UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOSÉ EDUARDO BUENO

ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE METAIS E TESTES LABORATORIAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA

BRASÍLIA - DF
2021

JOSÉ EDUARDO BUENO

ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE METAIS E TESTES LABORATORIAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB) como parte dos requisitos necessários para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Yanna Karla de Medeiros Nóbrega
Co-orientador: Profa. Dr. Maurício Homem de Mello

BRASÍLIA - DF
2021

Ficha catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ea Eduardo Bueno, José
ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE METAIS E TESTES LABORATORIAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA / José Eduardo Bueno; orientador Yanna Karla de Medeiros Nóbrega; co-orientador Maurício Homem de Mello. -- Brasília, 2021.
72 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2021.

1. Hormônio tireoidianos. 2. Hipotireoidismo. 3. Zinco. 4. Cobre. 5. Selênio. I. Karla de Medeiros Nóbrega, Yanna, orient. II. Homem de Mello, Maurício, co-orient. III. Título.

JOSÉ EDUARDO BUENO

ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE METAIS E TESTES LABORATORIAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília.

Aprovada em ____ de Agosto de 2021

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Dra. Yanna Karla de Medeiros Nóbrega (UnB) - Presidente

_____

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato (UnB) – Membro Interno

_____

Prof. Dr. Killarney Ataíde Soares (HFAB) – Membro Externo

_____

Profa. Dra. Fabiana Brandão Alves Silva - Suplente

DEDICATÓRIA

A minha família. Meu pai José Alves, minha Mãe Anelita Alzira,
minha irmã Keity e minha esposa Raquel

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores que trabalharam e me ensinaram muito nesta caminhada. Caminhada não muito fácil, tendo a pandemia como um obstáculo que dificultou o final desta jornada. Agradeço meus familiares e esposa por entender minha ausência nos momentos de correria, e principalmente minha Professora e mentora Dra. Yanna por ser esta pessoa que nos ensina e nos apoia em todos os momentos.

Prof Maurício, meu co-orientador, agradeço por me apoiar nesta trajetória difícil de ser um farmacêutico toxicologista. Aprendi com muito carinho a ensinar um pouco de o que é ser um profissional, aos que estão começando a carreira.

Ao Prof André Luiz Fernandes Cançado, do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília (UnB) pelo auxílio com as análises estatísticas da dissertação.

À minha família, que por mais distante que esteja, sei que sempre torceu e sempre torcerá pelo meu sucesso. Meu pai José Alves e minha Mãe Anelita Alzira por não medirem esforços para minha formação e meu sucesso. Minha irmã Keity, por ser um exemplo de pessoa, como irmã, amiga e como exemplo no meio acadêmico. E a minha esposa Raquel por confiar em mim, no meu trabalho e sempre estar me ensinando e motivando em tudo que faço. Amo vocês!

Ao Laboratório Sabin agradeço por sempre motivar e incentivar seus profissionais a dedicar a pesquisa para tentar novidades que melhorem a vida da população. Sempre apoiando a parte acadêmica e a produção cientifica.

Meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

“ Todas as substâncias são venenos, não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio”

Paracelso (1493-1541)

RESUMO

BUENO, José Eduardo. **ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE METAIS E TESTES LABORATORIAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA.** Brasília, 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

A glândula tireoide e seus hormônios desempenham múltiplas funções no desenvolvimento de órgãos e no controle homeostático de mecanismos fisiológicos fundamentais para o corpo, tais como crescimento e gasto de energia. Para a tireoide funcionar sintetizando seus hormônios, os metais selênio, cobre e zinco desempenham um papel essencial no metabolismo e homestase desta glândula de forma que as mudanças nos níveis de traços destes metais dos fluidos corporais podem promover desequilíbrio no funcionamento da tireoide, levando à várias disfunções da tireoide, como hipertireoidismo, hipotireoidismo, Doença de Graves, bócio, tiroidite de Hashimoto, câncer, entre outras. Este estudo tem como objetivo verificar a relação entre hormônios tiroidianos e metais através de análises laboratoriais, com a finalidade de catalogar e analisar os resultados das dosagens de metais (Selênio, Zinco, Cobre) e dos hormônios da tireoide (TSH, T4L, T3, T4). O metal selênio foi dosado pela metodologia de ICP-MS, enquanto cobre e zinco foram dosados por Absorção atômica, enquanto os hormônios por Quimioluminescência. Foram elencados todos os exames de pacientes que dosaram os metais e hormônios tireoidianos, no período de 01/01/2017 a 31/12/2019, o que gerou em um *n* de 454.848 resultados de exames. Em seguida, os exames tiroidianos foram empregados para realizar a estratificação respeitando a função tiroidiana (normal, hipotireoidismo e hipertireoidismo), acrescida dos metais dosados, idade e sexo. De acordo com o sexo, 144.332 pacientes eram do sexo masculino, enquanto 310.526 do sexo feminino. A população masculina apresentou 78,81% de pacientes com função da Tireoide normal, 4,68% de Hipertireoidismo e 16,51% de Hipotireoidismo. A população feminina, apresentou 87,17% de pacientes com Tireoide normal, 7,86% com Hipertireoidismo e 4,98% com Hipotireoidismo. Quando avaliados os metais e a função da tireoide, no sexo masculino não foram identificadas alterações relevantes sobre a associação de metais na função tiroidiana, no sexo feminino foram observadas associações dos metais sobre a função da tireoide, em que os metais selênio e zinco estão mais baixo em mulheres com hipotireoidismo e, diferentemente, o cobre apresenta-se mais elevado em mulheres com a mesma condição tiroidiana. Este estudo com dados laboratoriais, permitiu concluir que os metais estudados influenciaram no funcionamento da tireoide em mulheres com hipotireoidismo, e podem orientar o clínico no tratamento de desequilíbrios da glândula tireoide, que poderão ser corrigidos antes que ocorram alterações patológicas, ou auxiliar na decisão de monitoramento, tratamento e/ou suplementação de mulheres com hipotireoidismo.

Palavras-Chaves: Hormônios tireoidianos, zinco, cobre, selênio, hipotireoidismo, metais, oligoelementos

ABSTRACT

The thyroid gland and its hormones perform multiple functions in organ development and homeostatic control of fundamental physiological mechanisms for the body, such as growth and energy expenditure. For the thyroid to function properly, mainly synthesizing its hormones, selenium, copper and zinc metals, play an essential role in the metabolism and homestasis of this gland. Therefore changes in the levels of traces of these metals of body fluids can promote imbalance in thyroid function, leading to various thyroid dysfunctions such as hyperthyroidism, hypothyroidism, Graves disease, goiter, Hashimoto's thyroiditis, cancer, among others. This study aims to study the relationship between thyroid hormones and metals through laboratory analyses, with the purpose of cataloguing and analyzing the results of metal dosages (Selenium, Zinc, Copper) and thyroid hormones (TSH, T4L, T3, T4). The selenium metal was dosed by the ICP-MS methodology, while copper and zinc were dosed by atomic absorption, while the hormones by Chemiluminescence. All tests of patients who dosed metals and thyroid hormones from 01/01/2017 to 12/31/2019 were listed, which generated an n of 454,848 test results. Then, thyroid tests were used to perform stratification respecting thyroid function (normal, hypothyroidism and hyperthyroidism), plus dosed metals, age and gender. According to gender, 144,332 patients were male, while 310,526 were female. The male population presented 78.81% of patients with normal thyroid function, 4.68% of Hyperthyroidism and 16.51% of Hypothyroidism. The female population presented 87.17% of patients with normal thyroid, 7.86% with hyperthyroidism and 4.98% with hypothyroidism. When the metals and thyroid function were evaluated, in males no relevant changes were identified on the influence of metals on thyroid function, while in females influences of metals on thyroid function were observed, selenium metal and zinc are lower in women with hypothyroidism and differently, copper is higher in women with the same thyroid condition. This study with laboratory data allows us to conclude that the metals studied influence thyroid functioning in women with hypothyroidism, and may guide the clinician in the treatment of thyroid gland imbalances, which can be corrected before pathological changes occur, or assist in the decision to monitor, treat and/or supplement women with hypothyroidism.

Keywords: Thyroid hormones, zinc, copper, selenium, hypothyroidism, metals, trace elements

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Glândula Tireoide..... 16

Figura 2 – Regulação do eixo HTP..... 18

Figura 3 - Biossíntese dos Hormônios da tireoide..... 20

Figura 4 - Produção dos hormônios tireoidianos..... 21

Figura 5 - Equipamento ICP-MS 7900..... 39

Figura 6 – Equipamento FAAS 240 AA..... 40

Figura 7 – Equipamento Advia Centauro XP..... 43

Figura 8 - Estratificação da população estudada..... 45

Figura 9 - Classificação da Função Tiroidiana a partir de resultados de exames laboratoriais..... 47

Figura 10 – Classificação da Função Tireoidiana por sexo na população estudada..... 49

Figura 11 - Selênio no sexo masculino..... 51

Figura 12- Zinco no sexo masculino..... 53

Figura 13 - Cobre no sexo masculino..... 54

Figura 14 - Selênio no sexo feminino..... 56

Figura 15 - Zinco no sexo feminino..... 58

Figura 16 - Cobre no sexo feminino..... 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetro empregados para a classificação biológica da alteração fisiológica tiroidiana e de metais..... 46

Tabela 2 – Distribuição de Selênio no sexo masculino..... 50

Tabela 3 – Distribuição de Zinco no sexo masculino..... 52

Tabela 4 – Distribuição de Cobre no sexo masculino..... 54

Tabela 5 – Distribuição de Selênio no sexo feminino..... 55

Tabela 6 - Distribuição de Zinco no sexo feminino..... 57

Tabela 7– Distribuição de Cobre no sexo feminino..... 59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Diagnóstico Laboratorial das Doenças Tiroidianas..... 24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TPO	Anticorpos Anti-Peroxidase
Anti-TG	Anticorpos Anti-Tireoglobulina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DIT	3,5-diiodo-L-tirosina
DRI	*Dietary Reference Intake*
HPT	Hipotálamo-hipófise-eixo Tireoidiano
HT	Hormônios tireoidianos
IRD	*Inner ring deiodination (Desiodação do anel interno)*
MIT	3-monoiodo-L-tirosina
ORD	*Outer ring deiodination (Desiodação do anel externo)*
rT3	T3 reverso
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TBG	Globulina Ligadora da Tiroxina
TETRAC	Ácido Tetraiodotiroacético
TG	Tireoglobulina
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide ou Tireoestimulante
TTT	Transtirretina

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO 16
1.1. Glândula Tireoide 16
1.1.1. Anatomia e Fisiologia da Tireoide 16
1.1.2.Funções da Tireoide 21
1.1.3. Patologias associadas à Tireoide (Tiroidites) 23
1.1.3.1. Hipotireoidismo 24
1.1.3.2. Hipertireoidismo 26
1.1.4. Diagnóstico Laboratorial Tiroidites 27
1.2. Metais e oligoelementos 28
1.2.1. Selênio 28
1.2.2. Zinco 29
1.2.3. Cobre 32
1.3. Metais e tireoide 33
1.3.1. Selênio e Tireoide 33
1.3.2. Cobre e Tireoide 33
1.3.3. Zinco e Tireoide 34
2. OBJETIVOS 35
2.1. Objetivo geral 35
2.2. Objetivos específicos 35
3. METODOLOGIA 36
3.1. Campo de Estudo e Critérios Éticos 36
3.1.1. Setor de Toxicologia do Laboratório 37
3.1.2. Setor de Hormônios 37
3.2. Seleção das amostras 37
3.3. Critérios de inclusão e exclusão 37
3.4. Metodologia Analíticas 37
3.4.1 Espectrometria de Massas por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-MS). 38
3.4.2 Espectrometria por Absorção Atômica de Chamas (FAAS) 39
3.4.3. Quimiluminescência 42
3.5 Análise estatística 43
4. RESULTADOS 45
4.1. Caracterização da população estudada 45
4.2. Classificação Fisiológica da Função Tiroidiana e da dosagem de metais através

de exames laboratoriais 46
4.3. Classificação Fisiológica da Função Tiroidiana através de exames laboratoriais 47
4.4. Classificação biológica considerando o sexo da população estudada 47
4.5. Distribuição dos Metais no sexo masculino 49
4.5.1. Frequência de distribuição de Selênio no sexo masculino 50
4.5.2. Frequência de distribuição de Zinco no sexo masculino 51
4.5.3. Frequência de distribuição de Cobre no sexo masculino 53
4.6. Distribuição dos Metais no sexo feminino 55
4.6.1. Frequência de distribuição de Selênio no sexo feminino 55
4.6.2. Frequência de distribuição de Zinco no sexo feminino 56
4.6.3. Frequência de distribuição de Cobre no sexo feminino 58
5. DISCUSSÃO 61
6. CONCLUSÃO 65
7. REFERÊNCIAS 66

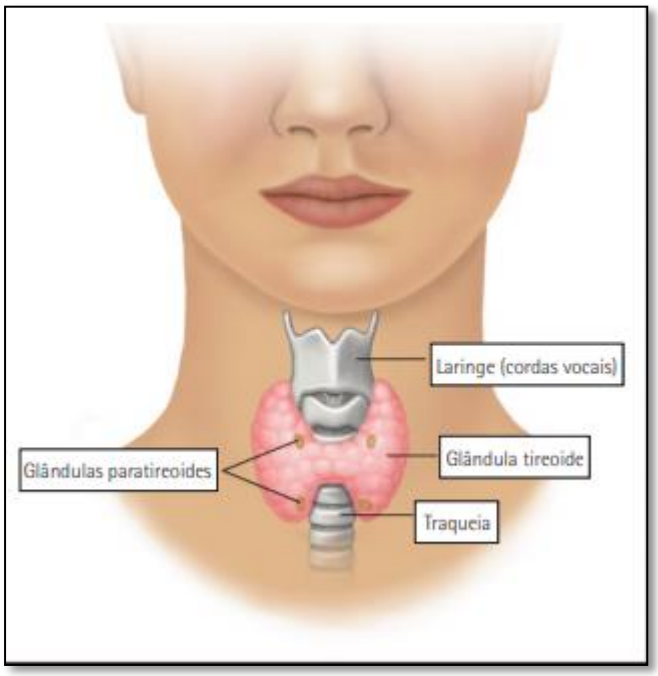
1.INTRODUÇÃO

1.1.Glândula Tireoide

1.1.1. Anatomia e Fisiologia da Tireoide

A tireoide é uma glândula endócrina situada na porção anterior à traqueia, entre a cartilagem cricoide e o estreito supraesternal (Figura 1), é intensamente vascularizada e constituída de dois lobos conectados por um istmo (HILLARY; BALASUBRAMANIAN, 2017; KASPER *et al.*, 2004). A glândula toda está envolvida pela fáscia pré-traqueal, uma camada de fáscia profunda que ancora a glândula posteriormente com a traqueia e a laringofaringe, fazendo com que esta se mova durante a deglutição (HILLARY; BALASUBRAMANIAN, 2017).

Figura 1 – Localização anatômica da glândula tireoide e estruturas adjacentes



Fonte: VALENTE, 2013

Dois nervos estão relacionados à glândula tireoide, e possuem relevância devido ao risco de dano durante a tireoidectomia. Estes são os nervos laríngeo recorrente e externo, que suprem a laringe e estão intimamente associados às artérias tireoidianas inferior e superior, respectivamente. Outras estruturas relacionadas à tireoide que merecem destaque são as glândulas paratireoides superior e inferior, que ficam próximas aos pólos médio e inferior dos lobos da tireoide (HILLARY; BALASUBRAMANIAN,

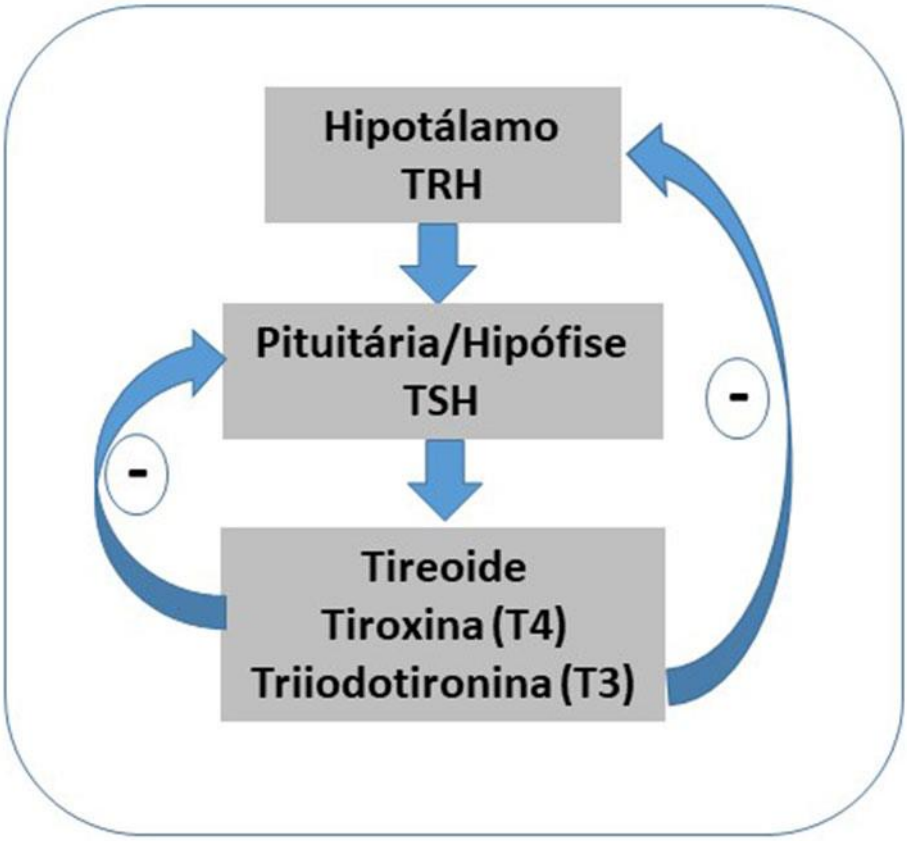
2017).

