



Hipotiroidismo subclínico: possíveis complicações decorrentes da obesidade infantil

Ana Isabel Guerra Lobão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira
Coorientadora: Dra. Ana João Pires Gomes Guerra

abril de 2022

Dedicatória

À minha avó Antónia,
que esteve tão perto de assistir a esta conquista...

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Elisa Cairrão, pela empatia, disponibilidade incondicional e aprendizagem constante.

À minha coorientadora, Dra. Ana João Guerra, pelo companheirismo, exemplo e inspiração inigualáveis desde sempre e para sempre.

Aos meus pais por serem o meu maior suporte, me proporcionarem o melhor caminho possível e motivarem a “voar mais alto” em todos os momentos.

Ao meu irmão por ser a pessoa mais bondosa deste mundo, ter moldado todo o meu crescimento e me mostrar incessantemente as várias perspetivas do que nos rodeia. À Katharina por ser a versão feminina dele. Mesmo estando muito longe, sinto-os presentes a cada instante.

Ao Miguel por me presentear com carinho infindável, suscitar as gargalhadas mais puras e desvendar os pontos que devo aperfeiçoar.

À Daniela por percorrer esta etapa ao meu lado, sem nunca me deixar para trás, e ajudar mesmo quando não lhe pedia. À Inês e à Francisca pela paciência e harmonia que me transmitiram, tentando vencer a minha faceta mais pessimista. À Raquel por todas as conversas que curaram as nossas ansiedades.

À restante família e amigos que contribuíram de alguma forma para a elaboração deste trabalho. À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, todos os seus funcionários e professores que participaram na minha formação e marcaram o meu percurso. À Covilhã por me ter recebido nestes 6 anos tão especiais.

Resumo

Introdução: O hipotiroidismo subclínico é encontrado com frequência em crianças e adolescentes obesos e tem sido apontado como fator de risco para doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos. Paralelamente, a acumulação de gordura central nesses indivíduos está associada às mesmas consequências. Contudo, os mecanismos responsáveis por estas alterações continuam por ser clarificados, não havendo concordância em relação à necessidade de tratamento com levotiroxina na abordagem destes pacientes.

Objetivos: Esta dissertação visou analisar a relação do hipotiroidismo subclínico com a obesidade nas crianças e adolescentes, particularmente, a possibilidade de complicações ao longo do seu crescimento decorrentes dessa associação. Pretendia também esclarecer o papel da intervenção no estilo de vida e da terapia com levotiroxina no acompanhamento destas condições clínicas.

Métodos: Para a realização desta dissertação, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na plataforma *PubMed*. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *subclinical hypothyroidism AND children obesity*.

Resultados: Foram analisados 22 artigos que abordaram a relação do hipotiroidismo subclínico e a obesidade infantil, as suas consequências e o seu seguimento. Vários estudos reportados verificaram que a prevalência do hipotiroidismo subclínico é superior em crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade. Porém, não existe ainda um consenso nas bases dos mecanismos responsáveis por tal associação. Para além disso, os pacientes apresentaram diversas consequências a nível de resposta inflamatória, perfil lipídico, patologia hepática e alterações cardiovasculares. Relativamente à suplementação com levotiroxina, os resultados dos estudos foram heterogêneos e não alcançaram considerações gerais fidedignas.

Conclusão: Estes efeitos metabólicos podem acompanhar o indivíduo para o resto da sua vida, sendo imperativo reorganizar os procedimentos clínicos nestes casos. Deste modo, algumas orientações devem ser introduzidas na gestão dos pacientes, como a monitorização de parâmetros cardiovasculares ou o controlo das medidas antropométricas. Por último, é fundamental a execução de mais estudos com um maior acompanhamento longitudinal e maiores amostras para serem obtidos os resultados em falta.

Palavras-chave

Hipotiroidismo subclínico; Obesidade infantil

Abstract

Introduction: Subclinical hypothyroidism is frequently found in obese children and adolescents and has been pointed out as a risk factor for cardiovascular diseases and metabolic disorders. In parallel, an accumulation of central fat mass in these individuals is associated with the same consequences. However, the mechanisms responsible for these changes must be clarified because there's no agreement with the treatment of levothyroxine in the approach of these patients.

The aim of this study was to analyze the relationship of the subclinical hypothyroidism with obesity in children and adolescents, particularly, the possibility of complications throughout their growth arising from that association. It also intended to clarify the role of the intervention in the lifestyle and therapy with levothyroxine in the follow-up of these clinical conditions.

Methods: This dissertation was based on the research of scientific articles on the PubMed platform with the following keywords: subclinical hypothyroidism AND children obesity.

Results: This work analyzed 22 articles that addressed the relationship of subclinical hypothyroidism and children obesity, their consequences and follow-up. Several reported studies have found that SH prevalence is higher in children and adolescents with overweight or obesity. However, there is still no consensus on the basis of the mechanisms responsible for such association. In addition, patients presented various consequences at inflammatory response, lipid profile, hepatic and cardiovascular changes. About supplementation with levothyroxine, the results of the studies were heterogeneous and no reliable general considerations were reached.

Conclusion: These metabolic effects can follow the individuals for the rest of their lives, being imperative to reorganize clinical procedures in these cases. In this way, some guidelines must be introduced in patient management, such as monitoring cardiovascular parameters or controlling anthropometric measurements. Finally, the execution of further studies is fundamental with increased samples and longitudinal attendance to obtain the missing results.

Keywords

Subclinical hypothyroidism; Children obesity

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1 Fisiologia da glândula tiroide..... | 1 |
| 1.2 Hipotiroidismo subclínico | 1 |
| 1.3 Obesidade | 3 |
| 1.3.1 Obesidade infantil..... | 4 |
| 1.4 Relação bidirecional entre o hipotiroidismo subclínico e a obesidade infantil | 7 |
| 1.5 Objetivos do trabalho..... | 8 |
| 2. Métodos | 9 |
| 3. Resultados | 11 |
| 3.1 Brienza <i>et al.</i> (2013) (35)..... | 11 |
| 3.2 Marwaha <i>et al.</i> (2013) (36) | 12 |
| 3.3 Sert <i>et al.</i> (2013) (37) | 14 |
| 3.4 Sánchez B. <i>et al.</i> (2014) (19)..... | 16 |
| 3.5 Ghergherehchi & Hazhir (2015) (38) | 18 |
| 3.6 Matusik <i>et al.</i> (2015) (34)..... | 19 |
| 3.7 Rumińska <i>et al.</i> (2016) (39) | 21 |
| 3.8 Souza <i>et al.</i> (2016) (40)..... | 22 |
| 3.9 Dahl <i>et al.</i> (2017) (41)..... | 25 |
| 3.10 Kaltenbach <i>et al.</i> (2017) (42)..... | 27 |
| 3.11 Ayala-Moreno <i>et al.</i> (2018) (43) | 29 |
| 3.12 Jin (2018) (44)..... | 30 |
| 3.13 Rumińska <i>et al.</i> (2018) (45)..... | 32 |
| 3.14 Kumar <i>et al.</i> (2019) (46)..... | 34 |
| 3.15 Lee <i>et al.</i> (2019) (47)..... | 35 |
| 3.16 Akici <i>et al.</i> (2020) (48) | 38 |
| 3.17 Gunes <i>et al.</i> (2020) (49) | 39 |
| 3.18 Habib <i>et al.</i> (2020) (50) | 40 |

| | |
|---|----|
| 3.19 Kara (2020) (51) | 42 |
| 3.20 Özcabi <i>et al.</i> (2021) (52)..... | 43 |
| 3.21 Patel <i>et al.</i> (2021) (33) | 45 |
| 3.22 Taranu <i>et al.</i> (2021) (53) | 46 |
| 4. Discussão | 65 |
| 5. Conclusão..... | 69 |
| 6. Referências Bibliográficas | 71 |

Lista de Figuras

| | |
|---|---|
| Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos..... | 9 |
|---|---|

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Classificação do BMI para adultos, segundo a WHO, com base na associação com consequências adversas para a saúde (14)..... | 4 |
| Tabela 2 - Os pontos de corte para as concentrações (mg/dL) de lípidos plasmáticos, lipoproteínas e apolipoproteínas em crianças e adolescentes (20)..... | 5 |
| Tabela 3 - Critérios de diagnóstico da diabetes mellitus e da intolerância à glicose (22). | 6 |
| Tabela 4 - Curvas de referência do BMI para crianças e adolescentes (27)..... | 6 |
| Tabela 5 - Características dos estudos incluídos. | 50 |

Lista de Acrónimos

| | |
|----------|---|
| AC | <i>Atherogenic coefficient</i> (Coeficiente aterogénico) |
| AIP | <i>Atherogenic index of plasma</i> (Índice aterogénico do plasma) |
| ALT | <i>Alanine aminotransferase</i> (Alanina aminotransferase) |
| Anti-Tg | <i>Anti-thyroglobulin</i> (Anticorpos anti-tireoglobulina) |
| Anti-TPO | <i>Anti-thyropoxidase</i> (Anticorpos anti-tireoperoxidase) |
| AST | <i>Aspartate aminotransferase</i> (Aspartato aminotransferase) |
| BIA | <i>Bioelectric impedance analysis</i> (Exame de bioimpedância) |
| BMI | <i>Body mass index</i> (Índice de massa corporal) |
| BMI SDS | <i>Body mass index standard deviation score</i> (Pontuação de desvio padrão do índice de massa corporal) |
| BMR | <i>Basal metabolic rate</i> (Taxa metabólica basal) |
| CDC | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) |
| CI | <i>Confidence interval</i> (Intervalo de confiança) |
| CRP | <i>C-reactive protein</i> (Proteína C-reativa) |
| CRR | <i>Cardiac risk ratio</i> (Razão de risco cardíaco) |
| DBP | <i>Diastolic blood pressure</i> (Pressão arterial diastólica) |
| E-DT | <i>Peak early diastolic velocity-deceleration time</i> (Tempo de desaceleração do pico de velocidade diastólica inicial) |
| EF | <i>Ejection Fraction</i> (Fração de ejeção) |
| FFM | <i>Fat-free mass</i> (Massa livre de gordura) |
| FM | <i>Fat mass</i> (Massa gorda) |
| FMI | <i>Fat mass index</i> (Índice de massa gorda) |
| FPG | <i>Fasting plasma glucose</i> (Glicemia em jejum) |
| FT3 | <i>Free triiodothyronine</i> (Triiodotironina livre) |
| FT4 | <i>Free thyroxine</i> (Tiroxina livre) |
| GGT | <i>Gamma-glutamyltransferase</i> (Gama-glutamil transpeptidase) |
| HDL-C | <i>High density lipoprotein cholesterol</i> (Colesterol da lipoproteína de alta densidade) |
| HOMA-IR | <i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i> (Índice de modelo de avaliação da homeostase para a resistência à insulina) |
| IAP | <i>Indian Academy of Pediatrics</i> (Academia Indiana de Pediatria) |
| IMT | <i>Intima-media thickness</i> (Espessura da íntima-média) |
| IOTF | <i>International Obesity Task Force</i> (Força-Tarefa Internacional para a Obesidade) |
| KNHANES | <i>Korea National Health and Nutrition Examination Surveys</i> (Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição da Coreia) |
| L | <i>Absolute lymphocytes</i> (Linfócitos absolutos) |
| LA | <i>Left atrial</i> (Aurícula esquerda) |
| LDL-C | <i>Low density lipoprotein cholesterol</i> (Colesterol da lipoproteína de baixa densidade) |
| LT4 | <i>Levothyroxine</i> (Levotiroxina) |
| LV | <i>Left ventricle</i> (Ventrículo esquerdo) |
| LVED | <i>Left ventricle end-diastole</i> (Diástole final do ventrículo esquerdo) |
| LVM | <i>Left ventricular mass</i> (Massa ventricular esquerda) |
| MAPSE | <i>Mitral annulus peak systolic excursion</i> (Excursão sistólica do plano do anel mitral) |

| | |
|--------|---|
| MSH | <i>Mild subclinical hypothyroidism</i> (Hipotiroidismo subclínico moderado) |
| NAFLD | <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> (Doença hepática gordurosa não alcoólica) |
| NASH | <i>Non-alcoholic steatohepatitis</i> (Esteato-hepatite não alcoólica) |
| NHANES | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> (Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição) |
| NLR | <i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio</i> (Razão neutrófilo-linfócito) |
| OGTT | <i>Oral the glucose tolerance test</i> (Teste de tolerância à glicose oral) |
| OR | <i>Odds ratio</i> (Razão de possibilidades) |
| P | <i>Peripheral platelets</i> (Plaquetas periféricas) |
| PLR | <i>Peripheral platelets and absolute lymphocyte count ratio</i> (Razão entre plaquetas periféricas e contagem absoluta de linfócitos) |
| PMNC | <i>Absolute polymorphonuclear neutrophils count</i> (Contagem absoluta de neutrófilos polimorfonucleares) |
| RV | <i>Right ventricle</i> (Ventrículo direito) |
| SBP | <i>Systolic blood pressure</i> (Pressão arterial sistólica) |
| SDS | <i>Standard deviation score</i> (Pontuação de desvio padrão) |
| SH | <i>Subclinical hypothyroidism</i> (Hipotiroidismo subclínico) |
| SII | <i>Systemic immune-inflammation index</i> (Índice de inflamação imune sistêmica) |
| T3 | <i>Triiodothyronine</i> (Triiodotironina) |
| T4 | <i>Thyroxine</i> (Tiroxina) |
| TAPSE | <i>Tricuspid annulus peak systolic excursion</i> (Excursão sistólica do plano do anel tricúspide) |
| TBG | <i>Thyroid binding globulin</i> (Proteína ligadora da tiroxina) |
| TBPA | <i>Thyroid-binding prealbumin</i> (Pré-albumina de ligação à tiroide) |
| TBW | <i>Total body water</i> (Água corporal total) |
| TC | <i>Total cholesterol</i> (Colesterol total) |
| TDI-S | <i>Tissue doppler imaging peak systolic motion</i> (Pico de movimento sistólico de imagem do doppler tecidual) |
| TFFM | <i>Trunk fat-free mass</i> (Massa livre de gordura do tronco) |
| TFM | <i>Trunk fat mass</i> (Massa gorda do tronco) |
| TG | <i>Triglyceride</i> (Triglicerídeos) |
| TH | Thyroid hormones (Hormonas tiroideias) |
| TMM | <i>Trunk muscle mass</i> (Massa muscular do tronco) |
| TRH | <i>Thyroid releasing hormone</i> (Tireotropina) |
| TSH | <i>Thyroid stimulating hormone</i> (Hormona estimuladora da tiroide) |
| WBC | <i>Total absolute white-blood cells count</i> (Contagem absoluta de células brancas sanguíneas) |
| WC | <i>Waist circumference</i> (Circunferência da cintura) |
| WHO | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde) |
| WHR | <i>Waist-to-hip ratio</i> (Relação cintura-quadril) |
| WHtR | <i>Waist-to-height ratio</i> (Relação cintura-altura) |

1. Introdução

1.1 Fisiologia da glândula tiroide

A glândula tiroide é o maior órgão do corpo humano especializado na produção de hormonas endócrinas (1). Consiste em 2 lobos laterais conectados por uma banda estreita de tecido tiroideu, denominada istmo, que sobrepõe a região da segunda à quarta cartilagem da traqueia (2).

A produção de hormonas tiroideias (TH), nomeadamente, a tiroxina (T₄) e a triiodotironina (T₃), é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiroide. A tireotropina (TRH) promove a síntese e a secreção da hormona estimuladora da tiroide (TSH) que assegura as etapas da biossíntese e secreção de TH (3). Mediante um *feedback* negativo, o aumento dos níveis de TH na corrente sanguínea inibe a libertação de TSH pela hipófise e de TRH pelo hipotálamo (2,4).

Uma vez na corrente sanguínea, 99% das TH ligam-se às proteínas plasmáticas; 70 a 80% das TH estão ligadas à proteína ligadora da tiroxina (TBG); os restantes estão ligados à albumina e a uma pré-albumina de ligação à tiroide (TBPA). As TH ligadas a proteínas são biologicamente inativas. Menos de 1% de T₄ e T₃ estão livres de proteínas no plasma total. Esses componentes, designados por tiroxina livre (FT₄) e triiodotironina livre (FT₃), são biologicamente ativos e responsáveis pelos efeitos das TH nos tecidos periféricos e no mecanismo de *feedback* da hipófise (2).

A maior parte da T₃ em circulação resulta da desiodação da T₄ nos tecidos-alvo (1). A T₄ é a hormona produzida e libertada em maior quantidade, no entanto, a T₃ é a hormona mais ativa (3). As TH têm inúmeras funções, tais como: promover o crescimento fetal e infantil normal e o desenvolvimento do sistema nervoso central; regular a frequência cardíaca, a contração e o relaxamento do miocárdio; afetar a motilidade gastrointestinal e a depuração renal de água; modular o gasto energético corporal, a produção de calor, o peso e o metabolismo lipídico (1). Particularmente na infância, as TH são cruciais e mais notórias, uma vez que o crescimento corporal, a maturação óssea e a erupção dentária estão dependentes da sua função (2).

1.2 Hipotiroidismo subclínico

O hipotiroidismo é a condição em que a glândula tiroide é incapaz de produzir quantidades adequadas de TH de acordo com as necessidades dos tecidos periféricos. No hipotiroidismo primário, o mais comum e caracterizado pela falha da própria glândula, uma descida nas

concentrações séricas de TH causa uma secreção aumentada e elevação das concentrações séricas de TSH. A diminuição da secreção de TH pode também ser causada por estimulação insuficiente de uma glândula estruturalmente normal, devido a uma descida dos níveis de TSH pela hipófise (hipotiroidismo secundário) ou por uma quantidade inadequada de TRH produzida pelo hipotálamo (hipotiroidismo terciário) (4,5).

Os sintomas mais comuns de hipotiroidismo em adultos são a fadiga, a letargia, a intolerância ao frio, o ganho de peso, a obstipação, a alteração na voz e a pele seca, mas o quadro de apresentação clínica pode incluir uma ampla variedade de sintomas que diferem com a idade, o sexo e o tempo entre o início e o diagnóstico (6).

