI, A. *et al.* Thyroid lesions in patients with acromegaly—case-control study and update to the meta-analysis. **Endokrynol Pol** 68(1):2–6, 2017.
9. SANTOS, M.C.C.; NASCIMENTO, G.C. *et al.* Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. **Pituitary** v.16, p.109-114, 2013.
10. GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab** v.50(2): 208-215, 2006.
11. HAUGEN, B. R.; Alexander, E. K.; *et al.* 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid** v. 26(1), p. 1-133, 2016.
12. INOUE, M.; TSUGANE, S. Insulin resistance and câncer: epidemiological evidence. **Endocr Relat Cancer** v. 19: F1-F8, 2012.
13. VITALE, G.; BRUGTS, M.P. *et al.* Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: Findings in centenarians’ offspring. **Aging** (Albany NY) 4, 580–589, 2012.
14. SOUSA, P.A.M. de; VAISMAN, M. *et al.* Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 57(2), 120–125, 2013.
15. AYTURK, S.; GURSOY, A. *et al.* Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. **Eur. J. Endocrinol.** v.161, p. 599–605, 2009.
16. BALKAN, F.; ONAL, E.D. *et al.* “Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer?: a case control study.” **Endocrine**, 45(1), 55–60, 2013.
17. CAPPELLI, C.; PIROLA, I. *et al.* Morbid Obesity in Women is Associated to a Lower Prevalence of Thyroid Nodules. **Obesity Surgery**, 22(3), 460–464, 2011.
18. ROTONDI, M.; CAPPELLI, C. *et al.* A hypoechoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity. **European Journal of Endocrinology**, 163(1), 105–109, 2010.
19. LONGHI, S.; RADETTI, G. Thyroid function and obesity. **J Clin Res Pediatr Endocrinol.** 5(Suppl 1):40–4, 2013.
20. RADETTI, G.; KLEON, W. *et al.* Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 93(12), 4749–4754, 2008.
21. ADAMCZAK, M.; WIECEK, A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Seminars in Nephrology**, 33(1), 2–13, 2013.
22. VOLP, A.C.P.; ALFENAS, R.C.G. *et al.* Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em prever a Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 52(3):537-49, 2008.
23. SVENSSON, E.; MOR, A.; RUNGBY, J. *et al.* Lifestyle and clinical factors associated with elevated C-reactive protein among newly diagnosed Type 2 diabetes mellitus

- patients: a cross-sectional study from the nationwide DD2 cohort. **BMC Endocr Disord.** 14:74, 2014.
24. BARBALHO, S.M.; BECHARA, M.D. *et al.* Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? **Jornal Vascular Brasileiro**, 14(4), 319–327, 2015.
 25. MINUTO, F.; BARRECA, A. *et al.* Spontaneous growth hormone and somatomedin-C/insulin-like growth factor-I secretion in obese subjects during puberty. **Journal of Endocrinological Investigation**, 11(7), 489–495, 1988.
 26. UTZ, A.L.; YAMAMOTO, A. *et al.* Androgens may mediate a relative preservation of IGF-I levels in overweight and obese women despite reduced growth hormone secretion. **J Clin Endocrinol Metab.** 93:4033–4040, 2008.
 27. PIJL, H.; LANGENDONK, J.G. *et al.* Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 86:5509–5515, 2001.
 28. MACCARIO, M.; RAMUNNI, J. *et al.* Relationships between IGF-I and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. **International Journal of Obesity**, 23(6), 612–618, 1999.
 29. GRAM, I.T.; NORAT, T. *et al.* Body mass index, waist circumference and waist–hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. **International Journal of Obesity**, 30(11), 1623–1631, 2006.
 30. NAM, S.Y.; LEE, E.J. *et al.* Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. **Int J Obes Relat Metab Disord** 21:355–359, 1997.
 31. FRYSTYK, J.; BRICK, D. J. *et al.* Bioactive Insulin-Like Growth Factor-I in Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 94(8), 3093–3097, 2009.