Em relação à embriologia da tireoide, vale ressaltar que a glândula é derivada do epitélio endodérmico da superfície mediana do assoalho da faringe em desenvolvimento, onde uma estrutura chamada forame ceco diferencia-se em tecido tireoidiano precursor, como um espessamento da linha média do epitélio denominado primórdio tireoidiano, que começa a descer no pescoço até sua posição final, logo abaixo da cartilagem tireoide (HILLARY; BALASUBRAMANIAN, 2017; ROUSSET *et al.*, 2015), a tireoide desenvolve sua forma anatômica durante a descida, com dois lobos laterais conectados através da traqueia por um istmo (HILLARY; BALASUBRAMANIAN, 2017).

A tireoide é uma glândula endócrina fundamental para o desenvolvimento e regulação do metabolismo do corpo (PHILIPPE; DIBNER, 2015), que ocorre através da produção de dois hormônios: a Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4) (VALENTE, 2013).

O correto funcionamento da tireoide requer a ação de diversos elementos (BALTACI; MOGULKOC, 2017) , sendo o iodo e o selênio os mais bem descritos em relação à sua atuação na fisiologia da glândula (CHUNG, 2014; VENTURA; MELO; CARRILHO, 2017) , embora a função da tireoide seja verdadeiramente controlada por uma glândula no cérebro conhecida como pituitária ou hipófise – o chamado eixo hipotálamo-pituitária-tireoide (do inglês *hypothalamus-pituitary thyroid* (HPT)-axis (Figura 2) (VAN DER SPEK; FLIERS; BOELEN, 2017) -, que produz o hormônio Tireoestimulante chamado de TSH (do inglês, *thyroid-stimulating hormone*), o qual estimula a tireoide a produzir T3 e T4, que regulam por *feedback* negativo a liberação de Hormônio Liberador de Tirotrofina (TRH) e TSH (COSCIA *et al.*, 2020; MAENHAUT *et al.*, 2015; VALENTE, 2013).

Figura 2 – Regulação do eixo HTP



Fonte: Adaptado de COSCIA *et al.*, 2020

A glândula tireoide e seus hormônios desempenham múltiplos papéis no desenvolvimento de órgãos e no controle homeostático de mecanismos fisiológicos fundamentais, como crescimento corporal e gasto de energia em todos os vertebrados (MAENHAUT *et al.*, 2015).

Os hormônios tireoidianos (HT) são sintetizados pela glândula tireoide que apresenta folículos em forma de esferas ou ácinos, cada um composto por uma única camada de células em torno do lúmen preenchido com coloide, constituído principalmente por Tireoglobulina (TG), uma glicoproteína de 660 kDa, sintetizada por meio da iodação e acoplamento de pares de tirosinas (COSCIA *et al.*, 2020; ROSS, 2008).

A unidade funcional da tireoide é denominada folículo, estrutura de aspecto esférico, composta por uma camada simples de células epiteliais (foliculares) polarizadas que circundam o lúmen preenchido por coloide. Estas células são conhecidas como tireócitos, possuem uma superfície apical que delimita o lúmen do folículo e uma superfície basal (ou basolateral) voltada para o espaço extrafolicular (ROUSSET *et al.*,

2015).

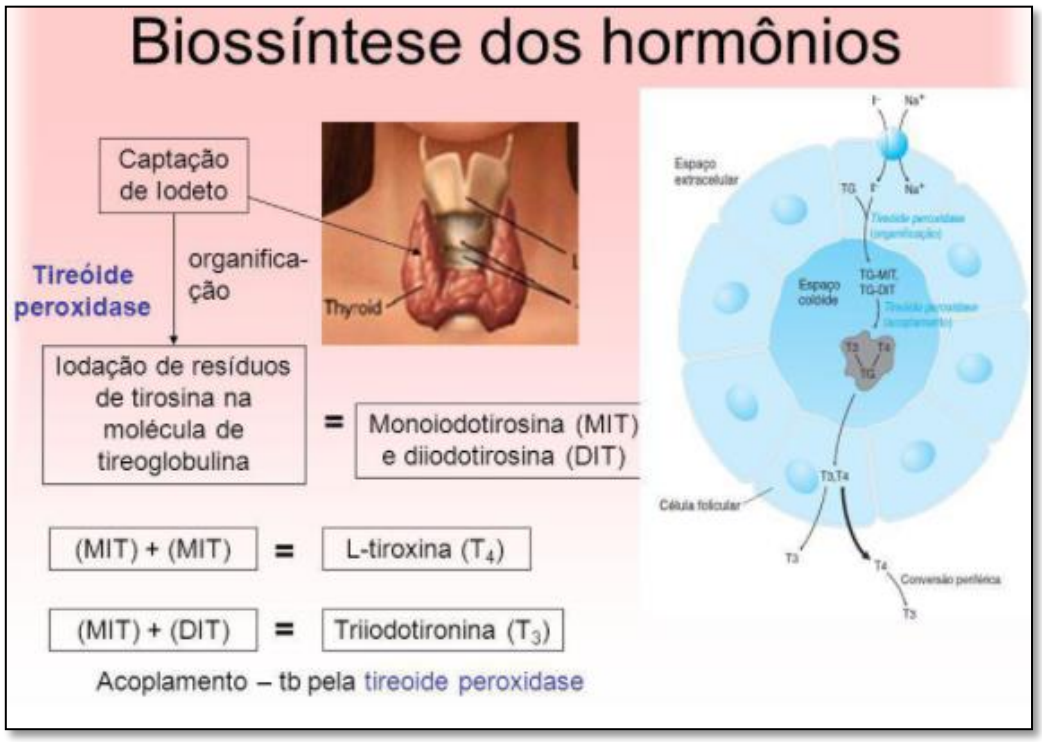
O iodeto (I-) é acumulado na tireoide tanto no citoplasma quanto no lúmen das células foliculares da tireoide (coloide), nas quais a TG é secretada em grandes quantidades (CITTERIO; TARGOVNIK; ARVAN, 2019; SELLITTI; SUZUKI, 2014). A tireoglobulina sofre iodação em seus resíduos de tirosina, para formar T4 e T3, que são dipeptídeos iodados sintetizados a partir da iodeto, e esta reação é catalisada pela enzima tireoperoxidase na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (MAENHAUT *et al.*, 2015; ROUSSET *et al.*, 2015).

A produção do hormônio tireoidiano, portanto, requer que os tireócitos estejam totalmente polarizados e capazes de manter uma barreira rígida entre o interior e o exterior; desse ponto de vista, as células foliculares da tireoide compartilham muitas propriedades com as células exócrinas que distinguem a tireoide de outras glândulas endócrinas importantes (MAENHAUT *et al.*, 2015).

A captação de iodeto plasmático pela glândula tireoide é a primeira etapa da síntese de HT quando, então, incorpora-se aos resíduos de tirosina para em seguida unir-se ao núcleo tirosil da tiroglobulina formando as iodotirosinas (3-monoiodo-L-tirosina [MIT] e 3,5-diiodo-L-tirosina [DIT]). A síntese de tiroxina (T4) exige a fusão de duas moléculas de DIT para que seja produzida a estrutura definitiva com dois anéis iodados, enquanto a síntese de triiodotironina (T3) dá-se com a junção de MIT e DIT (Figura 3)

(TAVEIRA; SANTOS, 2021; WILSON *et al.*, 1998).

Figura 3 – Biossíntese dos Hormônios da tireoide



Fonte: TAVEIRA; SANTOS 2021

Os hormônios tireoidianos, ligados às tiroglobulinas, permanecem armazenados no coloide e, quando requisitados, são liberados como iodotironinas hormonalmente ativas (YEN, 2001). A glândula contém grandes quantidades de HT armazenados e desta forma, independente da necessidade de síntese imediata, podem ser secretados rapidamente quando exigido, o que geralmente ocorre após bruscas alterações hormonais (ROSS, 2008).

Os hormônios tireoidianos (HT) são cruciais para o crescimento e desenvolvimento e desempenham um papel importante na energia e homeostase. A produção e secreção de HT pela glândula tireóide é regulada via eixo hipotálamo-hipófise tireoidiano (HPT). Os níveis séricos de HT são rigidamente regulados em circunstâncias fisiológicas, o principal pró-hormônio circulante é a tiroxina (T4), que pode ser metabolizado por uma série de diferentes vias resultando em: 1) formação do hormônio ativo triiodotironina (T3), 2) desativação de T4 e T3 ou 3) excreção de T4 e metabólitos subsequentes (VAN DER SPEK; FLIERS; BOELEN, 2017).

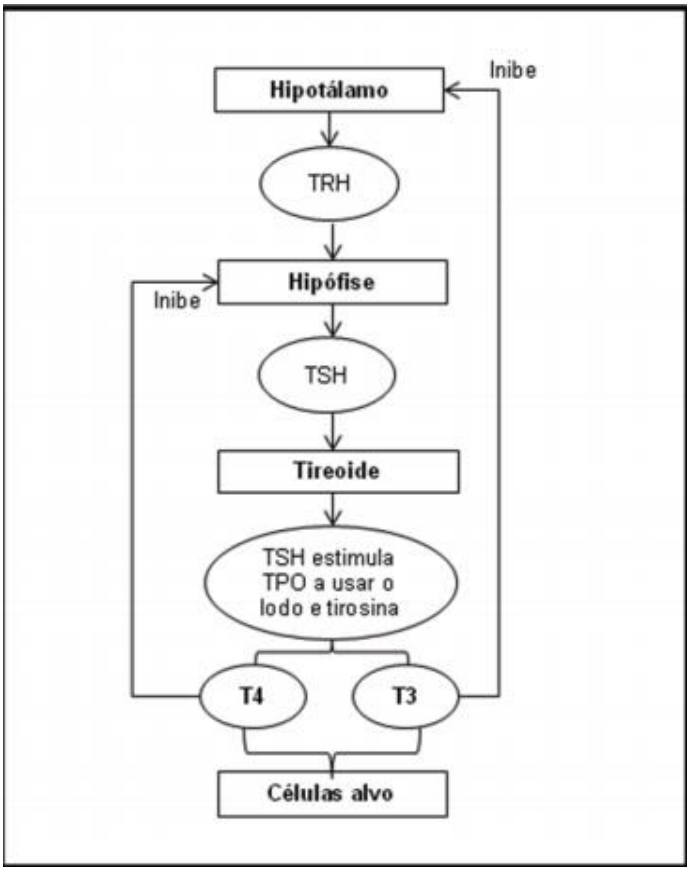
Essas vias desempenham um papel essencial na determinação da

biodisponibilidade de HT, as vias clássicas do metabolismo destes hormônios são: desiodação, sulfatação, glucuronidação e ligação éter (VAN DER SPEK; FLIERS; BOELEN, 2017).

1.1.2.Funções da Tireoide

A principal função da tireoide é a síntese e a secreção dos hormônios, que é regulada pelo eixo hipotálamo-pituitária-tireoide (HPT), controlado por retroalimentação negativa. O TRH é liberado pelo hipotálamo e transportado para a hipófise, onde a ligação ao seu receptor estimula uma cascata de eventos que culminam com a liberação do hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH é transportado na corrente sanguínea até a glândula, liga-se ao seu receptor, ativando vias de segundos mensageiros, e promovendo a síntese dos hormônios tireoidianos (Figura 4) (FEKETE; LECHAN, 2014; MEZZOMO; NADAL, 2016; MONDAL *et al.*, 2016).

Figura 4 - Produção dos hormônios tireoidianos



Legenda: TRH: hormônio liberador de tireotropina; TSH: hormônio estimulante da tireoide; TPO: Tireoperoxidase; T4: tiroxina; T3: triiodotironina.
Fonte: MEZZOMO;NADAL, 2016

Os hormônios tireoidianos, principalmente a forma ativa T3, executam grande

variedade de ações no organismo, exercendo papel chave no desenvolvimento e maturação do sistema nervoso, na regulação do metabolismo de órgãos vitais como cérebro, coração e rins e na produção de calor para manter a temperatura corporal normal (MONDAL *et al.*, 2016; SCHROEDER; PRIVALSKY, 2014).

A glândula tireoide produz predominantemente o pró-hormônio T4, juntamente com uma pequena quantidade de T3, o hormônio bioativo. A maioria do T3 é produzida por desiodação enzimática do anel externo (ORD) de T4, em tecidos periféricos. Alternativamente, desiodação do anel interno (IRD) de T4 produz o metabólito 3,3',5'-triiodotironina T3 reverso [rT3], que não tem atividade biológica determinada. O restante do T4 é metabolizado por diferentes vias identificadas por conjugação do grupo hidroxilfenólico ao sulfato ou ao ácido glicurônico. Estas reações permitem aumento da solubilidade dos substratos e, deste modo, facilitam a depuração biliar ou excreção urinária/renal (WILSON *et al.*, 1998).

O T3 é metabolizado, em sua maior parte, por ORD e o rT3 por IRD produzindo, nos dois casos, o metabólito 3,3'-diiodotironina (T2). Assim, ORD é considerada uma via de ativação e IRD de inativação. A bioviabilidade de HT é determinada, desta forma, por vários fatores, incluindo a secreção tireoideana de T4 e T3, a conversão de T4 em T3 por ORD e a inativação de T4 e T3 por IRD (MIOT *et al.*, 1999).

Após sua formação o HT é, por fim, liberado da glândula tireoidiana por endocitose permitindo sua passagem do coloide para o lúmen folicular, processo que é estimulado pelo TSH. As vesículas formadas fusionam-se aos lisossomos e a proteólise é catalisada pela catepsina. O T4 e o T3 são, então, liberados no interior das células da tireoide e por ação do TSH em receptores celulares, que atingem a circulação como pró-hormônio ou como T3 (WILSON *et al.*, 1998).

Cerca de 70-75% da T4 encontra-se acoplada à uma Globulina Ligadora da Tiroxina (TBG), 10-20% uma Transtirretina (TTT) e 5-15% uma albumina (JANSSEN; JANSSEN, 2017). O T4 liga-se com grande afinidade à TBG e uma transtirretina e a avidez de ligação a albumina é inferior, o que permite uma rápida transferência da T4 em circulação para os tecidos. Para o T3, 70-75% é transportado pela TBG e o restantes 25-30% pela albumina. Comparativamente com o T4, o T3 estabelece ligações de menor afinidade com as proteínas transportadoras. Aproximadamente 0,02-0,04% da concentração de T4 permanece na forma livre (T4 livre), enquanto 0,2-0,4% da T3 se apresenta também na forma livre (T3 livre) (GOUVEIA *et al.*, 2016).

Uma grande variedade de iodotironinas e dos derivados metabólicos circulam no

plasma. As concentrações de T4 e T3 são constantes nos tecidos e podem variar de acordo com a concentração destas moléculas livres no plasma. Entretanto, a concentração de T3 livre em diferentes tecidos varia de acordo com a quantidade de hormônio transportado e a atividade das desiodases no tecido. Em humanos com função tireoideana normal, a maior parte do T3 circulante é derivada dos tecidos periféricos por monodesiodação de T4 (ROSS, 2008).

Como resultado, o impacto do HT plasmático nos tecidos alvo não é o mesmo em todos os tecidos. No fígado e no rim, por exemplo, a saturação do receptor do hormônio tireoideano (TR) é, normalmente, de aproximadamente 50% e no sistema nervoso central (SNC) de 95% (ROSS, 2008).

1.1.3. Doenças associadas à Tireoide (Tiroidites)

Para a tireóide, oligoelementos desempenham um papel essencial no metabolismo e na síntese dos hormônios da tireoide, portanto, as mudanças nos níveis de traços de metais dos fluidos corporais pode perturbar o equilíbrio oxidante e antioxidante do corpo. Isso pode afetar o sistema endócrino levando a vários disfunções da tireoide, como hipertireoidismo, hipotireoidismo, Doença de Graves, bócio, doença de Hashimoto e câncer (BALTACI; MOGULKOC, 2017; HANIF; ILYAS; SHAH, 2018; STOJSAVLJEVIĆ *et al.*, 2018).

A relação inversa e dinâmica entre alterações nos níveis de TSH, T4 e T3 séricos, determina uma supressão ou elevação hormonal. Com raras exceções, níveis de TSH normais excluem uma anormalidade primária na função da tireoide. O encontro de níveis de TSH alterados deverá seguir mensurações de HT circulantes para diagnóstico de hipertireoidismo com TSH suprimido, ou hipotireoidismo com TSH elevado, e usualmente, a mensuração de HT livres corresponde à sua viabilidade biológica. Em geral, avaliação de T4 livre é suficiente para confirmar tirotoxicose, ainda que de 2 a 5% dos pacientes apresentem variação apenas nos níveis de T3 (toxicose de T3) (Quadro 1) (KASPER *et al.*, 2004; TORQUATO; MAGALHÃES, 2014).

