

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ISRAEL CAVALCANTE NUNES**

**ANÁLISE DO EIXO TIREOIDIANO E DO PERFIL BIOQUÍMICO EM  
CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO**

**João Pessoa  
2022**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ISRAEL CAVALCANTE NUNES**

**ANÁLISE DO EIXO TIREOIDIANO E DO PERFIL BIOQUÍMICO EM  
CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO**

Trabalho de Conclusão do Curso,  
apresentado para obtenção do grau  
de bacharel no Curso de Medicina da  
Universidade Federal da Paraíba,  
UFPB.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius José  
Baccin Martins.

**João Pessoa  
2022**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e**  
**Classificação**

N972a Nunes, Israel Cavalcante.

Análise do eixo tireoidiano e do perfil  
bioquímico em crianças com excesso de peso / Israel  
Cavalcante Nunes. - João Pessoa, 2022.  
40f. : il.

Orientação: Vinícius José Baccin  
Martins. TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Hormônios Tireoidianos. 2. IMC. 3. Obesidade.  
4. Tireoide. I. Martins, Vinícius José Baccin. II.  
Título.

UFPB/CCM

CDU 616.43 (043.2)

ISRAEL CAVALCANTE NUNES

**ANÁLISE DO EIXO TIREOIDIANO E DO PERFIL BIOQUÍMICO EM CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de bacharel no Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba, UFPB, com linha de pesquisa em endocrinologia pediátrica.

João Pessoa, 17 de maio de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

Professor: Vinícius José Baccin Martins  
Instituição: UFPB/Titulação: Doutorado  
Julgamento: Aprovado  
Assinatura:



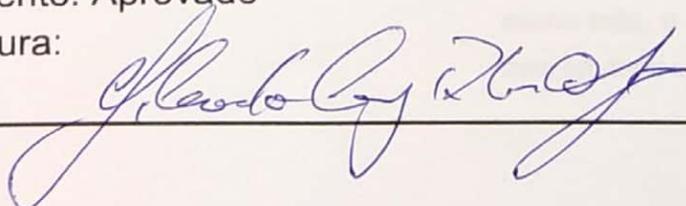
---

Professor: Júlio Cavalcanti de Oliveira  
Instituição: UFPB/Titulação: Mestrado  
Julgamento: Aprovado  
Assinatura:



---

Professor: Gilvan da Cruz Barbosa Araújo  
Instituição: EBSEH/Titulação: Especialista em pediatria e pneumologia  
Julgamento: Aprovado  
Assinatura:



---

Dedico este trabalho a Deus, a quem devo a minha vida e tudo o que tive, tenho e terei e a minha mãe, o meio pelo qual o Senhor cuidou de mim em toda a minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os que estiveram comigo nessa jornada, em especial a:

A minha irmã Desirée, que sempre me apoiou em tudo o que fiz.

Aos meus tios, Adjacir e Ronaldo, que muitas vezes estenderam-me a mão quando mais precisei.

Aos meus tios, Valderi e Eleonor, que alegram-se com as minhas vitórias como ninguém.

Aos meus tios, Aderalda e Josinaldo, que me trataram como um quinto filho desde o início da minha vida.

A Nonato, meu pai, com quem aprendi a ser curioso e a ansiar por conhecimento.

A minha tia, Adlacy, e sua filha, Ana Cláudia.

A Maisa, que em momento algum duvidou de qualquer capacidade que tenho.

A Sandoval, que se fez presente nos últimos nove anos, fazendo parte dos anos mais marcantes da minha vida.

A Rúbia Cartazo Squizato de Moraes e Ana Lydia Sawaya, pela possibilidade do uso do banco de dados para a pesquisa.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento do projeto, sob o número de identificação 2018/04164-1.

Ao meu orientador, Vinicius Baccin, o qual me viu amadurecer ao longo de seis árduos anos.

## RESUMO

Há uma corrente discussão na literatura acerca da relação entre o excesso de peso e os hormônios tireoidianos. O aumento da concentração de hormônios tireoidianos tem sido associado a uma adaptação fisiológica para favorecer a perda de peso em indivíduos com excesso de peso. O objetivo deste estudo é analisar a associação entre as concentrações plasmáticas de TSH, T3L e T4L e o perfil bioquímico em crianças controles e com excesso de peso. Para isso, crianças de ambos os sexos, de 8 a 15 anos foram alocadas conforme estado nutricional nos grupos controle (C, n=28, 14 meninos e 14 meninas) e excesso de peso (EP, n=22, 11 meninos e 11 meninas). As concentrações plasmáticas de TSH (C =  $1,78 \pm 0,98$ ; EP =  $1,60 \pm 0,60$ ), T3L (C =  $5,22 \pm 0,86$ ; EP =  $5,49 \pm 0,79$ ), T4L (C =  $12,41 \pm 1,11$ ; EP =  $12,7 \pm 2,21$ ), insulina (C =  $7,38 \pm 2,97$ ; EP =  $12,48 \pm 3,82$ ), leptina (C =  $5,62 \pm 5,05$ ; EP =  $37,65 \pm 32,24$ ), glicose (C =  $85,05 \pm 7,31$ ; EP =  $81,86 \pm 6,93$ ), colesterol total (C =  $116,77 \pm 29,62$ ; EP =  $149,12 \pm 33,80$ ), HDL (C =  $34,42 \pm 11,02$ ; EP =  $35,74 \pm 13,05$ ), LDL (C =  $46,05 \pm 22,20$ ; EP =  $70,13 \pm 21,38$ ) e triglicerídeos (C =  $77,30 \pm 32,91$ ; EP =  $104,94 \pm 52,94$ ) foram avaliadas. As crianças do grupo excesso de peso apresentaram aumento das concentrações de LDL ( $p < 0,001$ ), triglicerídeos ( $p = 0,028$ ), leptina ( $p < 0,001$ ) e insulina ( $p < 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças entre TSH, T3L e T4L entre os grupos. O grupo excesso de peso não apresentou concentrações de TSH, T4L e T3L diferentes do grupo controle.

Palavras-chave: Hormônios Tireoidianos. IMC. Obesidade. Tireoide.

## ABSTRACT

There is a current discussion in the literature about the relationship between excess weight and thyroid hormones. The increased concentration of thyroid hormones has been associated with a physiological adaptation to favor weight loss in overweight individuals. The aim of this study is to analyze the association between plasma concentrations of TSH, T3L and T4L and the biochemical profile in control and overweight children. For this, children of both sexes, aged 8 to 15 years, were allocated according to nutritional status in the control (C, n=28, 14 boys and 14 girls) and overweight (SE, n=22, 11 boys and 11 girls) groups. Plasma concentrations of TSH (C =  $1.78 \pm 0.98$ ; EP =  $1.60 \pm 0.60$ ), T3L (C =  $5.22 \pm 0.86$ ; EP =  $5.49 \pm 0.79$ ), T4L (C =  $12.41 \pm 1.11$ ; EP =  $12.7 \pm 2.21$ ), insulin (C =  $7.38 \pm 2.97$ ; EP =  $12.48 \pm 3.82$ ), leptin (C =  $5.62 \pm 5.05$ ; EP =  $37.65 \pm 32.24$ ), glucose (C =  $85.05 \pm 7.31$ ; EP =  $81.86 \pm 6.93$ ), total cholesterol (C =  $116.77 \pm 29.62$ ; EP =  $149.12 \pm 33.80$ ), HDL (C =  $34.42 \pm 11.02$ ; EP =  $35.74 \pm 13.05$ ), LDL (C =  $46.05 \pm 22.20$ ; EP =  $70.13 \pm 21.38$ ) and triglycerides (C =  $77.30 \pm 32.91$ ; EP =  $104.94 \pm 52.94$ ) were evaluated. Children in the overweight group had increased concentrations of LDL ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p = 0.028$ ), leptin ( $p < 0.001$ ) and insulin ( $p < 0.001$ ). No differences were found between TSH, T3L and T4L between the groups. The overweight group did not present concentrations of TSH, T4L and T3L different from the control group.

Keywords: Thyroid Hormones. BMI Obesity. Thyroid.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Curvas da OMS de índices antropométricos em crianças de 0 a 10 anos.....	12
Tabela 2 – Curvas da OMS de índices antropométricos em adolescentes de 10 a 19 anos.....	13
Tabela 3 – Comparação de variáveis antropométricas e socioeconômicas entre adolescentes dos grupos controle e excesso de peso.....	29
Tabela 4 – Comparação de variáveis bioquímicas entre adolescentes dos grupos controle e excesso de peso.....	30
Tabela 5 - Correlação entre variáveis T3L, T4L e TSH a IMC/I, CC e leptina.....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alfa-MSH – *Alfamelanocortina*

AVE – *Acidente Vascular Encefálico*

CART - *Hormônio Transcrito Relacionado à Cocaína e à Anfetamina*  
CC

DM – *Diabetes Mellitus*

GHRH – *Hormônio liberador de hormônio do crescimento*

HAS – *Hipertensão Arterial Sistêmica*

HOMA

HPT – *Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide*

HT – *Hormônio Tireoidiano*

IAM – *Infarto Agudo do Miocárdio*

IMC – *Índice de Massa Corpórea*

IMC/I – *Índice de Massa Corpórea para a idade*

NIS – *Cotransportador de sódio-iodeto*

NPY – *Neuropeptídeo Y*

OMS – *Organização Mundial de Saúde*

TRH - *thyrotrophin-releasing hormone Hormônio liberador de tireotrofina (Basta em português).*

TSH – *thyroid stimulating hormone, hormônio tireoestimulante*

T3 – *Triiodotironina*

T3L – *Triiodotironina livre*

T4 – *Tiroxina*

T4L – *Tiroxina livre*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	9
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	10
2.1 Definição e prevalência de obesidade no mundo e no Brasil	10
2.2 Etiologia da obesidade	10
2.3 Diagnóstico da obesidade	11
2.4 Fisiopatologia da obesidade	13
2.4.1 Metabolismo, balanço energético e regulação do comportamento alimentar	13
2.4.2 Fatores endócrinos e homeostase energética	16
2.5 O eixo hipotálamo-hipófise e a função tireoidiana	18
2.6 Obesidade e Tireoide	22
2.7 Materiais e métodos	27
2.7.1 Desenho do estudo e população	27
2.7.2 Avaliação antropométrica	27
2.7.3 Análise bioquímica	28
2.7.4 Análise estatística	28
2.7.5 Procedimento ético	28
2.8 Resultados	29
2.8.1 Descrição e resultados	29
<b>3. CONCLUSÃO</b>	32
<b>REFERÊNCIAS</b>	35

## 1. INTRODUÇÃO

O sobrepeso e a obesidade são considerados problemas de saúde pública importantes por apresentarem elevadas prevalência, morbidade e mortalidade (NGUYEN; EL-SERAG, 2010). Essas condições estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (GONZALEZ *et al.*, 2011) como hipertensão arterial sistêmica, eventos tromboembólicos, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio (FIELD *et al.*, 2001), além do desenvolvimento de tumores (PARK *et al.*, 2014) e diabetes mellitus do tipo 2 (ABDULLAH *et al.*, 2016).