5. CONCLUSÕES

Nosso estudo não observou uma correlação positiva entre as variáveis resistência insulínica e níveis de IGF-1 com a presença de nódulos ou outras alterações tireoidianas, porém os achados tireoidianos na amostra estudada de pacientes com obesidade evidenciaram um maior volume da tireoide neste grupo, com padrão heterogêneo da glândula mais evidente. O grupo obesidade apresentou níveis mais elevados de resistência insulínica e PCR, o que pode estar diretamente envolvido com os achados encontrados. Apesar de não haver diferença entre os grupos quanto à presença de nódulos tireoidianos, o grupo obesidade requereu maior número de PAAFs em comparação com o controle. PCR foi o único biomarcador que teve correlação com os achados ultrassonográficos, mais especificamente, heterogeneidade da glândula

REFERÊNCIAS

1. HEGEDUS, L. Clinical practice: the thyroid nodule. **N Engl J Med** v. 351, p. 1764-1771, 2004.
2. GUTH, S.; THEUNR, U. *et al.* Very High prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. **Eur J Clin Invest** v. 39, p. 699-706, 2009.
3. CHEN, A.Y.; JEMAL, A. & WARD, E.M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. **Cancer** v.115, p. 3801-3807, 2009.
4. KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes**. 32 (9): 1431-7, 2008.
5. WOLIN, K.Y.; CARSON, K. & COLDITZ, G.A. Obesity and cancer. **Oncologist**, 15: 556-565, 2010.
6. KIM, H.J.; KIM, N.K. *et al.* Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. **Clin Endocrinol (Oxf)** v. 78, p. 134–140, 2013.
7. ASCHEBROOK-KILFOY, B.; SABRA, M.N. *et al.* Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. **Thyroid** v. 21, p. 957–963, 2011.
8. REZZONICO, J.N.; REZZONICO, M. *et al.* Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. **Metab Syndr Relat Disord** v. 7, p. 375–380, 2009.
9. PAZAITOU-PANAYIOTOU, K.; POLYSOS, A.S. *et al.* Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. **Obesity Reviews** v. 14, p. 1006-1022, 2013.
10. DAVIES, L.; WELCH, H.G. Current thyroid cancer trends in the United States. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 140, p. 317-322, 2014.
11. SIEGEL, R.; MA, J.; ZOU, Z. & JEMAL, A. Cancer statistics, 2014. **CA: Cancer J Clin**. 64: 9-29, 2014.
12. ASCHEBROOK-KILFOY, B. *et al.* The Clinical and Economic Burden of a Sustained Increase in Thyroid Cancer Incidence. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention** v. 22(7), p.1252-1259, 2013.
13. HAUGEN, B. R.; Alexander, E. K.; *et al.* 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid** v. 26(1), p. 1-133, 2016.
14. 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.
15. SHERMAN, S.I. Thyroid carcinoma. **Lancet** v. 361, p. 501-511, 2003.
16. HAUGEN, B. R. *et al.* American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. **Thyroid**. v. 27(4), p. 481-483, 2017.

17. FINKELSTEIN E.A. *et al.* Obesity and severe obesity forecasts through 2030. **Am J Prev Med.** v. 42, p. 563–570, 2012.
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **Lancet** 2017; published online Oct 10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
19. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. **WHO Obesity Technical Report Series**, n. 284.
20. SAHAKYAN, K.R. *et al.* Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. **Ann Intern Med.** v. 163, p. 827–35, 2015
21. CERHAN J.R. *et al.* A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. **Mayo Clin Proc.** v. 89, p. 335–45, 2014. [PMID: 24582192]
22. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005. Third Report of Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2000. NHI publication 01-3670.
23. ASHWELL, M. *et al.* Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index. **PLoS One.** 9:e103483, 2014. [PMID: 25198730]
24. ASHWELL, M.; COLE, T.J.; DIXON, A.K. Ratio of waist circumference to height is a strong predictor of intra-abdominal fat. **BMJ** v. 313, p. 559–60, 1996.
25. ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. **Obes Rev** v.13, p. 275–86, 2012.
26. ASHWELL, M.; GIBSON, S. A proposal for a primary screening tool: ‘Keep your waist circumference to less than half your height’. **BMC Med** v.12, p. 207, 2014.
27. RENEHAN, A.G.; TYSON, M. *et al.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet** v. 371; p. 569–578, 2008.
28. ARNOLD, M.; PANDEYA, N.; BYRNES, G. *et al.* Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **Lancet Oncol** v.16, p. 36–46, 2015.
29. ZHAO, Z.G.; GUO, X.G. *et al.* Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. **J Int Med Res** v. 40, p. 2041–2050, 2012.
30. REAVEN, G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. **Physiol Rev** v. 75, p. 473–486, 1995.
31. GALLAGHER, E.J.; LeROITH, D. Minireview: IGF-1, Insulin, and Cancer. **Endocrinology**, v. 152 (7), p. 2546–2551, 2011.