Quadro 1 - Diagnóstico Laboratorial das Doenças Tiroidianas

TSH	***T4 livre***	***Diagnostico***
Elevado (> 10 UI/mL)	Diminuído	Hipotireoidismo Primário
Elevado (4 – 10 UI/mL)	Normal	Hipotireoidismo subclínico - Doença não Tireoidiana
Elevado ou normal	Elevado	Resistencia aos H. Tireoidianos - Adenoma Hipofisário secretor de TSH
Diminuído	Diminuído	Hipotireoidismo central - Tireotoxicose em tratamento - tireotoxicose factícia - Doença não tireoidiana
Diminuído	Elevado	Tireotoxicose
Diminuído	Normal	Hipertireoidismo subclínico - Tireotoxicose por T3 - Tireotoxicose em tratamento

Fonte: Adaptado de TORQUATO; MAGALHÃES, 2014

1.1.3.1. Hipotireoidismo

O Hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da produção insuficiente ou ação biológica ineficiente dos HT circulantes (BIONDI; COOPER, 2019; SETIAN, 2007), promovendo um efeito generalizado de retardo nos processos metabólicos. As condições clínicas da síndrome dependem do grau e duração da deficiência de HT que poderá afetar os tecidos em maior ou menor extensão (SETIAN, 2007).

Pode ser classificado como hipotireoidismo primário, onde há perda de função tireoidiana; hipotireoidismo secundário, que tem como causa a origem hipofisária, pela deficiência de TSH; ou hipotireoidismo terciário, manifestado pela deficiência do TRH. Pode ainda, muito raramente, ser decorrente de uma resistência generalizada aos HT provocada por mutação nos receptores nucleares (ROSS, 2008).

O hipotireoidismo pode também ser dividido em congênito: deficiência no desenvolvimento da tireoide, dishormonogênese da tireoide (ausência congênita da tireoide ou erros inatos da síntese do hormônio tireoidiano), síndrome de Pendred (surdez neurossensoria/deficiência auditiva, bócio e anormal de iodeto) (WÉMEAU; KOPP, 2017), mutações no receptor de TSH, e resistência aos HT), hipotireoidismo primário, como a tireoidite autoimune crônica ou de Hashimoto - que é a principal causa de hipotireoidismo na maioria dos indivíduos, especialmente nas mulheres -, pós-radioterapia de pescoço, pós-tireoidectomia cirúrgica, pós-parto, tireoidite de Riedel, tratamento de hipertireoidismo, agenesia tireoideana, radioterapia de cabeça e pescoço, defeitos funcionais na biossíntese e liberação dos HT e deficiência de iodo, hipotiroidosmo secundário quando pode haver perda de tecido funcional (tumores,

traumas, deficiência vascular, infecções, doenças infiltrativas, hipofisite linfocítica crônica, lesões congênitas), e hipotireoidismo central (há vários medicamentos que afetam função da tireoide ou causam inflamação da tireoide), e há ainda uma variedade de outras causas não tireoideanas que são mais raras) (BIONDI; COOPER, 2019; ROSS, 2008; WEETMAN; MCGREGOR, 1984).

Vale salientar ainda, que embora a maioria das formas de tireoidite autoimune cause hipotireoidismo, geralmente isso é transitório em vez de permanente, em pacientes com aumento leve de TSH. No hipotireoidismo central ou secundário, devido à doença hipotalâmica ou hipofisária, que é uma causa relativamente rara de hipotireoidismo, e afeta <1% dos casos, as alterações tiroidianas são permanentes (BIONDI; COOPER, 2019).

No hipotireoidismo primário, devido à insuficiência da glândula tireoide, os níveis séricos do hormônio tireoidiano estão baixos e os níveis de TSH estão elevados, devido à relação de *feedback* negativo do eixo HPT, enquanto os níveis circulantes de tiroxina livre (FT4) estão abaixo do limite inferior do valor de referência, ou na forma subclínica, onde os níveis de T4 livre estão dentro da faixa de referência, mas mais baixos do que deveriam ser para aquele indivíduo, com os níveis de TSH circulantes levemente elevados. O hipotireoidismo manifesto representa doença grave por deficiência de hormônio tireoidiano que requer tratamento obrigatório assim que for reconhecida. Em contraste, há debates contínuos sobre se o hipotireoidismo subclínico, se deve ou não ser tratado devido à falta de evidências convincentes e do nível do benefício do tratamento (BIONDI; COOPER, 2019).

O hipotireoidismo é relativamente comum. Em adultos apresenta prevalência em torno de 2% nas mulheres e 0,2% nos homens. Em pacientes mais idosos, particularmente com mais de 65 anos, a prevalência estimada é de 6% e 2% em mulheres e homens, respectivamente. A forma primária representa quase 95% dos casos e é muito mais comum (de cinco a oito vezes) em mulheres que em homens (KASPER *et al.*, 2004).

Entre os fatores associados ao risco aumentado estão a idade acima de 60 anos, gênero feminino, bócio, doença nodular tireoidiana, histórico familiar da doença, histórico de radiografia de cabeça e pescoço, doença autoimune tireoideana e extratireoideana, drogas (lítio, amiodarona) e tabagismo. Manifesta-se, clinicamente, por pele seca, diminuição da transpiração, epiderme fina e hiperqueratose do estrato córneo, mixedema, constipação, ganho de peso, libido diminuído, fertilidade reduzida, contratilidade do miocárdio e pulso reduzido, levando a forte redução do volume e

bradicardia, problemas de memória e concentração (WILSON *et al.*, 1998).

1.1.3.2. Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é caracterizado pelo aumento da síntese, secreção inapropriadamente alta e liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula tireoide. A tireotoxicose refere-se à síndrome clínica decorrente do excesso de hormônios tireoidianos circulantes, secundário ao hipertireoidismo ou não, e níveis inadequadamente elevados de hormônio tireoidiano nos tecidos (ROSS *et al.*, 2016; SGARBI *et al.*, 2013).

Hipertireoidismo primário pode ser identificado como autoimune (doença de Graves, bócio multinodular e nódulo tóxico), tireoidite transiente (pós-parto, linfocítica e pós-viral), efeitos de drogas (ingestão de tiroxina, induzida por iodo, terapia com amiodarona), mutação em receptor TSH, tirotoxicose gestacional e tumor pituitária secretando TSH (WEETMAN; MCGREGOR, 1984).

Outra forma de classificação sugere que o hipertireoidismo seja considerado: evidente ou subclínico, dependendo da gravidade bioquímica do hipertireoidismo, embora na realidade a doença represente função tireoidiana hiperativa. O hipertireoidismo evidente é definido como TSH subnormal (geralmente indetectável) com níveis séricos elevados de T3 e/ou T4 livre. No hipertireoidismo subclínico é definido como um TSH sérico baixo ou indetectável, e com valores dentro da faixa de referência normal para T3 e T4 livre. Tanto a doença manifesta quanto subclínica podem levar a sinais e sintomas característicos, embora subclínicos, desta forma o hipertireoidismo é geralmente considerado mais leve (ROSS *et al.*, 2016).

Entre as diversas causas de hipertireoidismo, a doença de Graves representa a etiologia mais comum (80% dos casos). Tem origem autoimune e sua prevalência é incerta, mas estima-se que afete 0,4 a 1% da população. Ocorre em mais de 2% de mulheres e 0,2% em homens. Seu pico de incidência se dá entre as segunda e quarta décadas de vida, e pode estar associada a outras doenças autoimunes endócrinas e não endócrinas. A doença de Graves representa entre 60 a 80% das tirotoxicoses, mas sua prevalência varia acerca das populações (WOOD; FRANKLYN, 1994). É caracterizada por bócio difuso, tirotoxicose, orbitopatia infiltrativa e ocasionalmente dermatopatia infiltrativa. Em alguns pacientes a doença da tireoide e o fenômeno infiltrativo podem ocorrer sozinhos ou independentes (WILSON *et al.*, 1998).

Sinais e sintomas incluem perda de peso e fatiga, hiperatividade, irritabilidade,

insônia, dificuldade de concentração, tremores, hiperreflexia, taquicardia, pele quente e úmida, intolerância ao calor, alopécia, tempo de trânsito gastrointestinal diminuído, oftalmopatia, bócio difuso e mixedema pretibial. Em pacientes idosos, pode haver astenia intensa, fraqueza muscular e prostração ou depressão grave (WILSON *et al.*, 1998).

A administração excessiva ou supressora de hormônio tireoidiano pode causar qualquer um dos tipos de tireotoxicose, particularmente tireotoxicose subclínica. A tireotoxicose endógena ou subclínica é causada pela produção e liberação excessiva do hormônio tireoidiano ou por inflamação e liberação do hormônio pela glândula (ROSS *et al.*, 2016).

1.1.4. Diagnóstico Laboratorial Tiroidites

A função tiroidiana é avaliada através da quantificação laboratorial dos níveis séricos de T4 Livre (T4L), T3 e TSH, enquanto o diagnóstico de doenças da tireoide é avaliada por dois biomarcadores importantes: Anticorpos Anti-Peroxidase (Anti-TPO) e anti-Tireoglobulina (Anti-TG) (DONG; FU, 2014). Esses dois biomarcadores quando aumentados estão relacionados ao risco de hipotireoidismo e tireoidite autoimune, e o aumento de Anti-TG está associado à ocorrência e prognóstico do carcinoma de tireoide (NIE *et al.*, 2017).

As alterações clássicas do hipotireoidismo primário são níveis plasmáticos de TSH elevado e níveis plasmáticos baixos de T4 e T3 livres. Inicialmente observa-se apenas elevação do TSH (forma subclínica), em seguida, reduzem-se o T4 livre e em uma fase posterior o T3 livre. Pode haver, também, uma secreção elevada de T3, de modo que em pelo menos 1/3 dos pacientes os níveis de T3 estão normais. Em hipotireoidismo secundário ou terciário (central), o TSH encontra-se baixo ou normal e o T4 livre baixo (NIE *et al.*, 2017).

A avaliação bioquímica da função tireoidiana é refeita entre 3 a 4 semanas após iniciado o tratamento. É realizada titulação baseada nos níveis de T4 livre. Muitos pacientes não atingem estado eutireoideo dentro de 6 a 8 semanas após o tratamento ter sido iniciado. Os níveis de TSH permanecem muitas vezes suprimidos por vários meses e, portanto, não indicam um índice sensível da resposta ao tratamento (WILSON *et al.*, 1998). De forma geral, o acompanhamento laboratorial é baseado na dosagem de TSH e

T4 livre.

1.2. Metais e oligoelementos

Os metais são elementos químicos que não são sintetizados biologicamente, mas estão presentes no meio ambiente, e são adquiridos por células vivas através da alimentação. Alguns metais, por exemplo, zinco, cobre, ferro, selênio são essenciais para a vida e são considerados micronutrientes ou oligoelementos necessários que devem estar disponíveis em uma faixa definida para permitir que os processos fisiológicos normais das células vivas ocorram (MALANDRINO *et al.*, 2020).

Outros metais são chamados de não essenciais e podem até ser tóxicos em pequenas quantidades, por exemplo, arsênio, cádmio, mercúrio. A exposição excessiva aos metais neste último grupo pode interferir e danificar os processos biológicos normais (MALANDRINO *et al.*, 2020).

Os oligoelementos produzem efeitos de duas formas na vida dos animais e, particularmente, dos humanos. Por um lado, esses elementos representam agentes potencialmente tóxicos, por outro lado, eles são essencialmente necessários para apoiar o crescimento e o desenvolvimento e conferir proteção contra doenças. Certos oligoelementos e metais estão particularmente envolvidos nas respostas imunes humorais e celulares, desempenhando o papel de cofatores para enzimas essenciais e moléculas antioxidantes. A quantidade absorvida e o acúmulo nos tecidos humanos controlam decisivamente se os efeitos exercidos são tóxicos ou benéficos (CANNAS *et al.*, 2020).

Os oligoelementos são encontrados no organismo vivo em pequenas quantidades (traços) e são, principalmente, essenciais para as funções vivas. Os oligoelementos essenciais são em humanos o cromo (Cr), cobalto (Co), cobre (Cu), flúor (F), iodo (I), ferro (Fe), manganês (Mn), molibdênio (Mo), selênio (Se) e o zinco (Zn) (JANKA, 2019).

1.2.1. Selênio

Selênio (Se) é um elemento essencial com um papel fundamental na biologia humana e é considerado um oligoelemento da dieta de mamíferos (BURK, 2002; RAYMAN, 2000). A dose diária recomendada de selênio está compreendida entre 55 e 75µg nos homens 60 e 75µg por dia para as mulheres (RAYMAN, 2000). O Selênio entra

na cadeia alimentar através das plantas, que o captam do solo, por isso a deficiência em selênio tem sido identificada em regiões do mundo que apresentam um baixo conteúdo de selênio no solo, tais como regiões vulcânicas ou regiões em que a captação do selênio do solo pelas plantas é reduzida (TOLU *et al.*, 2014), uma vez que os solos são ácidos e ocorre a complexação do selênio com íons de ferro e alumínio.

O oligoelemento Se é parte integrante da enzima glutationa peroxidase, que desempenha um papel importante na proteção do tecido contra oxidação. Este metal também antagoniza os efeitos tóxicos dos metais pesados como cádmio, mercúrio e prata e, simultaneamente, o estado de Se é alterado pela exposição a esses metais pesados (FLOHÉ; ANDREESEN; LEOPOLD, 2000; VINCETI *et al.*, 2000). O Selênio é um ingrediente de três isoformas de iodotironina desiodase, que são responsáveis pela produção do hormônio ativo 3,3 ′, 5-triiodotironina (T3) da tiroxina (T4), participando assim do metabolismo da tireoide hormônios (KÖHRLE, 2015). Os níveis de selênio em pães e cereais diversos são de 0,05 mg/kg e 0,02 mg/kg, respectivamente. Este fato reforça o aspecto importante de que a quantidade de selênio nos alimentos varia muito, uma vez que dependem do teor de selênio no solo local e da composição do solo a partir da qual os alimentos crescem (RAYMAN, 2000; TOLU *et al.*, 2014).

A biologia do selênio é observada em termos teciduais, pois os órgãos endócrinos e o cérebro constituem reservas de selênio, ao contrário do fígado, rins e músculos que perdem as suas reservas em situações de privação de selênio Vale salientar ainda, que a glândula da tireoide apresenta uma elevada concentração em selênio (Se) e expressa uma variedade de selenoproteinas que estão envolvidas na defesa antioxidativa e no metabolismo dos hormônios da tireoide (SCHOMBURG, 2012).

A deficiência em Selênio impede a síntese adequada de selenoproteinas e o correto metabolismo dos hormônios da tireoide. Além disso, a deficiência em selênio e o excesso de iodo podem atuar sinergicamente na indução da destruição da tireoide (SCHOMBURG, 2012).

1.2.2. Zinco

O zinco (Zn) é um metal essencial, branco-azulado, brilhante e um razoável condutor elétrico. O zinco ocorre naturalmente como 5 isótopos estáveis: 64 Zn, 66 Zn, 67 Zn, 68 Zn e 70 Zn. O zinco está presente em todos os tecidos e fluidos corporais, estimando-se que existam sensivelmente 2 g de zinco no organismo humano, formando

complexos com aminoácidos, péptidos e nucleótidos. Este metal apresenta afinidade com grupos tiol e hidrogénio (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

O zinco é o segundo oligoelemento mais abundante no corpo humano e o primeiro mais abundante no meio intracelular (LIVINGSTONE, 2015).

Na indústria farmacêutica, o zinco é muito importante para a produção de protetores solares, desodorizantes, manipulados para o tratamento de micoses, acne, pomada, pasta de dentes e xampu anticaspa, entre outros produtos (ALMANSOUR *et al.*, 2017).

A quantidade do mineral presente no corpo humano é de, aproximadamente, dois a três gramas. Cerca de 60% desse conteúdo está estocado no músculo esquelético, aproximadamente 30% nos ossos e o restante distribuído em outros tecidos. O zinco plasmático contribui para menos de 1% do conteúdo corporal, circulando ligado principalmente a albumina e, em menor proporção, a alfa2-macroglobulina (HARA *et al.*, 2017).

Biologicamente, o zinco é um elemento fundamental para etapas críticas do metabolismo, como a regulação gênica. Possui papel importante no crescimento e desenvolvimento de tecidos conectivos, no correto funcionamento do sistema imunológico, em funções cerebrais e na redução de radicais livres (BALTACI; MOGULKOC, 2017).

O zinco é um elemento químico essencial para os seres humanos. Este metal intervém em processos enzimáticos e na estabilização da estrutura molecular dos componentes celulares da membrana e também em uma grande variedade de processos metabólicos, , sendo essencial para o crescimento e desenvolvimento normal durante a gestação, a infância e a adolescência (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

O zinco é também crucial para o desenvolvimento tecidual, na regeneração de feridas, acuidade do palato, no crescimento e manutenção do tecido conectivo, mineralização óssea, coagulação do sangue, funções cognitivas, produção de prostaglandinas, crescimento fetal e produção de esperma (MARQUES; MARREIRO, 2006).

Cerca de 3000 proteínas dependem de zinco, o que demonstra a amplitude de funções desse mineral. De maneira geral, suas funções são classificadas em três categorias: estruturais, catalíticas e reguladoras (KING *et al.*, 2015).