O hipotiroidismo subclínico (SH) é definido como o aumento isolado dos níveis séricos de TSH, na presença de concentrações de FT4 dentro do intervalo normal (7). No entanto, a caracterização precisa e o significado clínico desta condição continuam envolvidos por controvérsias quanto ao limite superior correto do intervalo de referência para a TSH (8). O limite superior da faixa normal para a TSH situa-se entre 4,0 a 5,0 mU/L (7). Um diagnóstico de SH deve ser feito apenas quando pelo menos duas medições independentes de TSH estão acima do limite superior do intervalo de referência. Dependendo do grau de elevação da TSH sérica, o SH pode ser definido como moderado (TSH de 4,5 a 10 mIU/l) ou grave (TSH acima de 10 mIU/l) (9).

Em adultos, é um achado comum com prevalência até 10% na população. Esta condição está associada a um largo espectro de apresentações, desde assintomáticos à observação de vários efeitos adversos, incluindo dislipidemia, resistência à insulina, disfunção diastólica, disfunção endotelial, doença coronária e insuficiência cardíaca. As diretrizes internacionais da *American Thyroid Association* e *European Thyroid Association* recomendam o tratamento com níveis de TSH acima de 10 mU/L, enquanto para pacientes com um limiar de TSH mais baixo, a decisão de tratamento deve ser baseada em sintomas e fatores individuais (7,9).

Em crianças, contrariamente, o SH parece ser menos comum, com uma prevalência de cerca de 1,7%. Além disso, vários estudos pediátricos sugerem que é uma condição benigna e remitente, com um risco insignificante de progressão para hipotiroidismo evidente e uma associação controversa com consequências nocivas para a saúde. Portanto, os benefícios do tratamento com levotiroxina (LT4) em crianças são claros apenas para formas graves. Embora os dados disponíveis sejam insuficientes para recomendar terapia de reposição para todas as crianças com SH leve e assintomática, a literatura atual destaca a necessidade de avaliação de anormalidades metabólicas, que podem estar associadas até mesmo com pequenos aumentos nos níveis séricos de TSH. A monitorização de biomarcadores de risco cardiovascular precoces durante a infância e a adolescência pode ajudar na gestão subsequente e orientação de decisões sobre o tratamento (9,10).

O SH persistente deve ser confirmado por uma reavaliação dos níveis de TSH, nas 4 a 12 semanas após o primeiro teste, para descartar valores anormais causados por problemas laboratoriais, variações diurnas nas concentrações de TSH e causas transitórias de SH. Se níveis elevados de TSH persistirem, a avaliação diagnóstica é recomendada. A história clínica deve focar-se na presença de SH neonatal, patologias autoimunes e/ou genéticas, uso de medicamentos que interfiram com a função tiroideia, exposição prévia a radiação ionizante e deficiência endêmica de iodo. Uma vez que a tireoidite de Hashimoto é a condição mais frequentemente responsável pelo início de SH na infância, tal como na idade adulta, devem ser avaliados os anticorpos e ecografia da glândula tiroide em todos os pacientes com a forma persistente. A decisão final sobre o tratamento deve ser feita de acordo com a avaliação dos sintomas clínicos ou sinais de leve comprometimento da tiroide e o risco de progressão para hipotiroidismo. As crianças não tratadas devem ser monitorizadas a cada 6 meses (testes de função tiroideia) e a cada 1 a 2 anos (anticorpos e ecografia tiroideus) (7,9).

1.3 Obesidade

A obesidade é um dos maiores riscos para a saúde atualmente. A sua prevalência aumentou em todo o mundo desde 1970 (11). Nos países mais pobres, afeta principalmente adultos de meia-idade, enquanto nos países mais ricos, afeta ambos os sexos e todas as idades (12). A Organização Mundial da Saúde (WHO) define a obesidade como uma condição de anormalidade no conteúdo de gordura corporal ou excesso de tecido adiposo, afetando ou deteriorando o estado de saúde de um indivíduo (13). A base desta patologia é o indesejável balanço energético positivo e o ganho de peso. No entanto, os indivíduos obesos diferem não só na quantidade de excesso de gordura que armazenam, mas também na distribuição regional dessa gordura dentro do corpo. É útil, portanto, distinguir a distribuição de gordura abdominal ou andróide, com maior aporte de riscos metabólicos, da distribuição de gordura gínóide, forma menos grave com disposição uniforme e periférica no corpo (14). Classifica-se pelo índice de massa corporal (BMI), calculado como a divisão do peso corporal em quilogramas pela altura em metros quadrados (kg/m^2). Contudo, não transmite a ideia precisa sobre a composição e proporção do peso corporal. Outros métodos, incluindo a circunferência da cintura (WC), a massa gorda (FM) central e periférica, têm sido utilizados, mas o BMI continua a ser o método padrão aceite internacionalmente (15). A classificação da WHO quanto ao excesso de peso e à obesidade, de acordo com o BMI, é descrita na Tabela 1. Baseia-se principalmente na associação entre o BMI e a mortalidade (14).

Tabela 1 - Classificação do BMI para adultos, segundo a WHO, com base na associação com consequências adversas para a saúde (14).

| Classificação | BMI | Risco de comorbilidades |
|----------------------|-------------|--------------------------------|
| Baixo peso | <18,50 | Baixo |
| Peso normal | 18,50-24,99 | Médio |
| Excesso de peso: | ≥25,00 | |
| Pré-obesidade | 25,00-29,99 | Aumentado |
| Obesidade grau 1 | 30,00-34,99 | Moderado |
| Obesidade grau 2 | 35,00-39,99 | Severo |
| Obesidade grau 3 | ≥40,00 | Muito severo |

A obesidade está associada a um risco aumentado de diabetes, dislipidemia, doenças renais, cardiovasculares e oncológicas. A obesidade grave é uma importante causa de mortalidade prematura entre adultos de meia-idade (11). Para além disso, está associada a uma diminuição na esperança média de vida e aumento nos gastos em cuidados de saúde. Estudos populacionais em diferentes países mostraram que continuará a ser um risco sério para a saúde no futuro (16).

1.3.1 Obesidade infantil

Nas últimas décadas, a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes cresceu em 47%. Os aumentos têm sido observados tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, com estimativas de prevalência de 23 e 13%, respetivamente (17).

A obesidade é uma doença dinâmica de etiologia complexa e caráter multifatorial. A interação dos fatores genéticos de cada indivíduo e a sua associação com fatores perinatais, ambientais, dietéticos e psicossociais constituem um caminho comum para o desenvolvimento de obesidade infantil (13). Tal como nos adultos, a maioria da obesidade nesta faixa etária é de causa primária, verificando-se um desequilíbrio entre a energia obtida através dos nutrientes e o gasto energético, que depende sobretudo do nível de atividade física. Estima-se que menos de 5% da obesidade é de causa secundária, associada a síndromes genéticas ou doenças (18).

A obesidade infantil leva a uma série de problemas hormonais e distúrbios metabólicos, a maioria dos quais desaparece após normalização do peso corporal. A disfunção da tiroide é a mais comum entre as anormalidades hormonais. Os distúrbios metabólicos incluem principalmente a dislipidemia, a hipertensão arterial, a diminuição da tolerância à glicose, a resistência à insulina e a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), que aumentam significativamente o risco de doenças cardiovasculares e diabetes (19).

O padrão da dislipidemia predominante na infância está associado à obesidade, com elevação moderada a severa nos níveis de triglicéridos (TG), elevação normal a leve nos

níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e redução nos níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Os pontos de corte para as concentrações plasmáticas de lípidos, lipoproteínas e apolipoproteínas em crianças e adolescentes encontram-se na Tabela 2 (20). Considera-se hipertensão arterial a situação clínica acompanhada de valores de pressão arterial sistólica (SBP) ou pressão arterial diastólica (DBP) iguais ou superiores ao percentil 95 para idade e sexo, em 3 ocasiões diferentes (21). A diabetes mellitus tipo 2, menos frequente em idade pediátrica, embora com incidência crescente, resulta de resistência à insulina e está geralmente associada à obesidade; a situação é de déficit relativo de insulina, podendo, em circunstâncias especiais, requerer terapêutica substitutiva. A intolerância à glicose é o estágio intermédio entre a homeostase normal da glicose e a diabetes. Os critérios de diagnóstico da diabetes mellitus e da intolerância à glicose são descritos na Tabela 3 (22). A definição da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é a mesma para crianças e adultos: presença de esteatose hepática macrovesicular (deposição de gordura acumulada em mais de 5% dos hepatócitos) na ausência de um consumo substancial de álcool. A sua apresentação inclui NASH, fibrose e cirrose (embora esta seja muito raramente vista na prática clínica pediátrica). A NASH pediátrica tem algumas características histológicas diferentes da NASH adulta, em particular, a esteatose portal/periportal proeminente e a inflamação, na ausência de inflamação lobular e fibrose perisinusoidal identificadas nos adultos (23). Por fim, a síndrome metabólica integra um conjunto de situações, como a diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial e a dislipidemia, constituindo um risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica na idade adulta (21).

Tabela 2 - Os pontos de corte para as concentrações (mg/dL) de lípidos plasmáticos, lipoproteínas e apolipoproteínas em crianças e adolescentes. Os pontos de corte para concentrações altas e no limite alto representam aproximadamente os percentis 95 e 75, respetivamente. Os pontos de corte para concentrações baixas de HDL-C e apoproteína A-1 representam o percentil 10 (20).

| Categoria | Aceitáveis | Limite alto | Altas |
|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| Colesterol total (TC) | <170 | 170-199 | ≥200 |
| LDL-C | <110 | 110-129 | ≥130 |
| Não HDL-C | <120 | 120-144 | ≥145 |
| Apolipoproteína B | <90 | 90-109 | ≥110 |
| TG | | | |
| 0-9 anos | <75 | 75-99 | ≥100 |
| 10-19 anos | <90 | 90-129 | ≥130 |

| Categoria | Aceitáveis | Limite baixo | Baixas |
|---------------------|-------------------|---------------------|---------------|
| HDL-C | >45 | 40-45 | <40 |
| Apolipoproteína A-1 | >120 | 115-120 | <115 |

Tabela 3 - Critérios de diagnóstico da diabetes mellitus e da intolerância à glicose (22).

| Diagnóstico de diabetes mellitus: |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Glicémia em jejum (de 8 horas antes da 1ª refeição do dia) superior a 125 mg/dL; Glicémia pós-prandial (2 horas após refeição ou ingestão de: 75 g de glicose anidra em água, se >18 kg; ou 1,75 g/kg se <18 kg) superior a 200 mg/dL em duas determinações ou hemoglobina glicada superior a 6,5%. |
| Diagnóstico de intolerância à glicose: |
| <ul style="list-style-type: none"> Glicémia em jejum entre 100 a 125 mg/dL; Glicémia pós-prandial (2 horas após refeição) entre 126 mg/dL a 200 mg/dL. |

A consequência a longo prazo mais importante da obesidade infantil é a sua persistência na vida adulta, com todos os riscos de saúde associados. A obesidade tem maior probabilidade de persistir quando o seu início ocorre no final da infância ou adolescência e quando é grave (24,25). O excesso de peso na adolescência também tem demonstrado estar significativamente associado a mortalidade e morbidade a longo prazo (26).

A classificação da obesidade na infância ou adolescência é mais complexa, uma vez que a altura ainda está a aumentar e a composição corporal a mudar constantemente (14). Várias curvas foram elaboradas para demonstrar a distribuição do BMI em função da idade e do sexo, resultando em múltiplas definições de excesso de peso e obesidade que se encontram em uso (Tabela 4) (27).

Tabela 4 - Curvas de referência do BMI para crianças e adolescentes (27).

| Curva de referência | Metodologia e pontos de <i>cut-off</i> |
|---|--|
| Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) | <ul style="list-style-type: none"> Baseia-se em dados representativos de indivíduos dos Estados Unidos da América, com idades compreendidas entre os 2 e os 20 anos; Os pontos de <i>cut-off</i> do percentil 85 e 95 são usados para o excesso de peso e a obesidade, respetivamente. |
| Força-Tarefa Internacional para a Obesidade (IOTF) | <ul style="list-style-type: none"> Baseada em dados de quase 200000 indivíduos, com idades dos 2 aos 18 anos, de 6 países (Brasil, Estados Unidos da América, Holanda, Singapura, Hong Kong e Reino Unido); São usadas curvas de centésimos desenhadas para corresponder aos pontos de <i>cut-off</i> do BMI de 25 e 30 kg/m² aos 18 anos, definindo excesso de peso e obesidade. |
| WHO | <ul style="list-style-type: none"> Para indivíduos dos 5 aos 19 anos, os gráficos de referência da WHO de 2007 são baseados em dados recolhidos para 1977 <i>National Center for Health Statistics growth charts</i>: <ul style="list-style-type: none"> Excesso de peso - BMI > +1 desvio padrão; Obesidade - BMI > +2 desvios padrão. |

**Academia Indiana de
Pediatría (IAP) 2015**

- Os gráficos são baseados em dados recolhidos de 9 estudos indianos publicados na última década;
 - Foram usados registos de mais de 33000 crianças de 14 cidades indianas pertencentes a classes socioeconómicas médias;
 - Percentis equivalentes ao BMI de adultos de 23 e 27 kg/m² são usados para definir excesso de peso e obesidade, respetivamente.
-

1.4 Relação bidirecional entre o hipotiroidismo subclínico e a obesidade infantil

A obesidade e o hipotiroidismo são duas condições clínicas comuns que estão intimamente ligadas (28). Níveis séricos elevados de TSH com concentrações periféricas normais de TH, sugerindo SH, têm sido consistentemente encontrados em indivíduos obesos. Vários estudos populacionais transversais demonstraram uma correlação positiva entre os níveis séricos de TSH e BMI. Esses dados sugerem que a função tiroideia, mesmo dentro da faixa normal, pode ser um dos vários fatores que contribuem para a determinação do peso corporal na população. No entanto, outros estudos apoiam a ideia de que a obesidade por si só é responsável pelas alterações observadas nos parâmetros da função tiroideia (29,30). A função da tiroide tem sido investigada extensivamente em adultos obesos, mas de forma limitada na população pediátrica obesa (31).

O SH é comum em crianças e adolescentes obesos (3,2 a 23%) (32). A T₃ regula o metabolismo energético, a termogénese e desempenha um papel importante no metabolismo dos lípidos e da glicose, na ingestão alimentar e na oxidação de ácidos gordos (11). A TSH, através dos seus recetores no tecido adiposo, influencia a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e promove a expansão do tecido (33). O hipotiroidismo está associado à diminuição da termogénese e taxa metabólica, correlacionando-se com um BMI mais alto e uma maior prevalência de obesidade, mesmo no caso de uma disfunção leve da tiroide na forma de SH (28).

Uma hipótese sugere que os níveis aumentados de TSH representam um processo de adaptação ao aumento das despesas de energia. O aumento das concentrações de FT₃ e T₃ total observado na obesidade leva a um aumento das despesas de energia e, por sua vez, a uma disponibilidade reduzida de energia para a conversão em tecido adiposo, o que resulta numa taxa reduzida de ganho de peso. Outra alternativa de disfunção da tiroide na obesidade sugere um *feedback* negativo da hipófise, semelhante ao fenómeno da insulinoresistência. Esta teoria é apoiada pelo facto dos níveis dos recetores T₃ estarem reduzidos e o *feedback* negativo entre a TSH e as TH periféricas estar alterado na obesidade, o que resulta na resistência da hipófise aos efeitos das TH (9,33).

Por outro lado, os adipócitos produzem leptina e, portanto, são consideradas um órgão endócrino ativo. A leptina regula fisiologicamente a homeostase energética, informando o sistema nervoso central sobre o tecido adiposo. Para além disso, é um importante regulador neuroendócrino do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, através do controlo da expressão do gene TRH no núcleo paraventricular e a TSH, por sua vez, estimulará a secreção de leptina pelo tecido adiposo humano. A leptina também afeta a desiodação tiroideia com a ativação da conversão de T₄ em T₃. Todos os mecanismos anteriores apoiam uma relação inversa entre as TH e a leptina (11).

1.5 Objetivos do trabalho

O objetivo desta dissertação visa identificar o estado de conhecimento relativo à relação do SH com a obesidade nas crianças e adolescentes, avaliando a possibilidade de complicações ao longo do seu crescimento. Para além disso, pretende-se esclarecer qual o papel da intervenção no estilo de vida e da terapia com LT₄ no seguimento destas condições clínicas.

2. Métodos

Para a realização desta dissertação, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na plataforma *PubMed*, entre maio e outubro de 2021. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *subclinical hypothyroidism AND children obesity*.

Dando preferência às publicações nos últimos 10 anos, a base de dados obteve 63 resultados de estudo. Posteriormente, selecionaram-se os artigos com título e resumo no âmbito do tema escolhido e 28 artigos não cumpriam este critério. Foram eliminados 2 artigos por não estarem escritos em português, inglês ou espanhol. De seguida, encontraram-se 2 artigos sem acesso. Por último, foram excluídos 7 artigos de revisão e 2 editoriais, uma vez que não tinham o formato investigacional. Para análise, foram contabilizados 22 artigos.

A pesquisa foi complementada através da consulta de referências bibliográficas dos artigos selecionados, livros da área abrangida pela tese e documentos de entidades científicas.

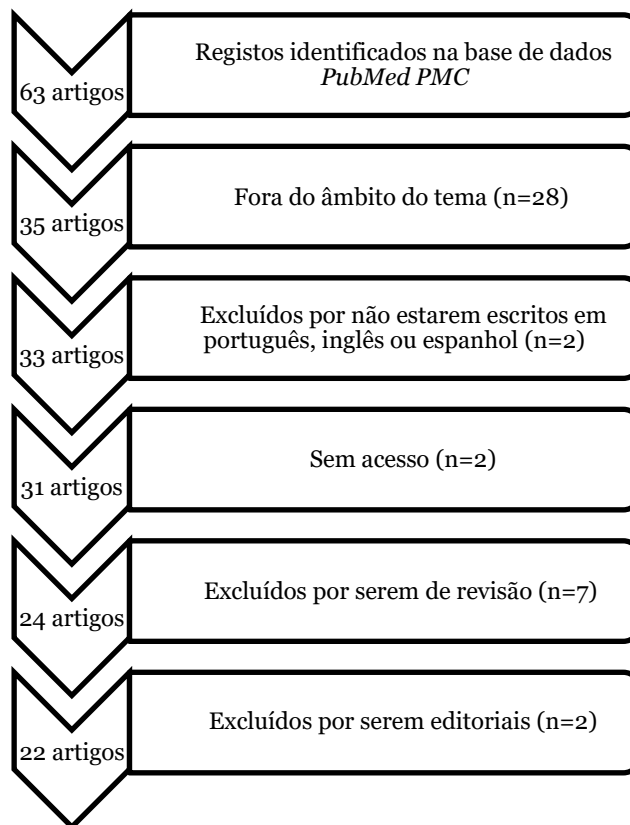


Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos.