32. CARVALHEIRA, J. B.C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.
33. INOUE, M.; TSUGANE, S. Insulin resistance and câncer: epidemiological evidence. **Endocr Relat Cancer** v. 19: F1-F8, 2012.
34. REZZONICO, J.; REZZONICO, M. *et al.* Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. **Thyroid** v.18, p. 461–464, 2008.
35. AYTURK, S.; GURSOY, A. *et al.* Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. **Eur. J. Endocrinol.** v.161, p. 599–605, 2009.
36. VELLA, V.; SCIACCA, L.; PANDINI, G. *et al.* The IGF system in thyroid cancer: new concepts. **Clin Pathol Mol Pathol** v.54; p. 121-125, 2002.
37. SANTOS, M.C.C.; NASCIMENTO, G.C. *et al.* Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. **Pituitary** v.16, p.109-114, 2013.
38. RUCHALA, M.; SKIBA, A.; GURGUL, E. *et al.* The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. **Neuro Endocrinol Lett** v.30, p. 382–386, 2009.
39. BRABANT, G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? **J Clin Endocrinol Metab** v. 93, p. 1167-1169, 2008.
40. ROGER, P.P.; DUMONT, J.E. Thyrotropin is a potent growth factor for normal human thyroid cells in primary culture. **Biochem Biophys Res Commun** v. 149, p. 707–711, 1987.
41. OBREGON, M.J. Thyroid hormone and adipocyte differentiation. **Thyroid** v. 18, p. 185–195, 2008.
42. ENDO, T.; KOBAYASHI, T. Expression of functional TSH receptor in white adipose tissues of hyt/hyt mice induces lipolysis in vivo. **Am J Physiol Endocrinol Metab** v. 302, p. 1569– 1575, 2012.
43. FELDT-RASMUSSEN, U. Thyroid and leptin. **Thyroid** v.17, p. 413–419, 2007.
44. SAINSBURY, A.; ZHANG, L. Role of the hypothalamus in the neuroendocrine regulation of body weight and composition during energy deficit. **Obes Rev** v.13, p. 234–257, 2012.
45. BIONDI, B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. **J Clin Endocrinol Metab** v.95, p. 3614–3617, 2010.
46. ROTONDI, M.; MAGRI, F.; CHIOVATO, L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. **J Clin Endocrinol Metab** v.96, p. 344–346, 2011.
47. ROTONDI, M.; LEPORATI, P.; La MANNA, A. *et al.* Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? **Eur J Endocrinol** v.160, p. 403–408, 2009.
48. De PERGOLA, G.; CIAMPOLILLO, A. *et al.* Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. **Clin Endocrinol** v.67, p. 265–269, 2007.
49. LAURBERG, P.; KNUDSEN, N. *et al.* Thyroid Function and Obesity. **Eur Thyroid J** v.1, p.159–167, 2012.