Os mecanismos intrínsecos que relacionam a gordura corporal e a função tireoidiana são mais esclarecidos em indivíduos com disfunções da glândula tireoide, sendo bem estabelecido que alterações no peso corporal possam ser subsequentes a anormalidades nas concentrações de TSH, T3 e T4 (ASVOLD; BJØRO; VATTEN, 2009).

O ganho de peso é, reconhecidamente, causado por um menor gasto energético e aumento da ingestão calórica, culminando em balanço energético positivo e acúmulo de tecido adiposo, sob uma ótica simplista da primeira lei da termodinâmica (GONZALEZ-MUNIESA, 2017).

O excesso de peso tem também sido ligado a disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT, do inglês *hypothalamus-pituitary-thyroid*) em indivíduos eutireoideos (DOUYON; SCHTEINGART, 2002). Tem sido relatado aumento na concentração de hormônios tireoidianos em indivíduos com obesidade, e isso poderia indicar uma adaptação fisiológica do organismo, visando a facilitação à perda de peso (FONTENELLE *et al.*, 2016), análoga e inversamente ao que ocorre na subnutrição, situação que leva à diminuição da concentração plasmática desses hormônios visando a diminuição do gasto energético (MARTINS *et al.*, 2011). O objetivo deste trabalho é analisar a função tireoidiana e perfil bioquímico em crianças com excesso de peso e compará-las a crianças controle sem excesso de peso.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Definição e prevalência de obesidade no mundo e no Brasil**

A obesidade é definida como o aumento desproporcional do peso corporal para altura, com acúmulo excessivo de tecido adiposo, usualmente acompanhado por inflamação e desenvolvimento de doenças crônicas (GONZALEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

O sobrepeso e a obesidade têm emergido como importantes fatores de risco cardiovascular em todo o mundo, afetando cerca de 2,1 bilhões de pessoas, ou 30% da população mundial (NG MARIE *et al.*, 2013). Entre 1980 e 2013 os índices de sobrepeso e obesidade em adultos americanos aumentaram tanto em homens (de 29% para 37%), quanto em mulheres (de 30 para 38%). No Brasil, por sua vez, de acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, a obesidade afeta cerca de 14,8% da população, incluindo 12,5% dos homens adultos e 16,9% das mulheres adultas, correspondendo, respectivamente a 25% de todos os homens acima do peso e 33% de todas as mulheres acima do peso (IBGE, 2010). Há estimativas de que, em 2030, mais da metade da população mundial será obesa (FINKELSTEIN, 2012).

Na infância, a obesidade constitui-se, também, em um problema de saúde pública, tal como nos adultos. Cerca de uma entre três crianças dos Estados Unidos encontra-se acima do peso e, no Brasil, cerca de 6,4 milhões encontram-se acima do peso, das quais 2,1 milhões já podem ser consideradas obesas (IBGE, 2013).

### **2.2 Etiologia da obesidade**

A etiologia da obesidade é mais complexa que a relação entre gasto e ingestão energética pois condições socioeconômicas, meio ambiente, comportamentos pessoais e carga genética afetam a ingestão de alimentos e a utilização de lipídios, bem como o seu estoque (GADDE *et al.*, 2018). Diversos

fatores ambientais influenciam no gasto energético, como a disponibilidade de alimentos calóricos, o nível de atividade física individual, os fatores socioeconômicos (como tipo de transporte, tempo de uso de dispositivos eletrônicos e ocupação) e o número de horas de sono. Em comum, todos influenciam na quantidade ingerida de calorias ou no gasto calórico, sendo ainda muito discutido qual destes componentes representa maior papel no desenvolvimento da obesidade (GONZALEZ *et al.*, 2017).

É comum segregar a etiologia da obesidade em duas ramificações, sendo uma a obesidade primária, aquela sem causa aparente e derivada da interação entre ambiente e genótipo do indivíduo, e a secundária, causada por condições específicas, como a síndrome dos ovários policísticos, hipogonadismo, síndrome de Cushing, desordens hipotálamo-hipofisárias, síndrome de Prader-Willi e hipotireoidismo. Neste texto será estudada a primeira.

### **2.3 Diagnóstico da obesidade**

Para avaliar se um indivíduo apresenta excesso de adiposidade, vários métodos podem ser usados, como a análise da densidade corporal e a bioimpedância, que apresentam custo relativamente elevado (MSL SANT'ANNA, 2009). Variáveis antropométricas, por sua vez, como peso, altura, circunferências corporais e pregas cutâneas podem ser usadas para verificar as presenças de sobrepeso e obesidade, sendo úteis para o cálculo da composição corporal.

O índice de massa corporal (IMC), obtido através do quociente entre o peso (em quilogramas) e a altura (em metro) elevada ao quadrado, oferece boa correlação de estimativa da gordura corporal. Apesar de ser um método barato e rápido, possui como desvantagem o fato de poder superestimar a adiposidade em crianças baixas ou que possuam mais massa muscular do que a média para a idade, ou de subestimá-la em indivíduos com massa muscular reduzida.

Atualmente, para o diagnóstico do excesso de peso em crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos, o Ministério da Saúde preconiza o uso das curvas da OMS, estabelecidas em 2006-2007, que levam em consideração IMC para idade, peso para altura e peso para estatura (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1.** Caracterização do estado nutricional pelos índices antropométricos em crianças de 0 a 10 anos (OMS, 2007).

Valores críticos		Índices antropométricos				
		Crianças 0 - 5 anos (incompletos)			Crianças 5 – 10 anos (incompletos)	
Percentil	Escore z	Peso para idade	Peso para estatura	IMC para Idade	Peso para idade	IMC para Idade
$\geq P3$ e $\leq P85$	$\geq -2$ e $\leq +1$	Peso adequado	Eutrófico	Eutrófico	Peso adequado	Eutrófico
$>P85$ e $\leq P97$	$\geq +1$ e $\leq +2$		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso		Sobrepeso
$>P97$ e $\leq P99,9$	$>+ 2$ e $\leq +3$	Peso elevado	Sobrepeso	Sobrepeso	Peso elevado	Obesidade
$>P99,9$	$\geq +3$		Obesidade	Obesidade		Obesidade grave

P, percentil; IMC, índice de massa corporal.

**Tabela 2.** Caracterização do estado nutricional pelos índices antropométricos em crianças e adolescentes de 10 a 19 anos (OMS, 2007).

Valores críticos		Índices antropométricos
Percentil	Escore z	IMC
>P85 e ≤P97	≥ +1 e ≤ +2	Sobrepeso
>P97 e ≤P99,9	> + 2 e ≤ +3	Obesidade
>P99,9	≥ +3	Obesidade grave

P, percentil; IMC, índice de massa corporal.

## 2.4 Fisiopatologia da obesidade

Existem três períodos na vida em que ocorre maior acúmulo de tecido adiposo com concomitante aumento do número de células adiposas, sendo eles o último trimestre de vida pré-natal, o primeiro ano de vida e o início da adolescência, sendo esses períodos essenciais na instalação ou não de obesidade (CALLO *et al.*, 2016). Na obesidade em indivíduos em faixa etária infantil ou adolescente, é mais marcante o aumento do número, além do claro tamanho das células adiposas enquanto, no adulto, o mecanismo principal do aumento do tecido adiposo baseia-se no aumento do tamanho dos adipócitos. Essas diferenças podem ser importantes, tanto no fato da obesidade infantil ter maiores índices de resistência ao tratamento, como no de uma criança obesa ter maior probabilidade de desenvolver-se em um adulto obeso (ALVIM, 2009).

### 2.4.1 Metabolismo, balanço energético e regulação do comportamento alimentar.

Para entender a fisiopatologia da obesidade, faz-se necessário o entendimento de alguns conceitos, como o de metabolismo basal, balanço energético, apetite e a interação entre hormônios anorexígenos e orexígenos.

O primeiro ponto a ser entendido é que a manutenção da homeostase requer gasto energético. O consumo diário de energia em humanos pode ser dividido em três partes: a energia gasta em repouso, que equivale a 60 a 75% de toda a energia gasta diariamente; o efeito térmico dos alimentos, cerca de 10% e o gasto relacionado à atividade física, que equivale a cerca de 15 a 30% (ANTUNES, 2005).

A taxa metabólica basal (TMB) equivale à quantidade mínima de energia requerida para a manutenção das funções fisiológicas em repouso, mensurada através do consumo de oxigênio em posição supina após 12h de jejum e 8 h de sono. A TMB pode ser alterada por fatores como a idade, alterações hormonais, genótipo, nível de atividade física e à dimensão e composição corporais e, sendo idiossincrática e variável, pode predispor indivíduos com baixa TMB à obesidade, por favorecer o balanço energético positivo (ANTUNES, 2005).