3. Resultados

3.1 Brienza *et al.* (2013) (34)

Esta investigação foi conduzida em Itália para analisar a função cardíaca em crianças e adolescentes obesos com SH. Entre 2005 e 2008, os pacientes foram referenciados por obesidade para *Department of Pediatrics, Second University of Naples*. Posteriormente, realizaram uma avaliação cardiológica em *Department of Pediatric Cardiology of Monaldi Hospital*.

Examinaram-se 34 indivíduos obesos com SH (52% do sexo feminino) e 60 indivíduos obesos com níveis normais de TSH (47% do sexo feminino). Foram avaliados o BMI, a WC, a idade, o sexo e o desenvolvimento puberal. Excluíram-se do estudo os participantes com presença conhecida de diabetes; medicação que alterasse pressão arterial, glicose ou metabolismo lipídico; com bócio, doença ou autoimunidade tiroideia.

A obesidade foi definida de acordo com a IOTF e os gráficos da população italiana. O grau de obesidade foi avaliado usando o *z-score* de BMI, calculado com o método de Cole (1990). A pontuação de desvio padrão (SDS) para a WC foi calculada através de valores normativos para a população italiana. O desenvolvimento puberal foi avaliado usando os estágios de Tanner. A resistência à insulina foi estimada pelo índice de modelo de avaliação da homeostase para a resistência à insulina (HOMA-IR): $\text{insulina (mU/l)} \times \text{níveis de glicose (mmol/l)} / 22,5$. Os níveis de anticorpos anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (Anti-Tg) superiores a 60 UI/ml foram considerados positivos para tiroidite autoimune. Diagnosticou-se SH quando os valores da TSH eram superiores a 4,2 $\mu\text{UI/ml}$, com níveis de FT3 e FT4 normais e sem sinais ou sintomas de hipotiroidismo. A média da idade do grupo com SH foi $9,7 \pm 2,7$ e do grupo sem SH foi $10,4 \pm 2,6$.

A espessura do ventrículo esquerdo (LV), a espessura da parede e a dimensão da aurícula esquerda (LA) foram medidas a partir dos traçados ecocardiográficos direcionados e bidimensionais no modo-M no eixo paraesternal longo, de acordo com os critérios de *American Society of Echocardiography*. Para avaliar a função longitudinal global do LV, mediram a excursão sistólica do plano do anel mitral (MAPSE) no septo e na parte lateral do anel pelo modo-M. Da mesma forma, para avaliar a função longitudinal global do ventrículo direito (RV), a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) no lado lateral do anel foi avaliada.

O grupo de crianças e adolescentes obesos com SH não diferiu significativamente do grupo de participantes obesos com TSH normal em relação a *z-score* de BMI, WC, idade, sexo e

desenvolvimento puberal. Além disso, não foram encontradas diferenças em relação a DBP, SBP, lípidos, FT3, FT4 e resistência à insulina.

O estudo ecocardiográfico global da função sistólica avaliada pela fração de ejeção (EF) foi comparável entre os grupos, no entanto, a pressão e função sistólica global do RV, avaliadas pela TAPSE, estavam significativamente reduzidas no grupo com SH ($p < 0,0001$). Os valores da MAPSE lateral e do septo estavam significativamente reduzidos no grupo com SH ($p = 0,009$, $p = 0,03$). Valores do pico de movimento sistólico de imagem do doppler tecidual (TDI-S) eram mais baixos no grupo com SH ($p = 0,03$). Além disso, a função diastólica mostrou algumas anormalidades nos pacientes com SH, havendo uma redução significativa no tempo de desaceleração do pico de velocidade diastólica inicial (E-DT) ($p = 0,03$). A função longitudinal global apareceu significativamente reduzida no grupo com SH. Pacientes obesos com SH apresentaram função diastólica anormal e redução da função sistólica longitudinal.

Brienza *et al.* demonstraram um possível comprometimento da função cardíaca em crianças e adolescentes obesos com SH, resultando em função diastólica anormal e função sistólica longitudinal reduzida. Esta nova visão sobre as consequências cardiovasculares de SH relacionadas com a obesidade poderia influenciar a abordagem clínica desses pacientes por endocrinologistas pediátricos.

3.2 Marwaha *et al.* (2013) (35)

Este estudo indiano teve como finalidade avaliar a relação entre a função tiroideia e o BMI em crianças e adolescentes em idade escolar com SH ou eutiroideus. Trata-se de um subestudo de um estudo maior de base populacional para avaliar a prevalência de bócio, duas décadas após o início de *India's Universal Iodisation Program*.

Um total de 13691 indivíduos, com idades compreendidas entre os 5 os 18 anos (7103 do sexo masculino e 6588 do feminino), de 25 escolas localizadas em 19 cidades das 5 zonas geográficas do país formaram a população do estudo. Avaliaram-se as medidas antropométricas e a função tiroideia. 99 crianças e adolescentes foram excluídos porque apresentavam hipotiroidismo evidente, hipertiroidismo subclínico ou tireotoxicose. Os participantes foram divididos de acordo com os critérios propostos por Cole *et al.* (2000) baseados no BMI como normais, com excesso de peso e obesidade.

Os intervalos de normalidade para os valores de FT4 foram entre 11,5 a 23,0 pmol/l, de FT3 entre 2,5 a 5,8 pmol/l e de TSH entre 0,17 a 5,2 mIU/l. Os indivíduos com FT3, FT4 e TSH normais foram considerados eutiroideus. Definiu-se SH como FT4 dentro da normalidade e TSH acima de 5,2 mIU/L. Os resultados de Anti-TPO foram considerados normais no intervalo de 0,0 a 34,0 IU/l. Os valores superiores a 34,0 IU/l assumiram-se como positivos.

A prevalência de excesso de peso e obesidade foi observada em 2119 (15,5%) e 536 (3,9%) crianças e adolescentes, respectivamente. Os níveis médios de FT₃, FT₄ e TSH foram menores no sexo feminino em comparação ao masculino. O SH esteve presente em 943 indivíduos (6,9%). Nos participantes eutiroideus, os níveis de FT₃ e TSH foram significativamente superiores nos que apresentavam excesso de peso ($p < 0,00001$) e obesidade ($p < 0,00001$) relativamente aos que tinham BMI normal. Um padrão semelhante foi observado nos dois sexos. No entanto, enquanto no sexo feminino os níveis de FT₃ e TSH foram significativamente diferentes entre indivíduos com excesso de peso e obesidade, este padrão não foi observado no sexo masculino.

Crianças e adolescentes com excesso de peso e obesidade apresentaram menor FT₄ em comparação com os que tinham peso normal, mas não houve diferença na concentração de FT₄ entre indivíduos com excesso de peso e obesidade. Em participantes com SH, não houve diferença nos níveis de FT₃ e TSH nos que apresentavam obesidade, excesso de peso ou peso normal, exceto no sexo feminino, onde os níveis de TSH foram superiores nos indivíduos com excesso de peso em comparação com os que tinham peso normal. Nas crianças e adolescentes com SH, a FT₄ foi significativamente superior nos que apresentavam BMI normal em comparação com os que tinham excesso de peso. A prevalência de SH foi significativamente superior em participantes com excesso de peso ($p = 0,005$) e obesidade ($p = 0,034$) em comparação com os que tinham BMI normal. Contudo, a média de BMI nos indivíduos com SH não foi diferente dos eutiroideus ($p = 0,26$).

O BMI demonstrou uma correlação positiva com a FT₃ e a TSH, mas correlação negativa com a FT₄ em pacientes eutiroideus. Nas crianças e adolescentes que apresentavam SH, uma correlação negativa foi observada apenas com a FT₄ ($p < 0,05$), tendo sido reforçada pela observação da TSH com $3,31 \pm 2,67$ mIU/l, no quartil mais alto do BMI ($18,55 \pm 3,67$ kg/m²), em comparação com $3,15 \pm 2,88$ mIU/l, no quartil mais baixo do BMI ($18,41 \pm 3,69$ kg/m²) ($p = 0,005$). Quando analisada de acordo com cada faixa etária, a correlação negativa significativa do BMI com a FT₄ ficou evidente a partir dos 5 anos, a correlação positiva com a FT₃ a partir dos 7 anos e com a TSH a partir dos 9 anos. Essas correlações persistiram até aos 15 a 16 anos e permaneceram inalteradas mesmo após ajuste para idade e sexo.

Indivíduos com Anti-TPO positivos tiveram BMI superior relativamente ao das crianças e adolescentes com Anti-TPO negativos ($p < 0,00001$). Essa diferença permaneceu estatisticamente significativa após o ajuste para os níveis de TSH ($p < 0,00001$). Um padrão semelhante também foi observado quando os pacientes foram categorizados em eutiroideus ou com SH. Participantes com SH, obesidade e resultados positivos de Anti-TPO apresentaram níveis de TSH significativamente mais altos do que os que tinham resultados de Anti-TPO negativos ($p < 0,00001$).

Marwaha *et al.* concluíram que os níveis de FT3 e TSH aumentaram e os níveis de FT4 diminuíram com o aumento do BMI, em crianças e adolescentes eutiroideus de ambos os sexos. A prevalência do SH foi significativamente superior em indivíduos com excesso de peso ou obesidade em comparação com os que tinham BMI normal. No entanto, consideraram haver a necessidade de se realizar estudos com um maior acompanhamento longitudinal e maiores coortes para resultados mais fidedignos.

3.3 Sert *et al.* (2013) (36)

Esta investigação foi conduzida na Turquia para determinar se existe associação entre o SH e os fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular em adolescentes obesos com NAFLD. De abril de 2011 a abril de 2012, 111 indivíduos obesos (54 do sexo masculino e 57 do feminino) com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos e valor médio de BMI de $29,89 \pm 3,30$ kg/m² foram escolhidos de um grupo de adolescentes que tinha sido admitido em *Pediatric Endocrinology Unit* para integrar o estudo.

O grupo com obesidade foi dividido em dois subgrupos: pacientes com NAFLD (33 do sexo masculino e 25 do feminino), valor médio de BMI de $30,36 \pm 3,08$ kg/m², níveis altos de alanina aminotransferase (ALT) (acima de 40 U/L) e evidência na ecografia de alterações gordurosas no fígado; pacientes sem NAFLD (21 do sexo masculino e 32 do feminino), valor médio de BMI de $29,33 \pm 3,47$ kg/m², níveis baixos de ALT (abaixo de 40 U/L) e nenhuma evidência na ecografia de alterações gordurosas no fígado. O grupo saudável (25 do sexo masculino e 17 do feminino), com valor médio de BMI de $19,41 \pm 2,21$ kg/m², foi incluído no estudo a partir de um conjunto de adolescentes não obesos que compareceram no hospital por doenças menores, como gripe comum ou conjuntivite. Excluíram-se indivíduos que tivessem alguma doença sistémica (incluindo diabetes mellitus tipo 1 ou 2), medicação, condição conhecida por afetar a ação ou secreção da insulina e algum diagnóstico ou tratamento prévio para disfunção da tiroide.

Definiu-se SH como níveis de TSH superiores a 4,0 mIU/l e de FT4 na faixa da normalidade (0,6 a 1,8 ng/dl). Baseado nos dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES), foram considerados como pontos de corte do estudo valores de TSH inferiores a 0,45 mIU/l e superiores a 4,0 mIU/l. Pacientes com BMI a partir do percentil 95 foram considerados como obesos, de acordo com as curvas de referência para adolescentes turcos. O desenvolvimento puberal foi avaliado através dos estágios de Tanner, tendo o estadiamento para a maturação sexual excedido 2 para todos os pacientes (estágios 2 a 4 de Tanner). O valor de LDL-C foi calculado por *Friedwald formula*. A resistência à insulina foi estimada usando o HOMA-IR, através da fórmula: concentração de insulina em jejum

($\mu\text{U/mL}$) \times glicemia em jejum (FPG) (mmol/l) /22,5. A resistência à insulina foi definida para adolescentes como valores de HOMA-IR superiores a 3,16.

Todos os indivíduos com transaminases anormalmente altas e ecografia hepática anormal realizaram rastreio para outras patologias do fígado e obtiveram resultados negativos. A presença de NAFLD foi avaliada por meio da pontuação sistema definida por Tominaga *et al.* (1995), de acordo com a hipercogenidade do tecido hepático, a discrepância entre o fígado e o diafragma e a visibilidade das estruturas vasculares.

A espessura do septo e parede posterior do ventrículo no final da diástole e as dimensões da diástole final do ventrículo esquerdo (LVED) e da sístole final foram determinadas a partir da ecocardiografia em modo-M, de acordo com *American Society of Echocardiography recommendations*.

A idade, o sexo e o BMI foram semelhantes em ambos os grupos. O grupo de controlo incluiu 42 indivíduos em etapas de desenvolvimento semelhantes, sem esteatose hepática. O grupo com obesidade e NAFLD apresentou DBP e SBP significativamente superiores em relação aos grupos sem NAFLD e sem obesidade. O grupo com obesidade e NAFLD apresentou também níveis significativamente mais altos de aspartato aminotransferase (AST), ALT, TC, LDL-C, TG, insulina em jejum e TSH do que os grupos sem obesidade e NAFLD, enquanto os valores de HDL-C e a razão AST/ALT foram menores no grupo com obesidade e NAFLD. O grupo com obesidade e sem NAFLD teve valores de BMI, DBP e SBP significativamente superiores em relação ao grupo de controlo. Os níveis de AST, ALT, TC, TG, LDL-C, FPG, insulina e TSH também foram significativamente mais altos no grupo com obesidade e sem NAFLD do que no grupo de controlo, enquanto os valores de HDL-C foram mais baixos no grupo com obesidade e sem NAFLD.

O grupo de controlo apresentou valores de HOMA-IR inferiores em comparação aos grupos com obesidade e NAFLD e sem NAFLD. Além disso, o grupo com obesidade e NAFLD, comparado com os grupos sem obesidade e sem NAFLD, demonstrou valores de TSH, espessura da íntima-média (IMT) da carótida e massa ventricular esquerda (LVM) significativamente superiores. Os níveis de AST, FPG e insulina também foram significativamente mais altos no grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH superiores a 4 mIU/l em comparação ao grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH inferiores a 4 mIU/l. Os níveis de HDL-C foram menores no grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH superiores a 4 mIU/l em relação ao grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH inferiores a 4 mIU/l. O grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH superiores a 4 mIU/l apresentou valores de HOMA-IR, IMT da carótida, LVM e índice de LVM significativamente superiores em relação ao grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH inferiores a 4 mIU/l.

No grupo com obesidade, NAFLD e SH, valores elevados de TSH correlacionaram-se positivamente com a maioria dos parâmetros metabólicos, como TC ($p=0,001$), TG ($p=0,016$), LDL-C ($p=0,004$), insulina ($p=0,001$), AST ($p=0,019$), HOMA-IR ($p=0,002$), IMT da carótida ($p<0,0001$) e LVM ($p=0,003$). Na análise de regressão multivariada, os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com o aumento da IMT da carótida ($p=0,001$) no grupo com obesidade, NAFLD e níveis de TSH superiores a 4 mIU/l, mesmo após ajuste para idade, sexo, BMI, SBP, DBP, TC, TG, LDL-C, HDL-C, FPG e insulina em jejum, razão AST/ALT e HOMA-IR.

Assim, Sert *et al.* confirmaram que adolescentes obesos com NAFLD e SH demonstraram um perfil de risco cardiovascular mais adverso e LVM superior. Aumentos de LVM e IMT da carótida são preditores significativos de morte cardiovascular. Deste modo, a implementação da monitorização de IMT da carótida no exame de ecocardiograma pode auxiliar na estratificação do risco de NAFLD em adolescentes obesos com SH.

3.4 Sánchez B. *et al.* (2014) (18)

Este estudo foi realizado no Chile para descrever os níveis das TH numa amostra de crianças e adolescentes obesos, determinando a frequência da alteração e estudando a sua associação ao grau e distribuição da obesidade. Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo e de revisão de registos clínicos de 260 indivíduos com excesso de peso e obesidade que se dirigiram pela primeira vez ao nutricionista infantil em ambulatório de *Pontificia Universidad Católica de Chile*, entre janeiro de 2007 a junho de 2012.

Realizaram-se testes de função tiroideia (TSH e FT4) em *Laboratorio Central de la Red de Salud UC* e aceitaram-se exames realizados nos 12 meses prévios ou posteriores à consulta. Excluíram-se pacientes com comorbidades que afetavam a função tiroideia, doença tiroideia conhecida ou tratamento atual com TH. Dados quanto à idade, sexo, desenvolvimento puberal e antropometria (segundo *CDC National Center for Health Statistics 2000*) foram recolhidos. O desenvolvimento puberal foi classificado de acordo com os estágios de Tanner, separando pré-puberdade (estágio I), puberdade (estágios II a IV) e pós-puberdade (estágio V). Excesso de peso foi definido como BMI entre o percentil 85 a 94 e obesidade como BMI a partir do percentil 95. Para determinar a magnitude da obesidade, usou-se o índice peso-altura [(Peso atual/Peso ideal) x 100], estando o excesso de peso entre 110 a 119%, a obesidade leve entre 120 a 129%, a moderada entre 130 a 139%, a grave entre 140 a 149% e a mórbida a partir de 150%. A obesidade foi considerada central quando a WC era superior ao percentil 90, de acordo com idade e sexo.