A versatilidade das características físico-químicas do zinco está na base da sua extensa participação no metabolismo de proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lipídos, embriogênese e apoptose. Neste sentido, mais de 300 tipos diferentes de enzimas

identificadas em diversas espécies vivas necessitam da coordenação de um ou mais átomos de zinco, podendo ser este classificado como fator catalítico, co-catalítico ou estrutural (HENRIQUES; HIRATA; COZZOLINO, 2003).

A função catalítica pressupõe que o metal participa diretamente da catálise enzimática e a sua remoção conduz à inativação da enzima. Na função co-catalítica, o átomo de zinco pode aumentar ou diminuir a catálise, associando-se a outro átomo de zinco ou a um átomo de outro metal no local ativo da enzima e a sua remoção não leva a perda da atividade ou estabilidade dessa. Os átomos estruturais de zinco são necessários apenas à manutenção da estabilidade da conformação das proteínas, uma vez que contribuem para a estabilização da estrutura quaternária de holoenzimas oligoméricas (HENRIQUES; HIRATA; COZZOLINO, 2003).

Uma dieta pobre em produtos de origem animal e baseada predominantemente em fontes vegetais pode levar a prejuízos na biodisponibilidade de zinco, devido ao alto conteúdo de fitatos presentes nas plantas. Estes formam complexos que limitam a absorção intestinal do zinco, de maneira dose-dependente (ROOHANI *et al.*, 2013). Porém, algumas técnicas de processamento de alimentos, como fermentação e germinação, podem contribuir para a redução da quantidade de fitatos e assim melhorar a biodisponibilidade do mineral (GUPTA; GANGOLIYA; SINGH, 2015).

Além de fatores inibidores, o consumo inadequado de zinco leva ao risco de deficiência. Considerando que esse mineral participa de muitos processos no organismo, isso pode acarretar diversos problemas à saúde, tais como: anorexia, perda de acuidade palatar, lesões cutâneas, prejuízo no metabolismo da vitamina A (aumentando risco para cegueira noturna), desequilíbrio redox, infertilidade, prejuízos no crescimento e na manutenção de tecidos, além de infecções recorrentes (CHASAPIS *et al.*, 2012; LIVINGSTONE, 2015).

Por outro lado, o excesso de zinco também acarreta efeitos negativos, apesar de a toxicidade induzida pelo zinco não ser um achado comum. A intoxicação por esse mineral pode ser aguda ou crônica, e os sintomas da primeira incluem: paladar metálico, perda de apetite, cefaleia, sintomas gastrointestinais, e redução da competência imunológica. Na última, além de sintomas gastrointestinais e prejuízo imunológico, pode ocorrer também redução do colesterol HDL e das concentrações plasmáticas de cobre (KING *et al.*, 2015).

1.2.3. Cobre

O cobre é um metal de transição encontrado na natureza nas formas elementar, cúprica (Cu^{2+}) e cuprosa (Cu^{1+}). O íon Cu2+ é seu mais importante estado de oxidação, possuindo características hidrofílicas (GAETKE; CHOW-JOHNSON; CHOW, 2014).

O corpo humano contém em média 100 mg de cobre, o terceiro metal mais abundante no organismo humano e metade desta concentração está distribuída em ossos e músculos. Proporcionalmente, os órgãos que mais concentram esse mineral são rins, fígado, cérebro e coração, devido à intensa atividade metabólica apresentada por estes órgãos (LIVINGSTONE, 2017).

O cobre exerce um papel fundamental no equilíbrio metabólico devido à incorporação e especificidade num grande número de proteínas estruturais e enzimáticas. O cobre atua como um co-fator, isto é, um intermediário da transferência de eletróns em atividades enzimáticas de oxidação/redução, sendo importante para a homeostasia de funções fisiológicas como a respiração celular, a defesa contra radicais livres e a síntese de melanina (LIVINGSTONE, 2017).

Como integrante de atividades enzimáticas, este metal está associado às seguintes enzimas: citocromo C oxidase (respiração celular), superóxido desmutase (SOD) (redução de radicais livres), tirosinase (formação de melanina) e ceruloplasmina (fígado) (LIVINGSTONE, 2017).

No que diz respeito à biodisponibilidade do cobre, vários aspectos devem ser observados: no processamento de alimentos, fatores como tratamentos químicos, refinamento de grãos integrais e presença de compostos da reação de Maillard (uma reação química entre um aminoácido ou proteína e um carboidrato redutor, obtendo produtos que dão sabor, odor e cor aos alimentos), levam à redução do aproveitamento do mineral pelo organismo. A ingestão aguda de altas quantidades do mineral, mediante uso, por exemplo, de suplementos ou por contaminação da água, pode levar a efeitos indesejados, como transtornos gastrointestinais, cefaleia, taquicardia, vertigens, paladar metálico e anemia hemolítica (HORDYJEWSKA; POPIOŁEK; KOCOT, 2014)

Enquanto a deficiência severa de cobre não constitui um achado comum, exceto em prematuros, neonatos de baixo peso e crianças desnutridas, a deficiência marginal é motivo de preocupação (STERN, 2010), pois pode acarretar em prejuízos nos sistemas imunológico, ósseo e cardiovascular e no metabolismo do ferro (HORDYJEWSKA;

POPIOŁEK; KOCOT, 2014).

1.3. Metais e tireoide

Estudo em pacientes com diagnóstico de doenças da tireoide e pacientes saudáveis, a presença de metais pesados classificados como oligoelementos essenciais e não essenciais, poderá trazer respostas que em um futuro breve nos auxiliem no tratamento destas disfunções da glândula tireoide, ou orientem o clínico no tratamento de desequilíbrios glandulares que poderão ser corrigidos antes que ocorram alterações patológicas, bem como o efeito hepático destes minerais.

1.3.1. Selênio e Tireoide

O selênio é um micronutriente essencial e geralmente encontra-se associado a proteínas, designadas por selenoproteínas: selenometionina, metilselenocisteína ou γ-glutamilmetilselenocisteína. A glândula da tiróide possui uma elevada concentração de selênio incorporado nas selenoproteínas. Estas proteínas são caracterizadas por apresentarem um papel importante na ativação das enzimas dependentes do selênio: iodotironina desiodases (DIOs) e glutationa peroxidase (GPxs) (STUSS; MICHALSKA-KASICZAK; SEWERYNEK, 2017).

Todas as deiodinases requerem selênio para a sua atividade**,** pois sua deficiência pode interferir no mecanismo normal de *feedback* do eixo HPT. A deficiência de selênio interfere no metabolismo das HT através da inibição da síntese e atividade iodotironina desiodinase, que é responsável pela conversão da tiroxina em formas metabolicamente ativas, como o T3. O selënio funciona como cofator na interação do iodo durante a conversão de T4 inativa em T3, biologicamente ativa, por 5`-desiodação (LIONTIRIS; MAZOKOPAKIS, 2017).

1.3.2. Cobre e Tireoide

O cobre é um mineral que funciona como elemento ativo redox na manutenção da atividade da tireoide e metabolismo lipídico. É essencial na síntese de fosfolípidos e são necessários para a estimulação do TSH que por sua vez estimula a produção de tirotropina

secretada pela adeno-hipófise (O'KANE *et al.*, 2018).

No funcionamento da glândula, estimula a produção de T4 e impede a sua absorção excessiva. O cobre pode atuar tanto como antioxidante como pró-oxidante (SHEN *et al.*, 2015).

1.3.3. Zinco e Tireoide

O zinco é um oligoelemento essencial na produção das HT, faz parte na estrutura de numerosos receptores hormonais e é necessário para a atividade de múltiplas enzimas. Além do selênio, o zinco também funciona como cofator na conversão de T4 para T3 (O'KANE *et al.*, 2018). A deficiência de zinco reduz a atividade de T3 sérica (ALCÁNTARA-ALONSO *et al.*, 2017).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar a Correlação entre e a função tireoidiana e os níveis de metais dosados por métodos laboratoriais em pacientes de um laboratório privado brasileiro.

2.2. Objetivos específicos

Catalogar e analisar os resultados das dosagens de metais Selênio, Zinco e Cobre.

Catalogar e analisar os resultados das dosagens dos hormônios da tireoide TSH, T4L, T3 e T4.

Avaliar se há relação entre os metais selecionados e a função da tireoide.

3. METODOLOGIA

3.1. Campo de Estudo e Critérios Éticos

O Sabin Medicina Diagnóstica foi escolhido para o estudo de campo por seu potencial de automação e pelo acesso ao processo produtivo pelo mestrando, profissional Farmacêutico coordenador do setor de Toxicologia. Atualmente, a empresa compõe a rede privada de um Centro de Medicina Diagnóstica, que abrange as áreas de Análises Clínicas, Diagnóstico por imagem, um Centro de Imunização/Vacinação e Check-up Executivo. Possui 271 unidades de negócios, e 19 Núcleos Técnicos Operacionais (NTO) ou áreas de produção de exames, com 5600 colaboradores (SABIN, 2021).

A empresa expandiu-se a partir de Brasília para os seguintes estados brasileiros: Amazonas, Bahia, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Pará, Paraná, São Paulo, Santa Catarina, Roraima e Tocantins, o que soma 13 estados no país. O total de atendimento anual da empresa é de 4,8 milhões de pacientes, e o laboratório realiza 30 milhões de exames anuais nas especialidades de Imuno-Hematologia, Hematologia Clássica, Hormônios, Imunologia, Citogenética, Biologia Molecular, Anatomopatologia, Bioquímica Básica, Parasitologia, Urinálise, Autoimunidade, Microbiologia, Micologia, Agentes Infecciosos, Coagulação, Toxicologia, Medicina Diagnóstica por Imagem e imunização/vacinas (SABIN, 2021).

Por toda essa diversidade de serviços oferecidos, o laboratório é referência no Brasil com certificações de qualidade ISO 9001/2008, ISO 31000/2009, ISO 14001/2004, o Programa de Acreditação de Laboratório Clínico (PALC) e com a mais nova certificação pelo Colégio Americano de Patologia (CAP). Hoje é considerado um megalaboratório, estando entre os 10 principais laboratórios de Análises Clinicas do Brasil e em atividade há 37 anos (SABIN, 2021).

Neste contexto, este estudo transversal analítico foi realizado com os resultados de exames de pacientes realizados no Laboratório Sabin, selecionadas de acordo com as informações presentes no sistema de cadastro do laboratório, no período compreendido entre 01/01/2017 a 31/12/2019. O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP-FS) da Universidade de Brasília e encontra-se aprovado sob o número 4.707.499.

3.1.1. Setor de Toxicologia do Laboratório

Embora existam alguns NTOs em outras sedes do laboratório, é importante salientar que os exames do setor de Toxicologia que dosa: metais, vitaminas e medicamentos como anticonvulsivantes, entre outros, são realizados na sede do laboratório**,** em Brasília.

3.1.2. Setor de Hormônios

Este setor do laboratório adota os mesmos equipamentos e metodologias em todos os NTOs que processam e dosam hormônios, de forma que não é exclusividade da sede estas dosagens e para o presente estudo**,** todas as dosagens hormonais realizadas pelos NTOs das unidades laboratoriais presentes em outros estados do Brasil (além da sede em Brasília) foram consideradas na análise dos resultados.

3.2. Seleção das amostras

Este trabalho foi realizado com resultados de exames laboratoriais do Laboratório Sabin, selecionadas de acordo com as informações presentes no sistema de cadastro do laboratório, no período compreendido entre 01/01/2017 a 31/12/2019, tendo sido incluídos todos os exames de pacientes que dosaram Selênio, Zinco e Cobre, os hormônios TSH, T3, T4 e T4 Livre, além de considerar sexo e idade dos pacientes.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de seleção, na escolha das amostras, foram pacientes que continham os metais e analitos selecionados para o estudo. E foram excluídos, todos os pacientes que não preencheram os critérios de seleção, ou que possuíam dados incompletos dos analitos estudados.

3.4. Metodologia Analíticas

Foram catalogados os resultados das dosagens dos seguintes metais: Selênio empregando Espectrometria de massas por plasma acoplado indutivamente (ICP-MS), e

Zinco e Cobre por Espectrometria por Absorção Atômica de Chamas (FAAS). Além da dosagem dos hormônios da tireoide TSH, T3, T4 e T4L, empregando a metodologia de Quimioluminescência.

3.4.1 Espectrometria de Massas por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-MS)

A técnica de Espectrometria de Massas por Plasma acoplado Indutivamente (ICP-MS), do inglês *Ion Chromatography (IC) to Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, tem como principal vantagem à possibilidade de análise multielementar (e isotópica) sequencial rápida, aliada à alta sensibilidade. Utiliza como fonte de ionização um plasma de argônio de energia alta (até 1,5 kW), e como detector, um espectrômetro de massa de alta ou baixa resolução. Cerca de 90% dos elementos da tabela periódica podem ser determinados, com limites de detecção na ordem de 0,001 a 0,1 $\mu g\ L^{-1}$ (AGILENT TECHNOLOGIES, 2021).

O equipamento usado para esta realização é o ICP-MS 7900 (Agilent®). É uma técnica analítica, no qual íons produzidos a partir de elementos presentes em uma amostra são separados por campos elétricos e/ou magnéticos de acordo com a razão massa-carga(M-Z) destas espécies. Através deste campo induzido, é possível realizar análises simultâneas de vários elementos químicos, possibilitando a detecção e quantificação de metais e diversos não metais em concentrações inferiores a 1 micrograma por litro, de um modo simplificado. A grande maioria dos espectrômetros de massa é constituído de três partes principais: um sistema de fontes de íons, o analisador de massas e o detector. Em acréscimo a esses, ainda há um sistema de alto vácuo, um dispositivo para introdução de amostras, um sistema de lentes iônicas e um sistema de registro e processamento de dados (AGILENT TECHNOLOGIES, 2021).

Figura 5 – Equipamento ICP-MS 7900

Fonte: AGILENT TECHNOLOGIES, 2021

Para realização da dosagem do Selênio, foi usado um método desenvolvido pelo setor de toxicologia (*in house*), sendo realizado e aprovado por todos os critérios do laboratório.

Na metodologia de ICP-MS são realizados brancos para verificação da pureza do solvente, água, logo depois e realizado a curva de calibração com no mínimo 6 pontos igualmente espaçados. Após a curva apresentar resultados satisfatórios, são analisados os controles internos e somente depois são realizadas as análises das amostras.

3.4.2 Espectrometria por Absorção Atômica de Chamas (FAAS)

A Espectrometria por Absorção Atômica de Chamas (FAAS), do inglês *Flame Atomic Absorption Spectrometry*, envolve a medida da absorção atômica da intensidade da radiação eletromagnética, proveniente de uma fonte de radiação primária, por átomos gasosos no estado fundamental. E utiliza esse fenômeno para a determinação quantitativa de elementos (metais, semi-metais e alguns não metais) em uma ampla variedade de amostras biológicas (tecidos e fluídos), ambientais (água, solo, sedimentos e plantas), alimentos, geológicos, tecnológicos, etc (AGILENT TECHNOLOGIES, 2021).

O Equipamento usado para esta realização é o FAAS 240 AA (Agilent®), é uma técnica espectro analítica para determinações quantitativas de elementos baseada na

absorção da radiação por átomos livres no estado gasoso. Nessa técnica, ocorre a atomização do material a ser analisado, através da pulverização da amostra em solução em uma chama, em seguida investigação da absorção da radiação emitida pela lâmpada elétrica que irradia o espectro do elemento a ser determinado. Átomos no estado fundamental podem absorver a energia que tenha o comprimento de onda especifico da sua ressonância. Por isso, se a luz do comprimento de onda de ressonância passar por uma chama que contém os átomos no estado gasoso, parte desta luz será absorvida e o grau dessa absorção será proporcional ao número de átomos no estado fundamental presentes na chama (AGILENT TECHNOLOGIES, 2021).

Figura 6– Equipamento FAAS 240 AA

Fonte: AGILENT TECHNOLOGIES, 2021

Para realização do zinco e cobre foi usado um método desenvolvido pelo próprio setor de toxicologia (*in house*), sendo realizado e aprovado por todos os critérios do laboratório.

Na metodologia de absorção atômica são realizados brancos para verificação da pureza do solvente, água logo depois e realizado a curva de calibração com no mínimo 6 pontos igualmente espaçados. Após a curva apresentar resultados satisfatórios, são

analisados os controles internos e somente depois são realizadas as análises das amostras.

3.4.3. Quimiluminescência

A Quimiluminescência é a produção de luz a partir de uma reação química. Dois produtos químicos reagem para formar um intermediário excitado (de alta energia), que se decompõe libertando parte da sua energia como fótons de luz para alcançar o seu estado fundamental (SIEMENS, 2021).

A dosagem de TSH empregou a metodologia tipo sanduíche Direto (Diretamente proporcional), o reagente específico, composto por anticorpo marcado com éster de acridina, é adicionado a amostra. O antígeno especifico da amostra se liga ao anticorpo marcado com éster de acridina. É adicionado então, a fase solida, composta por partículas paramagnéticas revestidas com anticorpo especifico ao antígeno da amostra, formando um complexo tipo sanduiche antígeno-anticorpo. A cubeta é exposta ao campo magnético e o material não ligado é removido. Adiciona o reagente ácido-base e é iniciada a reação quimioluminescente. A concentração do analito é diretamente proporcional à quantidade de Unidades Relativas de Luz (RLUs em inglês *Relative Light Units*) detectadas pelo sistema (SIEMENS, 2021).