É de se ressaltar a importância de três fatores reguladores da TMB citados no parágrafo anterior: o balanço hormonal, representado principalmente pelos hormônios tireoidianos, que podem aumentar o metabolismo em 60 a 100% ou, em caso de ausência de tecido tireoidiano, diminuí-lo em 40 a 60% (OLIVEIRA, 2009); e a dimensão e a composição corporais, visto que existe importante relação entre a massa livre de gordura e a TMB, que regulam-se: a TMB apresenta diminuição em caso de redução da massa livre de gordura (BOSCOLO, 2009).

O gasto energético total de um indivíduo, por sua vez, equivale a toda a energia gasta por ele em 24h, representando a somatória entre o gasto energético basal, a termogênese e o gasto calórico em atividade física. Essa quantificação pode ser realizada através do consumo de oxigênio. Quanto maior for o gasto calórico em atividade física, mesmo que o indivíduo apresente menor gasto de energia basal, maior será seu gasto energético total, podendo gerar um balanço energético negativo e, conseqüentemente, perda de peso (FRADE, 2016). Assim o balanço energético é positivo quando a quantidade de calorias ingeridas é maior do que o gasto energético, e negativo quando o gasto excede a ingestão (SOUZA, 2010).

Do ponto de vista fisiológico, a regulação do balanço estabelecido entre a ingestão alimentar e o gasto energético é o resultado de uma série de sinais periféricos integrados no sistema nervoso central (SNC), especificamente no núcleo arqueado do hipotálamo (WILLIAMS *et al.*, 2001).

Além do núcleo arqueado, existem dois grupos de neurônios, na região lateral e na região ventromedial do hipotálamo, que participam na sensação de fome e de saciedade, respectivamente. Os neurônios, principalmente da região lateral, secretam hormônios neuropeptídeos que possuem propriedades orexígenas, estimulando a ingestão alimentar, os quais os principais são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado ao gene agouti (AgRP). A região ventromedial, por sua vez, secreta hormônio alfa-melanócito estimulador (alfa-MSH) e o hormônio transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART) que são hormônios anorexígenos, inibindo a ingestão alimentar. Tais neurônios interagem, uns com os outros, e integram sinais endócrinos como a leptina, grelina, cortisol e colecistocinina (CCK) e nervosos, como os transmitidos pelo nervo vago, realizando um ajuste fino entre a ingestão alimentar e o gasto energético de acordo com a necessidade do organismo (SAINSBURY *et al.*, 2002).

Além dos mecanismos fisiológicos de fome e saciedade, essenciais do ponto de vista de necessidade energéticas do organismo, têm sido descritas recentemente as relações entre alimentação e os centros cerebrais responsáveis pela produção e liberação de neurotransmissores implicados nos estados de prazer, o chamado circuito cerebral hedônico. Esses centros, que se localizam principalmente no sistema límbico, mas que possuem conexões com extensas regiões do córtex cerebral, são responsáveis por comportamentos adaptativos que levam o indivíduo a apresentar a liberação de endocanabinoides e opioides endógenos; liberação dopaminérgica, que cada vez requer mais estímulo e até mesmo modificações em processos neurais e metabólicos que envolvem a memória, as relações sociais e a aprendizagem.

Todos esses processos culminam em comportamentos e sentimentos ligados ao prazer e à adição alimentar e, como os alimentos capazes de desencadear respostas mais intensas e duradouras dos circuitos hedônicos são aqueles ricos em

carboidratos, sal e gordura, o indivíduo tende a consumir cada vez mais esses alimentos, aumentando a probabilidade de evoluir com ganho de peso (SAWAYA, 2013).

#### **2.4.2 Fatores endócrinos e homeostase energética**

Dentre os hormônios que exercem importante papel na homeostase energética, a leptina e a insulina podem ser citadas como elementos centrais, além de possuírem relação diretamente proporcional ao percentual de tecido adiposo (WOODS *et al.*, 1998). Além desses dois hormônios, a grelina também exerce papel importante no controle do balanço energético, porém atuando na gênese da sensação de fome, realizando papel oposto à leptina e à insulina (ROMERO; ZANESCO, 2006).

A leptina é uma proteína de 16kD, com meia-vida de 25-40 minutos. É codificada por um gene localizado no cromossomo 7q31, sendo produzida no tecido adiposo branco, apresentando estrutura molecular muito semelhante a moléculas do sistema imunológico, como as citocinas (RESELAND *et al.*, 2001). A sua secreção é regulada pelo ciclo circadiano, apresentando aumento de suas concentrações durante a noite e no início do dia (MAURIGERI *et al.*, 2002).

A leptina circula no plasma ligada, em grande parte, a proteínas plasmáticas, sendo a porcentagem de ligação inversamente proporcional ao peso do indivíduo. Indivíduos magros apresentam cerca de 45% da leptina plasmática ligada a proteínas, enquanto em obesos esse percentil é de 20% (DOUGLAS, 2002).

A ação da leptina é realizada a partir da ativação de receptores em órgãos-alvo. Há dois tipos de receptores: o ObRb, o receptor de cadeia longa, bastante expresso no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta, ObRa, que são expressos em sítios como o pâncreas. A expressão da leptina é controlada por muitas substâncias, como a insulina, as citocinas inflamatórias e os glicocorticoides. Assim, situações como infecções, por meio de citocinas e endotoxinas, podem elevar as concentrações plasmáticas de leptina. Outras situações estressoras, como o jejum

prolongado e exercícios físicos de alta intensidade, atuam provocando a diminuição da concentração plasmática de leptina (ROMERO; ZANESCO, 2006).

A leptina, ao se ligar aos seus receptores hipotalâmicos, atua inibindo o orexígeno endógeno NPY e induzindo o aumento da expressão de receptores para neuropeptídeos anorexígenos, como o alfa-MSH e o CART (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Dessa forma, ao estimular neuropeptídeos relacionados à saciedade, as concentrações de leptina possuem relação inversamente proporcional à sensação de fome (ROMERO; ZANESCO, 2006). Outrossim, é importante citar que a concentração plasmática de leptina sofre regulação por outros hormônios, sendo aumentada por insulina, glicocorticoides e citocinas como TNF-alfa e Interleucina-1 (IL-1) (RESELAND *et al.*, 2001). A leptina pode também ser responsável por exercer um papel modulador no aumento do TSH (REINEHR, 2002).

Por ser produzida pelo tecido adiposo é esperado que a concentração de leptina seja mais alta em indivíduos obesos e que o seu efeito anorexigênico seja, por si só, um mecanismo para diminuir a ingestão alimentar e proporcionar a perda de peso. Porém, o que se observa é que indivíduos obesos, apesar de apresentarem concentrações elevadas do hormônio em circulação, possuem resistência à leptina, explicada em parte por dessensibilização dos seus receptores e deficiência no transporte da molécula pela barreira hematoencefálica, não usufruindo ou, se sim, de forma diminuída, do efeito anorexígeno deste hormônio (CONSIDINE *et al.*, 1996).

A grelina é um hormônio produzido pelo estômago e influencia no balanço energético de duas principais formas: estimulando a secreção de hormônio do crescimento (GH) e de neuropeptídeos orexígenos na área lateral do hipotálamo. A grelina atua estimulando a liberação de GHRH no hipotálamo, levando à liberação de GH na adenohipófise. Isso é importante pois, ao estimular a liberação de GH, leva à mobilização de ácidos graxos e gliconeogênese, tornando-a assim essencial no estado de jejum (KOJIMA *et al.*, 1999). Outra ação importante da grelina diz respeito ao mecanismo de sinalização em centros hipotalâmicos, levando ao estímulo de centros orexígenos, estimulando a ingestão alimentar (NAKAZATO *et al.*, 2001).

## 2.5 O eixo hipotálamo-hipófise e a função tireoidiana

A hipófise ocupa papel central na regulação hormonal da tireoide, adrenal e gônadas, embora sua ação seja ainda mais ampla. É dividida em duas partes, a hipófise anterior, ou adenohipófise, e a hipófise posterior, ou neurohipófise. Entre esses dois territórios há a parte intermédia, pouco desenvolvida em humanos. As duas regiões da hipófise possuem origens diferentes, sendo a adenohipófise derivada da bolsa de Rathke, invaginação embrionária do epitélio faríngeo, e a parte posterior formada por tecido neural derivado da porção inferior do hipotálamo. A adenohipófise possui cinco grupos de células: os somatotropos, produtores de GH; os corticotropos, produtores de adrenocorticotropina; os gonadotropos, produtores de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH); os lactotropos, produtores de prolactina e os tireotropos, produtores do hormônio tireoestimulante (TSH, do inglês *thyroid stimulating hormone*). A hipófise posterior, por sua vez, libera hormônios advindos do hipotálamo, não produzindo hormônios, mas armazenando e liberando produtos hipotalâmicos, que são a ocitocina e o hormônio antidiurético (GUYTON, 2017).

A síntese dos hormônios tireoidianos sofre regulação do eixo HPT. O hipotálamo, agindo como disparador e controlador do sistema, é responsável por sintetizar o hormônio liberador de tireotropina (TRH, do inglês *thyrotrophin-releasing hormone*), um peptídeo de três aminoácidos. O TRH, o hormônio ativo, é formado a partir de uma molécula precursora, a pré-pro-TRH (ppTRH), que é produzida por diversos núcleos hipotalâmicos e posteriormente processada (NILLNI, 2010). São diversos os núcleos do hipotálamo que produzem o TRH, mas são os neurônios de um núcleo em específico, o núcleo paraventricular médio-caudal, os responsáveis por drenar, pelos dentritos, o TRH liberado no hipotálamo, e leva-lo à eminência mediana, liberando-o em suas terminações axonais aí localizadas, de onde o TRH é levado à hipófise através de vasos sanguíneos que drenam o hipotálamo e desembocam nos ricos capilares da hipófise: o sistema porta hipotalâmico-hipofisário.