A faixa normal dos níveis de TSH foi considerada entre 0,7 a 5,97 $\mu\text{UI/mL}$ para crianças entre 1 aos 6 anos de idade, 0,6 a 4,84 $\mu\text{UI/mL}$ entre 6 aos 11 anos e 0,51 a 4,3 $\mu\text{UI/mL}$ entre

11 aos 20 anos. Para FT4, foi considerado um intervalo normal entre 0,96 a 1,77 ng/dL para crianças entre 1 aos 6 anos de idade, 0,97 a 1,67 ng/dL entre 6 aos 11 anos e 0,98 a 1,63 ng/dL entre 11 aos 20 anos. SH foi diagnosticado com níveis normais de FT4 e TSH entre o valor máximo e 10 μ UI/mL. Pacientes com TSH acima dos 10 μ UI/mL foram considerados com hipotiroidismo clínico.

Foram incluídos no estudo 210 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos, sendo 86 do sexo masculino (41%) e 124 do sexo feminino (59%). Observou-se que 23,9% dos pacientes tinham excesso de peso e 76,1% obesidade. De acordo com o grau de obesidade, 12,3% apresentavam leve, 20,7% moderada, 23,7% grave e 43,5% mórbida. Quanto ao desenvolvimento puberal, 51,4% estavam na pré-puberdade e 48,6% na puberdade. A WC foi de $82,9 \pm 11,1$ cm, com mediana de percentagem de 128,6%. No que diz respeito à distribuição da obesidade, 70,8% foi do tipo central. Ao comparar o sexo masculino e feminino, o primeiro teve valores superiores de *z-score* de BMI, WC e percentagem de WC e o sexo feminino apresentou desenvolvimento puberal mais avançado. Os valores de TSH e FT4 foram $2,31 \mu$ UI/mL (0,69 a 8,07) e $1,29 \pm 0,17$ ng/dL, respetivamente. Ao classificar os níveis de TSH de acordo com os intervalos normais corrigidos para a idade, 10% dos pacientes tinham níveis aumentados da hormona. Quanto aos níveis de FT4, observou-se que 3,1% dos indivíduos tinham níveis alterados (1 com FT4 elevado e 5 com FT4 na faixa normal baixa). Não foi encontrada diferença entre sexos para TSH ou FT4. Devido à análise anterior, excluiu-se 1 paciente com hipotiroidismo por apresentar valores extremos (TSH de 49,65 μ UI/mL e FT4 de 0,92 ng/dL).

Verificou-se uma correlação inversa entre o logaritmo natural da TSH e a idade e direta entre o logaritmo natural da TSH e o *z-score* de BMI. Não foi encontrada associação no grupo total com o *z-score* de índice altura-idade, WC ou percentagem de WC. Ao separar de acordo com o sexo, as associações iniciais persistiram no sexo feminino. Pacientes com obesidade central apresentaram o logaritmo natural da TSH médio mais alto ($p=0,005$), mas novamente quando analisado por sexo, essa diferença persistiu apenas no sexo feminino. Nenhuma diferença foi encontrada em relação à puberdade. Na regressão múltipla, *z-score* de BMI permaneceu como a única variável explicativa significativa no grupo total ($p<0,001$). Este aspeto apenas se aplicou no sexo feminino ($p=0,000$).

Na análise univariada, foi encontrada uma correlação inversa entre os níveis de FT4 e a idade ($p=0,000$) e entre a FT4 e a WC ($p=0,015$). Quando os participantes foram separados por sexo, essas associações persistiram unicamente no sexo feminino. O grupo da pré-puberdade apresentou níveis de FT4 mais altos do que o grupo da puberdade ($p=0,009$). Na regressão múltipla, não foram observadas variáveis significativas no grupo total, mas no sexo feminino a idade foi significativa, não tendo sido no sexo masculino ($p<0,001$). Ao comparar os 21 pacientes com hipotiroidismo (10,1%) com os 187 eutiroides (89,9%),

nenhuma diferença foi encontrada relativamente a sexo, desenvolvimento puberal, *z-score* de BMI e de altura-idade, WC, percentagem de WC, grau de obesidade ou obesidade central. Sánchez B. *et al.* encontraram uma frequência significativa de SH em crianças e adolescentes obesos, comparável à descrita internacionalmente, o que justifica a realização de testes de função tiroideia nesses pacientes, especialmente no sexo feminino, uma vez que podem ter um risco superior de desenvolver anormalidades funcionais da tiroide. Em conclusão, mais estudos são necessários para revelar a relação entre a adiposidade e a função tiroideia, especialmente com acompanhamento a longo prazo de amostras populacionais para conhecer a evolução dessas alterações aparentemente reversíveis. Na prática clínica, avaliações analíticas adicionais são importantes em pacientes com TH alteradas (anticorpos e ecografia tiroideus), principalmente do sexo feminino, e/ou com história familiar ou autoimune de doença tiroideia. Desta forma, será possível definir se apenas o acompanhamento e o tratamento eficaz da obesidade são cruciais para que essas anormalidades da tiroide se resolvam.

3.5 Ghergherehchi & Hazhir (2015) (37)

Este estudo foi elaborado no Irão e teve como objetivo comparar as concentrações de TSH e T4 em crianças com peso normal e obesidade, tentando encontrar possíveis correlações entre o BMI e esses marcadores. Para o estudo prospetivo, avaliaram-se 190 indivíduos, com obesidade definida por BMI acima do percentil 95, inscritos na clínica ambulatória de obesidade dos centros de endocrinologia pediátrica entre março de 2011 e dezembro de 2013.

O grupo de controlo foi composto por 133 crianças de uma faixa etária semelhante. Todas apresentavam BMI abaixo do percentil 85 e não tinham qualquer evidência de doença endócrina. Pacientes de ambos os grupos com doenças tiroideias, antecedentes de radioiodoterapia, medicação que possa afetar a avaliação do estado tiroideu e distúrbios endócrinos ou metabólicos foram excluídos do estudo. Indivíduos do grupo de controlo com resultados de testes positivos para Anti-TPO ou Anti-Tg também foram excluídos.

As características clínicas e os parâmetros bioquímicos foram registados para cada criança. Em ambos os grupos, mediram-se os testes de função tiroideia e os anticorpos da tiroide foram determinados nos indivíduos com níveis de TSH elevados. Os valores de referência para a TSH foram de 0,5 a 5 mIU/ml, FT4 de 0,8 a 2,3 ng/dl, T4 de 5,5 a 12,8 µg/dl e FT3 de 3,7 a 8,6 pmol/litro.

A média de idades no grupo com obesidade era $9,12 \pm 3,18$ e no grupo de controlo $9,11 \pm 3,27$. As crianças com excesso de peso ou obesidade apresentaram níveis de TSH e T4 total significativamente mais altos em comparação com crianças sem obesidade, mas a diferença

de FT3 e FT4 não foi significativa. Os níveis de TSH e o SH estavam significativamente aumentados no grupo com obesidade (28 casos, 14,7%) em comparação com o de controlo (10 casos, 6,8%) ($p=0,04$). Os níveis de T4 total aumentaram em 18 pacientes com obesidade (9,5%) e 5 com peso normal (3,8%) ($p=0,04$). Entre as crianças com obesidade e aumento dos níveis de TSH, apenas 3 (10,7%) tiveram resultados positivos para Anti-TPO e Anti-Tg.

A correlação entre os testes de função tiroideia com *z-score* de BMI foi avaliada e encontrou-se uma relação significativamente positiva entre *z-score* de BMI e os níveis de TSH ($p<0,001$) e T4 total ($p=0,001$), mas as correlações entre *z-score* de BMI e FT3 e FT4 não foram significativas ($p=0,13$ para ambos).

Assim, Ghergherehchi e Hazhir destacaram que os níveis de TSH e T4 total estavam aumentados em crianças com obesidade, sendo um achado comum. No entanto, a incidência de anticorpos tiroideus era baixa nesses pacientes e, portanto, não podia ser explicado pela autoimunidade da tiroide. Em conclusão, é possível que o aumento dos níveis de TSH e T4 total possam ser reduzidos pela diminuição e controlo de BMI.

3.6 Matusik *et al.* (2015) (33)

Este estudo foi conduzido na Polónia para avaliar parâmetros antropométricos e valores de TSH em crianças e adolescentes obesos com SH de forma isolada que estavam a ser medicados com LT4, a seguir uma dieta e a ter aconselhamento comportamental, comparando os resultados com indivíduos sem intervenção farmacológica. Para a revisão retrospectiva dos registos dos pacientes observados em ambulatório na clínica de obesidade entre 2006 e 2011, 51 pacientes obesos (20 do sexo masculino) com idade média de $10,5 \pm 3,0$ anos e diagnóstico de SH de forma isolada foram identificados e incluídos no estudo. História clínica, exame físico com análise antropométrica e resultados laboratoriais foram obtidos.

Os níveis de referência para a FT4 foram de 11,5 a 22,7 pmol/litro e para a TSH foram de 0,4 a 4,0 mIU/litro. Os pontos de corte para os Anti-TG e Anti-TPO estavam abaixo de 40 IU/mL e 35 IU/mL, respetivamente. O diagnóstico de SH de forma isolada foi feito quando os valores de TSH estavam elevados (4,0 a 10,0 mIU/litro) na presença de concentrações normais de FT4. O principal critério de inclusão foi a autoimunidade tiroideia negativa (com base na evolução dos Anti-TG e Anti-TPO). Nenhum dos doentes incluídos estava a tomar medicamentos que influenciassem a função tiroideia (antiepiléticos, medicamentos iodados, lítio ou esteroides). Não tinham bócio palpável ou outros sintomas que não estivessem relacionados com a obesidade. *Z-scores* de BMI foram calculados usando *WHO*

AnthroPlus, versão 1.0.4. A obesidade foi definida como BMI a partir do percentil 97 para idade e sexo, usando gráficos da WHO.

Os pacientes foram divididos em dois grupos relativamente à terapia com LT4. O grupo 1 tinha 26 participantes (13 do sexo masculino e idade média de $10,0 \pm 3,1$ anos) sem terapia com LT4, estando a seguir uma dieta e a ter aconselhamento comportamental. O grupo 2 com 25 indivíduos (7 do sexo masculino, idade média $10,9 \pm 3,0$ anos), em que o LT4 foi introduzido antes da primeira visita do médico de família ou pelo pediatra em consequência de diagnóstico de SH. Este tratamento foi continuado durante todo o período de estudo. Todas as crianças e adolescentes participaram na intervenção combinada de controlo de peso com dieta, comportamento e atividade física. O estudo foi realizado numa área sem deficiência de iodo.

A comparação inicial entre os grupos não revelou diferenças na idade média e nos parâmetros antropométricos. Os níveis de TSH no grupo 1 estavam entre 4 a $10 \mu\text{IU/mL}$, mas 10 dos 26 indivíduos (40%) tinham valores normais de TSH devido à introdução de LT4 antes da inclusão no estudo. Este tratamento resultou em níveis de TSH basais médios mais baixos no grupo 2 do que no 1, mas a diferença estava no limite de significância. A duração da terapia com LT4 foi de 4 a 8 meses e a dose de LT4 variou entre $0,32$ a $1,59 \mu\text{g/kg/dia}$ (25 a $75 \mu\text{g/dia}$). Para o grupo 1, o tempo médio desde o início do estudo até à visita de acompanhamento foi $3,35 \pm 2,43$ versus $5,28 \pm 4,3$ meses e o BMI de todo o grupo decresceu (delta *z-score* de BMI foi de $-0,91$ desvio padrão).

Na visita de acompanhamento, em comparação com o início, os valores de TSH e *z-score* de BMI nos grupos 1 e 2 foram significativamente menores. O grau de redução de peso, expresso como delta *z-score* de BMI, foi maior no grupo 1 do que no 2, no entanto, essa diferença não atingiu significância estatística. Não houve correlação significativa entre a mudança dos níveis de TSH e delta *z-score* de BMI, em participantes não tratados farmacologicamente. Contudo, a diminuição final dos níveis de TSH relacionou-se significativamente com o valor inicial de TSH, em indivíduos tratados apenas pelo programa de intervenção no estilo de vida.

Matusik *et. al* mostraram que em crianças e adolescentes obesos com SH de forma isolada, a intervenção dietética e comportamental contribuiu para a redução de BMI, independentemente do tratamento com LT4. Como na grande maioria das crianças não tratadas com LT4 se verificou que uma redução do peso normalizava a concentração de TSH, conclui-se que o SH parece ser uma consequência e não uma causa do excesso de peso corporal e, portanto, o tratamento farmacológico deve ser evitado.

3.7 Rumińska *et al.* (2016) (38)

Este estudo polaco teve como finalidade investigar a função da tiroide no contexto da glicose e do metabolismo lipídico em crianças e adolescentes com obesidade simples, comparando com crianças e adolescentes saudáveis. Realizou-se uma análise retrospectiva baseada na história médica de 110 pacientes obesos (48 do sexo feminino e 62 do masculino) e 38 sem obesidade (21 do sexo feminino e 17 do masculino), com idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos, hospitalizados em *Department of Pediatrics and Endocrinology of the Medical University of Warsaw* entre 2010 e 2012.

Nenhum indivíduo era fumador ou tomava medicação. Para além disso, negavam história de inflamação endócrina ou sistémica, doenças hereditárias e sintomas típicos de disfunção da tiroide. Medidas antropométricas, incluindo o exame de bioimpedância (BIA), foram analisadas em todos os participantes. Avaliou-se a TSH em jejum, a FT4, a glicose, o perfil lipídico e um teste de tolerância à glicose oral (OGTT) no caso dos indivíduos obesos. A obesidade foi definida de acordo com os critérios da IOTF. Para normalizar a distribuição assimétrica do BMI, utilizou-se o método de Cole (1990), consistindo no cálculo da pontuação de desvio padrão do índice de massa corporal (BMI SDS) para expressar o grau de obesidade.

O intervalo de referência para a TSH foi de 0,4 a 5,0 $\mu\text{IU/ml}$ e para FT4 foi de 0,6 a 1,4 ng/dl. Em crianças com níveis de TSH acima de 4 $\mu\text{IU/ml}$, anticorpos da tiroide (Anti-Tg e Anti-TPO) foram avaliados e ecografias da tiroide foram realizadas para excluir tireoidite autoimune. A resistência à insulina foi estimada pelo HOMA-IR: $\text{insulina } (\mu\text{IU/l}) \times \text{glicose } (\text{mmol/l}) / 22,5$.

As crianças e adolescentes obesos apresentaram concentrações médias significativamente mais altas de TSH em comparação com as que tinham peso corporal adequado ($p < 0,001$). Os níveis médios de TSH subiram com o aumento da BMI SDS. Em 5 crianças obesas com níveis de TSH acima de 4,00 $\mu\text{IU/ml}$, a avaliação dos anticorpos e da ecografia da tiroide excluiu tireoidite autoimune. A concentração média de FT4 não diferiu entre o grupo com obesidade e sem obesidade ($p = 0,589$). Em todos os pacientes, o nível sérico de FT4 estava dentro do intervalo de referência (mínimo 0,06 ng/dl, máximo 1,64 ng/dl). Os valores de TSH não se correlacionaram com os de FT4.

Juntando os grupos com obesidade e sem obesidade, os valores séricos de TSH correlacionaram-se com a idade ($p < 0,001$), a BMI SDS ($p < 0,001$), a relação cintura-quadril (WHR) ($p < 0,001$) e a relação cintura-altura (WHtR) ($p = 0,001$). A associação entre a TSH e o BMI demonstrou significância no limite ($p = 0,071$). O nível de FT4 correlacionou-se com a idade ($p = 0,003$), o peso corporal ($p = 0,013$) e a circunferência do quadril ($p = 0,024$). Na análise de regressão multivariada, com a TSH como variável dependente e as variáveis

independentes que descrevem o *status* do peso (o BMI, a BMI SDS, a WC, a WHR, a WHtR e a percentagem de FM) após controlo para idade e sexo, a TSH correlacionou-se significativamente com o BMI, a BMI SDS e a WC. Nenhuma das associações anteriores foi encontrada para a FT4. Havia uma tendência para a associação entre a TSH e a percentagem de massa magra corporal em crianças e adolescentes obesos ($p=0,071$), mas não a percentagem de FM ($p=0,101$) como estimado pela análise de BIA.

Encontrou-se uma associação significativa entre os níveis de TSH com os níveis de TC ($p<0,001$), LDL-C ($p<0,001$), TG ($p=0,001$), e não HDL-C ($p<0,001$), mas não com HDL-C ($p=0,194$). Resultados semelhantes aos descritos antes foram obtidos na análise de regressão multivariada de TSH, juntamente com idade e sexo, como variáveis independentes do perfil lipídico. Os níveis de TC, LDL-C, TG e não HDL-C correlacionaram-se com a TSH, mesmo após controlo de BMI ou BMI SDS. Nenhuma dessas associações foram observadas para a FT4. As variáveis da tiroide não se correlacionaram com os níveis de glicose e insulina medidos em jejum, durante o OGTT ou com o HOMA-IR.

Rumińska *et al.* demonstraram que alterações na função tiroideia são consistentemente encontradas em pacientes obesos. Crianças e adolescentes obesos apresentaram níveis séricos de TSH mais elevados em comparação com os participantes com peso adequado. Os níveis de TSH correlacionaram-se com os parâmetros antropométricos que descrevem a obesidade abdominal, mas o papel da TSH na acumulação de FM continua por ser esclarecido. Assim, estes resultados sugerem que a TSH pode contribuir para o aumento de TC, LDL-C, TG e não HDL-C, independentemente da obesidade. A concentração sérica de TSH deve ser monitorizada, uma vez que pode estar relacionada com disfunção do metabolismo lipídico em crianças e adolescentes obesos. No entanto, é necessário explorar o significado clínico desta associação em mais estudos.

3.8 Souza *et al.* (2016) (39)

Este estudo brasileiro teve como objetivo analisar a relação entre a função tiroideia, a obesidade, os lípidos, a resistência à insulina e os componentes da síndrome metabólica, numa amostra de adolescentes com excesso de peso. Para além disso, visou investigar as diferenças metabólicas e antropométricas de pacientes eutiroideus com TSH no limite superior da normalidade (igual ou superior a $2,5 \mu\text{IU/mL}$) relativamente aos pacientes com níveis mais baixos. Foi realizada uma análise longitudinal retrospectiva de 199 adolescentes na puberdade com excesso de peso e obesidade de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 11 aos 17 anos (estágio II de Tanner ou estágio pós-puberal). Estes indivíduos procuraram tratamento para a obesidade no Ambulatório de Metabolismo do

Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione, Rio de Janeiro, de março de 2011 a fevereiro de 2013.