50. KAPTEIN, E.M.; BEALE, E.; CHAN, L.S. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. **J Clin Endocrinol Metab** v. 94, p. 3663–3675, 2009.
51. SOLA, E.; JOVER, A. *et al.* Parameters of inflammation in morbid obesity: lack of effect of moderate weight loss. **Obes Surg**. v.19(5), p. 571–6, 2009.
52. ZHENG, C.; YANG, Q. *et al.* Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. **Cell Death Dis**. 7:e2167, 2016.
53. LUMENG, C.N.; BODZIN, J.L.; SALTIEL, A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest** v.117(1), p.175-84, 2007.
54. RINGSEIS, R.; EDER, K.; MOOREN, F.C.; KRÜGER, K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. **Exerc Immunol Rev**. v. 21, p. 58-68, 2015.
55. MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P.; SICA, A.; BALKWILL, F. Cancer-related inflammation. **Nature** v. 454, p. 436–444, 2008.
56. COUSSENS, L.M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature** v. 420, p. 860–867, 2002.
57. PAZ-FILHO, G.; LIM, E.L.; WONG, M.L.; LICINIO, J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. **Front Biosci** v. 16, p. 1634–1650, 2011.
58. MANTZOROS, C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. **Ann Intern Med**. v. 130(8), p. 671–80, 1999.
59. ZIMMERMANN-BELSING, T.; BRABANT, G.; HOLST, J., & FELDT-RASMUSSEN, U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. **European Journal of Endocrinology**, v.149(4), p. 257–271, 2003.
60. HEDAYATI, M.; YAGHMAEI, P. *et al.* Leptin: a correlated peptide to papillary thyroid carcinoma? **J Thyroid Res**, p.1-5, 2011.
61. CHENG, S.P.; CHI, C.W. *et al.* Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. **Surgery** v.147, p. 847–853, 2010.
62. CHENG, S.P.; LIU, C.L. *et al.* Expression and biologic significance of adiponectin receptors in papillary thyroid carcinoma. **Cell Biochem Biophys** v. 65, p. 203–210, 2013.
63. MANOLE, D.; SCHILDKNECHT, B. *et al.* Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. **J Clin Endocrinol Metab** v. 86, p. 1072–1077, 2001,
64. van KRUIJSDIJK, R.C.; van der WALL, E.; VISSEREN, F.L. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. **Cancer Epidemiol Biomark Prev**. v.18 (10), p. 2569–78, 2009.
65. FREEMAN, E.W.; SAMMEL, M.D.; LIN, H.; GRACIA, C.R. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. **Menopause** v. 17, p. 718–726, 2010.
66. PAPPA, T.; ALEVIZAKI, M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. **Thyroid** v. 24, p. 190-199, 2014.
67. YUE, W.; YAGER, J.D. *et al.* Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. **Steroids**.v. 78(2); p. 161–70, 2013.

68. de SOUSA, P. A. M.; VAISMAN, M. *et al.* Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.57(2), p.120–125, 2013.
69. FOX, C.S.; PENCINA, M.J. *et al.* Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. **Arch. Intern. Med.** v.168, p. 587–592, 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE A
Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sr(a) _____ foi selecionado(a) e está sendo convidado(a) para participar da pesquisa que tem como nome: **Prevalência de doença nodular tireoidiana e câncer de tireoide em pacientes com obesidade**. Esta pesquisa tem o objetivo de identificar quantos pacientes portadores de obesidade atendidos no ambulatório de Cirurgia Bariátrica do HUUFMA tem nódulo ou câncer de tireoide e comparar o resultado com pacientes que não têm obesidade. Aqueles que aceitarem participar da pesquisa terão seus dados pessoais e clínicos coletados através de uma ficha protocolo, realizarão exames no laboratório e ultrassonografia da tireoide. Se você aceitar participar será coletado 5-10 mL de sangue (de 1 a 3 colheres de chá de sangue).

A pesquisa terá duração máxima de 01 ano. Os seus dados serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Quando for necessário exemplificar determinada situação, sua privacidade será assegurada uma vez que seu nome será substituído de forma aleatória. Os dados coletados serão utilizados apenas NESTA pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também na que trabalha. O (A) Sr(a) não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras.

Os riscos mínimos associados à participação neste estudo são os seguintes: os riscos relacionados à coleta de sangue e à punção de nódulos de tireoide são sangramentos no local da punção, manchas roxas e infecção no local do orifício da agulha que podem ocorrer em um pequeno número de pessoas que realizam esses procedimentos. Um incômodo discreto normalmente ocorre quando da punção de nódulo da tireoide. A realização de ultrassonografia não acarreta riscos ou desconforto. Para minimizar esses riscos e para assegurar maior proteção aos participantes da pesquisa, a punção de nódulo de tireoide será realizada por profissional médico habilitado e a coleta de sangue por técnicos de enfermagem treinados e capacitados para realizar a punção venosa de forma asséptica e adequada, além de fornecerem orientações quanto aos cuidados necessários para evitar sangramento e infecção. Ainda, se for necessário, o pesquisador responsável dará assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

Os benefícios em participar deste estudo é que o participante será avaliado para a presença de nódulos em sua tireoide por meio da realização de ultrassonografia de tireoide e ainda realizará exames de laboratório que possibilitarão saber sobre outros riscos a sua saúde, como o diabetes. Em caso de alterações nos seus exames, o Sr(a). será encaminhado para tratamento com os médicos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Espera-se, também, que o resultado desse estudo traga mais benefícios no cuidado de

pacientes com obesidade.