O entendimento do processo de síntese do TRH é essencial pois, além de ser o início do sistema que controla a função tireoidiana, é aí que reflete-se a atividade

hipotalâmica de análise do plasma e posterior geração de resposta. O TRH é codificado por um gene que contém repetições de glutamina-histidina-prolina-glicina, sendo sintetizado em sua forma precursora, ppTRH, no retículo endoplasmático de corpos neuronais hipotalâmicos, onde aí mesmo é clivado a pró-TRH, sendo posteriormente encaminhado ao complexo de Golgi, onde é armazenado e embalado em grânulos secretórios que, além de transportá-lo, possuem enzimas que realizam a clivagem do pró-hormônio em TRH, o hormônio ativo (JOSEPH-BRAVO *et al.*, 2015).

O TRH não é o hormônio estimulador direto da glândula tireoide. Para executar a ação de estimular essa glândula, o TRH atua estimulando a liberação de outro hormônio, o TSH, pelos tireotropos da adenohipófise, este sim tendo capacidade direta de estimular a tireoide (GUYTON, 2017). O TSH, liberado pela adenohipófise, liga-se aos seus receptores na tireoide, sendo o principal regulador da secreção de hormônios tireoidianos. A tireoide, localizada abaixo da laringe, anteriormente à traqueia, é uma das maiores glândulas endócrinas do corpo humano, pesando cerca de 15 a 20g em adultos, e é responsável pela produção e secreção de dois hormônios essenciais no metabolismo de todas as células do corpo: T3 e T4, responsáveis por regular positivamente o metabolismo celular. O metabolismo basal pode ser reduzido a cerca de 40 a 50% do normal em estados de ausência de HT, assim como pode ser aumentado em 60 a 100% do normal em estados de excesso destes hormônios (GUYTON, 2017).

A tireoide é composta por diversos folículos de cerca de 100 a 300 micrômetros de diâmetro, ricos em coloide e revestidos por células epiteliais cuboides. O coloide é uma substância gelatinosa constituída principalmente por moléculas de uma grande glicoproteína chamada tireoglobulina, que forma a base para a produção do HT (AIRES, 2018).

Além da tireoglobulina, uma glicoproteína de peso molecular 335.000 kDa que apresenta cerca de 70 aminoácidos de tirosina em cada molécula, o outro componente essencial para a formação dos hormônios tireoidianos é o iodo. O iodo é encontrado sob a forma de iodeto nos alimentos e é absorvido pelo trato gastrointestinal, passando a circular no sangue de forma livre. Cerca de 80% do

iodeto circulante são removidos livremente pelos rins, com os 20% restantes sendo captados pela glândula tireoide. O transporte do iodeto do sangue para o coloide é realizado em duas etapas: primeiro, cotransportadores de sódio-iodeto (NIS) levam dois íons sódio e um de iodeto do sangue para o interior das células epiteliais cuboides. Em seguida, um canal chamado pendrina realiza o transporte das moléculas de iodeto de dentro das células cuboides para o interior dos folículos. A captação de iodeto pela tireoide é fortemente regulada pelo TSH, que apresenta a função de estimular o cotransportador NIS (GUYTON, 2017).

O iodeto ( $I^-$ ) captado e secretado dentro dos folículos tireoidianos não possui a capacidade de ligar-se aos aminoácidos de tirosina das moléculas de tireoglobulina. É necessário que um processo de oxidação subsequente aconteça, convertendo os íons iodeto para a forma oxidada do iodo, ou iodo nascente ( $I_3^-$ ), que é capaz de ligar-se aos aminoácidos de tirosina. Essa oxidação é realizada pela enzima peroxidase, acompanhada pelo peróxido de hidrogênio, que constituem sistema capaz de oxidar o iodeto (OLIVEIRA, 2009).

O iodo oxidado, em condições normais, liga-se de forma muito lenta aos resíduos de tirosina da tireoglobulina. No entanto, nos folículos tireoidianos o iodo oxidado encontra-se associado à tireoperoxidase que, além do papel na oxidação reduz a duração da ligação do iodo nascente aos aminoácidos de tirosina a segundos ou minutos (VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004).

A moniodotirosina é o resultado da ligação da tirosina a um resíduo de íon oxidado. Se essa ligação envolver um resíduo de tirosina e dois de iodo oxidado, chama-se o composto de diiodotirosina. Cada vez mais, ao longo de minutos, horas, dias, resíduos de diiodotirosina e moniodotirosina combinam-se entre si. Quando dois compostos de diiodotirosina combinam-se entre si, forma-se o T4; se um resíduo moniodotirosina combinar-se a um de diiodotirosina, forma-se T3 (VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004).

Após a síntese de T3 e T4, esses hormônios não são liberados de imediato à corrente sanguínea, mas permanecem ligados às grandes moléculas de tireoglobulina, necessitando de clivagem. A tireoide possui a capacidade, incomum

entre as glândulas endócrinas, de armazenar grande quantidade de hormônios em seus folículos, apresentando estoques suficientes para suprir as necessidades do organismo por dois a três meses (OLIVEIRA, 2009).

A clivagem de T3 e T4 nada mais é do que a liberação desses hormônios das grandes moléculas de tireoglobulina a que se encontram ligados. Para isso, a superfície apical das células cuboides dos folículos emite pseudópodes que circundam pequenas porções do coloide, formando vesículas pinocíticas. Lisossomos no citoplasma celular fundem-se às vesículas pinocíticas, resultando na exposição do coloide, contido no interior das vesículas, a enzimas digestivas dos lisossomos. Tais enzimas digerem as moléculas de tireoglobulina, liberando T4 e T3 em suas formas livres. Esses hormônios, então, são captados por capilares na porção basal das células cuboides, liberados no sangue e, ao aí chegarem, ligam-se a proteínas plasmáticas, sendo a principal delas a globulina ligadora de tiroxina (GUYTON, 2017).

Aproximadamente 93% do hormônio tireoidiano total são compostos por T4, enquanto cerca de 7% são compostos por T3. Apesar disso, a tiroxina, pouco a pouco, é desiodada por enzimas desiodases circulantes, formando mais tri-iodotironina, além da 5' desiodação periférica, realizada por desiodases teciduais. Esse fenômeno faz com que a maior parte do hormônio tireoidiano captado para utilização pelos tecidos seja composta por T3 (AIRES, 2018).

A entrada e a saída do HT nas células teciduais faz-se, principalmente, por transportadores específicos que regulam captação e efluxo. No interior da célula, existem receptores para o HT, localizados no núcleo celular que, ao se ligarem ao HT, ligam-se a regiões promotoras dos genes alvos, promovendo a transcrição gênica.

O efeito dos hormônios tireoidianos, ao ativar a transcrição nuclear de genes, influencia na síntese de enzimas, transporte de substâncias e proteínas estruturais, culminando no aumento, de forma generalizada, da atividade funcional do organismo como um todo (LUNADERLLI *et al.*, 2007).

## 2.6 Obesidade e Tireoide

As concentrações e as funções de diversos hormônios encontram-se alteradas na obesidade. A origem dessas alterações não é bem clara, não sendo estabelecido se são importantes na gênese ou na perpetuação da obesidade. Apesar disso, a função endócrina do tecido adiposo parece desempenhar papel importante, visto que as alterações hormonais observadas em indivíduos obesos variam de acordo com a gravidade e o fenótipo de gordura corporal (LORDELO *et al.*, 2007).

Como alterações hormonais importantes comumente presentes em indivíduos obesos, é útil para o entendimento que sejam compreendidos os impactos nos eixos hormonais: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal apresenta-se hiperresponsivo em indivíduos obesos, com resposta exacerbada de produção de cortisol aos estímulos com ACTH e CRH, especialmente naqueles com obesidade central (LORDELO *et al.*, 2007; PASQUALI *et al.*, 1993);

No eixo hipotálamo-hipófise-gonadal o tecido adiposo exerce importante influência indireta visto que, ao levar à secreção de leptina e em tendo este hormônio um papel permissivo para o início da puberdade, parece haver relação entre obesidade infantil e puberdade em início mais precoce. Em adultos, exerce influência sobre as concentrações de testosterona livre e de globulina ligadora de hormônios sexuais, que são mais baixas em obesos. Há também importante correlação com a síndrome dos ovários policísticos e com o estímulo a secreção de LH (EHRMANN, 2005).

O eixo somatotrófico é influenciado pela obesidade, com baixas concentrações de GH e baixa resposta a estímulos. A leptina parece exercer papel importante nesse mecanismo, por possuir efeito inibitório sobre a secreção de GH, por diminuir a liberação de GHRH e de neuropeptídeo Y no hipotálamo (LORDELO *et al.*, 2006).

O eixo tireotrófico associa-se à regulação do gasto energético e da termogênese, sendo a alteração primária da função tireodiana reconhecidamente ligada a alterações no gasto energético e comportamento alimentar, refletindo-se em alterações do peso corporal, como a obesidade secundária ao hipotireoidismo (KAUTZKY-WILLER *et al.*, 1999).