Foram excluídos os pacientes na pré-puberdade; com diagnóstico anterior de diabetes mellitus tipo 1 ou 2; que recebiam medicação contra diabetes e/ou obesidade; diagnosticados com doença endócrina; níveis de creatinina e ureia acima dos valores normais; AST 3 vezes acima do limite superior da normalidade; uso de álcool ou drogas; uso simultâneo crônico ou de dose constante de betabloqueadores, beta-agonistas, diuréticos, antidepressivos ou neurolépticos, bromocriptina, ergotamina e derivados, atropina, esteroides sistêmicos, inibidores de apetite ou medicamentos que interfiram com a atividade das aminas ou sejam usados para tratar transtornos psiquiátricos nos últimos três meses; pacientes grávidas e lactantes; histórico de neoplasia nos últimos cinco anos.

Todos os participantes foram submetidos a anamnese e exame físico completo. As tabelas americanas dos *CDC National Center for Health Statistics* foram usadas para avaliar o BMI de acordo com idade e sexo. Classificaram-se como indivíduos com excesso de peso os que tinham BMI para a idade entre os percentis 85 e 95 e como obesos os que apresentavam BMI para a idade a partir do percentil 95. O desenvolvimento puberal foi determinado pelos estágios de Tanner.

Com os resultados de FPG e insulina basal, calculou-se o HOMA-IR de cada paciente pela seguinte fórmula: $[\text{glicose (mMol)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})] / 22,5$. O Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica avaliou uma população de aproximadamente 2000 pacientes, incluindo adultos obesos e com diabetes tipo 2, e definiu a resistência à insulina como um valor de HOMA-IR maior do que 2,71 em indivíduos com BMI normal. Esse ponto de corte de HOMA-IR representava provavelmente a população brasileira, considerando o número de pacientes avaliados.

A faixa normal de valores de TSH relatada foi de 0,5 a 5,0 $\mu\text{IU/mL}$. Os valores de referência de FT4 variaram entre 0,8 a 1,9 ng/mL . Os valores de FT4 foram usados para excluir pacientes caso fossem obtidos valores fora da faixa normal. Para diagnosticar SH em adolescentes, seria necessário usar valores específicos de acordo com o sexo, a idade e o estágio de Tanner. Contudo, esses dados não estão disponíveis para a população brasileira. Portanto, o diagnóstico de SH teve como base a Recomendação 14.1 das Diretrizes de Prática Clínica com Relação a Hipotiroidismo em Adultos. Definiu-se como valores de FT4 normais e de TSH acima de 5,0 $\mu\text{IU/mL}$. Os pacientes eutiroideus também foram divididos em dois grupos, de acordo com os níveis de TSH.

Todos os pacientes estavam acima do estágio II de Tanner de desenvolvimento puberal. A frequência de excesso de peso foi 6,97% e a obesidade estava presente em 93,03% dos pacientes. A respeito do metabolismo da glicose, 13,56% (27 de 199) apresentaram níveis anormais de FPG (ou seja, entre 100 e 125 mg/dL). Além disso, 6,03% (12 de 199)

apresentaram um nível de glicemia de 2 horas após 75 g de dextrosol entre 140 e 200 mg/dL e, assim, foram classificados como tendo tolerância à glicose prejudicada. Por fim, 4 pacientes (2,02%) foram diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2. Usando o ponto de corte da resistência à insulina (valor de HOMA-IR acima de 2,7), 61,19% (122 de 199) dos pacientes apresentaram resistência à insulina. Não foi observada alteração na FPG ou no OGTT nos pacientes com excesso de peso.

Foram observados 2 indivíduos (1,0%) com níveis de TSH abaixo da faixa normal (hipertiroidismo subclínico) e 27 (13,56%) com níveis de TSH acima do nível normal (SH). Todos esses pacientes apresentaram FT4 dentro dos limites normais. Nenhum paciente foi diagnosticado com hipotiroidismo clínico (FT4 baixo e TSH acima de 5,0 μ IU/mL). Os pacientes com hipertiroidismo subclínico não foram incluídos na análise.

Os pacientes com SH apresentaram WC significativamente maior do que pacientes com função da tireoide normal. Não foram observadas diferenças significativas entre esses grupos nos parâmetros metabólicos examinados.

Uma análise de regressão linear múltipla foi usada para avaliar a relação entre a TSH e os parâmetros metabólicos. Nesse primeiro modelo, a TSH e o BMI foram usados como variáveis independentes e cada parâmetro metabólico como dependente. Após a regressão, os níveis de TSH continuaram associados de forma independente a HOMA-IR ($p=0,001$), HDL-C ($p=0,046$) e TG ($p=0,007$). A mesma análise também foi usada para investigar se a relação entre a TSH e os parâmetros metabólicos foi estatisticamente significativa, independentemente da idade e do sexo. Nesse segundo modelo, a idade, o sexo e os níveis de TSH foram usados como variáveis independentes e cada parâmetro metabólico como dependente. Após a regressão, a TSH relacionou-se de forma independente com o HOMA-IR ($p=0,0015$) e os TG ($p=0,0092$). Uma relevância de tendência foi encontrada ainda para o HDL-C ($p=0,0508$) e a FPG ($p=0,0706$). Indivíduos com níveis de TSH acima de 2,5 apresentaram valores de WHR e HOMA-IR superiores e tendência a maior WC.

Em resumo, a frequência de SH é de aproximadamente 15% numa amostra de adolescentes com excesso de peso e obesidade. Esses indivíduos, embora apresentem condição metabólica semelhante à dos pacientes com a função da tireoide normal, apresentam maior WC, sugerindo que o SH pode estar associado ao excesso de peso corporal, principalmente de peso visceral. Em adolescentes com a função da tireoideia normal, também parece haver uma relação direta entre a TSH e alguns dos principais marcadores da resistência à insulina e da síndrome metabólica. Essas correlações, apesar de estatisticamente significativas, foram fracas e devem ser interpretadas com cuidado. Em especial, os pacientes com a TSH no limite superior da normalidade parecem apresentar pior perfil metabólico, o que sugere que a função tireoideia pode ser um dos determinantes da resistência à insulina e da

síndrome metabólica nesta amostra. Contudo, a relevância clínica desses achados tem de ser determinada em estudos futuros.

Souza *et al.* mostraram que o SH parece estar associado ao excesso de peso visceral, nos adolescentes com excesso de peso e obesidade. Em adolescentes eutiroídeos, parece existir uma relação direta entre a TSH e alguns fatores de risco cardiovascular. Em conclusão, na amostra de adolescentes do estudo foi verificado que os níveis de TSH se associaram à resistência à insulina e ao aumento de fatores de risco cardiovascular.

3.9 Dahl *et al.* (2017) (40)

Este estudo foi desenvolvido na Dinamarca para verificar a prevalência do SH e determinar como a concentração de TH circulantes se correlaciona com a antropometria em crianças e adolescentes. Para este estudo transversal recrutaram participantes de *Registry of the Danish Childhood Obesity Biobank*. De agosto de 2007 a maio de 2014, 1854 crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade foram registados no programa de tratamento multidisciplinar de cuidados crónicos pertencentes a *The Children's Obesity Clinic, Department of Pediatrics, Copenhagen University Hospital Holbæk*. O programa foi estabelecido também em oito clínicas municipais em todo o país, de onde 946 indivíduos com excesso de peso ou obesidade foram adicionados ao estudo, de junho de 2012 a maio de 2014.

De junho de 2011 a maio de 2014, o grupo de controlo foi definido compreendendo uma amostra populacional de 1979 crianças de escolas dinamarquesas nas mesmas regiões geográficas (capital e Zelândia). Nenhuma destas áreas era conhecida por apresentar deficiência de iodo. Os critérios de inclusão para ambos os grupos foram idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos e uma amostra de sangue em jejum colhida no momento da inclusão em *Biobank* ou no início do tratamento da obesidade.

No geral, o grupo com excesso de peso ou obesidade foi definido por BMI SDS igual ou superior a 1,28, correspondente ao percentil 90 de acordo com uma referência dinamarquesa ajustada para idade e sexo. Para análises de subgrupo, o excesso de peso foi definido como BMI SDS igual ou superior a 1,28, enquanto a obesidade foi definida como BMI SDS igual ou superior a 2,33. O grupo de controlo foi composto por crianças e adolescentes com BMI SDS inferior a 1,28. Os critérios de exclusão foram a ingestão de medicamentos conhecidos por afetarem concentrações séricas de TH, período superior a 60 dias entre a avaliação antropométrica e a colheita de sangue em jejum e concentração de TSH acima de 10,0 mIU/L ou abaixo de 0,45 mIU/L.

A BMI SDS foi calculada pelo método de Nysom *et al.* (2001), com base numa população dinamarquesa com o mesmo sexo e idade. Calculou-se a WHtR dividindo a WC pela altura.

O desenvolvimento puberal foi avaliado pelos estágios de Tanner. Os intervalos de normalidade foram para a TSH de 0,45 a 4,5 mIU/L, a FT4 de 11,1 a 23,4 pmol/L e a FT3 de 3,62 a 8,71 pmol/L. O SH foi definido como uma concentração sérica elevada de TSH no intervalo de 4,5 a 10,0 mIU/L, com uma concentração sérica normal de FT4. Indivíduos eutiroídeos apresentam concentrações séricas normais de TSH e FT4, sem sinais clínicos de hipotiroidismo.

No total, 3114 crianças e adolescentes preencheram os critérios de inclusão. Posteriormente, 108 pacientes foram comprometidos pelos critérios de exclusão, restando 3006 elegíveis para o estudo. Consistiam em 1796 com excesso de peso ou obesidade, 985 do sexo feminino, e 1210 para o grupo de controlo, 729 do sexo feminino.

A prevalência de SH foi superior no grupo de excesso de peso ou obesidade em comparação com o grupo de controlo ($p=0,0001$). Estratificando por sexo, a prevalência foi mais alta no sexo masculino do grupo com excesso de peso ou obesidade do que no grupo de controlo, no entanto, nenhuma diferença significativa nas taxas de prevalência foi observada nos grupos do sexo feminino.

As crianças e jovens com excesso de peso ou obesidade apresentaram maiores concentrações séricas de TSH ($p<0,0001$) e FT4 ($p<0,0001$), quando comparadas com o grupo de controlo. O sexo feminino com excesso de peso ou obesidade apresentava níveis séricos mais elevados de TSH, FT4, e FT3 em comparação com o grupo de controlo. Além disso, as concentrações séricas de TSH foram superiores no sexo feminino do grupo com obesidade em relação ao grupo com excesso de peso. As concentrações séricas de TSH no sexo masculino do grupo com excesso de peso ou obesidade foram maiores do que no grupo de controlo. As concentrações séricas de FT4 foram superiores no sexo masculino com excesso de peso ou obesidade em comparação com o grupo de controlo, enquanto nenhuma diferença na concentração de FT3 foi observada no sexo masculino. No grupo com excesso de peso ou obesidade, o sexo masculino exibiu concentrações séricas mais altas de TSH, FT4, e FT3 em relação ao sexo masculino. A concentração de FT3 no sexo masculino com SH foi superior à do sexo masculino eutiroídeu e do sexo feminino com SH.

As crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade apresentaram maior WHtR ($p<0,0001$) em comparação com o grupo de controlo. No grupo com excesso de peso ou obesidade, o sexo masculino apresentou BMI SDS superior ao sexo feminino, mas não houve diferença entre os sexos relativamente a WHtR. Participantes com SH apresentaram maior BMI SDS ($p<0,0001$) e WHtR ($p<0,0001$) em comparação com os eutiroídeos. No modelo de regressão multivariada, incluindo todas as 3006 crianças e adolescentes, as concentrações séricas de TSH associaram-se positivamente com a WHtR ($p=0,0009$), mas não com a BMI SDS ($p=0,83$), a idade ($p=0,18$), o sexo ($p=0,23$) ou o estado de desenvolvimento puberal ($p=0,82$). No grupo com excesso de peso ou obesidade, as

concentrações de TSH associaram-se positivamente com a BMI SDS e a WHtR, separadamente antes e depois do ajuste para idade, sexo e estado de desenvolvimento puberal. Foi observada uma correlação positiva no grupo com excesso de peso ou obesidade entre as concentrações séricas de FT4 com a BMI SDS e a WHtR, mas apenas a associação entre a FT4 e a WHtR permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo e estado de desenvolvimento puberal. Nenhuma associação entre a FT3 e os achados antropométricos foi encontrada nos indivíduos com excesso de peso ou obesidade.

Ao comparar separadamente a BMI SDS e a WHtR com a presença de SH em todos os 3006 participantes do estudo, num modelo de regressão logística múltipla ajustado para idade, sexo e estado de desenvolvimento puberal, a razão de possibilidades (OR) de apresentar SH foi de 1,8 para o grupo com excesso de peso ou obesidade comparando com o grupo de controlo ($p=0,0007$) e 1,8 para apresentar WHtR acima de 0,5 ($p=0,0003$).

Assim, Dahl *et al.* demonstraram que o SH é mais prevalente entre crianças e adolescentes com obesidade. As correlações positivas de TSH e FT4 circulantes com a WHtR sugerem que a acumulação de gordura central está relacionada com alterações tiroideias independentemente do grau de obesidade, apontando a obesidade central como um fator de risco para o desenvolvimento de SH. No entanto, a causalidade da associação tem de ser esclarecida e estudos longitudinais são necessários para entender possíveis ligações entre o SH e a acumulação de gordura central.

3.10 Kaltenbach *et al.* (2017) (41)

Este estudo alemão teve como objetivo avaliar a associação entre os níveis das TH e o risco de ocorrência de NAFLD em crianças e adolescentes obesos. Para o estudo transversal prospetivo realizado em *Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Department of Internal Medicine I, University of Ulm, e Hochried Hospital*, entre fevereiro de 2000 a maio de 2001, foram recolhidos dados de 617 participantes num programa de redução de peso em *Hochried Pediatric Medical Center*.

Os indivíduos tinham idades compreendidas entre os 8 e os 19 anos, foi pedido consentimento informado do próprio ou responsável e apresentaram um período em jejum de pelo menos 5 horas antes dos exames. Os critérios de exclusão incluíam toma de medicamentos de longa duração (como LT4 ou iodeto), história de aumento de consumo regular de álcool e falta de resultados de exames laboratoriais ou parâmetros antropométricos no banco de dados. Do total de 617 crianças e adolescentes no banco de dados, 332 foram incluídos no estudo após a aplicação dos critérios.

De seguida, os participantes foram submetidos a ecografia do fígado. A função tiroideia foi avaliada para determinação laboratorial de TSH, T3 e T4 totais. Investigou-se o estado

lipídico, a insulina e realizaram-se testes de função hepática. Parâmetros antropométricos como o BMI, a WC e a circunferência do quadril foram documentados. Indivíduos com níveis aumentados de ALT, AST ou gama-glutamil transpeptidase (GGT) realizaram rastreios para hepatite B, hepatite C e hemocromatose. Os testes de triagem foram negativos em todos os participantes. A BMI SDS foi calculada pelo método de Cole (1990). O desenvolvimento puberal foi determinado pelos estágios de Tanner. O diagnóstico de esteatose hepática foi baseado em critérios definidos por Saverymuttu *et al.* (1986) e a gravidade dividida em “leve” (grau 1), “moderada” (grau 2) e “grave” (grau 3), dependendo do grau de infiltração de gordura. Definiu-se SH como níveis elevados de TSH (acima de 4 $\mu\text{U/mL}$) e eutiroidismo periférico (T4 normal).

Os dados das 332 crianças e adolescentes (48,8% do sexo masculino e 51,2% do sexo feminino) foram avaliados. Estágios de Tanner revelaram 56 indivíduos em pré-puberdade, 155 em puberdade e 121 em pós-puberdade. Verificou-se uma distribuição desigual do sexo, havendo mais elementos do sexo masculino no grupo da pré-puberdade (83,9%) e mais elementos do sexo feminino no grupo da pós-puberdade (76,0%). O SH foi diagnosticado em 35 indivíduos (10,5%). O hipotiroidismo evidente ou o hipertiroidismo não foram encontrados em nenhum dos indivíduos.

A esteatose hepática foi observada em 99 participantes (29,8%, sendo 66,7% do sexo masculino e 33,3% do sexo feminino). O grupo com NAFLD teve valores significativamente mais elevados de BMI SDS ($p < 0,0001$) e WHR ($p < 0,0001$). Os resultados de ALT, AST e GGT também foram mais altos no grupo com NAFLD comparativamente ao grupo sem NAFLD ($p < 0,0001$). O grupo com NAFLD apresentou ainda HOMA-IR significativamente superior ($p < 0,0001$), assim como a SBP ($p = 0,0012$). Em relação aos testes de função da tireoide, os níveis de TSH eram mais elevados no grupo com NAFLD em comparação com o grupo de controlo ($p = 0,0007$). Por outro lado, os níveis de T3 e T4 não foram significativamente diferentes nos dois grupos. Considerando a relação dos testes de função tiroideia com o grau de esteatose hepática diagnosticada no ultrassom, houve um aumento significativo de TSH com um grau crescente de esteatose ($p = 0,0027$). Tal diferença não foi observada para T3 ou T4 ($p = 0,3475$ e $p = 0,6203$, respetivamente). Na análise aprofundada, os resultados dos testes de função da tireoide foram subdivididos em quatro grupos (quartis) e a prevalência correspondente de NAFLD determinada. Uma crescente presença de NAFLD pode ser observada com o aumento dos valores de TSH nos três primeiros quartis. A análise univariada mostrou uma associação significativa da TSH com a esteatose hepática ($p = 0,0023$), que permaneceu após ajuste para idade, BMI SDS e fase da puberdade ($p = 0,0020$). A relação continuou quando a ALT ($p = 0,0193$) ou a GGT ($p = 0,0431$) foram incluídas no modelo de regressão, no entanto, o valor de p estava um pouco acima do nível

de significância quando outros exames laboratoriais foram incluídos, como a AST e o HOMA-IR.

Kaltenbach *et al.* demonstraram uma associação entre a esteatose hepática e os níveis de TSH em crianças e adolescentes obesos. Deste modo, concluiu-se que a disfunção leve da tireoide pode ter um papel determinante no perfil metabólico destes pacientes.