Para os demais hormônios dosados, T3 Livre, T3 Total, T4 Livre e T4 Total foi empregada a metodologia do Tipo Competitivo (Inversamente Proporcional)**.** O equipamento utilizado foi o ADVIA CENTAUR XP (Siemens©), no qual antígeno marcado com éster de acridina no reagente específico compete com o antígeno marcado com éster de acridina para se ligar ao anticorpo marcado com as partículas paramagnéticas. A cubeta é exposta ao campo magnético e o material não ligado é removido por lavagens intermediarias. Adiciona-se o reagente ácido-base e é iniciada a reação quimioluminescente. A concentração do analito na amostra é inversamente proporcional à quantidade de unidades relativas de luz (RLUs) detectadas pelo sistema

(SIEMENS, 2021).

Figura 7 – Equipamento Advia Centauro XP

Fonte: SIEMENS, 2021

Para a realização destes exames relatados acima, o Setor de Hormônios segue todas as recomendações do fabricante, emprega controles, calibradores e reagentes do fabricante, além de controles internos e externos para validação do equipamento pelo controle de qualidade do laboratório, antes do processamento de amostras de pacientes.

3.5 Análise estatística

Os dados coletados foram catalogados em planilhas de *Microsoft Office Excel* (Microsoft) e foram calculados os quantitativos e percentuais dos exames de hormônios tireoidianos e metais. Após tratados, os dados foram avaliados estatisticamente empregando o *software R version 4.0.2* (r-project.org), empregando o teste de Kruskall-Wallis (KW) e o pós-teste de *Dunn* para comparações múltiplas entre os grupos. Em seguida, o software *GraphPad Prism version 7.00 para Windows* (La Jolla, Califórnia,

Estados Unidos) foi empregado para a construção de figuras.

O teste de *Kruskal-Wallis* (KW) é um teste não paramétrico utilizado para comparar três ou mais populações. É usado para testar a hipótese nula de que todas as populações possuem funções de distribuição iguais contra a hipótese alternativa de que ao menos duas das populações possuem funções de distribuição diferentes (PORTAL ACTION, 2021).

O pós-teste de *Dunn* é realizado após um teste de *Kruskal-Wallis*, e é o equivalente não paramétrico dos testes de comparações múltiplas usados após um ANOVA. A relevância do teste é constatada quando existe uma diferença entre três ou mais médias, e serve para averiguar quais as médias que são significativamente distintas (PORTAL ACTION, 2021).

4. RESULTADOS

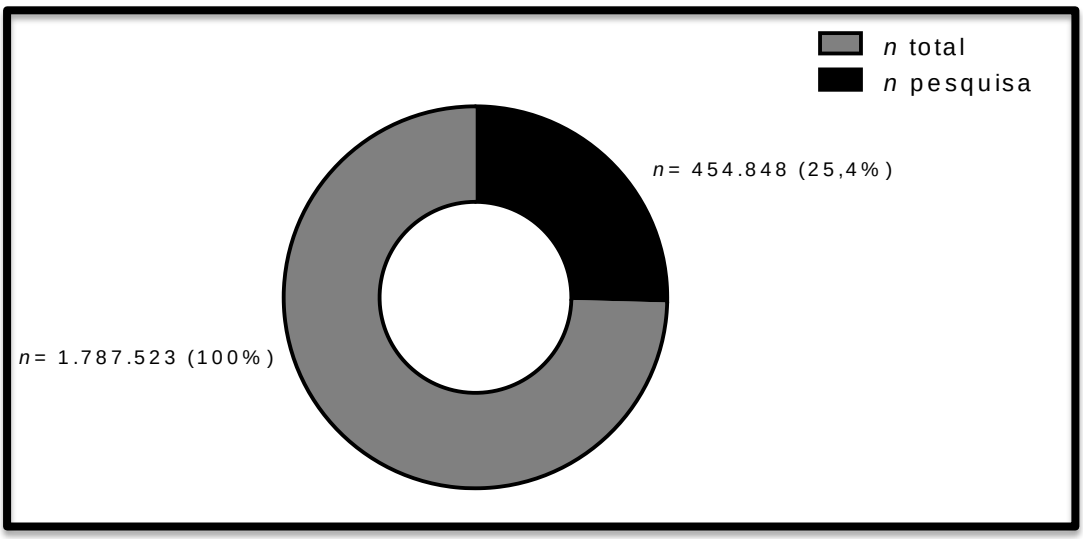
Os dados obtidos através da catalogação dos exames laboratoriais**,** possibilitaram a construção dos resultados apresentados a seguir.

4.1. Caracterização da população estudada

Inicialmente, foram elencados todos os exames de pacientes que dosaram os metais: Selênio, Zinco e Cobre, e/ou os hormônios TSH, T3, T4 e T4 Livre, no período de 01/01/2017 a 31/12/2019. Como a dosagem de metais atende a todos os NTOs que o laboratório possui no país, a quantidade destas dosagens é muito elevada o que gerou um *n* de 1.787.523 de resultados desses metais.

Em um segundo momento, foi realizada separação entre os pacientes que possuíam a dosagens dos metais e que possuíam, concomitantemente, a dosagem de TSH, T3, T4 e T4 Livre conjuntamente, o que gerou em um *n* de 454.848 (25,4%) resultados de exames, que representa a quantidade exata de exames incluídas na pesquisa.

Figura 8 – Estratificação da população estudada



4.2. Classificação Fisiológica da Função Tiroidiana e da dosagem de metais através de exames laboratoriais

Considerando os exames tiroidianos dosados e os metais, foi realizada uma classificação empregando os valores de referência como ponto de corte para a presença da alteração fisiológica tiroidiana e nos níveis de metais. A função tiroidiana foi classificada em Eutireoidismo, Hipertireoidismo e Hipotireoidismo, e a dosagem de metais foi classificada como baixa, quando estava com valores abaixo do Valor de Referência para a dosagem, alta quando estava acima destes VR e normal quando estava dentro da faixa de VR estabelecida pela metodologia (Tabela 1).

A idade da população estudada incluiu pacientes adultos de 18 a 55 anos, com média de idade de 36,5 anos, que representa a população adulta jovem.

Tabela 1 – Parâmetro empregados para a classificação biológica da alteração fisiológica tiroidiana e de metais

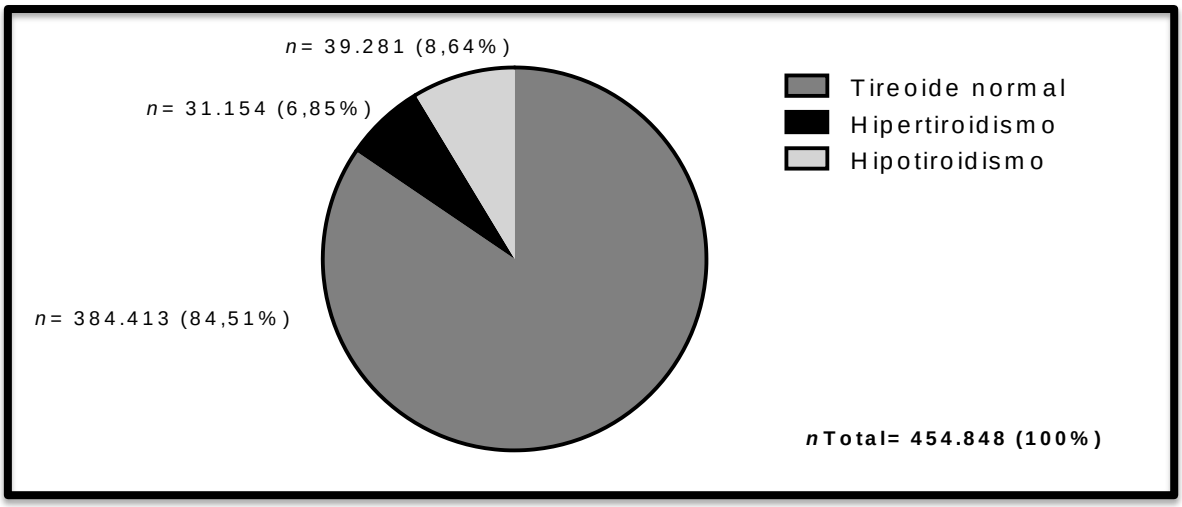
Parâmetros		
Idade	18-55 anos (média 36,5 anos)	
Exames Laboratoriais	**Valores de Referência**	**Metodologia**
TSH Ultrassensível	0,55 – 4,78 mcUI/mL	Quimioluminescência
T4L	0,74 – 1,72 ng/dL	Quimioluminescência
T3	60 a 181 ng/dL	Quimioluminescência
T4	3,2 a 12,6 mcg/dL	Quimioluminescência
Selênio	63 a 160 µg/L	ICP-MS (*in house*)
Zinco	75,0 a 129,0 mcg/dL	FAAS (*in house*)
Cobre	Homem: 70,0 a 140,0 mcg/dL Mulher: 80,0 a 155,0 mcg/dL	FAAS (*in house*)
Classificação biológica		
Tireoide Normal	Dentro dos VR estabelecidos	
Hipertireoidismo	TSH < 0,4 e T4L > 1,72 T3 e T4 analisados quando necessários	
Hipotireoidismo	TSH > 4,8 e T4L < 0,74 T3 e T4 analisados quando necessários	
Selênio baixo e alto	Abaixo ou acima dos VR	
Zinco baixo e alto	Abaixo ou acima dos VR	
Cobre baixo e alto	Abaixo ou acima dos VR	

Valores de Referência (VR)

4.3. Resultados dos testes da função tireoidiana

Entre os pacientes estudados, os que possuíam dosagem de metais e exames tiroidianos concomitantemente, uma classificação com os dados laboratoriais foi empregada de acordo com a variação fisiológica tiroidiana, que resultou em: 84,51% da população estudada foi classificada com função da Tireoide normal, 6,85% com Hipertireoidismo e 8,64% com Hipotireoidismo (Figura 8).

Figura 9 - Classificação da Função Tireoidiana a partir de resultados de exames laboratoriais em amostras de 454.848 pacientes coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



4.4. Classificação biológica considerando o sexo da população estudada

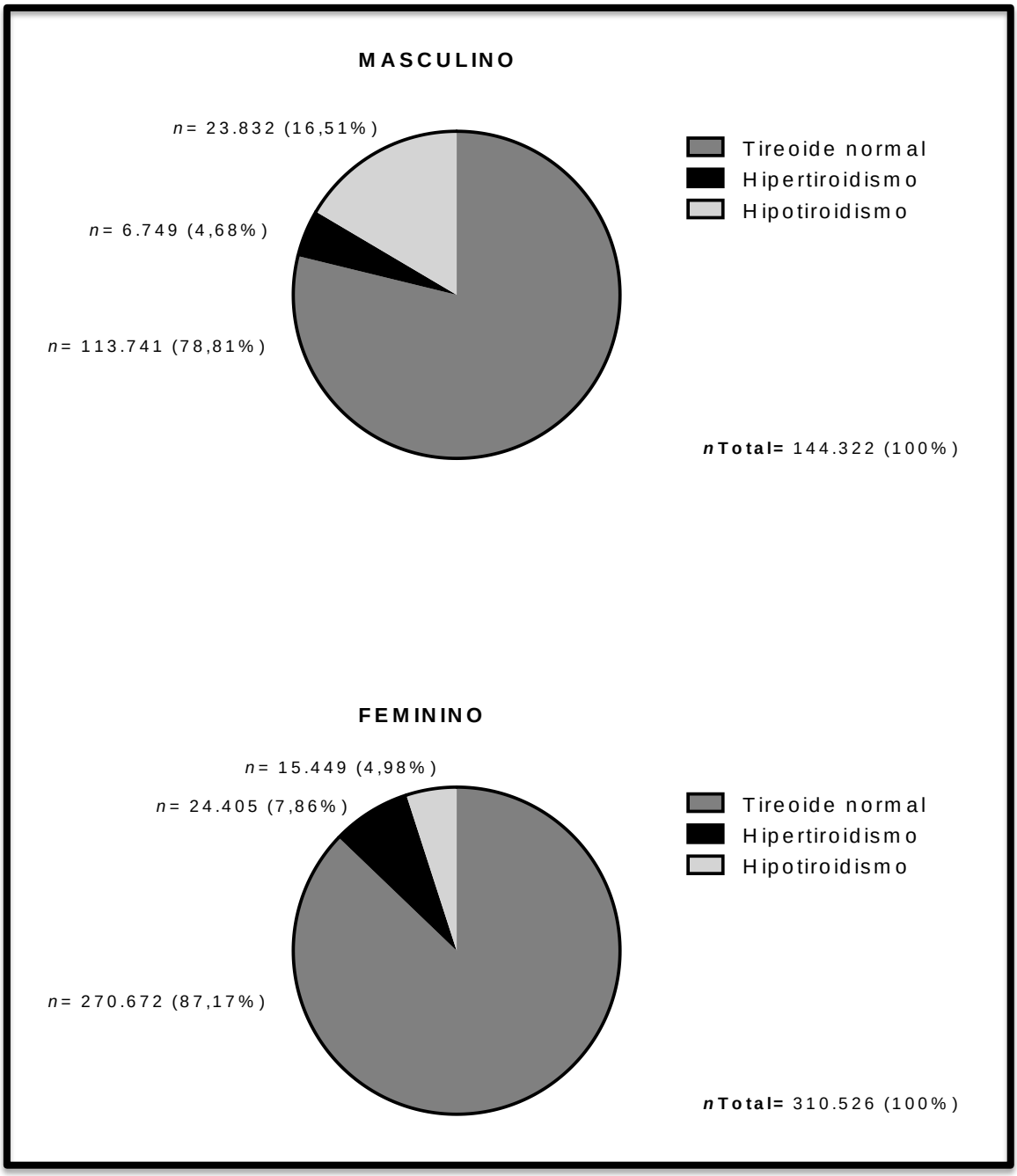
Após a estratificação respeitando a função fisiológica tiroidiana, a população foi classificada de acordo com o sexo. Verificou-se que 144.332 pacientes eram do sexo masculino, enquanto 310.526 do sexo feminino, confirmando que a população feminina parece ser mais investigada laboratorialmente que a masculina (Figura 9).

Além disso, a população masculina apresentou 78,81% de pacientes com função da Tireoide normal, 4,68% de Hipertireoidismo e 16,51% de Hipotireoidismo (Figura 9). A população com Hipotireoidismo, foi, portanto, aproximadamente 3,5 vezes maior que a população com Hipertireoidismo.

A população feminina, embora aparentemente seja mais investigada laboratorialmente, apresentou 87,17% de pacientes com Tireoide normal, 7,86% com Hipertireoidismo e 4,98% com Hipotireoidismo (Figura 9). Na população feminina, parece haver uma inversão, o Hipertireoidismo é aproximadamente 1,5 vezes maior que

o Hipotireoidismo, diferentemente do encontrado na população do sexo masculino.

Figura 10 – Classificação da Função Tireoidiana por sexo na população estudada em amostras de 144.322 pacientes do sexo masculino e em 310.526 amostras de pacientes do sexo feminino, coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



4.5. Distribuição dos Metais no sexo masculino

O teste de *Kruskal-Wallis* foi utilizado para comparar se a distribuição de pacientes com diferentes níveis de um determinado metal se repete ao longo de três populações distintas: pacientes com função tireoidiana normal, pacientes com

Hipertireoidismo e Hipotireoidismo. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. Assim, um *p*-valor acima de 0,05 indica que não há evidência estatística de que haja diferença entre os grupos. E um *p*-valor abaixo de 0,05 indica que há evidência estatística de que há diferença entre pelo menos dois dos três grupos estudados.

Nos casos em que o teste indicar que há diferença, uma análise *post-hoc* foi conduzida para tentar identificar quais grupos são diferentes. Para tanto, os três grupos são comparados par-a-par usando o teste de *Dunn* para identificar quais apresentam diferenças significativas na distribuição de pacientes com diferentes níveis do metal.

4.5.1. Frequência de distribuição de Selênio no sexo masculino

Na avaliação dos pacientes que dosaram o metal Selênio classificado de acordo com seu VR em baixo, normal e alto, e correlacionando estas dosagens com a função tiroidiana (normal, Hipertireoidismo e Hipotireoidismo), é possível observar após a aplicação do teste de *Kruskal-Wallis* ($p = 0.41$), que não há diferença entre as proporções de pacientes com Selênio baixo, normal e alto nos três grupos com funções tiroidianas distintas (Tabela 2).