Na obesidade primária, por sua vez, o tecido adiposo parece exercer influência sobre o eixo tireotrófico. A leptina é aventada como o elo entre a adiposidade do organismo e a regulação dos hormônios tireodianos. Segundo NASLUND *et al.*, 2000, a leptina aumenta a TMB, função semelhante à realizada pelo HT. Não só podendo executar função semelhante ao HT, a leptina pode funcionar como um modulador da função tireodiana, mesmo em pacientes obesos eutireoideos. Assim, parece haver uma relação direta entre leptina e HT, pois o aumento dos níveis plasmáticos da primeira leva ao aumento dos níveis do segundo. Essa relação pode ficar mais clara ao ser analisada a situação de jejum. A leptina, em jejum, encontra-se em níveis plasmáticos mais baixos do que em estados de saciedade, assim como o HT. A interação entre leptina e HT passa não só pela regulação da primeira sobre o segundo. Uma relação oposta, com o HT regulando os níveis de leptina também parece existir (YOSHIDA *et al.*, 1998). O HT regula a expressão de RNAm e a liberação da leptina em adipócitos *in vitro*. Existe, também, a observação clínica de que indivíduos em estado de hipertireoidismo apresentam concentrações normais ou aumentadas de leptina, enquanto os sujeitos em hipotireoidismo apresentam níveis baixos. O quão importante são esses achados, entretanto, não está bem claro (MANTZOROS, 1999).

Conceito importante para entender o papel regulador que a leptina parece exercer sobre o HT é o de alostase, que pode ser entendida como uma série de respostas dinâmicas ao estresse, mantendo a estabilidade através das mudanças. A alostase é o mecanismo pelo qual o organismo gera respostas adaptativas a situações estressoras, como a gravidez, a exposição ao frio e a obesidade (CHATZITOMARIS *et al.* 2017).

A resposta alostática pode ser dividida em dois tipos, a alostase do tipo I e a do tipo II. A primeira associa-se a situações estressoras nas quais a demanda

energética seja maior do que a ingestão calórica, como em quadros depressivos, exercícios exaustivos e inanição; a segunda relaciona-se a condições que levem ao aumento da oferta calórica ou necessidade de mobilização de estoques energéticos, como a obesidade e a gravidez. Ambas são marcadamente influenciadas por variáveis como falta de sono, dieta hipercalórica e exposição a substâncias como o tabaco. As consequências da alostase do tipo 2, a longo prazo, são dislipidemia, lesão endotelial, hipertensão arterial e diabetes mellitus, sendo esse o mecanismo por trás da adaptação que leva à síndrome metabólica (CHATZITOMARIS *et al.* 2017).

Em suma, quando a demanda energética é alta e a oferta é baixa, a alostase do tipo I atua diminuindo a mobilização de energia ao diminuir o metabolismo. Por outro lado, quando os estoques precisam ser mobilizados para compensar a alta demanda, como exposição ao frio ou gravidez, a alostase do tipo II leva ao aumento do metabolismo. O aumento ou a redução da mobilização dos estoques energéticos do organismo se faz possível através da regulação para cima ou para baixo dos hormônios tireoidianos, o que é possibilitado pela ação de mediadores (CHATZITOMARIS *et al.* 2017).

Os mediadores da alostase incluem catecolaminas, cortisol e citocinas, embora não estejam limitados a esses. A leptina, em sendo uma citocina que apresenta elevadas concentrações plasmáticas em estados como os pós-prandiais e os de excesso de peso e, por sua vez, baixas concentrações em jejum e estados de inanição, desempenha papel importante em ambos os tipos de alostase. A leptina, em estados hipocalóricos, encontra-se em baixas concentrações, o que é associado à diminuição da atividade das desidases 1 e 2 e, conseqüentemente, a menor formação de T3L, ao mesmo tempo em que leva ao aumento da atividade da desidase do tipo 3, aumentando concentrações de T3R, que tem ações inibidoras sobre a ação dos hormônios tireoidianos. Em estados hipercalóricos, como os pós-prandiais e os em que a oferta calórica esteja constantemente elevada, como em obesos, a leptina encontra-se em elevadas concentrações e atua aumentando a atividade das desidases dos tipos 1 e 2 e inibindo a ação da desidase do tipo 3, levando ao aumento de T3L e à diminuição da formação de T3R (CHATZITOMARIS *et al.* 2017).

Além da leptina agir nas desidases, sua ação hipotalâmica também é importante, atuando na coordenação do metabolismo energético. A leptina, assim como as catecolaminas e o alfa-MSH, atua estimulando a liberação de TRH no núcleo paraventricular hipotalâmico, o que por si só levaria ao aumento de TSH e T3 e T4. A leptina, assim, é relacionada ao aumento da TMB. Parece haver, então, uma resposta paralela da leptina e da tireoide, em sinergismo (PINKNEY *et al.*, 1998). Na situação oposta a obesidade, a inanição, é relatada a supressão de TRH no hipotálamo de ratos, apesar da queda de T4 ocorrer simultaneamente o que, por feedback, deveria levar ao aumento do TRH. O tratamento com leptina, no entanto, foi capaz de diminuir essa supressão e elevar os níveis de TRH, o que corrobora a hipótese da sinergia entre leptina e HT (KOMOROWSKI *et al.*, 2000).

Além da leptina, outro mecanismo aventado é a presença de tireoidite autoimune em indivíduos obesos. Alguns estudos com crianças e adolescentes obesos têm demonstrado que uma minoria dos indivíduos sofre de tireoidite autoimune, enquanto a maioria tem apenas TSH aumentado, mas sem evidência de doença autoimune. Contudo, a literatura cita que os padrões hipoeogênicos observados nas ultrassonografias de tireoide de indivíduos obesos e a elevação de TSH concomitante podem ser o resultado de uma fase precoce de uma tireoidite autoimune, precedendo a produção de auto-anticorpos (REINEHR, 2010). No entanto, amostras de tecido tireoidiano obtidas de 12 crianças obesas com TSH aumentado e hipoeogenicidade ao USG, mas sem auto-anticorpos, foram normais, demonstrando ausência de células inflamatórias e excluindo doença autoimune (RADETTI, 2008). Uma possível explicação para a hipoeogenicidade à ultrassonografia de tireoide, observada em indivíduos obesos, pode ser o estado de inflamação crônica de baixo grau observado, que caracteriza a própria obesidade. Citocinas como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, são capazes de inibir o simporte sódio-iodeto, essencial para captação de iodo pela tireoide, com o TSH aumentando de forma a gerar um papel de compensação. As mesmas citocinas poderiam também, induzir uma ligeira vasodilatação e aumento da permeabilidade em vasos tireoidianos, com formação de exsudato, levando a algum dano do tecido tireoidiano, explicando a hipoeogenicidade (RADETTI, 2008).

Uma possível disfunção mitocondrial, presente na obesidade, também é aventada como um dos mecanismos por trás do hipotireoidismo subclínico observado em muitos estudos com indivíduos obesos. Kvetny *et al.*, em estudo com 34 adolescentes obesos e 32 controles, observou um aumento do TSH e um significativo decréscimo no consumo basal de oxigênio nos indivíduos obesos, comparados aos controles. A estimativa da função mitocondrial em monócitos periféricos por citometria de fluxo demonstrou uma massa mitocondrial e um potencial de membrana mitocondrial mais baixos nos indivíduos obesos. O autor sugeriu que o aumento do TSH e o consumo basal de oxigênio mais baixos possam refletir uma taxa metabólica basal mais baixa. Esses achados podem também sugerir uma resistência mitocondrial aos hormônios tireoidianos (KVETNY *et al.*, 2010).

Estudos observacionais corroboram os mecanismos descritos, sugerindo que variáveis antropométricas que avaliam índices de gordura corporal, como o IMC e a circunferência abdominal de indivíduos eutireoideos, quando elevadas, possam estar relacionadas a níveis mais altos de TSH e T3 e, em contrapartida, mais baixos de T4, em relação a indivíduos eutireoideos e IMC dentro da faixa de normalidade (A NYRNES; JORDE; SUNDSFJORD, 2005). Essas alterações configuram um estado semelhante ao hipotireoidismo subclínico que, por sua vez, tem sido apontado como fator independente de risco cardiovascular, tal como a hipertensão e dislipidemia (RADHAKRISHNAN *et al.*, 2013).

## 2.7 Materiais e métodos

### 2.7.1 Desenho do estudo e população

Um estudo transversal foi conduzido com crianças e adolescentes de 8 a 15 anos de idade, de ambos os sexos, de oito escolas públicas localizadas em uma área de baixa renda na cidade de João Pessoa, Paraíba. Os indivíduos foram incluídos em 2 grupos conforme estado nutricional, sendo: (1) grupo controle (C): índice de massa corporal para idade (IMC/I)  $> -1$  e  $< 0,5$  escore Z e estatura para idade  $> 0,0$  e  $< 2,0$  escore Z—e (2) grupo excesso de peso: Z score IMC/I  $> 1,0$  escore Z e estatura para idade  $> 0,0$  e  $< 2,0$  escore Z .

As crianças com doenças endócrinas incluindo com alterações da tireoide ou neurológicas foram excluídas.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (CAEE 97686018.0.0000.5188), e todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinki. Os pais e os participantes consentiram participar da pesquisa.

### 2.7.2 Avaliação antropométrica

Os indivíduos foram pesados em uma balança digital (W721) com capacidade para 180kg e uma precisão de 100g. A altura dos indivíduos foi mensurada usando um estadiômetro (Alturaexata) com precisão de 1mm. Todas as medições antropométricas foram obtidas usando o método descrito por *Lohman et al.*

A CC foi obtida entre a crista ilíaca e o rebordo costal lateral (ponto médio entre o quadril e a última costela) com precisão de 0,1cm.

### **2.7.3 Análise bioquímica**

As amostras sanguíneas foram obtidas após um jejum noturno de 12h e centrifugadas em 3000 RPM por 15 minutos. O soro foi armazenado em -80°C para análise posterior. Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicose foram analisados pelo método calorimétrico enzimático em um analisador automático (Chem Well T – Labtest) seguindo as recomendações do fabricante (Bioclin, Belo Horizonte).

Insulina, TSH, T3 e T4 livres foram mensurados pelo método de quimioluminescência, e a leptina foi avaliada pelo método ELISA de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante.