3.11 Ayala-Moreno *et al.* (2018) (42)

Este estudo foi conduzido para analisar a correlação entre os níveis de TSH e TH com os diferentes parâmetros antropométricos do estado nutricional, numa amostra de crianças e adolescentes da Cidade do México. Para além disso, comparou a prevalência de SH nos diferentes estados nutricionais, considerando o nível de desenvolvimento puberal para o diagnóstico. Realizou-se um estudo transversal com 74 indivíduos de idades compreendidas entre os 8 e 12 anos. O tamanho da amostra foi calculado com base na prevalência de SH de 10,3% na população mexicana, segundo *Instituto Nacional de Salud Pública*.

Para o recrutamento dos participantes, foram marcadas reuniões com as autoridades de *Secretariat of Public Education* da Cidade do México, realizando o convite direto para diferentes escolas primárias. Avaliou-se a idade biológica das crianças segundo Lopes-Machado e Brabanti (2007), sendo a idade de um indivíduo definida pelos processos de maturação. Desse modo, foi examinada a maturidade sexual usando a escala de Tanner. Os estágios de puberdade foram indicados pelas crianças e adolescentes com a apoio dos pais ou tutores, usando ilustrações que correspondiam à escala. O desenvolvimento puberal foi categorizado em cinco estágios para ambos os sexos: pré-puberdade (Tanner I) e puberdade (Tanner II a V). O diagnóstico de SH foi estabelecido perante níveis elevados de TSH (igual ou superior a 4,5 mIU/L e inferior a 10 mIU/L) e níveis normais de TH.

Relativamente à antropometria, a população foi estratificada segundo percentis de BMI para idade e sexo, identificados nas tabelas dos CDC e de acordo com Barlow & *Expert Committee* (2007): a obesidade foi definida como BMI igual ou superior ao percentil 95; excesso de peso como BMI entre os percentis 85 e 94,9; peso normal como BMI entre os percentis 5 e 84,9; desnutrição como BMI igual ou inferior ao percentil 5. De seguida, usaram-se percentis de WC para a população mexicana, de acordo com sexo e idade, para avaliar a presença ou ausência de obesidade central (WC igual ou superior ao percentil 90). Por fim, determinou-se a WHtR para indicar a presença de obesidade, ou seja, WHtR igual ou superior a 0,5.

Do total de 74 crianças e adolescentes incluídas neste estudo, 37 eram do sexo feminino (52,11%). De acordo com o BMI, a prevalência de obesidade foi de 25,35% enquanto 32,39% apresentava excesso de peso, 33,80% peso normal e 8,45% desnutrição. Não foram

identificadas diferenças de peso, altura, variáveis antropométricas e idade cronológica entre os sexos, mas o masculino apresentava idade superior ao feminino em termos de Escala de Tanner ($p < 0,001$). No entanto, é importante destacar que os indivíduos na pré-puberdade apresentaram valores significativamente superiores de TSH em relação ao grupo na puberdade ($p = 0,004$). Para evitar a influência da puberdade na função da tireoide, consideraram-se apenas participantes dos estágios II a V de Tanner (71 indivíduos, 95,94% da amostra), sendo 60,74% de Tanner II, 28,17% de Tanner III e 7,04% de Tanner IV. O grupo na pré-puberdade não foi considerado para a análise subsequente (3 indivíduos, 4,05% da amostra).

Os valores médios de TSH estiveram dentro da normalidade em todos os estados nutricionais, mas no grupo obeso foram significativamente superiores comparado ao grupo com peso normal ($p < 0,05$). Além disso, os indivíduos com excesso de peso apresentaram níveis de TSH semelhantes quando comparados com os que apresentavam obesidade, embora tais níveis não tenham sido significativamente diferentes dos indivíduos com peso normal. Relativamente à obesidade de acordo com a WHtR, o grupo com obesidade apresentou níveis mais elevados de TSH em relação ao sem obesidade ($p < 0,035$). Da mesma forma, níveis superiores foram encontrados referentes a WC ($p < 0,05$), embora as diferenças não tenham sido significativas ($p = 0,213$). Participantes com desnutrição e obesidade apresentaram níveis semelhantes de TSH e, além disso, os níveis de T₃ tenderam a ser mais baixos quando comparados ao grupo com peso normal ($p = 0,069$).

A análise dos parâmetros tiroideus e antropométricos mostrou uma correlação positiva entre os níveis de TSH e todos os indicadores de obesidade (o peso, o BMI, a WC e a WHtR) ou os seus respectivos valores de *z-score*, enquanto os níveis de T₄, T₃ e FT₄ não se correlacionaram com nenhuma das variáveis.

A prevalência total de SH foi de 11,30% e não foi significativamente diferente entre sexos ($p = 0,63$). Juntando o grupo com excesso de peso ao que apresenta obesidade, a prevalência foi significativamente superior em comparação com o grupo com peso normal ($p = 0,05$). Por fim, indivíduos com obesidade abdominal demonstraram o dobro da prevalência de SH em relação aos que não tinham obesidade abdominal ($p < 0,05$).

Ayala-Moreno *et al.* mostraram que a quantidade de gordura corporal está associada à função tiroideia em crianças e adolescentes mexicanos. Além disso, é relevante considerar o grau de desenvolvimento puberal para o diagnóstico de SH nesses pacientes.

3.12 Jin (2018) (43)

Este estudo teve como finalidade analisar a prevalência de SH em crianças e adolescentes da Coreia do Sul e a relação entre as TH, os perfis lipídicos e a resistência à insulina. O

estudo retrospectivo e transversal usou dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição da Coreia (KNHANES) VI, entre 2013 e 2015.

Em KNHANES VI, a seleção foi realizada por um método de amostragem cluster, estratificado e multifásico, de civis coreanos não institucionalizados usando *2010 Population and Housing Census* como quadro de amostragem. Entre 22948 indivíduos de KNHANES VI, havia 2679 cuja idade variava entre 10 a 19 anos. Posteriormente, 1135 tinham testes de função tiroideia disponíveis e foram inscritos no estudo. Havia 31 indivíduos com hipotiroidismo evidente, hipertiroidismo ou concentração de anti-TPO maior que 30 IU/mL, tendo sido excluídos. Por fim, 1104 crianças e adolescentes (580 do sexo masculino e 524 do feminino) foram incluídos neste estudo.

Com base no BMI, os participantes foram divididos nos grupos com peso normal, excesso de peso e obesidade. Apresentando BMI abaixo do percentil 85, foram classificados como grupo com peso normal, usando *2007 Korean National Growth Charts*. O excesso de peso foi definido por BMI entre o percentil 85 e 95. A obesidade foi definida por BMI acima do percentil 95. A BMI SDS foi calculada de acordo com as referências da distribuição de BMI de *2007 Korean National Growth Charts*. O SH foi definido como uma concentração sérica de TSH acima de 4,5 mIU/L e uma normal de FT4 (10,30 a 25,74 pmol/L). A dislipidemia foi definida quando o perfil lipídico preenchia pelo menos um dos quatro critérios a seguir: TC igual ou superior a 5,18 mmol/L, TG igual ou superior a 1,69 mmol/L, HDL-C inferior a 0,91 mmol/L e colesterol LDL igual ou superior a 3,37 mmol/L. A resistência à insulina foi estimada pelo HOMA-IR: concentração de insulina em jejum ($\mu\text{IU/mL}$) \times FPG (mmol/L) /22,5.

As concentrações médias de TSH foram $2,8 \pm 1,6$, $2,8 \pm 1,7$ e $3,2 \pm 1,8$ mIU/L nos grupos com peso normal, excesso de peso e obesidade, respectivamente ($p=0,022$). As concentrações médias de FT4 foram $16,7 \pm 2,4$, $16,2 \pm 2,7$ e $16,3 \pm 2,2$ pmol/L nos grupos com peso normal, excesso de peso e obesidade, respectivamente ($p=0,051$). As concentrações médias de TC, LDL-C e TG no grupo com obesidade foram superiores às dos grupos com peso normal ou excesso de peso ($p=0,000$). No entanto, os níveis de HDL-C no grupo com obesidade foram inferiores ao níveis obtidos nos grupos com peso normal ou excesso de peso ($p=0,000$).

Identificou-se SH em 154 de 1104 crianças e adolescentes (13,9%). As concentrações de FT4 em todos os indivíduos estavam dentro de intervalo normal. Apenas 4 indivíduos com SH apresentaram concentrações de TSH superiores a 10 mIU/L, estando 1 deles no grupo com excesso de peso e os restantes no grupo de peso normal. No grupo com obesidade, 27 de 111 participantes (57 do sexo masculino e 54 do feminino) tiveram SH, enquanto 127 de 993 (523 do sexo masculino e 470 do feminino) apresentaram SH nos outros grupos ($p=0,002$). O valor médio de BMI SDS foi maior no grupo com SH, embora não tenha sido

estatisticamente significativo ($p=0,072$). No entanto, os níveis de TC e TG foram superiores no grupo com SH ($p=0,006$ e $p=0,020$, respetivamente).

As concentrações séricas de TSH e BMI SDS correlacionaram-se positivamente, enquanto as concentrações séricas de FT4 e BMI SDS se correlacionaram negativamente ($p=0,020$ e $p=0,001$, respetivamente), bem como as concentrações de TSH e idade ($p=0,000$). As concentrações de TC e TG foram identificadas como positivamente relacionadas com os níveis de TSH ($p=0,004$ e $p=0,000$, respetivamente), enquanto os níveis de FT4 não se relacionaram com os perfis lipídicos. As ligações semelhantes entre as concentrações de TC, TG e TSH foram encontradas após ajuste para idade e BMI SDS ($p=0,012$ e $p=0,000$, respetivamente). As concentrações de FT4 correlacionaram-se negativamente com o TC após ajuste para idade e BMI SDS ($p=0,002$). No entanto, não foi observada uma correlação significativa entre as concentrações de FT4 e TG ($p=0,090$). As concentrações de FT4 correlacionaram-se negativamente com os níveis de HDL-C ($p=0,041$). Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre o HOMA-IR e as hormonas da tiroide. No grupo com peso normal, houve uma correlação positiva entre as concentrações de TSH, TC e TG após o ajuste para idade e BMI SDS ($p=0,020$ e $p=0,001$, respetivamente). As concentrações de FT4 correlacionaram-se negativamente com as concentrações de TC após o ajuste para a idade e BMI SDS no grupo com peso normal ($p=0,042$). Dos 154 indivíduos com SH, 30 tinham dislipidemia, enquanto 143 de 950 indivíduos sem SH tinham dislipidemia ($p=0,188$).

Jin observou a presença de SH em vários indivíduos do grupo com obesidade e demonstrou que as concentrações de TSH se correlacionaram com o perfil lipídico. Assim, o SH deve ser cuidadosamente monitorizado para avaliar as possíveis consequências metabólicas em crianças e adolescentes obesos. São necessárias mais pesquisas para determinar se a manutenção dos níveis de TSH dentro da faixa normal reduz os fatores de risco metabólico.

3.13 Rumińska *et al.* (2018) (44)

Neste estudo retrospectivo polaco, foi avaliado o mesmo grupo de crianças e adolescentes obesos de Rumińska *et al.* (2016). O objetivo foi investigar a relação entre os níveis séricos de TSH, os indicadores lipídicos aterogénicos e a remodelação endotelial, examinando a IMT da carótida. Foram incluídos 148 indivíduos com idades entre os 5 e os 18 anos, seguidos em *Department of Pediatrics and Endocrinology of the Medical University of Warsaw*.

O grupo com obesidade foi composto por 110 crianças e adolescentes (62 do sexo masculino e 48 do feminino), de acordo com os pontos de corte do BMI para idade e sexo incluídos nos critérios da IOTF. O grupo de controlo foi composto por 38 participantes saudáveis (17 do

sexo masculino e 21 do feminino). Todos os pacientes negavam história familiar de doença tiroideia e uso de medicação. Indivíduos com causas secundárias de obesidade e doenças inflamatórias sistêmicas foram excluídos.

Avaliaram-se as medidas antropométricas, os parâmetros de função tiroideia e o perfil lipídico de cada participante. Para calcular a BMI SDS usou-se o método de Cole (1990), expressando o grau de obesidade. Nos 5 pacientes com níveis séricos de TSH acima de 4 μ IU/ml, foram analisados os Anti-Tg e Anti-TPO. Calculou-se o LDL-C através de *Friedewald formula*. Os dados resultantes foram usados para calcular os indicadores de aterogênese, como as razões: TC para HDL-C, TG para HDL-C e LDL-C para HDL-C. Os valores do perfil lipídico foram interpretados de acordo com *2007 American Heart Association recommendations*. Os valores normais eram TC/HDL-C inferior a 5, TG/HDL-C inferior a 3 e LDL-C/HDL-C inferior a 3. Avaliou-se a IMT da carótida de 74 indivíduos obesos e 28 do grupo de controlo em *Department of Pediatric Radiology*.

No grupo com obesidade, os níveis séricos de TSH estavam entre 0,44 a 4,9 μ IU/ml. Os valores médios de TSH foram significativamente superiores em comparação com o grupo de controlo ($p < 0,001$). Os níveis de TSH de 4 μ IU/ml foram encontrados em 5 pacientes apenas. FT4 estava dentro da faixa de normalidade e não diferiu quando se comparou ao grupo de controlo. Crianças e adolescentes obesos apresentaram perfil lipídico significativamente adverso. Níveis séricos elevados de TC (igual ou superior a 200 mg/dl) e LDL-C (igual ou superior a 130 mg/dl) foram encontrados em 24 (21,8%) e 17 (15,5%) indivíduos, respetivamente. Valores aumentados de TG (acima de 110 mg/dl) foram detetados em 73 (66,4%) pacientes. 40 crianças e adolescentes obesos (36,4%) tiveram níveis baixos de HDL-C (inferior a 40 mg/dl). Valores de TC/HDL-C iguais ou superiores a 5, TG/HDL-C iguais ou superiores a 3, LDL-C/HDL-C iguais ou superiores a 3 foram encontrados em 22 (20%), 55 (50%) e 25 (22,7%) indivíduos obesos, respetivamente.

Após dividir o grupo de crianças obesas de acordo com os níveis de TSH, observamos valores médios ou medianos mais elevados de TC, LDL-C, TG e indicadores aterogénicos em pacientes com TSH sérico acima de 4 μ IU/ml, mas devido ao baixo número de participantes, uma análise estatística não foi realizada. Da mesma forma, esses subgrupos tiveram um valor mediano superior de IMT da carótida. Esses dois subgrupos não diferiram em relação a BMI, BMI SDS, WC e percentagem de FM. No grupo com obesidade, a mediana de SBP foi 114 mmHg e de DBP 70 mmHg, não diferindo entre os subgrupos com maiores e menores níveis de TSH.

Na correlação de *Spearman*, os valores séricos de TSH correlacionaram-se com TC/HDL-C ($p < 0,001$), TG/HDL-C ($p = 0,004$), LDL-C/HDL-C ($p = 0,001$) e IMT da carótida ($p = 0,003$), mas não com SBP e DBP. Na análise de regressão linear multivariada, após ajuste para idade, sexo e BMI SDS, a TSH correlacionou-se fracamente com a IMT ($p = 0,04$). Além

disso, essa relação foi mais fraca após ser considerado um perfil lipídico ($p = 0,058$). Nenhuma relação foi encontrada para a FT4.

Assim, Rumińska *et al.* mostraram que crianças e adolescentes obesos estão predispostos a níveis séricos de TSH mais altos em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, o aumento da TSH sérica não pareceu afetar os indicadores lipídicos aterogênicos e a IMT da carótida. Portanto, um perfil lipídico adverso deve ser considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes pacientes.

3.14 Kumar *et al.* (2019) (45)

Este estudo teve como finalidade verificar o efeito da suplementação com LT4 na obesidade simples relacionada com a disfunção tiroideia em crianças. Para o caso-controle randomizado e prospectivo, contribuíram participantes com obesidade simples e idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, que se dirigiram à clínica de endocrinologia pediátrica de um hospital universitário de atendimento terciário no noroeste da Índia, de janeiro de 2017 a março de 2018.

A obesidade foi definida como BMI igual ou superior a 2 *z-scores* acima de *WHO 2007 Growth Reference*. Não foram incluídas crianças com estigmas de endocrinopatia e forma síndrômica ou genética conhecida de obesidade. A disfunção da tiroide foi definida como elevação dos níveis de TSH sérico (4 a 10 mIU/l) com ou sem alterações nos níveis de T4 total (normal de 4,5 a 11,5 ug/dl) ou T3 total (normal de 0,8 a 2,0 ng/ml). Definiu-se SH como níveis séricos de TSH entre 4 a 10 mIU/l e tanto T3 quanto T4 dentro da normalidade. Excluíram-se pacientes com anticorpos tiroideus positivos e medicação que possa interferir na função tiroideia, por exemplo, antiepiléticos e esteroides.

Todas as crianças participaram na intervenção de rotina de controle de peso que consistiu numa mudança comportamental e num plano de dieta e atividade física. Foram atribuídos a 1 de 2 grupos de intervenção por uma tabela de números aleatórios gerada em computador. O grupo 1 (25 participantes) não recebeu LT4 e o 2 (26 participantes) recebeu numa dose fixa de 25 µg/dia, aproximadamente 0,5 µg/kg/dia. Acompanharam-se todos os participantes em intervalos de 3 meses durante 6 meses. Em cada consulta de acompanhamento, realizou-se uma avaliação antropométrica detalhada juntamente com exames da tiroide e dos parâmetros lipídicos.

O estudo foi composto por 51 crianças com obesidade simples, sendo 33 do sexo masculino (65%). Nenhum paciente apresentou sintomas sugestivos de hipotiroidismo ou bócio palpável e todos apresentaram SH. Os vários parâmetros antropométricos e laboratoriais foram semelhantes nos 2 grupos inicialmente, no período de 3 meses e de 6 meses. *Z-scores* de BMI diminuíram em ambos os grupos desde a linha de base até aos 3 e 6 meses (grupo

1, $p=0,03$; grupo 2, $p=0,02$). No entanto, a diminuição foi semelhante nos 2 grupos ($p=0,19$). Os níveis de TSH diminuíram desde a linha de base até ao final no grupo 1 ($p=0,001$) e no grupo 2 ($p=0,001$). A diminuição nos níveis de TSH também foi semelhante nos 2 grupos ($p=0,69$). Além disso, as alterações médias em *z-scores* de altura, T3 total, T4 total, TC, TG e HDL-C foram igualmente semelhantes entre os 2 grupos. A normalização de TSH (<4 mIU/l) ocorreu em 12 das crianças do grupo 1 (48%) em comparação com 15 no grupo 2 (57,6%).