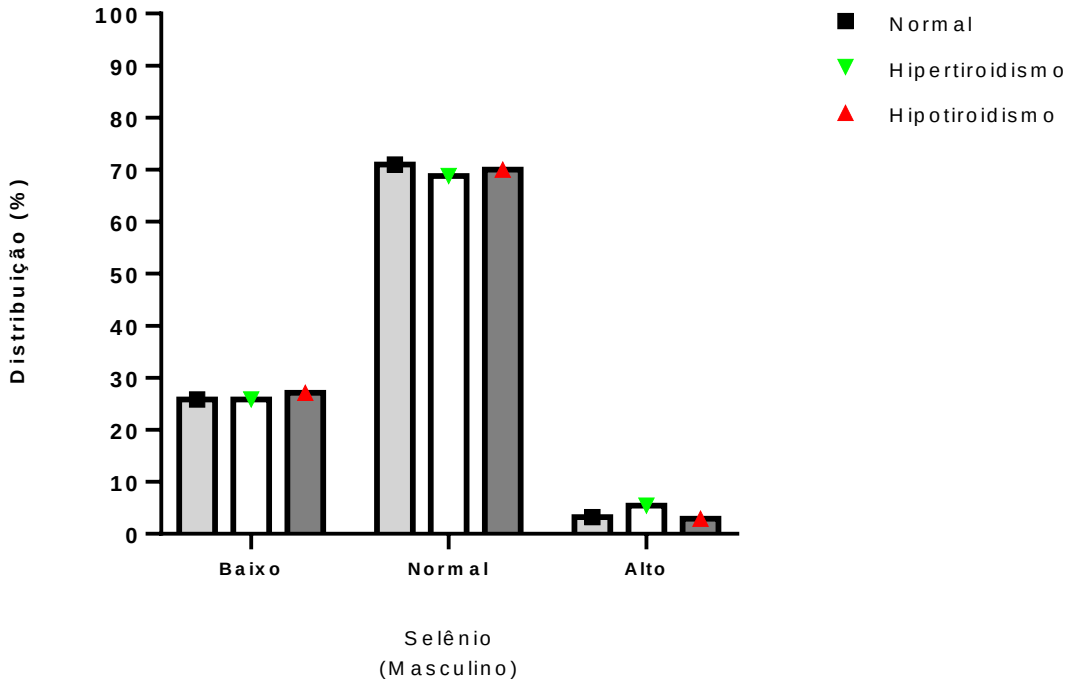
Avaliando as distribuições em porcentagem apresentadas na Tabela 2, fica mais evidente como estão distribuídas as proporções de pacientes em cada grupo, principalmente para a dosagem de Selênio baixo e normal, onde a distribuição é muito próxima. Para os níveis altos de Selênio, há uma aparente diferença nas porcentagens de proporções de pacientes, mas não foi confirmada pelo teste estatístico aplicado.

Tabela 2 – Correlação entre resultados de selênio e função tireoidiana de 144.322 pacientes do sexo masculino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019

	Metal Selênio		
Tireoide	Baixo	Normal	Alto
Normal	7657 (25,8%)	21087 (71.0%)	946 (3.2%)
Hipertireoidismo	96 (25.8%)	256 (68,8%)	20 (5.4%)
Hipotireoidismo	346 (27,1%)	894 (70.0%)	37 (2.9%)

O pós-teste de *Dunn* também revelou que as comparações entre os pares de grupos (Normal com Hipertireoidismo, Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo) não detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, ao observarmos esta distribuição na Figura 10, esse dado fica mais evidente, e o Selênio parece não se relacionar com alterações da função tiroidiana no sexo masculino.

Figura 11 – Comparação pós-teste de Dunn entre dosagens de Selênio e a função tireoidiana de 144.322 pacientes do sexo masculino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



4.5.2. Frequência de distribuição de Zinco no sexo masculino

Entre os pacientes que dosaram o metal Zinco, a correlação com as dosagens da função tiroidiana revelou que após a aplicação do teste de *Kruskal-Wallis* obteve-se um $p = 0.04$, indicando que há diferença entre as proporções de pacientes com Zinco baixo, normal e alto, em pelo menos dois dos três grupos com funções tiroidianas distintas (Tabela 3).

Observando as distribuições em porcentagem apresentadas na Tabela 3, identifica-se como estão distribuídas as proporções de pacientes em cada grupo,

mostrando que a dosagem de Zinco baixo, normal e alto, possuem uma distribuição muito próxima. As comparações entre os pares de grupos não detectaram diferenças significativas. De fato, o *p*-valor está relativamente próximo do nível de significância.

Em alguns casos é possível que o teste de *Kruskal-Wallis* indique que há alguma diferença significativa entre grupos, mas as comparações múltiplas (par-a-par) não identificam diferenças para nenhum par de grupos. Esse tipo de discordância não é incomum e pode ocorrer por vários motivos, principalmente quando o teste conjunto tem *p*-valor limítrofe, próximo ao nível de significância, como neste caso. Além disso, o nível de significância nas comparações múltiplas é corrigido para que não ocorram falsos positivos. Essa correção é feita porque, cada teste tem uma pequena chance de apresentar um falso positivo, mas como são feitos vários testes, a chance de ocorrência de algum falso positivo por mero acaso é evitada.

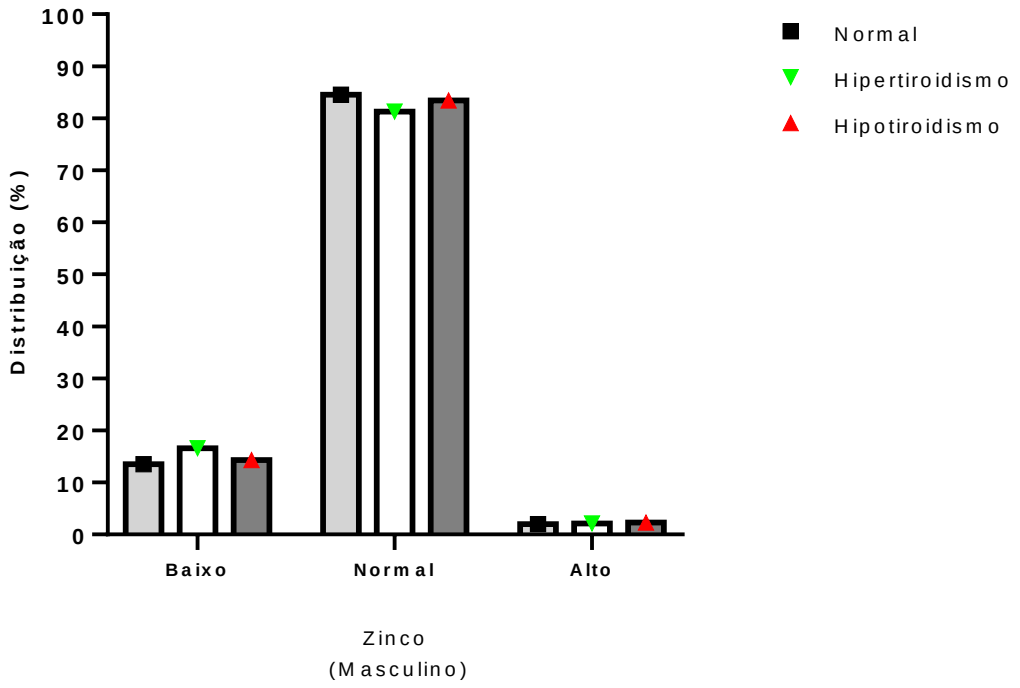
Tabela 3 – Correlação entre resultados de zinco e função tireoidiana de 144.322 pacientes do sexo masculino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019

	Metal Zinco		
Tireoide	Baixo	Normal	Alto
Normal	8596 (13.5%)	53973 (84.5%)	1277 (2.0%)
Hipertireoidismo	135 (16.6%)	659 (81.3%)	17 (2.1%)
Hipotireoidismo	425 (14.3%)	2470 (83.4%)	68 (2.3%)

A comparação múltipla de *Dunn* é evidenciada com mais clareza na Figura 12, pois, observando as comparações entre os pares de grupos (Normal com Hipertireoidismo, Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo) de fato não parece haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Ou seja, o Zinco parece não se relacionar com alterações da função tiroidiana no sexo masculino.

O pós-teste de *Dunn* também revelou que as comparações entre os pares de grupos (Normal com Hipertireoidismo, Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo) não detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Figura 12). O Zinco não se relacionou com alterações da função tiroidiana no sexo masculino de acordo com os dados avaliados neste estudo.

Figura 12 – Comparação pós-teste de Dunn entre dosagens de Zinco e a função tireoidiana de 144.322 pacientes do sexo masculino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



4.5.3. Frequência de distribuição de Cobre no sexo masculino

Dos pacientes que dosaram o metal Cobre e sua correlação com as dosagens da função tiroidiana, o teste de *Kruskal-Wallis* apresentou um $p = 0.58$, indicando que não há diferença entre as proporções de pacientes com Cobre baixo, normal e alto, nos três grupos com funções tiroidianas distintas estudados (Tabela 4).

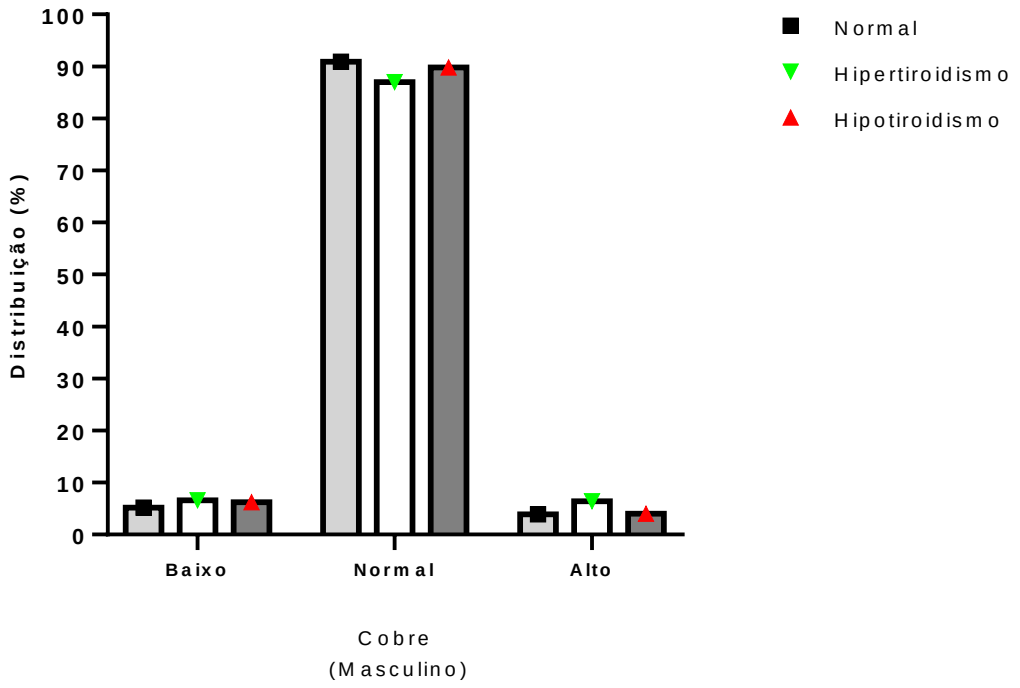
Analisando as distribuições em porcentagem apresentadas na tabela 4, verifica-se como estão distribuídas as proporções de pacientes em cada grupo, mostrando que a dosagem de Cobre baixo, normal e alto, possuem uma distribuição muito próxima, exceto no Hipertireoidismo na condição de Cobre alto, mas as comparações entre os pares de grupos não detectaram diferenças significativas.

Tabela 4 – Correlação entre resultados de cobre e função tireoidiana de 144.322 pacientes do sexo masculino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019

	Metal Cobre		
Tireoide	Baixo	Normal	Alto
Normal	1070 (5.2%)	18680 (90.9%)	790 (3.9%)
Hipertireoidismo	24 (6.6%)	315 (87.0%)	23 (6.4%)
Hipotireoidismo	54 (6,2%)	788 (89.8%)	35 (4.0%)

Na comparação múltipla de *Dunn* entre os pares de grupos observada na Figura 12, de fato não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Desta forma, o presente relato indica que o Cobre não influencia não apresenta correlação com alterações na função tiroidiana no sexo masculino, mesmo para o Hipertireoidismo com o valor de Cobre sérico elevado.

Figura 13 – Comparação pós-teste de Dunn entre dosagens de cobre e a função tireoidiana de 144.322 pacientes do sexo masculino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



4.6. Distribuição dos Metais no sexo feminino

4.6.1. Frequência de distribuição de Selênio no sexo feminino

Na avaliação dos pacientes que dosaram o metal Selênio classificado de acordo com seu VR em baixo, normal e alto, correlacionado à função tiroidiana normal, Hipertireoidismo e Hipotireoidismo, através da aplicação do teste de *Kruskal-Wallis* ($p < 2{,}2e^{-16}$), houve diferença entre as proporções de pacientes com Selênio baixo, normal e alto nos três grupos com funções tiroidianas distintas (Tabela 5).

Avaliando as distribuições em porcentagem apresentadas na Tabela 5, fica mais evidente como estão distribuídas as proporções de pacientes em cada grupo, para a dosagem de Selênio baixo, normal e alto, onde a distribuição apresenta variações.

Tabela 5 – Correlação entre resultados de selênio e função tireoidiana de 310.526 pacientes do sexo feminino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019

	Metal Selênio		
Tireoide	Baixo	Normal	Alto
Normal	21306 (30.5%)	49522 (66.6%)	2031 (2.9%)
Hipertireoidismo	706 (28.0%)	1704 (67.7%)	109 (4.3%)
Hipotireoidismo	1570 (39.1%)	2351 (58.6%)	93 (2.3%)

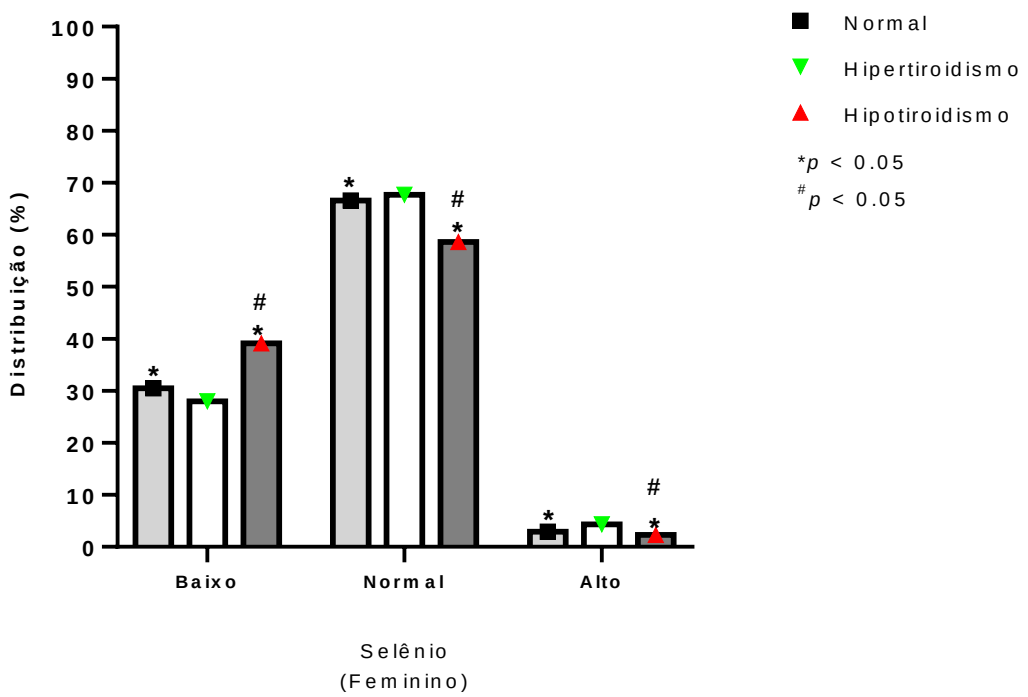
Na comparação múltipla de *Dunn* entre os pares de grupos observada na Figura 13, de fato há diferenças estatisticamente significativas entre todos os pares de grupos (Normal com Hipertireoidismo, Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo cujo *p*-valor foi inferior a 0.05 em todas estas comparações, embora o teste não identifique o valor exato de *p*-valor para cada comparação.

Os resultados possibilitam inferir que o Selênio está relacionado à função tiroidiana em mulheres, especialmente na condição de Hipotireoidismo, na qual houve maior risco frequência da dosagem de Selênio sérico abaixo dos VR, e tal achado pode ser um indicativo clínico importante para o tratamento e monitoramento terapêutico destas mulheres.

Estes sinais também estão aparentes entre indivíduos com Selênio normal na mesma condição de Hipotireoidismo, onde há um menor número de pacientes com Selênio normal na condição de Hipotireoidismo, reforçando uma tendência de redução deste metal nesta condição clínica. Essa informação pode auxiliar o manejo e tratamento

desta condição nas pacientes e/ou na suplementação deste metal.

Figura 14 – Comparação pós-teste de Dunn entre dosagens de Selênio e a função tireoidiana de 310.526 pacientes do sexo feminino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



Teste de *Dunn* $*p < 0.05$ na comparação da dosagem de Selênio entre pacientes com tireoide normal (controle) e pacientes com Hipertireoidismo e com Hipotireoidismo. E $^{\#}p < 0.05$ na comparação de pacientes com Hipertireoidismo com os pacientes que possuem Hipotireoidismo.

4.6.2. Frequência de distribuição de Zinco no sexo feminino

Dos pacientes do sexo feminino que dosaram o metal Zinco, a correlação com as dosagens da função tiroidiana revelou que após a aplicação do teste de *Kruskal-Wallis* obteve-se um $p < 2.2e\text{-}16$ (ou 2.2^{-16}), indicando que há diferença entre as proporções de pacientes com Zinco baixo, normal e alto, em dois dos três grupos com funções tiroidianas distintas (Tabela 6).