Havendo uma confirmação livre e espontânea em aceitar a participar como voluntário (a), você ou seu representante legal e o pesquisador responsável deverão rubricar em todas as páginas e assinar ao final deste documento, em duas vias.

Você receberá uma via deste termo onde consta o celular/e-mail do pesquisador responsável, e demais membros da equipe, podendo tirar as suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). O Comitê de Ética em Pesquisa é composto por um grupo de diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e atende às exigências da Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012 para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. O endereço do CEP do HUUFMA é Rua Barão de Itapary, 227, 4º andar, Centro, São Luís-MA, CEP: 65020-070, tel: (98) 2109-1250 E-mail: cep@huufma.br.

Desde já agradecemos!

Pesquisador: Taliane Jardim Lima Rodrigues
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
Cel: (98) 982045511
e-mail: taliane.endo@gmail.com

Responsável pela pesquisa: Manuel dos Santos Faria
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
Tel: (98) 2109-1095

Eu, _____, RG nº _____ declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

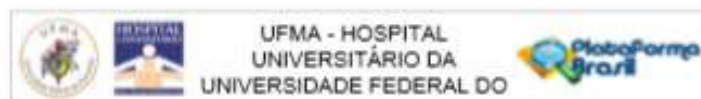
Ou

Eu, _____, RG nº _____, _____, responsável legal, _____, RG nº _____ declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

(assinatura)

APÊNDICE B

PARECER CONSUBSTANCIADO PELO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE DOENÇA NODULAR TIREOIDIANA E CÂNCER DE TIREÓIDE EM PACIENTES COM OBESIDADE

Pesquisador: Manuel dos Santos Faria

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06997717.0.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.066.162

Apresentação do Projeto:

A incidência de câncer de tireóide tem crescido nas últimas décadas em paralelo com um aumento da obesidade. Existem dados que apontam a obesidade como fator de risco para câncer, porém a relação entre obesidade e câncer de tireóide ainda não está bem estabelecida. Este estudo quer avaliar a prevalência de doença nodular tireoidiana e câncer de tireóide em pacientes com obesidade no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e correlacionar os resultados com níveis de IGF-1 e parâmetros clínicos e laboratoriais de resistência à ação da insulina (HOMA-IR), buscando estabelecer uma possível relação causal. O estudo irá colaborar com o aumento das pesquisas que envolvam a prevalência de nódulos tireoidianos / câncer de tireóide em pacientes obesos para a obtenção de um maior embasamento nesta área, bem como, contribuir, tratando-se adequadamente a obesidade, para a prevenção ou manejo do câncer de tireóide caso esta associação seja positiva. Financiamento próprio.

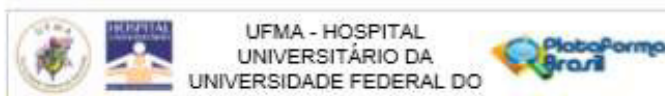
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a frequência de doença nodular tireoidiana em pacientes com obesidade acompanhados no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).