Não houve correlação significativa entre a mudança de *z-scores* de BMI e as alterações nos níveis de TSH em ambos os grupos. Uma correlação negativa significativa entre *z-score* de BMI e HDL-C foi observada em ambos os grupos inicialmente ($p=0,03$). Houve uma correlação negativa entre *z-score* de peso e HDL-C ($p=0,02$) e uma correlação positiva entre *z-score* de BMI e TG ($p=0,007$) em ambos os grupos.

Kumar *et al.* verificaram que a adição de LT4 às intervenções de controlo de peso não tem efeito benéfico na redução do BMI nem nos parâmetros do perfil lipídico e tiroideus em crianças com obesidade. Ensaio maiores e longitudinais de suplementação de LT4 são necessários para verificar os benefícios cardiometabólicos em crianças com disfunção da tiroide devido à obesidade simples.

3.15 Lee *et al.* (2019) (46)

Esta investigação foi desenvolvida na Coreia do Sul para analisar a associação entre o SH e a presença de síndrome metabólica em adolescentes, determinando quais os componentes da síndrome metabólica que estavam significativamente associados a SH. Os dados para este estudo foram obtidos de 2013 a 2015 através dos KNHANES, compreendendo três seções (exame, consulta de saúde e nutricional) e tendo como alvo toda a população nacional. Dos 22000 participantes incluídos nos KNHANES, selecionaram-se 2425 com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos.

Foram excluídos os indivíduos com hipotiroidismo evidente ou hipertiroidismo e os que tinham dados em falta sobre os níveis de FT4 ou TSH. Além disso, excluíram-se os participantes com função hepática anormal (níveis séricos de ALT ou AST iguais ou superiores a 3 vezes o limite superior normal) ou função renal anormal (níveis de creatinina sérica de 1,5 mg/dL para o sexo masculino ou 1,4 mg/dL para o sexo feminino). Apenas 2 indivíduos com alterações da função hepática foram excluídos e todos os indivíduos tinham função renal normal (creatinina sérica abaixo de 1,2 mg/dL). Por fim, um total de 1006 participantes (529 do sexo masculino e 477 do sexo feminino) foram incluídos no estudo.

Definiu-se obesidade como BMI igual ou superior ao percentil 95 para adolescentes da mesma idade e sexo e excesso de peso como BMI igual ou acima do percentil 85 e abaixo do

percentil 95 para adolescentes da mesma idade e sexo. A síndrome metabólica foi definida com base em *International Diabetes Federation*. Os critérios de diagnóstico para a obesidade abdominal incorporaram a WC, conforme sugerido por *2007 Korean National Growth Chart* para crianças e adolescentes. Para indivíduos com idades entre os 10 e os 16 anos, a obesidade abdominal foi considerada quando o percentil era igual ou superior a 90, conforme avaliado pela WC, e pelo menos dois dos seguintes componentes: TG igual ou superior a 150 mg/dL, HDL-C inferior a 40 mg/dL, SBP igual ou superior a 130 mmHg ou DBP igual ou superior a 85 mmHg, FPG igual ou superior a 100 mg/dL ou diabetes mellitus tipo 2 conhecido. Para indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos, obesidade abdominal foi considerada quando a WC era igual ou superior a 90 cm para o sexo masculino ou igual ou superior a 80 cm para o sexo feminino e pelo menos dois dos seguintes componentes: TG igual ou superior a 150 mg/dL, HDL-C inferior a 40 mg/dL (sexo masculino) ou inferior a 50 mg/dL (sexo feminino), SBP igual ou superior a 130 mmHg ou DBP igual ou superior a 85 mmHg, FPG igual ou superior a 100 mg/dL ou diabetes mellitus tipo 2 conhecido. Definiu-se o SH como níveis séricos de TSH superiores a 4,5 μ IU/mL com níveis normais de FT4 (0,89 a 1,76 ng/dL).

Os participantes do sexo masculino (53%) apresentavam BMI e SBP com valores superiores aos do sexo feminino. Os níveis de TC e HDL-C foram menores no sexo masculino do que no feminino, enquanto os níveis séricos de TG foram semelhantes em ambos os sexos. Os níveis de FPG, AST, ALT e creatinina sérica foram superiores no sexo masculino em relação ao sexo feminino. O nível de FT4 foi maior no sexo masculino do que no feminino, no entanto, os níveis de TSH foram semelhantes em ambos os sexos. Dos 1006 indivíduos, 143 (14,2%) estavam no grupo com SH e 863 tinham função tiroideia normal. Níveis de TSH no grupo com SH variaram de 4,5 a 11,8 μ IU/mL. No grupo com SH, 139 (97,2%) tinham a forma moderada. Níveis de SBP e TC foram superiores no grupo com SH em relação ao grupo eutiroideu. Não houve diferenças significativas relativamente a WC e BMI entre os grupos, contudo, a prevalência de obesidade foi superior no grupo com SH em relação ao grupo eutiroideu ($p=0,004$). Uma tendência para níveis mais altos de FPG e TG foi observada no grupo com SH em relação ao eutiroideu, mas não foram detetadas diferenças significativas.

Classificaram-se ainda os participantes em 4 grupos de acordo com a sua função tiroideia e presença de obesidade: o grupo com SH era constituído por 121 indivíduos sem obesidade e 22 com obesidade, o grupo eutiroideu era constituído por 794 indivíduos sem obesidade e 69 com obesidade. O grupo com SH e obesidade apresentou SBP superior, níveis mais altos de TC e níveis mais baixos de HDL-C em comparação com o grupo com SH sem obesidade, após ajuste para idade e sexo. Houve uma tendência para níveis mais elevados de TG no grupo com SH e obesidade em relação ao grupo com SH sem obesidade. Entre os

grupos eutiroideos, os indivíduos com obesidade apresentaram níveis mais altos de SBP, TC e TG, mas níveis de HDL-C inferiores em relação a indivíduos sem obesidade. No entanto, não houve diferenças relativamente a valores de pressão arterial, TC sérico, TG ou HDL-C nos indivíduos obesos dos grupos com SH e eutiroideu.

A prevalência de síndrome metabólica foi de 2,5% na população geral do estudo (3,2% do sexo masculino e 1,7% do feminino). Não houve diferenças na prevalência de obesidade abdominal ou hipertrigliceridemia entre sexos. Pressão arterial elevada e hiperglicemia foram mais prevalentes no sexo masculino do que no feminino ($p < 0,001$ para ambos). A presença de síndrome metabólica foi superior no grupo com SH em relação ao eutiroideu, embora a diferença não tenha sido significativa ($p = 0,151$). No entanto, a obesidade abdominal ($p = 0,004$) e a pressão arterial elevada ($p = 0,048$) diferiram significativamente entre os grupos com SH e eutiroideu.

O risco de síndrome metabólica tendeu a ser superior em adolescentes com SH em relação a eutiroideos, mas esse aumento não foi estatisticamente significativo na análise de regressão logística múltipla (OR, 1,50; intervalo de confiança (CI) 95%, 0,54 a 4,11). No que diz respeito aos componentes da síndrome metabólica, as ORs para obesidade abdominal e pressão arterial elevada foram significativamente maiores em adolescentes com SH em relação aos eutiroideos, após ajuste para idade e sexo (OR, 2,09; CI 95%, 1,28 a 3,42 e OR, 2,33; CI 95%, 1,04 a 5,17, respetivamente). Após ajustes adicionais para a idade, sexo e BMI, o risco de obesidade abdominal permaneceu significativamente superior em indivíduos com SH do que em eutiroideos (OR, 2,08; CI 95%, 1,04 a 4,15), embora o risco de pressão arterial elevada não tenha sido estatisticamente significativo (OR, 2,01; 95% CI, 0,89 a 4,52). O risco de hipertrigliceridemia, HDL-C baixo e hiperglicemia não foram significativamente diferentes entre os grupos. Analisando a associação entre o nível sérico de TSH e os componentes da síndrome metabólica como variáveis contínuas, o nível sérico de TSH foi positivamente associado a SBP ($p = 0,034$) e TG sérico ($p = 0,017$) após ajuste para idade, sexo e BMI. Por fim, verificando as diferenças nos parâmetros metabólicos entre indivíduos eutiroideos não obesos e com SH não obesos, o grupo com SH sem obesidade apresentou maior SBP em comparação com o grupo eutiroideu não obeso, após ajuste para idade, sexo e BMI ($p = 0,014$). Os níveis de TC e TG não foram significativamente superiores em indivíduos com SH não obesos em relação a eutiroideos não obesos.

Assim, Lee *et al.* não encontraram correlação entre o SH e a síndrome metabólica. Embora seja difícil estabelecer uma relação de causalidade, o SH pode estar associado à obesidade abdominal e, possivelmente, à elevação da pressão arterial em adolescentes. Estudos prospetivos são cruciais para confirmar a relação entre o SH e os componentes da síndrome metabólica em adolescentes.

3.16 Akici *et al.* (2020) (47)

Este estudo caso-controlo retrospectivo desenvolvido na Turquia teve como finalidade observar o papel dos índices lipídicos na previsão de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com SH em comparação com estados eutiroideus. Para o estudo foram escolhidos 310 pacientes obesos com idades entre os 6 e os 18 anos. A obesidade foi definida como BMI acima do percentil 95 de acordo com os padrões dos CDC2000.

Participantes com doenças crónicas, histórico de uso de drogas, outra patologia endócrina ou suspeita de síndromes associadas a obesidade foram excluídos do estudo. Organizaram-se dois grupos de acordo com os níveis séricos de TSH. O grupo eutiroideu com 220 constituintes funcionou como controlo, apresentando níveis de FT4 normais e de TSH inferiores a 5 mIU/L. O grupo com SH com 90 elementos mostrava valores de FT4 normais e níveis de TSH entre 5 a 10 mIU/L. O primeiro grupo referido incluía 92 participantes do sexo masculino (41,9%) e 128 do sexo feminino (58,1%), enquanto o segundo consistia em 34 participantes do sexo masculino (37,7%) e 56 do sexo feminino (62,3%).

Os achados do exame físico foram registados e as amostras de sangue recolhidas para avaliar os parâmetros metabólicos em todas as crianças e adolescentes. O índice aterogénico do plasma (AIP) ($\log [TG/HDL-C]$), a razão de risco cardíaco (CRR) ($TC/HDL-C$) e o coeficiente aterogénico (AC) ($não\ HDL-C/HDL-C$) foram calculados. Consideraram como critérios de risco cardiovascular os valores de AIP superiores a 0,24, de CRR superiores a 5 e de AC superiores a 3.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa nos níveis médios de TSH e FT4 entre os grupos eutiroideu e com SH ($p=0,0001$ e $p=0,002$, respetivamente). No grupo com SH, 31,9% tinha AIP superior a 0,24, 18% tinha CRR superior a 5 e 51,6% tinha AC superior a 3. No grupo eutiroideu, 16% apresentava AIP superior a 0,24, 12,7% apresentava CRR superior a 5 e 40,8% apresentava AC superior a 3. A presença de SH aumentou o risco de AIP superior a 0,24 por 2,4 vezes (CI 95%, 1,37 a 4,32). Para além disso, aumentou o risco de CRR superior a 5 em 1,68 vezes e de AC superior a 3 por 1,55 vezes (CI de 95%, 0,95 a 2,55). O risco de elevação de AC não foi estatisticamente significativo no sexo masculino (0,98; CI de 95%, 0,45 a 2,16; CI de 95%), mas foi preservado no sexo feminino (2,14; CI 95%, 1,13 a 4,08). O risco de AIP superior a 0,24 associado ao SH foi 1,64 vezes superior no sexo masculino, enquanto foi 3,23 vezes superior no sexo feminino. Embora o risco de CRR superior a 5 fosse 3,42 vezes superior no sexo feminino com SH (CI 95%, 1,44 a 8,14), não encontraram nenhuma mudança de risco em crianças e adolescentes obesos do sexo masculino. Não detetaram associação entre os níveis de TSH sérico e FT4 para valores de AIP, CRR e AC nos grupos em estudo.

Akici *et al.* demonstraram que a presença de SH aumentou o risco de valores superiores de AIP e CRR em comparação com pacientes eutiroideos. Desta forma, é necessária a realização de estudos com maior número de crianças e adolescentes obesos para esclarecer a relação entre a função tiroideia, os parâmetros do perfil lipídico e o risco cardiovascular secundário a essas alterações.

3.17 Gunes *et al.* (2020) (48)

Este estudo turco teve como objetivo avaliar parâmetros de composição corporal em crianças e adolescentes com hipotiroidismo subclínico moderado (MSH), comparando com indivíduos saudáveis e determinando o efeito do tratamento com a LT4. O estudo foi desenhado como prospectivo e controlado, sendo realizado em *Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Kirikkale University Faculty of Medicine*, entre abril de 2016 e dezembro de 2017.

Foram incluídos no estudo 54 indivíduos diagnosticados com MSH e 64 saudáveis, apresentando idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos. Recolheram-se histórias detalhadas dos pacientes e analisaram-se as medidas antropométricas (a altura, o peso, a BMI SDS, os estágios de Tanner e a idade óssea). Os indicadores bioquímicos, hormonais (parâmetros lipídicos, testes de função e anticorpos da tiroide) e as avaliações radiológicas da glândula tiroide foram observados.

Excluíram-se do estudo pacientes com infecções agudas ou crônicas, doenças crônicas (diabetes mellitus, desnutrição, doenças renais, hepáticas ou cardiovasculares, insuficiência pancreática, fibrose), retardo mental; desnutrição ou obesidade; pacientes que tomam qualquer tipo de medicamento, tratamento de suporte nutricional ou vitamínico; pacientes com deficiências, transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia), Anti-Tg e/ou Anti-TPO positivos, ecogenicidade heterogênea na ecografia, bócio ou nódulo de tiroide e pacientes que foram colocados em tratamento com LT4, mas não tomaram a medicação regularmente ou abandonaram o acompanhamento.

O grupo de controlo foi composto por crianças e adolescentes saudáveis que compareceram no hospital por outra razão sem ser distúrbios da tiroide. 32 pacientes que foram diagnosticados como portadores de MSH e apresentavam sintomas clínicos de hipotiroidismo foram colocados em 0,75 mcg/kg/dia de tratamento com LT4. A dosagem foi ajustada para manter a TSH e a FT4 dentro do intervalo de referência. Os sujeitos foram aconselhados a não mudar os hábitos alimentares e de exercício e realizou-se acompanhamento no 1º, 3º, 6º, e 12º mês do tratamento. Realizou-se o BIA no início e no 12º mês de seguimento. Definiu-se MSH como TSH entre 4,5 a 10 mIU e FT4 dentro dos limites normais para a idade, em pelo menos duas medidas diferentes realizadas num mês.

Posteriormente aos critérios de exclusão, foram incluídos no estudo 32 indivíduos do grupo MSH. Quanto ao grupo de controlo, foi dividido no grupo 1 com 32 indivíduos saudáveis e no grupo 2 com 32 indivíduos igualmente saudáveis. Não houve diferença nas avaliações antropométricas do grupo de controlo 1 e grupo MSH. Embora os resultados antropométricos dos grupos não tenham sido estatisticamente diferentes, a percentagem de massa muscular do tronco (TMM) no grupo MSH foi menor do que no grupo de controlo 1 ($p < 0,05$). A taxa metabólica basal (BMR) do grupo MSH foi menor do que no grupo de controlo 1, mas não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$). Como esperado, houve uma diferença evidente entre as concentrações iniciais de TSH do grupo MSH e do grupo de controlo 1 ($p < 0,05$), mas a diferença entre as concentrações de FT4 não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Durante os 12 meses de seguimento, parâmetros como o peso, a altura e o BMI dos pacientes aumentaram porque ainda não tinham completado o crescimento. Dados como a FM, a massa livre de gordura (FFM), a massa gorda do tronco (TFM), a massa livre de gordura do tronco (TFFM), a TMM e a água corporal total (TBW) aumentaram em termos de quilogramas durante o tratamento com LT4. Embora a percentagem corporal total de FM e TFM tenha aumentado durante o tratamento, a percentagem de FM e TFM diminuiu. O decréscimo percentual de TFM foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$). O aumento de FFM, TMM e TFFM em termos de quilogramas e percentagem foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa nas avaliações antropométricas e parâmetros de composição corporal do grupo de controlo 2 e grupo MSH após 12 meses de tratamento com LT4.

Gunes *et al.* concluíram que a percentagem de TMM em crianças com MSH, uma componente de TFFM, foi menor do que no grupo de controlo saudável. Esta situação pode indicar um distúrbio de metabolismo devido à disfunção da tiroide. Após 12 meses de tratamento com LT4, a diferença entre a percentagem de TMM em crianças e adolescentes com MSH e saudáveis foi insignificante. A correção de SH em pacientes com MSH aumentou a percentagem corporal total de FFM, TMM e TFFM, o que poderia ter contribuído para o efeito metabólico positivo. Assim, os autores concluíram que pode haver uma associação entre o MSH e as alterações precoces nos parâmetros da composição corporal.

3.18 Habib *et al.* (2020) (49)

Este estudo foi elaborado para analisar a correlação entre o *z-score* de BMI e os níveis de TSH em crianças e adolescentes iranianos. Trata-se de um estudo transversal realizado com

dados recolhidos numa clínica de endocrinologia pediátrica para acompanhamento de rotina ao crescimento, entre janeiro a abril de 2018, em Shiraz.

Os participantes tinham idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos. Para serem incluídos no estudo, tinham de apresentar níveis de FT4 normais (0,8 a 1,8 ng/dL) e níveis de TSH entre 0,3 a 10 mIU/L. Excluíram-se os que estavam em terapia com LT4 no momento da avaliação e os que usavam medicamentos de forma contínua que pudessem interferir no teste de função tiroideia, tais como corticoides, contraceptivos orais ou diuréticos tiazídicos. 850 crianças e adolescentes, 365 do sexo masculino (42,9%) e 485 do feminino (57,1%), tinham critérios de inclusão completos e foram selecionados para o estudo.