Observando as distribuições em porcentagem apresentadas na Tabela 6, identifica-se como estão distribuídas as proporções de pacientes em cada grupo, mostrando que a dosagem de Zinco baixo e normal, possuem uma distribuição diferente entre os pacientes do grupo normal e com Hipotireoidismo, onde as comparações entre os pares de grupos detectaram diferenças significativas. O que não ocorre para o grupo

com Zinco alto em relação às três condições estudadas normal, Hipertireoidismo e Hipotireoidismo, em que as proporções são muito próximas.

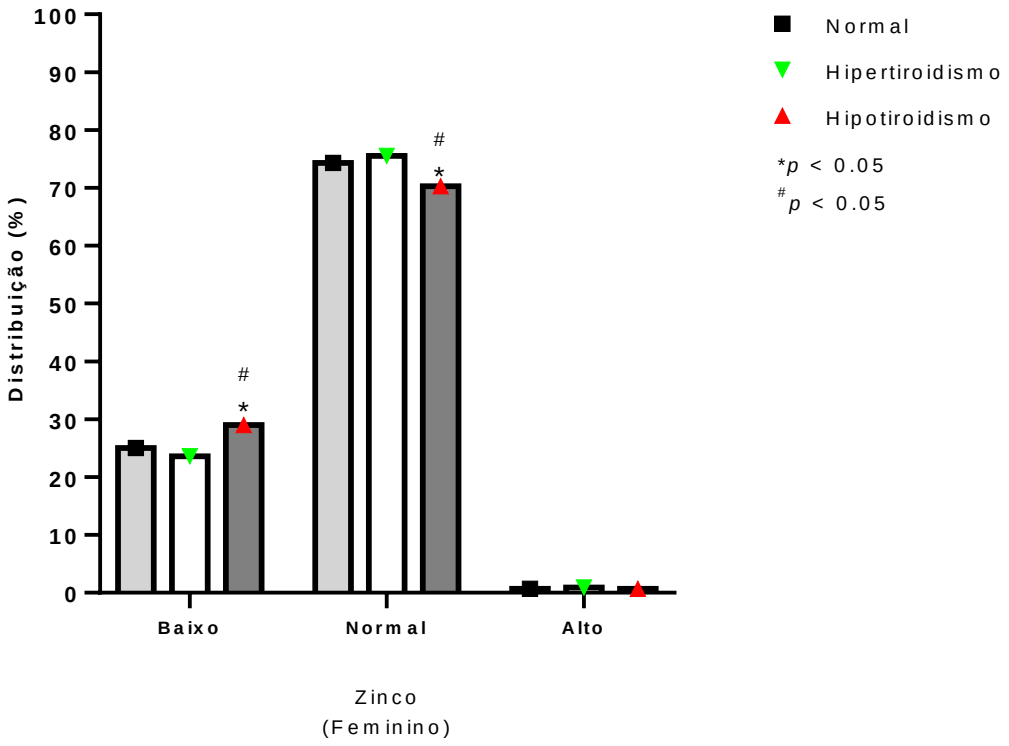
Tabela 6 – Correlação entre resultados de zinco e função tireoidiana de 310.526 pacientes do sexo feminino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019

	Metal Zinco		
Tireoide	Baixo	Normal	Alto
Normal	39613 (25.0%)	117740 (74.3%)	1174 (0.7%)
Hipertireoidismo	1274 (23.6%)	4082 (75.5%)	49 (0.9%)
Hipotireoidismo	2712 (29.0%)	6588 (70.3%)	63 (0.7%)

A comparação múltipla de *Dunn* na Figura 14, observando as comparações entre os pares de grupos (Normal com Hipertireoidismo, Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo, há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo, o que sugere que o Zinco correlaciona-se com alterações na função tireoidiana no sexo feminino.

Esta influência do Zinco na função tiroidiana chama atenção na condição de Hipotireoidismo, uma vez que as mulheres apresentam níveis baixos do metal. Além disso, mesmo em pacientes com Zinco normal, há uma tendência de essas pacientes com Hipotireoidismo apresentarem menores níveis do, o que reforça esta tendência. Essa informação laboratorial poderá auxiliar no tratamento e/ou suplementação deste metal em mulheres com Hipotireoidismo.

Figura 15 – Comparação pós-teste de Dunn entre dosagens de Zinco e a função tireoidiana de 310.526 pacientes do sexo feminino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



Teste de *Dunn* $*p < 0.05$ na comparação da dosagem de Zinco entre pacientes com tireoide normal (controle) e pacientes com Hipotireoidismo. E $^{\#}p < 0.05$ na comparação de pacientes com Hipertireoidismo com os pacientes que possuem Hipotireoidismo.

4.6.3. Frequência de distribuição de Cobre no sexo feminino

Dos pacientes do sexo feminino que dosaram o metal Cobre e sua correlação com as dosagens da função tiroidiana, o teste de *Kruskal-Wallis* apresentou um valor de $p = 5.44 \times 10^{-16}$, indicando que há diferença entre as proporções de pacientes com Cobre baixo, normal e alto, nos três grupos com funções tiroidianas distintas estudados (Tabela 7).

Analisando as distribuições em porcentagem apresentadas na Tabela 7, verifica-se como estão distribuídas as proporções de pacientes em cada grupo, mostrando que as dosagens de Cobre baixo, normal e alto, possuem uma diferença nas proporções de pacientes entre os grupos estudados.

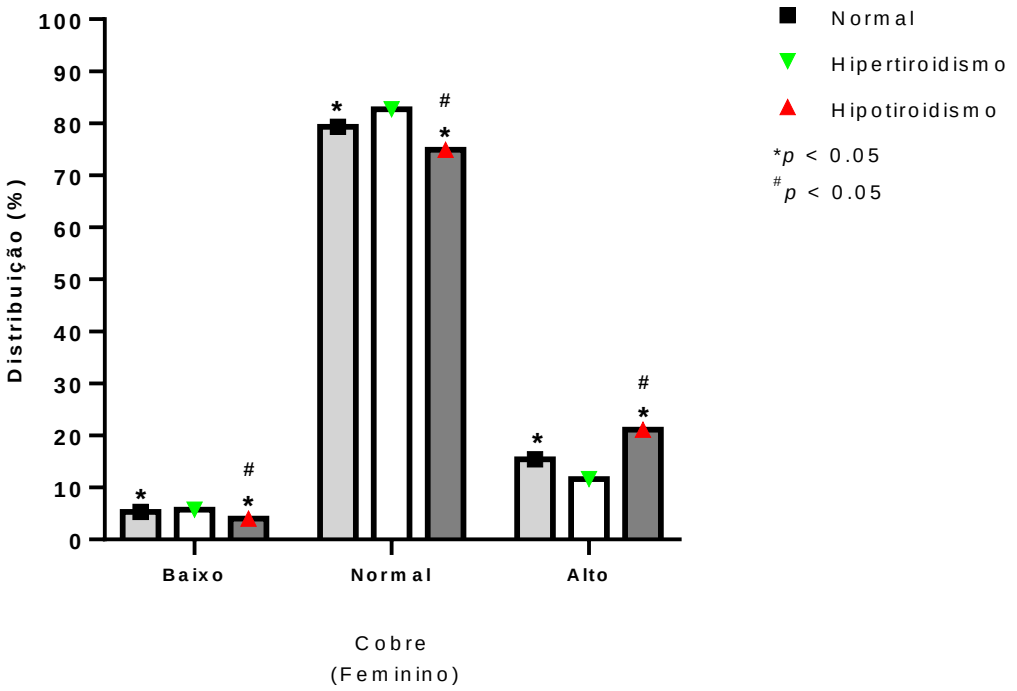
Tabela 7 – Correlação entre resultados de cobre e função tireoidiana de 310.526 pacientes do sexo feminino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019

	Metal Cobre		
Tireoide	Baixo	Normal	Alto
Normal	2249 (5.3%)	33476 (79.3%)	6493 (15.4%)
Hipertireoidismo	90 (5.7%)	1308 (82.7%)	184 (11.6%)
Hipotireoidismo	91 (4.0%)	1686 (74.9%)	475 (21.1%)

O pós-teste de *Dunn* também revelou que as comparações entre os pares de grupos (Normal com Hipertireoidismo, Normal com Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com Hipotireoidismo) detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos (Figura 15), demonstrando que neste estudo, o valor sérico de Cobre parece estar correlacionado à alteração da função tiroidiana no sexo feminino.

Novamente, essa correlação entre dosagens de Cobre com a função tiroidiana parece ser maior naquelas pacientes com Hipotireoidismo, onde há uma tendência de ter um menor número de pacientes com a dosagem do Cobre baixo e normal, entretanto um maior número destas pacientes com Hipotireoidismo apresenta a dosagem de Cobre alto, ou seja, no sexo feminino e na condição de Hipotireoidismo o metal Cobre está elevado, e esta informação poderá ajudar o clínico na decisão de monitoramento, tratamento e/ou suplementação desta condição em mulheres.

Figura 16 – Comparação pós-teste de Dunn entre dosagens de Zinco e a função tireoidiana de 310.526 pacientes do sexo feminino com amostras coletadas entre 01/01/2017 a 31/12/2019



Teste de *Dunn* $*p < 0.05$ na comparação da dosagem de Selênio entre pacientes com tireoide normal (controle) e pacientes com Hipertireoidismo e com Hipotireoidismo. E $^{\#}p < 0.05$ na comparação de pacientes com Hipertireoidismo com os pacientes que possuem Hipotireoidismo.

5. DISCUSSÃO

Na literatura vigente, são poucas as publicações que elencam avaliação de análises laboratoriais para estudo da tireoide. O presente trabalho permitiu avaliar a tireoide e classificá-la em Tireoide normal (eutiroide), Hipotireoidismo e Hipertireoidismo com base em exames laboratoriais, embora apresente um fator limitante que é a ausência da classificação incluindo dados clínicos que pudessem ser relacionados aos dados laboratoriais.

Historicamente e culturalmente, é importante salientar que as mulheres realizam mais exames laboratoriais que os homens no Brasil, embora essa impressão não seja mensurada na literatura científica, sendo apenas uma observação evidente quando realizamos levantamento de dados no laboratório. Nesta pesquisa fica evidente essa informação, entre os pacientes pesquisados 144.332 eram do sexo masculino, enquanto 310.526 do sexo feminino.

Outro dado relevante a ser destacado é a prevalência encontrada no estudo: na população masculina, em que 78,81% apresentou dosagens de hormônios tireoidianos normais (Eutiroidismo), 4,68% apresentou hipertireoidismo e 16,51% (23.832) classificados como hipotireoidismo. Por outro lado, a análise dos resultados de testes em amostras de pacientes do sexo feminino revelou 87,17% em Eutiroidismo, 7,86% em Hipertireoidismo e 4,98% (15.405) em Hipotireoidismo.

O hipotireoidismo é relativamente comum em adultos jovens, público estudado na pesquisa e sabe-se que a doença apresenta prevalência em torno de 2% nas mulheres e 0,2% nos homens. Por outro lado, em pacientes mais idosos, particularmente com mais de 65 anos, a prevalência estimada de hipertireoidismo seja de 6% e 2% em mulheres e homens, respectivamente (KASPER *et al.*, 2004). Os resultados de prevalência encontrados no estudo estão acima da estimada de doenças tireoidianas e na literatura não foi encontrado estudo semelhante para realizar comparação com dados apenas laboratoriais sem informações clínica, embora todos os estudos utilizem as dosagens laboratoriais para classificar a condição tireoidiana, mas são realizados em associação com uma condição clínica, tais como: gravidez, diabetes, tiroidites, doenças oftálmicas, entre outras.

Considerando que a forma primária é a que representa quase 95% dos casos e é muito mais comum (de cinco a oito vezes) em mulheres que em homens (KASPER *et al.*, 2004), e facilmente diagnosticada com exames laboratoriais, esta prevalência encontrada

pode trazer uma informação precisa sobre o ponto de vista laboratorial e uma prevalência mais próxima da realidade no nosso país.

Além disso, os resultados apontaram que os metais Selênio, Zinco e Cobre apresentaram correlação com alteração da função tiroidiana em mulheres com hipotireoidismo. O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da produção insuficiente ou ação biológica ineficiente dos HT circulantes (BIONDI; COOPER, 2019; SETIAN, 2007), promovendo um efeito generalizado de retardo nos processos metabólicos.

A avaliações em pacientes com doenças da tireoide concomitantemente com a presença de metais como zinco, cobre e selênio, poderá trazer respostas que auxiliem no tratamento destas disfunções da glândula tireoide, ou orientem o clínico no tratamento de desequilíbrios glandulares que poderão ser corrigidos antes que ocorram alterações patológicas.

Neste estudo, os resultados das dosagens de selênio inferem que este metal pode ter influência sobre a função tiroidiana em mulheres, especialmente na condição de hipotireoidismo, com o Selênio em baixas concentrações. Este evento biológico também foi observado em pacientes com selênio normal (controle) na condição de hipotireoidismo, o que evidencia uma tendência na redução deste metal.

Corroborando com estes dados, resultados semelhantes foram encontrados por Tabeli *at al.* (2020), que compararam indivíduos saudáveis (Controle) com pacientes portadores de hipotireoidismo e encontraram concentrações significativamente mais baixas de selênio (TALEBI *et al.*, 2020).

Blasig *at al*. (2016) demostraram que os níveis séricos de selênio em humanos e camundongos são afetados positivamente pelos hormônios da tireoide, entretanto em um estudo transversal que avaliou 29 crianças com hipotireoidismo congênito, o teste estatístico de Spearman demosntrou que em crianças não foram encontradas associações entre o Se e qualquer um dos hormônios da tireoide, ao contrário dos adultos, onde houve correlação positiva entre ambos (BLASIG *et al.*, 2016).

Em uma análise transversal, 323 pacientes com diferentes condições como, por exemplo, bocio, hipotireoidismo ou doença autoimune da tireoide foram analisados. Em comparação com 200 indivíduos normais, os pacientes não saudáveis apresentaram concentrações sericas de selênio baixas (MEHL *et al.*, 2020), o que corrobora com os nossos resultados.

Os resultados do estudo permitem ainda destacar a possível influência do Zinco

na função tiroidiana, principalmente na condição de hipotireoidismo, naquelas mulheres que apresentaram níveis baixos do metal.

Os resultados demonstram que as dosagens de zinco baixo e normal possuem uma distribuição diferente entre os pacientes do grupo normal e com hipotireoidismo, tendo em vista que as comparações entre os pares de grupos detectaram diferenças significativas. O que não ocorre para o grupo com zinco elevado em relação às três condições estudadas normal, hipertireoidismo e hipotireoidismo. Esta provável influência do Zinco na função tiroidiana chama atenção na condição de hipotireoidismo, uma vez que as mulheres apresentam níveis baixos do metal e nesta condição também em pacientes com Zinco normal há uma tendência de essas pacientes com hipotireoidismo apresentarem menores níveis do metal, o que reforça este resultado. Essa informação laboratorial poderá auxiliar no tratamento e/ou suplementação deste metal em mulheres com hipotireoidismo.

Estudo semelhante realizado por Tabeli *at al.* (2020) apresentou evidências que corroboram com os resultados deste estudo, no qual pacientes com hipotireoidismo exibiram menores concentrações de Zn em comparação com controles saudáveis (TALEBI *et al.*, 2020).

Outros pesquisadores, Baltaci *et al.* (2016), destacam que os parâmetros dos hormônio tireoidiano (FT3, FT 4, TT3 e TT 4) foram encontrados reduzidos nos grupos com hipotireoidismo e elevados nos grupos com hipertireoidismo. Os níveis de zinco, por outro lado, diminuíram no hipotireoidismo e aumentaram no hipertireoidismo (BALTACI; MOGULKOC, 2017). Em nosso estudo classificamos como hipotireoidismo também achados laboratoriais dos hormônios tiroidianos (FT3, FT4, T3T, T4T e TSH) apresentaram-se reduzidos e no sexo feminino foram identificados zinco reduzido em hipotireoidismo e zinco levemente em aumentado na condição de hipertireoidismo.

Em pesquisa realizada por Paulazo at al (2019), usando camundongos hipotireoidianos, os resultados obtidos demonstraram níveis mais baixos de zinco no fêmur e nódulos linfáticos do que nos camundongos controles, o que sugere a importância de avaliar os níveis de zinco e restaurá-los quando necessário para manter uma resposta imunológica eficiente em pacientes com hipotireoidismo (PAULAZO *et al.*, 2019). Os autores alertam para a relação clínica de correção deste achado laboratorial para a tireoide e para a modulação da resposta imunológica nestes pacientes.

Como anteriormente citado, o trabalho realizado por Mehl *at al*. (2019), cujos pacientes estudados também apresentaram concentrações séricas de zinco baixo em

relação aos individuos normais (MEHL *et al.*, 2020), reproduzindo os resultados deste estudo.

Em trabalho realizado comparando o zinco com nódulos da tireoide, conduzido com 121 portadores de nódulos tireoidianos, diagnosticados por análise citológica (grupo Nódulo), e 72 participantes saudáveis (grupo Controle), o metal zinco plasmático do grupo Nódulo foi menor comparado com o grupo Controle (BAM, 2018), confirmando dados do presente estudo que evidencia zinco mais baixo em hipotireoidismo no sexo feminino.