Endereço: Rua Santa da Hopey nº 227
Cidade: CENTRO
UF: MA
Município: SÃO LUIS
Telefone: (99) 3109-1291
CEP: 65.020-070
E-mail: cep@huufma.br

Página 17 de 18



Certificação do Parecer: 2.080.152

Objetivo Secundário:

- Avaliar a relação entre obesidade e doença nodular tireoidiana e câncer de tireoide.
- Avaliar a relação entre doença nodular tireoidiana e resistência insulínica nos obesos.
- Avaliar a relação entre doença nodular tireoidiana e níveis séricos de TGF-1 nos pacientes obesos.
- Avaliar a prevalência de câncer de tireoide nos obesos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, os riscos associados à participação neste estudo são mínimos, incluindo os riscos relacionados à coleta de sangue e à punção dos nódulos de tireoide que são sangramentos no local da punção, manchas roxas e infecção no local do orifício da agulha, podendo ocorrer em um pequeno número de pessoas. Um incômodo discreto normalmente ocorre quando da punção de nódulo da tireoide. A realização de ultrassonografia não acarreta riscos ou desconforto. Para minimizar esses riscos e para assegurar maior proteção aos participantes da pesquisa, a punção de nódulo de tireoide será realizada por profissional médico habilitado e a coleta de sangue por técnicos de enfermagem treinados e capacitados para realizar a punção venosa de forma asséptica e adequada, além de fornecerem orientações quanto aos cuidados necessários para evitar sangramento e infecção. Ainda, se for necessário, o pesquisador responsável dará assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos. Em relação aos benefícios, relatam que a participação neste estudo proporcionará ao participante a avaliação da presença de nódulos em sua tireoide por meio da realização de ultrassonografia de tireoide e ainda a realização de exames laboratoriais que possibilitarão saber sobre outros riscos à sua saúde, como o diabetes. Em caso de alterações nos exames, o participante será encaminhado para tratamento com os médicos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Espera-se, também, que o resultado desse estudo traga mais benefícios no cuidado de pacientes com obesidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, pois pretende identificar a frequência da doença nodular tireoidiana em pacientes com obesidade acompanhados no Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Os resultados permitirão avaliar a relação entre obesidade, doença nodular tireoidiana e câncer de tireoide, trazendo mais informações para os profissionais que atuam no cuidado de pacientes com obesidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Rua Barão do Dupaty 17.227
Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
UF: MA Município: SÃO LUIS
Telefone: (98) 3189-1290 E-mail: cnpq@ufma.br

Página 01 de 08

Continuação do Parecer 2.085.192

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de Rosto, Declaração de compromisso em anexas os resultados na Plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização de coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional nº 001/2013 (Item 3/ 3.3). O protocolo apresenta ainda as declarações de anuência, declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais e critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº466/2012 e Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_069/05.pdf	09/05/2017 12:32:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	09/05/2017 12:32:23	Manuel dos Santos Faria	Aceito

Endereço: Rua Barão de Iguay nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 66.020-070
 UF: MA Município: SÃO LUIS
 Telefone: (98)2105-1291 E-mail: mep@hufma.br

Página 15 de 16

Continuação do Parecer 2.093/162

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/05/2017 12:32:01	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	09/05/2017 12:30:09	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorrepositório / Biorrepositório	declaracaobiorrepositório.jpg	11/04/2017 09:25:45	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	declaracaocepec.docx	11/04/2017 08:47:49	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	cronograma.docx	11/04/2017 09:45:58	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecercomit.docx	21/02/2017 12:41:41	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoauliados.docx	21/02/2017 12:39:12	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	termoespfinanc.docx	21/02/2017 12:36:36	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Outros	termoanuencia.docx	21/02/2017 12:34:51	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	21/02/2017 12:26:34	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Declaração do Patrocinador	declaracaomab.docx	21/02/2017 12:25:55	Manuel dos Santos Faria	Aceito
Folha de Rosto	folhadetrosto.docx	21/02/2017 12:23:47	Manuel dos Santos Faria	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 16 de Maio de 2017

Assinado por:
Rita de Graça Carvalho Freixo Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Bento de Siqueira 1º 227
Cidade: CENTRO
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2108-5290
CCR: 88.020-070
E-mail: rcp@hucfma.br

Página 08 de 08

ANEXOS

ANEXO A
FICHA DE ANAMNESE

**ACHADOS ULTRASSONOGRAFICOS DA GLÂNDULA TIREOIDE EM
PACIENTES COM OBESIDADE GRAUS II E III**

Data da entrevista: ____/____/____

Data da 1ª Consulta: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO:

Prontuário: _____

Data de nascimento: ____/____/____

NOME: _____

IDADE: _____ PROFISSÃO: _____

SEXO: (1) Masculino (2) Feminino

COR (auto-referida): (1) Branca (2) Preta (3) Parda/mulata (4) Amarela/Oriental (5) Indígena