### **2.7.4 Análise estatística**

Todo o procedimento estatístico foi realizado usando o software SPSS. A normalidade das variáveis contínuas foi mensurada pelo teste de Shapiro-Wilk. A distribuição das variáveis normais foi demonstrada usando média e desvio padrão, sendo a mediana e os intervalos interquartis usados para representar variáveis distribuídas de modo assimétrico.

As comparações entre variáveis nominais foram realizadas usando o teste do Qui-quadrado. Comparações de variáveis contínuas entre dois grupos foram realizadas usando o teste de T-student quando a distribuição das variáveis foi normal. Para comparação entre duas variáveis contínuas, foi utilizada a correlação de Pearson.

### **2.7.5 Procedimento ético**

Fizeram parte da amostra os pacientes que concordaram ou que seus responsáveis concordaram em participar mediante informação e esclarecimento. A autorização foi dada através de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na admissão ao estudo.

Como se trata de uma pesquisa com seres humanos, o projeto foi submetido anteriormente à análise do Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos do Centro de Ciências de Saúde da UFPB, sob o número CAEE 97686018.0.0000.5188, de acordo com o que normatiza a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## 2.8 Resultados

### 2.8.1 Descrição e resultados

A **Tabela 3** apresenta as características socioeconômicas e antropométricas dos membros da amostra. Não foi observada diferença entre os grupos para as variáveis socioeconômicas, estatura para idade e idade, porém, o grupo excesso de peso apresentou IMC/I e CC significativamente maiores em comparação ao grupo controle.

**Tabela 3.** Características socioeconômicas familiares e antropométricas dos grupos controle e excesso de peso.

	Controle (14 meninos e 14 meninas)	Grupo excesso de peso (11 meninos e 11 meninas)	P valor
Anos de estudo do responsável*	12 (1-12)	12 (3 -12)	0,871
Número de indivíduos no domicílio*	4 (2-11)	4 (2 – 7)	0,744
Renda familiar mensal (reais) *	1641 (500-6500)	1443 (998-2800)	0,477
Idade (anos)	12,04 ± 2,06	11,73 ± 2,12	0,723
Altura para idade (Z score)	0,58 ± 0,6	0,78 ± 0,47	0,121
IMC para idade (Z score)	0,27 ± 0,52	1,99 ± 0,61	<b>&lt;0,001</b>
Circunferência da cintura (cm)	65,57 ± 4,83	79,58 ± 8,68	<b>&lt;0,001</b>

Dados apresentados como média ± desvio-padrão.

\* Mediana (min – max).

A **Tabela 4** compara os parâmetros bioquímicos entre os grupos controle e excesso de peso. Não houve diferença entre os grupos para glicemia e HDL, enquanto que colesterol total, LDL, triglicerídeos, insulina, HOMA-IR e leptina foram significativamente maiores no grupo excesso de peso. Não foram observadas diferenças entre os grupos para o HT e TSH.

**Tabela 4.** Parâmetros bioquímicos e hormonais entre adolescentes dos grupos controle e excesso de peso.

	Controle (14 meninos e 14 meninas)	Grupo excesso de peso (11 meninos e 11 meninas)	P valor
Glicemia (mg/dL)	85,05 ± 7,31	81,86 ± 6,93	0,141
Colesterol total (mg/dL)	116,77 ± 29,62	149,12 ± 33,80	<b>0,001</b>
HDL (mg/dL)	34,42 ± 11,02	35,74 ± 13,05	0,700
LDL (mg/dL)	46,05 ± 22,20	70,13 ± 21,38	<b>&lt;0,001</b>
Triglicerídeos (mg/dL)	77,30 ± 32,91	104,94 ± 52,94	<b>0,028</b>
Insulina (uIU/mL)	7,38 ± 2,97	12,48 ± 3,82	<b>&lt;0,001</b>
HOMA-IR	1,62 ± 0,68	2,53 ± 0,84	<b>&lt;0,001</b>
Leptina (ng/dL)	5,62 ± 5,05	37,65 ± 32,24	<b>&lt;0,001</b>
TSH (mIU/L)	1,78 ± 0,98	1,60 ± 0,60	0,458
T4L (pmol/L)	12,41 ± 1,11	12,7 ± 2,21	0,442
T3L (pmol/L)	5,22 ± 0,86	5,49 ± 0,79	0,257
Razão T3L/T4L	3,48 ± 0,66	3,64 ± 0,59	0,390

Dados apresentados como média ± desvio-padrão.

A Tabela 5 apresenta a correlação entre o HT e parâmetros laboratoriais nos indivíduos controle e excesso de peso. Foi observada correlação negativa entre T4L a glicemia e HOMA-IR no grupo controle, e entre T3L a leptina e CC no grupo excesso de peso.

**Tabela 5.** Correlação de Pearson entre variáveis antropométricas, T3L, T4L e TSH e parâmetros laboratoriais e HOMA-IR separados por grupo.

	Controle				Excesso de peso			
	T3L	T4L	TSH	Razão T3L/T4L	T3L	T4L	TSH	Razão T3L/T4L
IMC para a idade	0,072	-0,054	-0,097	0,100	-0,247	-0,075	0,193	-0,133
CC	-0,324	-0,040	-0,007	-0,230	<b>-0,494*</b>	-0,366	0,347	-0,109
Leptina	-0,081	-0,145	0,101	-0,006	<b>-0,435*</b>	-0,294	0,279	-0,076
Glicemia	0,093	<b>-0,461*</b>	0,206	0,280	-0,266	0,320	0,175	-0,407
Insulina	0,023	-0,343	0,046	0,239	-0,328	-0,302	0,285	-0,011
HOMA-IR	0,073	<b>-0,440*</b>	0,108	0,314	-0,376	-0,231	0,323	-0,093
Triglicéridos	-0,281	-0,370	-0,025	-0,098	-0,203	0,107	0,151	-0,182
Colesterol total	-0,209	0,087	0,043	-0,246	0,113	0,121	0,174	-0,115
LDL	-0,073	0,169	-0,015	-0,205	0,111	-0,085	0,293	0,073
HDL	0,152	0,178	0,035	0,057	0,005	-0,185	-0,264	0,070

\*p<0,05

### 3. CONCLUSÃO

Os hormônios tireoidianos exercem papel fundamental no gasto energético, bem como apresentam efeito sobre diversos sistemas fisiológicos (BIANCO *et al.*, 2019). Tem sido descrito que o excesso de peso promova aumento da função tireoidiana de forma a aumentar o gasto energético e favorecer a perda de peso (FONTENELLE *et al.*, 2016). O presente estudo, no entanto, não encontrou diferenças significativas entre os grupos controle e excesso de peso quanto à função do eixo tireoidiano.

Drivsholm *et al.* (2019) analisaram duas coortes de crianças e adolescentes com obesidade (IMC/I > 2,0 score z) e encontraram aumento da concentração de TSH em comparação com crianças controle. Do mesmo modo foi encontrado aumento de T3 total, T4 total, TSH e razão T3/T4 em crianças com obesidade (IMC/I  $\geq$  P95) em comparação com crianças controle (Emokpae, 2017). É possível, no entanto, que a gravidade do IMC/I influencie na resposta da função tireoidiana, uma vez que no presente estudo, tanto crianças com sobrepeso e obesidade foram incluídas na amostra, diferindo dos estudos citados, que usaram apenas crianças obesas. Contudo, um estudo realizado por Johanssen *et al.* (2019), com adultos submetidos a superalimentação com 40% acima do requerimento por 8 semanas encontrou aumento da concentração de T3, mas não de T4 e de TSH. Os autores também encontraram aumento do gasto energético (43kcal/dia) após 8 semanas, mas concluíram que a relevância deste aumento é duvidosa, e que a adaptação metabólica durante o excesso não ocorre de forma similar à restrição calórica. Ainda, em um estudo realizado com crianças com obesidade grave, o mesmo autor não encontrou diferença de T4L e T3L em comparação com crianças controle, embora o TSH nos obesos tenha sido significativamente maior.

A leptina é um importante fator na sinalização dos estoques de energia no núcleo arqueado do hipotálamo e atua no ajuste do eixo tireoidiano (JOSEPH-BRAVO *et al.*, 2015), porém, o aumento da concentração de leptina observado no grupo excesso de peso, em média sete vezes maior, comparado ao grupo controle, não influenciou a concentração de TSH no presente estudo. A concentração de TSH

também não apresentou correlação com leptina ou insulina. Em um estudo realizado com adultos, as concentrações de leptina no grupo com obesidade (IMC médio de 45 kg/m<sup>2</sup>) foram em média cinco vezes maiores comparadas ao grupo sem obesidade e foi observada diferença na concentração de TSH (MOHAREB *et al.*, 2021). É conhecido que indivíduos obesos apresentem resistência à leptina e à insulina (MANTZOROS *et al.*, 2011), mas ainda que o grupo excesso de peso apresente resistência a esses hormônios, isso por si só não explica a similaridade da concentração de TSH entre os grupos, uma vez que há descrição de aumento de leptina e correlação com TSH em outros estudos. Porém, Brufani *et al.* (2012), em um estudo transversal com 240 crianças obesas pré-púberes não observaram correlações entre as variáveis leptina e TSH, T4L e T3L, similar ao presente estudo. Ainda, os autores também encontraram correlação negativa entre TSH e glicose, e TSH e T3L, mas não T4L, com resistência à insulina. No presente estudo, o T4L apresentou correlação negativa com glicemia apenas no grupo controle e, embora o T3L seja o hormônio principalmente ativo, o T4L também apresenta efeitos fisiológicos e pode contribuir para aumentar o consumo de glicose.

Aeberli *et al.* (2010), em estudo prospectivo com 206 crianças e adolescentes obesos avaliados quanto a variáveis antropométricas e bioquímicas, antes e depois de um tratamento multidisciplinar visando a perda de peso por dois meses, não observaram correlação entre as variáveis TSH e peso corporal. Gussekloo *et al.* (2004), por sua vez, em estudo observacional prospectivo, envolvendo seguimento por dois anos em 599 indivíduos entre 85 e 89 anos, relatou associação entre níveis altos de TSH e IMC ( $p = 0,02$ ), colesterol ( $p = 0,04$ ) e triglicerídeos ( $p = 0,004$ ).