A influência do Cobre sobre a função tireoidiana parece ser maior sobre as pacientes com Hipotireoidismo, onde há uma tendência de ter um menor número de pacientes com a dosagem do Cobre baixo e normal, entretanto o maior número destas pacientes com Hipotireoidismo apresenta a dosagem de Cobre alto, ou seja, no sexo feminino e na condição de Hipotireoidismo o metal Cobre está elevado, e esta informação poderá ajudar o clínico na decisão de monitoramento, tratamento e/ou suplementação desta condição em mulheres.

De acordo com Talebi *et al.* (2020), as concentrações de Cu em pacientes com hipotireoidismo exibiram maiores concentrações de Cu em comparação com controles saudáveis (TALEBI *et al.*, 2020).

Conforme destacado anteriormente, no trabalho de Blasig *et al.* (2016), que houve diferenças nas concentrações de Cu, entre os grupos analisados pela classificação de Spearman, demonstrou que Cu e hormônio da tireóide mostraram uma forte correlação positiva em crianças com Hipotireoidismo Congênito (2016) (BLASIG *et al.*, 2016)

Também foi visto por Paulazo *at al.* (2019) que o hipotireoidismo e o hipertireoidismo estavam associadas à baixa concentração de Cobre (PAULAZO *et al.*, 2019).

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho enfatiza a importância das dosagens de metais pesados (Selênio, zinco e cobre), no estudo das doenças da tireoide. Os resultados apontaram que os metais Selênio, Zinco e Cobre parecem influenciar a função tiroidiana em mulheres com Hipotireoidismo. O Selênio e o Zinco apresentaram níveis reduzidos em mulheres com Hipotireoidismo, enquanto Cobre apresentou resultados elevados na mesma condição tireoidiana. A avaliações em pacientes com doenças da tireoide concomitantemente com a presença de metais como zinco, cobre e selênio, poderá trazer respostas que auxiliem no tratamento destas disfunções da glândula tireoide, ou orientem o clínico no tratamento de desequilíbrios glandulares que poderão ser corrigidos antes que ocorram alterações patológicas, ou auxiliem na decisão de monitoramento, tratamento e/ou suplementação de mulheres com hipotireoidismo.

7. REFERÊNCIAS

AGILENT TECHNOLOGIES. **Agilent**. [*S. l.*], 2021. Disponível em: https://www.agilent.com/. Acesso em: 10 jul. 2021.

ALCÁNTARA-ALONSO, Viridiana *et al.* Intrauterine Zn Deficiency Favors Thyrotropin-Releasing Hormone-Increasing Effects on Thyrotropin Serum Levels and Induces Subclinical Hypothyroidism in Weaned Rats. **Nutrients**, [*s. l.*], v. 9, n. 10, p. 1139, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu9101139

ALMANSOUR, Mansour I. *et al.* Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: Histological and histochemical study. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, [*s. l.*], v. 51, p. 124–130, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.015

BALTACI, Abdulkerim Kasım; MOGULKOC, Rasim. Leptin, NPY, Melatonin and Zinc Levels in Experimental Hypothyroidism and Hyperthyroidism: The Relation to Zinc. **Biochemical Genetics**, [*s. l.*], v. 55, n. 3, p. 223–233, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10528-017-9791-z

BAM, Batista. **Biomarcadores de zinco e cobre em portadores de nódulos tiroidianos**. 66 f. 2018. [*s. l.*], 2018. Disponível em: http://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127%0Ahttp://publicacoes.cardiol.br/portal/ijcs/portugues/2018/v3103/pdf/3103009.pdf%0Ahttp://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-75772018000200067&lng=en&tlng=

BIONDI, Bernadette; COOPER, David S. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. **Endocrine**, [*s. l.*], v. 66, n. 1, p. 18–26, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12020-019-02023-7

BLASIG, Sarah *et al.* Positive correlation of thyroid hormones and serum copper in children with congenital hypothyroidism. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [*s. l.*], v. 37, p. 90–95, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.05.007

BURK, Raymond F. Selenium, an Antioxidant Nutrient. **Nutrition in Clinical Care**, [*s. l.*], v. 5, n. 2, p. 75–79, 2002. Disponível em: https://doi.org/10.1046/j.1523-5408.2002.00006.x

CANNAS, Daniela *et al.* Relevance of Essential Trace Elements in Nutrition and Drinking Water for Human Health and Autoimmune Disease Risk. **Nutrients**, [*s. l.*], v. 12, n. 7, p. 2074, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu12072074

CHASAPIS, Christos T. *et al.* Zinc and human health: An update. **Archives of Toxicology**, [*s. l.*], v. 86, n. 4, p. 521–534, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1

CHUNG, Hye Rim. Iodine and thyroid function. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, [*s. l.*], v. 19, n. 1, p. 8, 2014. Disponível em:

https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.1.8

CITTERIO, Cintia E.; TARGOVNIK, Héctor M.; ARVAN, Peter. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, [*s. l.*], v. 15, n. 6, p. 323–338, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8

COSCIA, Francesca *et al.* The structure of human thyroglobulin. **Nature**, [*s. l.*], v. 578, n. 7796, p. 627–630, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41586-020-1995-4

DONG, Y H; FU, D G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. **European review for medical and pharmacological sciences**, [*s. l.*], v. 18, n. 23, p. 3611–3618, 2014. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535130

FEKETE, Csaba; LECHAN, Ronald M. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. **Endocrine Reviews**, [*s. l.*], v. 35, n. 2, p. 159–194, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1210/er.2013-1087

FLOHÉ; ANDREESEN; LEOPOLD. Selenium, the Element of the Moon, in Life on Earth. **IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)**, [*s. l.*], v. 49, n. 5, p. 411–420, 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1080/152165400410263

GAETKE, Lisa M.; CHOW-JOHNSON, Hannah S.; CHOW, Ching K. Copper: toxicological relevance and mechanisms. **Archives of Toxicology**, [*s. l.*], v. 88, n. 11, p. 1929–1938, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00204-014-1355-y

GOUVEIA, Sofia *et al.* Fatores de interferência no estudo da função tiroideia. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, [*s. l.*], v. 11, n. 2, p. 277–286, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.02.008

GUPTA, Raj Kishor; GANGOLIYA, Shivraj Singh; SINGH, Nand Kumar. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. **Journal of Food Science and Technology**, [*s. l.*], v. 52, n. 2, p. 676–684, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13197-013-0978-y

HANIF, Sidra; ILYAS, Asim; SHAH, Munir H. Statistical Evaluation of Trace Metals, TSH and T4 in Blood Serum of Thyroid Disease Patients in Comparison with Controls. **Biological Trace Element Research**, [*s. l.*], v. 183, n. 1, p. 58–70, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12011-017-1137-5

HARA, Takafumi *et al.* Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. **The Journal of Physiological Sciences**, [*s. l.*], v. 67, n. 2, p. 283–301, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12576-017-0521-4

HENRIQUES, Gilberto Simeone; HIRATA, Mário Hiroiuki; COZZOLINO, Sílvia Maria Franciscato. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. **Revista de Nutrição**, [*s. l.*], v. 16, n. 3, p. 333–345, 2003. Disponível em:

https://doi.org/10.1590/S1415-52732003000300011

HILLARY, Sarah; BALASUBRAMANIAN, Saba P. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. **Surgery (United Kingdom)**, [*s. l.*], v. 35, n. 10, p. 537–541, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.016

HORDYJEWSKA, Anna; POPIOŁEK, Łukasz; KOCOT, Joanna. The many "faces" of copper in medicine and treatment. **BioMetals**, [*s. l.*], v. 27, n. 4, p. 611–621, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10534-014-9736-5

JANKA, Zoltán. Tracing trace elements in mental functions. **Ideggyógyászati szemle**, [*s. l.*], v. 72, n. 11–12, p. 367–379, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.18071/isz.72.0367

JANSSEN, Susanne T.; JANSSEN, Onno E. Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [*s. l.*], v. 458, p. 16–21, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.037

KASPER, DL *et al.* Disorders of the Thyroid. *In*: KASPER, DL *et al.* (org.). **Harrison`s Principles of Internal Medicine**. 16th Editied. New York: McGraw-Hill Professional, 2004. p. 815. Disponível em: https://doi.org/10.1036/0071466983

KING, Janet C *et al.* Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Zinc Review. **The Journal of Nutrition**, [*s. l.*], v. 146, n. 4, p. 858S-885S, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.3945/jn.115.220079

KÖHRLE, Josef. Selenium and the thyroid. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, [*s. l.*], v. 22, n. 5, p. 392–401, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000190

LIONTIRIS, Michael I; MAZOKOPAKIS, Elias E. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.Points that need more investigation. **Hellenic journal of nuclear medicine**, [*s. l.*], v. 20, n. 1, p. 51–56, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1967/s002449910507

LIVINGSTONE, Callum. Review of Copper Provision in the Parenteral Nutrition of Adults. **Nutrition in Clinical Practice**, [*s. l.*], v. 32, n. 2, p. 153–165, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0884533616673190

LIVINGSTONE, Callum. Zinc. **Nutrition in Clinical Practice**, [*s. l.*], v. 30, n. 3, p. 371–382, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0884533615570376

MAENHAUT, C *et al.* Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. *In*: GREGORY KALTSAS 12, CHRISTIAN KOCH 13, PE, Editors. (org.). **Comprehensive free online Endocrinology Book**. [*S. l.*]: MDText.com, Inc., 2015. *E-book*.

MAFRA, Denise; COZZOLINO, Sílvia Maria Franciscato. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**, [*s. l.*], v. 17, n. 1, p. 79–87, 2004. Disponível em:

https://doi.org/10.1590/s1415-52732004000100009

MALANDRINO, Pasqualino *et al.* Concentration of Metals and Trace Elements in the Normal Human and Rat Thyroid: Comparison with Muscle and Adipose Tissue and Volcanic Versus Control Areas. **Thyroid**, [*s. l.*], v. 30, n. 2, p. 290–299, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1089/thy.2019.0244

MARQUES, RC; MARREIRO, Dilina do Nascimento. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Revista de Nutrição**, [*s. l.*], v. 19, n. 4, p. 501–510, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000400009

MEHL, Sebastian *et al.* Cross-sectional analysis of trace element status in thyroid disease. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [*s. l.*], v. 58, p. 126430, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126430

MEZZOMO, Thais Regina; NADAL, Juliana. EFEITO DOS NUTRIENTES E SUBSTÂNCIAS ALIMENTARES NA FUNÇÃO TIREOIDIANA E NO HIPOTIREOIDISMO. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, [*s. l.*], v. 11, n. 2, p. 427–444, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.12957/demetra.2016.18304

MIOT, Françoise *et al.* **THYROID HORMONE SYNTHESIS AND SECRETION**. [*S. l.*], 1999. Disponível em: https://www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/chapters/chapter-2-thyroid-hormone-synthesis-and-secretion.pdf. Acesso em: 7 jul. 2021.

MONDAL, Santanu *et al.* Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. **Angewandte Chemie - International Edition**, [*s. l.*], v. 55, n. 27, p. 7606–7630, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1002/anie.201601116

NIE, Xiaomin *et al.* Lead and cadmium exposure, higher thyroid antibodies and thyroid dysfunction in Chinese women. **Environmental Pollution**, [*s. l.*], v. 230, p. 320–328, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.052

O'KANE, S Maria *et al.* Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. **Nutrition Reviews**, [*s. l.*], v. 76, n. 6, p. 418–431, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy008

PAULAZO, María Alejandra *et al.* Hypothyroidism-related zinc deficiency leads to suppression of T lymphocyte activity. **Endocrine**, [*s. l.*], v. 66, n. 2, p. 266–277, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12020-019-01936-7

PHILIPPE, Jacques; DIBNER, Charna. Thyroid Circadian Timing. **Journal of Biological Rhythms**, [*s. l.*], v. 30, n. 2, p. 76–83, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0748730414557634

PORTAL ACTION. **Teste de Kruskall-Wallis e Dunn**. [*S. l.*], 2021. Disponível em: http://www.portalaction.com.br/tecnicas-nao-parametricas/teste-de-kruskal-wallis#:~:text=É um teste não paramétrico,possuem funções de distribuição diferentes.

RAYMAN, Margaret P. The importance of selenium to human health. **The Lancet**, [*s.*

l.], v. 356, n. 9225, p. 233–241, 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02490-9

ROOHANI, Nazanin *et al.* Zinc and its importance for human health: An integrative review. **Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, [*s. l.*], v. 18, n. 2, p. 144–157, 2013. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778671

ROSS, Douglas S. *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. **Thyroid**, [*s. l.*], v. 26, n. 10, p. 1343–1421, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229

ROSS. **Thyroid hormone synthesis and physiology**. [*S. l.*], 2008. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology. Acesso em: 6 jul. 2021.

ROUSSET, Bernard *et al.* Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. *In*: COMPREHENSIVE FREE ONLINE ENDOCRINOLOGY BOOK. [*S. l.: s. n.*], 2015. p. www.endotext.org. *E-book*.

SABIN. **Sabin Medicina Diagnóstica**. [*S. l.*], 2021. Disponível em: www.sabin.com.br. Acesso em: 10 maio 2021.

SCHOMBURG, Lutz. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. **Nature Reviews Endocrinology**, [*s. l.*], v. 8, n. 3, p. 160–171, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.174

SCHROEDER, Amy C.; PRIVALSKY, Martin L. Thyroid hormones, T3 and T4, in the brain. **Frontiers in Endocrinology**, [*s. l.*], v. 5, n. MAR, p. 1–6, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00040

SELLITTI, Donald F.; SUZUKI, Koichi. Intrinsic regulation of thyroid function by thyroglobulin. **Thyroid**, [*s. l.*], v. 24, n. 4, p. 625–638, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1089/thy.2013.0344

SETIAN, Nuvarte. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**, [*s. l.*], v. 0, n. 0, p. 209–216, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.2223/JPED.1716

SGARBI, Jose A *et al.* Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia TT - The Brazilian consensus for the clinical approach a. **Arq. bras. endocrinol. metab**, [*s. l.*], v. 57, n. 3, p. 166–183, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000300003

SHEN, Fei *et al.* The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. **Biological Trace Element Research**, [*s. l.*], v. 167, n. 2, p. 225–235, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12011-015-

0304-9.

SIEMENS. **Siemens**. [*S. l.*], 2021. Disponível em: https://www.siemens.com/global/en.html. Acesso em: 10 jul. 2021.

STOJSAVLJEVIĆ, Aleksandar *et al.* Determination of toxic and essential trace elements in serum of healthy and hypothyroid respondents by ICP-MS: A chemometric approach for discrimination of hypothyroidism. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [*s. l.*], v. 48, n. 2010, p. 134–140, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.03.020

STUSS, Michał; MICHALSKA-KASICZAK, Marta; SEWERYNEK, Ewa. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. **Endokrynologia Polska**, [*s. l.*], v. 68, n. 4, p. 440–465, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.5603/ep.2017.0051

TALEBI, Sepide *et al.* Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. **Biological Trace Element Research**, [*s. l.*], v. 197, n. 1, p. 1–14, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12011-019-01963-5

TAVEIRA; SANTOS. **Hormônio Crescimento, Hormônio s Tiroidianos, Eixo Hipotálamo-Hipófise-Glândula Alvo**. [*S. l.*], 2021. Disponível em: https://slideplayer.com.br/slide/1694292/. Acesso em: 7 jul. 2021.

TOLU, Julie *et al.* Distribution and speciation of ambient selenium in contrasted soils, from mineral to organic rich. **Science of The Total Environment**, [*s. l.*], v. 479–480, n. 1, p. 93–101, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.01.079

TORQUATO; MAGALHÃES. **PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO DAS ENDOCRINOPATIAS NA ATENÇÃO BÁSICA : HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO**. [*S. l.*], 2014. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssaude/pdf/pe-hipotiroidismo-hipertiroidismo2014.pdf.

VALENTE, Orsine. Rastreamento diagnóstico das principais disfunções da tireoide. [*s. l.*], v. 18, n. 1, p. 49–51, 2013.

VAN DER SPEK, Anne H.; FLIERS, Eric; BOELEN, Anita. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [*s. l.*], v. 458, p. 29–38, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.025

VENTURA, Mara; MELO, Miguel; CARRILHO, Francisco. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. **International Journal of Endocrinology**, [*s. l.*], v. 2017, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2017/1297658

VINCETI, M *et al.* The epidemiology of selenium and human cancer. **Tumori**, [*s. l.*], v. 86, n. 2, p. 105–118, 2000. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10855846

WEETMAN, ANTHONY P.; MCGREGOR, ALAN M. Autoimmune Thyroid Disease: Developments in Our Understanding. **Endocrine Reviews**, [*s. l.*], v. 5, n. 2, p. 309–355,

1984. Disponível em: https://doi.org/10.1210/edrv-5-2-309

WÉMEAU, Jean-Louis; KOPP, Peter. Pendred syndrome. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [*s. l.*], v. 31, n. 2, p. 213–224, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.011

WILSON, Janet D. *et al.* The Thyroid Gland. *In*: TEXTBOOK OF ENDOCRIONOLGY. 9th Editioed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 389–516.

WOOD, Alastair J.J.; FRANKLYN, Jayne A. The Management of Hyperthyroidism. **New England Journal of Medicine**, [*s. l.*], v. 330, n. 24, p. 1731–1738, 1994. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJM199406163302407

YEN, Paul M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. **Physiological Reviews**, [*s. l.*], v. 81, n. 3, p. 1097–1142, 2001. Disponível em: https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097.