ESTADO CIVIL: (1) Solteiro (2) Casado/ amasiado (3) Viúvo (4) Separado / divorciado

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

HISTÓRIA PESSOAL:

IDADE DA MENARCA (quando aplicável): _____ (99) não sabe

GESTAÇÕES (quando aplicável): _____

MENOPAUSA (quando aplicável): (1) Sim (2) Não

TABAGISMO: (1) Fumante diário (2) Fumante ocasional (3) Ex fumante (4) Não fumante

Classificação do tabagismo segundo OMS: Fumante diário = 1 cigarro ao dia por no mínimo 1 mês
Fumante ocasional = Menos de 1 cigarro por dia por no
mínimo 1 mês

Ex fumante = Parou de fumar há pelo menos 1 mês

Não fumante = Nunca fumou ou fuma há menos de 1 mês

ETILISMO: (1) Sim (2) Não

DROGAS ILÍCITAS: (1) Sim _____ (2) Não

EXERCÍCIO FÍSICO: (1) Apenas no fim de semana (2) Não faz (3) 1 a 2 vezes na semana (4) 3 vezes na semana (5) 4 a 5 vezes na semana (6) > 5x/semana

MEDICAMENTOS USADOS:

DOENÇAS ASSOCIADAS:

Diabetes Mellitus (1) Sim (2) Não

Hipertensão Arterial Sistêmica (1) Sim (2) Não

AVC prévio (1) Sim (2) Não

IAM prévio (1) Sim (2) Não

Dislipidemia (1) Sim (2) Não

Doença Renal (1) Sim (2) Não

DRGE (1) Sim (2) Não

Doença osteomuscular (1) Sim (2) Não

Doença Vascular (1) Sim (2) Não

Hérnia inguinal/umbilical/escrotal/incisional (1) Sim (2) Não

Doença do aparelho reprodutor (1) Sim (2) Não

Disglicemia (1) Sim (2) Não

Doença Psiquiátrica (1) Sim (2) Não

Doença tireoidiana (1) Sim (2) Não

Apneia obstrutiva do sono (1) Sim (2) Não

HISTÓRIA FAMILIAR:

DIABETES TIPO 2 (1) Sim (2) Não

OBESIDADE (1) Sim (2) Não

TIREOIDEOPATIA (1) Sim _____ (2) Não

ANAMNESE: Queixas: Palpitação (1) Sim (2) Não

Nervosismo (1) Sim (2) Não

Distúrbios menstruais (quando aplicável) (1) Sim (2) Não

Intolerância ao calor (1) Sim (2) Não

Fadiga (1) Sim (2) Não

Aumento do apetite (1) Sim (2) Não

Queixas oculares (1) Sim (2) Não

Alteração do hábito intestinal (1) Sim (2) Não

Tremor (1) Sim (2) Não

Pele quente/úmida/seca (1) Sim (2) Não

Dor cervical (1) Sim (2) Não

Poliúria (1) Sim (2) Não

Polidipsia (1) Sim (2) Não

Insônia/sonolência (1) Sim (2) Não

EXAME FÍSICO:

PESO: _____ Kg ALTURA: _____ m IMC: _____ Kg / m²

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: _____ cm

CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL: _____ cm

RELAÇÃO CINTURA/QUADRIL: _____ cm

ACANTOSE NIGRICANS (1) Sim (2) Não

BÓCIO: (1) Sim (2) Não

NÓDULO TIREOIDIANO PALPÁVEL: (1) Sim (2) Não

GINECOMASTIA (quando aplicável): (1) Sim (2) Não

EXAMES:

EXAMES \ DATA	
Glicemia de jejum	
Insulina	
HOMA-IR	
Hemoglobina A1C	
TSH	
T4 Livre	
T4 Total	
Anti-TPO	
IGF-1	
PCR	

Ultrassonografia de tireoide:

LD: _____ X _____ X _____ cm Volume: _____ cm³

LE: _____ X _____ X _____ cm Volume: _____ cm³

Volume da glândula: _____ cm³

PAAF _____