Embora não tenha sido encontradas alterações na função tireoidiana no grupo excesso de peso, as concentrações de colesterol total, LDL, triglicerídeos, e insulina, além da resistência à insulina (HOMA-IR) foram significativamente maiores em comparação com o grupo controle. Embora esses achados sejam conhecidos na literatura, essas alterações observadas, principalmente em faixas etárias menores, contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas em longo prazo (GONZALEZ *et al.*, 2011).

Em conclusão, as crianças e adolescentes do grupo excesso de peso não apresentaram aumento da concentração de TSH, T4L e T3L em comparação com as crianças controle, embora tenham sido observados aumento das concentrações de leptina e insulina, além de pior perfil lipídico, tendo os dois últimos importante papel no desenvolvimento de doenças crônicas em longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- A NYRNES,; JORDE, R; SUNDSFJORD, J. Serum TSH is positively associated with BMI. *International Journal Of Obesity*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 100-105, 27 set. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803112>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189501/>. Acesso em: 23 jan. 2022.
- ABDULLAH, Asnawi et al. Estimating the risk of type-2 diabetes using obese-years in a contemporary population of the Framingham Study. *Global Health Action*, [s. l.], v. 09, n. 30421, p. 62-71, 30 jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930546/>. Acesso em: 19 jan. 2022.
- AEBERLI, Isabelle; JUNG, Andreas; MURER, Stefanie B.; WILDHABER, Johannes; WILDHABER-BROOKS, Joanne; KNÖPFLI, Bruno H.; ZIMMERMANN, Michael B.. During Rapid Weight Loss in Obese Children, Reductions in TSH Predict Improvements in Insulin Sensitivity Independent of Changes in Body Weight or Fat. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 95, n. 12, p. 5412-5418, dez. 2010. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1169>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843953/>. Acesso em: 08 maio 2022.
- AIRES, Margarida de Mello. *Fisiologia*. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2012, 1352 p.
- ALVIM, Alda Jorge Rodrigues. A actualidade da obesidade infantil: Evidência de manifestação em alguma etapa específica. 2009. 65 f. Tese (Doutorado) - Curso de Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, 2009. Cap. 02. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/62581>. Acesso em: 09 mar. 2022.
- ANTUNES, Hanna K.M.; SANTOS, Ruth F.; BOSCOLO, Rita A.; BUENO, Orlando F.A.; MELLO, Marco Túlio de. Análise de taxa metabólica basal e composição corporal de idosos do sexo masculino antes e seis meses após exercícios de resistência. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 71-75, fev. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-86922005000100008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/PLsTXxJM8L7JRP3czyMb8DL/?lang=pt>. Acesso em: 19 jan. 2022.
- ÅSVOLD, Bjørn Olav; BJØRO, Trine; VATTEN, Lars J.. Association of Serum TSH with High Body Mass Differs between Smokers and Never-Smokers. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 94, n. 12, p. 5023-5027, 1 dez. 2009. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1180>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846737/>. Acesso em: 09 abr. 2022.
- BIANCO, Antonio C; DUMITRESCU, Alexandra; GEREBEN, Balázs; RIBEIRO, Miriam O; FONSECA, Tatiana L; FERNANDES, Gustavo W; BOCCO, Barbara M L C. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine Reviews*, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 1000-1047, 29 abr. 2019. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00275>. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/4/1000/5480071?login=true>. Acesso em: 08 maio 2022.
- BOSCOLO, Rita Aurélia. Análise da relação entre a taxa metabólica basal, a composição corporal e o sono em idosos antes e após o treinamento resistido. 2009. 73 f. Tese (Doutorado) - Curso de Educação Física, Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009. Cap. 03.

BRUFANI, Claudia; MANCO, Melania; NOBILI, Valerio; FINTINI, Danilo; BARBETTI, Fabrizio; CAPPÀ, Marco. Thyroid Function Tests in Obese Prepubertal Children: correlations with insulin sensitivity and body fat distribution. *Hormone Research In Paediatrics*, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 100-105, 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000341363>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846232/>. Acesso em: 08 maio 2022.

CALLO, Gabriela; GIGANTE, Denise Pretucci; BARROS, Fernando C.; HORTA, Bernardo Lessa. Excesso de peso/obesidade no ciclo da vida e composição corporal na idade adulta: coorte de nascimentos de pelotas, rio grande do sul, brasil, 1982. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 08-16, 06 maio 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00174014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167046/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

CHATZITOMARIS, Apostolos; HOERMANN, Rudolf; MIDGLEY, John E.; HERING, Steffen; URBAN, Aline; DIETRICH, Barbara; ABOOD, Assjana; KLEIN, Harald H.; DIETRICH, Johannes W.. Thyroid Allostasis–Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 163-191, 20 jul. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00163>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775711/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

CONSIDINE, Robert V. et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 334, n. 5, p. 292-295, fev. 1996. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199602013340503>. Acesso em: 20 jan. 2022. Douglas CRR. *Tratado de Fisiologia aplicada à Nutrição*. São Paulo: Robe Editorial; 2002.

DOUYON, Liselle; SCHTEINGART, David e. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 173-189, mar. 2002. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055988/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

DRIVSHOLM, Alberte; LUND, Morten Asp Vonsild; HEDLEY, Paula L.; JESPERSEN, Thomas; CHRISTIANSEN, Michael; HANSEN, Torben; HOLM, Jens-Christian. Associations between thyroid-stimulating hormone, blood pressure and adiponectin are attenuated in children and adolescents with overweight or obesity. *Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism*, [S.L.], v. 32, n. 12, p. 1351-1358, 18 dez. 2019. Walter de Gruyter GmbH. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2019-0359/html>. Acesso em: 08 maio 2022.

EHRMANN, David A.. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 352, n. 12, p. 1223-1236, 24 mar. 2005. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15788499/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

EMOKPAE, Mathias Abiodun; OBAZELU, Progress Arhenrhen. The Association of Triiodothyronine-to-Thyroxine Ratio with Body Mass Index in Obese Nigerian Children and Adolescents. *Medical Sciences*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 36, 15 dez. 2017. MDPI AG. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244733/>. Acesso em: 08 maio 2022.

FIELD, Alison et al. Impact of Overweight on the Risk of Developing Common Chronic Diseases During a 10-Year Period. *Arch Intern Med.*, [s. l.], v. 161, n. 13, p. 1581-1586, 09 jul. 2001. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/648604>. Acesso em: 18 jan. 2022.

FINKELSTEIN, Eric A.; KHAVJOU, Olga A.; THOMPSON, Hope; TROGDON, Justin G.; PAN, Liping; SHERRY, Bettylou; DIETZ, William. Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030. *American Journal Of Preventive Medicine*, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 563-570, jun. 2012. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608371/>. Acesso em: 06 jan. 2022.

FONTENELLE, L.; FEITOSA, M.; SEVERO, J.; FREITAS, T.; MORAIS, J.; TORRES-LEAL, F.; HENRIQUES, G.; MARREIRO, D. do Nascimento. Thyroid Function in Human Obesity: underlying mechanisms. *Hormone And Metabolic Research*, [S.L.], v. 48, n. 12, p. 787-794, 6 dez. 2016. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-121421>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923249/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

FRADE, R. E. et al. Utilização de diferentes equações e métodos a estimativa do gasto energético basal e total de praticantes de atividade física adultos. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo, v. 10, n. 55, p 43-49, Jan./Fev. 2016. Disponível em: <http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/605/524>. Acesso em: 30 dez. 2021.

FRIEDMAN, Jeffrey M.; HALAAS, Jeffrey L.. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, [S.L.], v. 395, n. 6704, p. 763-770, out. 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/27376>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9796811/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

GADDE, Kishore M.; MARTIN, Corby K.; BERTHOUD, Hans-Rudolf; HEYMSFIELD, Steven B.. Obesity. *Journal Of The American College Of Cardiology*, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 69-84, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301630/>. Acesso em: 07 jan. 2022.

GONZALEZ, Amy Berrington de et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *The New England Journal Of Medicine*. Waltham, p. 2211-2219. 01 set. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066051/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

GONZÁLEZ-MUNIESA, Pedro; MÁRTINEZ-GONZÁLEZ, Miguel-Angel; HU, Frank B.; DESPRÉS, Jean-Pierre; MATSUZAWA, Yuji; LOOS, Ruth J. F.; MORENO, Luis A.; BRAY, George A.; MARTINEZ, J. Alfredo. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 01-18, 15 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201734>. Acesso em: 18 jan. 2022.

GUSSEKLOO, Jacobijn. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *Jama*, [S.L.], v. 292, n. 21, p. 2591, 1 dez. 2004. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.21.2591>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572717/>. Acesso em: 08 maio 2022.

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Despesas, Rendimentos e Condições de Vida. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE, Rio de Janeiro, 2010.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde. São Paulo, 2013. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Acesso em 13/03/2022.

JOHANNSEN, Darcy L; MARLATT, Kara L; CONLEY, Kevin e; SMITH, Steven R; RAVUSSIN, Eric. Metabolic adaptation is not observed after 8 weeks of overfeeding but energy expenditure variability is associated with weight recovery. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 110, n. 4, p. 805-813, 17 jun. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz108>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204775/>. Acesso em: 08 maio 2022.

JOSEPH-BRAVO, Patricia; JAIMES-HOY, Lorraine; URIBE, Rosa-María; CHARLI, Jean-Louis. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: trh, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated. *Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 227, n. 3, p. 3, dez. 2015. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-15-0124e>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527566/>. Acesso em: 21 jan. 2022.

KAUTZKY-WILLER; LUDWIG; NOWOTNY; RODEN; HUEMER; WIDHALM; VIERHAPPER; WALDHÄUSL; RODEN. Elevation of plasma leptin concentrations in obese hyperinsulinaemic hypothyroidism before and after treatment. *European Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 29, n.

5, p. 395-403, maio 1999. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.1999.00470.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10354196/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

KOJIMA, Masayasu; HOSODA, Hiroshi; DATE, Yukari; NAKAZATO, Masamitsu; MATSUO, Hisayuki; KANGAWA, Kenji. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, [S.L.], v. 402, n. 6762, p. 656-660, dez. 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/45230>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604470/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

KOMOROWSKI, J.; JANKIEWICZ-WIKA, J.; STEPIEN, H.. Effects of Gn-RH, TRH, and CRF administration on plasma leptin levels in lean and obese women. *Neuropeptides*, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 89-97, abr. 2000. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1054/npep.2000.0799>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985925/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KVETNY, J.; WILMS, L.; PEDERSEN, P. L.; LARSEN, J.. Subclinical Hypothyroidism Affects Mitochondrial Function. *Hormone And Metabolic Research*, [S.L.], v. 42, n. 05, p. 324-327, 22 fev. 2010. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1248261>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20178065/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

LORDELO, Roberta A.; MANCINI, Marcio C.; CERCATO, Cíntia; HALPERN, Alfredo. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito?. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.L.], v. 51, n. 1, p. 34-41, fev. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302007000100007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/WSqdm8Gy7cqhpNBfj7vYssF/?lang=pt>. Acesso em: 21 jan. 2022.

MANTZOROS, Christos S.. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: a review of current evidence. *Annals Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 130, n. 8, p. 671, 20 abr. 1999. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10215564/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

MARTINS, Vinicius J. B.; FLORÊNCIO, Telma M. M. Toledo; GRILLO, Luciane P.; FRANCO, Maria do Carmo P.; MARTINS, Paula A.; CLEMENTE, Ana Paula G.; SANTOS, Carla D. L.; VIEIRA, Maria de Fatima A.; SAWAYA, Ana Lydia. Long-Lasting Effects of Undernutrition. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 1817-1846, 26 maio 2011. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph8061817>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/8/6/1817>. Acesso em: 19 jan. 2022.

MAURIGERI D, BONANNO MR, SPECIALE S, SANTANGELO A, LENTINI A, RUSSO MS, et al. The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002; 34(1):47-54.

MOHAREB, Ohoud Al; SAQAABY, Moath Al; EKHZAIMY, Aishah; HAMZA, Muaawia; ALMALKI, Mussa H.; BAMEHRIZ, Fahad; ABUKHATER, Muhammad; BREMA, Imad. The Relationship Between Thyroid Function and Body Composition, Leptin, Adiponectin, and Insulin Sensitivity in Morbidly Obese Euthyroid Subjects Compared to Non-obese Subjects. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, [S.L.], v. 14, p. 117955142098852, jan. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1179551420988523>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33613038/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

NAKAZATO, Masamitsu; MURAKAMI, Noboru; DATE, Yukari; KOJIMA, Masayasu; MATSUO, Hisayuki; KANGAWA, Kenji; MATSUKURA, Shigeru. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, [S.L.], v. 409, n. 6817, p. 194-198, jan. 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/35051587>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11196643/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

NASLUND, E.; ANDERSSON, I.; DEGERBLAD, M.; KOGNER, P.; KRAL, J. G.; ROSSNER, S.; HELLSTROM, P. M.. Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men. *Journal Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 248, n. 4, p. 299-308, out. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00737.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11086640/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

NG, Marie; FLEMING, Tom; ROBINSON, Margaret; THOMSON, Blake; GRAETZ, Nicholas; MARGONO, Christopher; MULLANY, Erin C; BIRYUKOV, Stan; ABBAFATI, Cristiana; ABERA, Semaw Ferede. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *The Lancet*, [S.L.], v. 384, n. 9945, p. 766-781, ago. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60460-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60460-8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880830/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

NGUYEN, Dang M; EL-SERAG, Hashem B.. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology Clinics Of North America*, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 1-7, mar. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833287/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

NILLNI, Eduardo A.. Regulation of the hypothalamic Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. **Frontiers In Neuroendocrinology**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 134-156, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.01.001>. Disponível em: [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453ed%20snp55rrgjct55\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2921543](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453ed%20snp55rrgjct55))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2921543). Acesso em: 21 jan. 2022.

OLIVEIRA, Adriana Silva. Transporte de hormônio tireoidiano em hemácias de pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo primário. 2009. 104 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2009. Cap. 04.

PARK, Jiyoung; MORLEY, Thomas S.; KIM, Min; CLEGG, Deborah J.; SCHERER, Philipp E.. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nature Reviews Endocrinology*, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 455-465, 17 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.94>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374431/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

PASQUALI, R; CANTOBELLI, S; CASIMIRRI, F; CAPELLI, M; BORTOLUZZI, L; FLAMIA, R; LABATE, A M; BARBARA, L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 77, n. 2, p. 341-346, ago. 1993. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.77.2.8393881>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8393881/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

PINKNEY, Jonathan H.; GOODRICK, Steven J.; KATZ, Jonathan; JOHNSON, Andrew B.; LIGHTMAN, Stafford L.; COPPACK, Simon W.; MOHAMED-ALI, Vidya. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 583-588, nov. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00573.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197072/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

RADETTI, Giorgio; KLEON, Wolfgang; BUZI, Fabio; CRIVELLARO, Claudio; PAPPALARDO, Lucia; IORGI, Natascia di; MAGHNIE, Mohamad. Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 93, n. 12, p. 4749-4754, 1 dez. 2008. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0823>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18840640/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

RADHAKRISHNAN, Rajiv et al. Thyroid dysfunction in major psychiatric disorders in a hospital based sample. *Indian J Med Res, New Delhi*, v. 138, n. 6, p. 888-893, dez. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978977/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

REINEHR, T. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Archives Of Disease In Childhood*, [S.L.], v. 87, n. 4, p. 320-323, 1 out. 2002. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.4.320>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244007/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

REINEHR, Thomas. Obesity and thyroid function. *Molecular And Cellular Endocrinology*, [S.L.], v. 316, n. 2, p. 165-171, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19540303/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

REIS-LUNARDELLI, Eleonora Araujo dos; CASTRO, Cibele Canal; BAVARESCO, Caren; COITINHO, Adriana Simon; TRINDADE, Laura Schumacher Schuh da; PERRENOUD, Myriam Fortes; ROESLER, Rafael; SARKIS, Joao Jose Freitas; WYSE, Angela Terezinha de Souza; IZQUIERDO, Ivan. Effects of Thyroid Hormones on Memory and on Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase Activity in Rat Brain. *Current Neurovascular Research*, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 184-193, 1 ago. 2007. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/156720207781387204>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691972/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

RESELAND, J. E. et al., Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptina concentrations, *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 73, p. 240- 245, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/73/2/240/4737418>. Acesso em: 12 jan. 2022.

ROMERO, Carla Eduarda Machado; ZANESCO, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 85-91, fev. 2006. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/gW5Wght6RbsjFCyZQbmWCSj/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

SAINSBURY, Amanda; SCHWARZER, Christoph; COUZENS, Michelle; FETISSOV, Serguei; FURTINGER, Sabine; JENKINS, Arthur; COX, Helen M.; SPERK, Günther; HÖKFELT, Tomas; HERZOG, Herbert. Important role of hypothalamic Y2 receptors in body weight regulation revealed in conditional knockout mice. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 99, n. 13, p. 8938-8943, 18 jun. 2002. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC124402/>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SANT'ANNA, Mônica de Souza L.; PRIORE, Silvia Eloíza; FRANCESCHINI, Sylvia do Carmo C.. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. *Revista Paulista de Pediatria*, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 315-321, set. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-05822009000300013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/Nvqg6bK6b7xN67QgPm5sfTS/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 08 jan. 2022.

SAWAYA, Ana Lydia; FILGUEIRAS, Andrea. "Abra a felicidade"? Implicações para o vício alimentar. *Estudos Avançados*, [S.L.], v. 27, n. 78, p. 53-70, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40142013000200005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/Szd3X9xqzw6w963chCCpm3n/?lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SOUZA, Danielle Ribeiro de; ANJOS, Luiz Antonio dos; WAHRLICH, Vivian; VASCONCELLOS, Mauricio Teixeira Leite de; MACHADO, Juliana da Mata. Ingestão alimentar e balanço energético da população adulta de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil: resultados da pesquisa de nutrição, atividade física e saúde (pnafs). *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 26, n. 5, p. 879-890, maio 2010. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010000500010>. Acesso em: 16 jan. 2022.

VAISMAN, Mário; ROSENTHAL, Doris; CARVALHO, Denise P.. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 9-15, fev. 2004. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jk8DnbDthsQbc48NNCTtmZm/?lang=pt>. Acesso em: 21 jan. 2022.

WILLIAMS, Gareth; BING, Chen; CAI, Xue J; A HARROLD, Joanne; KING, Peter J; LIU, Xiao H. The hypothalamus and the control of energy homeostasis. *Physiology & Behavior*, [S.L.], v. 74, n. 4-5, p. 683-701, nov. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00612-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00612-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790431/>. Acesso em: 16 jan. 2022.

WOODS, Stephen; SEELEY, Rande; PORTE JUNIOR, Daniel; SCHWARTZ, Michael. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*, New York, v. 5368, n. 280, p. 1378-1383, maio de 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603721/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

YOSHIDA, Tadashi; MONKAWA, Toshiaki; HAYASHI, Matsuhiko; SARUTA, Takao. Regulation of Expression of Leptin mRNA and Secretion of Leptin by Thyroid Hormone in 3T3-L1 Adipocytes. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, [S.L.], v. 232, n. 3, p. 822-826, mar. 1997. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126361/>. Acesso em: 22 jan. 2022.