Foram utilizadas calculadoras de *UptoDate* para a medição de BMI, BMI SDS e percentil de BMI. Calculou-se o *z-score* de BMI com base na referência da distribuição de BMI dos gráficos de crescimento dos CDC. Os indivíduos foram divididos num grupo dos 2 aos 9 anos (429 participantes) e outro dos 10 aos 18 anos (421 participantes), representando o pré e pós puberdade. Abaixo do percentil 5 foram categorizados como baixo peso, entre os percentis 5 e 85 como peso normal, entre os percentis 85 e 95 como excesso de peso e acima do percentil 95 como obesidade.

Consideraram-se anormais os níveis de TSH iguais ou superiores a 5. Todos os participantes com níveis elevados de TSH foram submetidos a uma segunda medição, sendo utilizada a última para efeitos de estudo. Níveis de TSH iguais ou superiores a 5 IU/ml e inferiores a 10 IU/ml com níveis normais de FT4 foram categorizados como SH, segundo *2014 European Thyroid Association guideline* sobre o tratamento de SH em crianças. Níveis de TSH acima de 10 IU/ml foram considerados hipotiroidismo evidente e foram excluídos do estudo.

Observando as medidas antropométricas e os valores de laboratório dos indivíduos com diferentes BMI e categorias da tiroide, verificou-se uma diferença estatística entre idade e sexo. Foi registado um aumento estatisticamente significativo nos níveis médios de TSH em grupos com BMI superior. Quando se compararam os níveis médios de TSH entre idade e sexo, a diferença foi estatisticamente significativa nos grupos do sexo masculino em geral ($p=0,002$), da faixa etária dos 2 aos 9 anos em geral ($p=0,005$) e da faixa etária dos 2 aos 9 anos correspondente ao sexo masculino ($p=0,003$).

Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa na média de BMI e *z-score* de BMI ao comparar crianças e adolescentes com SH e eutiroides. A diferença de *z-score* de BMI foi estatisticamente significativa nos grupos do sexo feminino em geral ($p=0,032$), da faixa etária dos 2 aos 9 anos em geral ($p=0,004$) e da faixa etária dos 2 aos 9 anos correspondente ao sexo feminino ($p=0,000$).

Quando a TSH é definida como variável dependente para a correlação entre os níveis de TSH e *z-score* de BMI com base na regressão linear, o nível de TSH aumenta

aproximadamente 0,126 mIU/L a cada aumento de 1 ponto no *z-score* de BMI com um coeficiente de correlação de 0,125 ajustado para idade e sexo ($p=0,001$). Contudo, quando *z-score* de BMI é definido como variável dependente, *z-score* de BMI aumenta aproximadamente 0,113 a cada aumento de 1 mIU/L nos níveis de TSH com um coeficiente de correlação de 0,243 ($p=0,001$). A correlação linear ajustada de TSH e *z-score* de BMI também foi estatisticamente significativa no grupo da faixa etária dos 2 aos 9 anos ($p=0,000$) e do sexo masculino ($p=0,001$). No entanto, tal não foi verificado nos grupos da faixa etária dos 10 aos 18 anos ($p=0,132$) e do sexo feminino ($p=0,078$).

Posteriormente, observou-se que a prevalência de SH era superior em grupos com valores de BMI mais elevados. 9,9% de participantes com baixo peso, 13,8% com peso saudável, 17,2% com excesso de peso e 20,5% com obesidade apresentavam SH. Por outro lado, indivíduos com SH têm maior prevalência de excesso de peso ou obesidade do que indivíduos eutiroídeos.

Com base na regressão logística ajustada para idade e sexo, os indivíduos obesos e com excesso de peso apresentaram 1,649 vezes maior probabilidade de SH do que aqueles que não eram obesos ou não tinham excesso de peso ($p=0,010$). Participantes com SH tiveram 1,650 vezes maior probabilidade de excesso de peso ou obesidade do que os eutiroídeos ($p=0,010$). Quanto à dispersão dos sujeitos deste estudo com base no *z-score* de BMI e níveis de TSH e FT4, uma correlação linear significativa entre os níveis de TSH e *z-score* de BMI foi demonstrada.

Habib *et al.* demonstraram que a prevalência de SH é superior em crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade e que os aumentos de *z-score* de BMI e dos níveis séricos de TSH estão intimamente ligados. O tratamento de SH em crianças e adolescentes continua sem ser claro e mais estudos são importantes para avaliar o eventual efeito.

3.19 Kara (2020) (50)

Este estudo turco teve como objetivo investigar as mudanças nas concentrações de glicose e no metabolismo lipídico em crianças e adolescentes obesos com SH, comparando essas alterações com crianças e adolescentes eutiroídeos. Para o estudo transversal retrospectivo, foram selecionados pacientes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos que tinham sido admitidos no *Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of Bursa Yuksek Ihtisas Hospital* por excesso de peso e cujo BMI estava acima do percentil 95 para idade e sexo, entre o dia 1 de outubro de 2018 e 30 de março de 2019.

Assim neste estudo, foram incluídos 215 pacientes cujos dados completos puderam ser alcançados, apresentando anticorpos da tireoide negativos e resultados da ecografia da tireoide normais. Excluíram-se as crianças e adolescentes com dados ausentes, anticorpos

da tiroide positivos, TSH superior a 10 mIU/L e valores de FT4 baixos de acordo com a idade, resultados da ecografia da tiroide alterados, doenças crónicas, uso de medicamentos e obesidade secundária.

Os pacientes foram distribuídos em 2 grupos, de acordo com os resultados dos testes da função tiroideia. Os indivíduos com valores de FT4 normais e níveis de TSH entre 5 a 10 mIU/L foram incluídos no grupo com SH, sendo 77 no total (36%). Os indivíduos com valores de FT4 normais e níveis de TSH inferiores a 5 mIU/L eram 138 (64%) e integraram o grupo de controlo. Havia 141 participantes do sexo feminino (66%) e 74 do sexo masculino (34%). Os metabolismos da glicose e dos lípidos dos 2 grupos foram comparados. A resistência à insulina foi calculada através do HOMA-IR: FPG (mg/dL) × insulina em jejum (μIU/mL) / 405. Os intervalos de normalidade para os níveis de TSH foram de 0,5 a 5 mIU/L e de FT4 0,8 a 1,9 ng/mL.

Nenhuma diferença foi encontrada em relação à distribuição por sexo ($p=0,65$) e o desenvolvimento puberal foi semelhante entre os grupos ($p=0,92$). Ambos eram parecidos em relação a BMI SDS ($p=0,16$). Quando os grupos foram comparados em relação a insulina em jejum e a HOMA-IR, os valores eram mais elevados no grupo com SH ($p=0,007$ e $p=0,004$, respetivamente). Relativamente ao metabolismo lipídico, os níveis de HDL-C eram mais baixos e os níveis de TG mais altos no grupo com SH do que no grupo de controlo ($p=0,02$ e $p=0,01$, respetivamente). Houve uma correlação positiva entre os níveis de TSH e alguns parâmetros metabólicos, como a insulina ($p=0,003$), HOMA-IR ($p=0,003$) e TG ($p=0,001$). Não houve correlação entre os níveis de TSH e de BMI ou de WC.

Kara demonstrou que os níveis de insulina, HOMA-IR e TG foram superiores e os níveis de HDL-C inferiores em crianças e adolescentes com SH, sendo observada uma clara associação entre o SH, a resistência à insulina e a dislipidemia. Assim, conclui-se que os níveis de TSH podem ser avaliados como fatores de risco metabólico em pacientes obesos.

3.20 Özcabi et al. (2021) (51)

Este estudo turco teve como finalidade avaliar a associação dos níveis de hormonas e anticorpos tiroideus com a FM, a WFtR e os parâmetros metabólicos, como o perfil lipídico, a FPG e os níveis de insulina, em crianças e adolescentes eutiroideus com obesidade. Trata-se de um estudo transversal com 55 participantes obesos e 38 saudáveis, com idades compreendidas entre os 8 e os 18 anos.

O grupo com obesidade foi composto por indivíduos sem distúrbios endócrinos ou genéticos que levassem à obesidade. O grupo de controlo foi constituído por pacientes da mesma idade e sexo, admitidos na clínica pediátrica para seguimento de rotina. Excluíram-se os casos com diagnóstico prévio de hipotiroidismo evidente ou subclínico, tiroidite autoimune,

familiar com diagnóstico de tiroidite autoimune ou medicação que afetasse o metabolismo energético, como a metformina.

Todos os indivíduos foram submetidos a medições antropométricas, exames laboratoriais para testes de função tiroideia, transaminases, glicemia, níveis de insulina e lipídicos após jejum noturno. Estimou-se a FM por análise do BIA de múltiplas frequências no grupo com obesidade.

A SDS e os percentis foram calculados de acordo com os valores de referência pediátricos turcos relatados anteriormente por *ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics*. Os pacientes com percentil de BMI igual ou superior a 95 para idade e sexo foram definidos como obesos. O desenvolvimento puberal foi analisado segundo o método de Marshall e Tanner. Níveis de TSH abaixo de 5 $\mu\text{U/mL}$ foram definidos como normais e os intervalos de referência para os níveis de FT4 e FT3 foram de 0,7 a 1,6 ng/dL e 1,71 a 3,72 pg/mL, respetivamente. Os participantes foram considerados eutiroideos se os níveis de FT4 e TSH estivessem dentro da faixa normal. Níveis de Anti-TPO superiores a 34 UI/mL e Anti-Tg superiores a 115 IU/mL foram descritos como positivos.

No grupo com obesidade, 29 indivíduos eram do sexo masculino e 26 do feminino; o grupo saudável era constituído por 19 de cada sexo. A maioria estava na puberdade (78,5%). Entre os dois grupos, idade, sexo e desenvolvimento puberal foram semelhantes ($p > 0,05$). Os níveis séricos de TSH, FT4, FT3 e os anticorpos da tiroide de todos os indivíduos estavam dentro da normalidade. Peso e *score* de desvio padrão do peso, BMI e BMI SDS foram superiores no grupo com obesidade em comparação com o grupo de controlo. Valores de insulina em jejum, ALT, FT3, TSH, Anti-TPO e HOMA-IR foram superiores, enquanto FT4 foi inferior em crianças e adolescentes com obesidade ($p < 0,001$). No grupo com obesidade, WHtR correlacionou-se significativamente com Anti-Tg ($p = 0,041$), TG ($p = 0,011$), percentagem de FM ($p < 0,001$) e índice de massa gorda (FMI) ($p < 0,001$).

Embora o valor de corte de WHtR para prever hipotiroidismo tenha sido previamente proposto como 0,5, não houve diferença significativa nos níveis de anticorpos tiroideos entre os pacientes com WHtR acima e abaixo de 0,5 ($p > 0,05$). Como nenhum outro valor de corte foi relatado para prever um aumento nos níveis de anticorpos tiroideos, o grupo com obesidade foi dividido em dois subgrupos de acordo com a mediana de WHtR: 27 pacientes com WHtR até 0,6 e 28 com WHtR acima de 0,6. No subgrupo acima da mediana, peso, *score* de desvio padrão do peso, BMI e BMI SDS foram significativamente superiores, assim como a percentagem de FM e FMI. Embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada para os níveis de TSH e TH, ambos os níveis de anticorpos foram significativamente superiores no subgrupo com WHtR acima de 0,6. Entre os parâmetros metabólicos, os TG e os níveis de insulina em jejum foram significativamente superiores no subgrupo acima da mediana ($p < 0,05$). A análise univariada revelou uma diferença

significativa nos níveis de Anti-TPO e Anti-Tg entre os subgrupos com OR de 0,262 e 0,275, respectivamente.

Özcabi *et al.* mostraram que crianças e adolescentes eutiroideus com obesidade apresentaram maiores concentrações de anticorpos tiroideus em comparação com o grupo de controlo, embora esses níveis tenham ficado abaixo do ponto de corte para atingir significância clínica. Além disso, os pacientes obesos com uma WHtR superior à mediana tiveram níveis mais altos de anticorpos da tiroide em comparação com os que demonstraram WHtR abaixo ou igual à mediana, mesmo na ausência de tiroidite autoimune. Foi também notória uma correlação positiva entre WHtR e os níveis de Anti-Tg. Desta forma, a adiposidade central influenciou a produção de anticorpos tiroideus em indivíduos com obesidade. Estudos adicionais com um número maior de participantes são necessários para determinar o efeito da adiposidade central na autoimunidade tiroideia e a eficácia do parâmetro WHtR na prática clínica em relação à autoimunidade tiroideia na obesidade.

3.21 Patel *et al.* (2021) (32)

Este estudo indiano foi conduzido para determinar o impacto metabólico do SH relacionado com a obesidade em crianças e adolescentes. A análise retrospectiva foi realizada desde janeiro de 2017 até outubro de 2019. Crianças e adolescentes obesos com idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos que se dirigiam à clínica endócrina pediátrica foram avaliados relativamente a função tiroideia, anomalias metabólicas e composição corporal. Inicialmente eram 424 crianças e adolescentes obesos, no entanto, foram excluídos 4 indivíduos que apresentavam obesidade síndromica e endócrina, nomeadamente, síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl e Cushing, e 16 (3,8%) que tinham níveis de TSH acima de 10 mIU/L. Os dados dos restantes 404 foram observados, sendo que 251 eram do sexo masculino (62,1%). Considerou-se SH para valores de TSH entre 4,5 a 10 mIU/L com FT4 e Anti-TPO normais. Diagnosticou-se NASH na presença de ALT superior a 40 IU/L, características no ultrassom de gordura no fígado, serologias de hepatite B e C negativas e ausência de causas evidentes da doença hepática. Calculou-se o BMI com base na fórmula padrão e convertido em SDS de acordo com os critérios da IAP 2015. A obesidade foi definida de acordo com os critérios da IAP 2015. A dislipidemia foi definida por *Endocrine Society Guidelines*. FPG aumentada, tolerância à glicose comprometida e diabetes tipo 2 são diagnosticadas usando critérios de *American Diabetes Association*. O desenvolvimento puberal foi avaliado pelos estágios de Tanner.

Identificou-se SH em 122 pacientes (30,2%). As comorbidades da obesidade incluíam hipertensão em 101 indivíduos (25%), NASH em 134 (33,2%), dislipidemia em 76 (18,8%),

FPG aumentada em 45 (11,1%), tolerância à glicose comprometida em 32 (7,9%) e diabetes tipo 2 em 4 (1%). Os pacientes com SH tinham maior percentagem de FM ($p=0,009$), rácio andróide para ginóide ($p=0,007$) e níveis de ALT ($p=0,04$) do que os que tinham níveis normais de TSH.

Não foi encontrada nenhuma diferença significativa relativamente a BMI SDS ou outros parâmetros metabólicos observados. Os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com os níveis de ALT após serem normalizados para idade, sexo, BMI SDS e *status* da puberdade ($p=0,04$). Indivíduos com SH tinham 1,9 vezes mais probabilidade de ter NASH ($p=0,005$), sem diferença na prevalência das outras comorbilidades.

A TSH foi o único determinante dos níveis de ALT na análise linear de regressão ($p<0,005$) independente de BMI SDS e outros parâmetros metabólicos. O SH foi o único determinante significativo de NASH na regressão logística ($p=0,001$), tendo sido demonstrado um efeito predominante em NASH sem efeito direto ou indireto da obesidade.

Patel *et al.* demonstraram que a relação do SH com a obesidade predispõe para um aumento de NASH independente da gravidade da adiposidade. Em conclusão, mais estudos devem ser realizados, especificamente, explorar o impacto da suplementação da tiroide na disfunção hepática decorrente destas situações.

3.22 Taranu *et al.* (2021) (52)

Este estudo foi elaborado na Roménia e teve como objetivo investigar o efeito do *status* do peso em marcadores relacionados com a inflamação e testes da função tiroideia, em pacientes pediátricos com excesso de peso e obesidade. O estudo foi desenhado como transversal, com recolha de dados retrospectiva entre janeiro de 2017 a janeiro de 2019 em dois serviços médicos de Cluj-Napoca, nomeadamente *Children's Emergency Hospital e Ambulatory Unit of Infectious Disease Hospital*. Registos médicos de indivíduos com idades dos 2 aos 18 anos e diagnóstico de excesso de peso ou obesidade foram recuperados para a recolha de dados.

Excluíram-se os pacientes com dados ausentes em relação às medidas antropométricas, contagem de neutrófilos ou linfócitos. Foram também excluídos os dados da segunda visita do mesmo paciente e indivíduos com obesidade síndromica, que não correspondiam aos critérios da WHO para excesso de peso e obesidade, com doença inflamatória aguda ou crónica conhecida e doenças infecciosas. Por fim, crianças e adolescentes com leucocitose, proteína C-reativa (CRP) acima de 10 mg/dL, exsudato faríngeo positivo, teste de urina positivo ou cultura de fezes positiva foram igualmente excluídos.

Os exames laboratoriais de sangue avaliados no estudo fazem parte da avaliação de rotina de comorbidades relacionadas com a obesidade em crianças obesas, de acordo com

Romanian Ministry of Health guideline from 2011. Calculou-se a razão neutrófilo-linfócito (NLR) como a razão entre a contagem absoluta de neutrófilos polimorfonucleares (PMNCs) e a contagem de linfócitos; o índice de inflamação imune sistêmica (SII) como $\text{PMNCs} \times \text{linfócitos absolutos (L)} / \text{plaquetas periféricas (P)} \times \text{razão entre plaquetas periféricas e contagem absoluta de linfócitos (PLR)}$.

CrITÉRIOS da WHO foram usados para definir o *status* do peso em excesso de peso, obesidade e obesidade grave. Recorreu-se a *AnthroPlus application v1.0.4* para calcular *z-scores* de BMI para idade. Agruparam-se os 44 pacientes com excesso de peso (igual ou superior a 1 *z-score* de BMI para idade), 57 com obesidade (igual ou superior a 2 *z-scores* de BMI para idade) e 41 com obesidade grave (igual ou superior a 3 *z-scores* de BMI para idade). As classes de idade foram definidas de acordo com *MESH term in MEDLINE for Pediatric obesity*. Os valores médios das contagens absolutas dos subtipos de células foram divididos de acordo com as faixas etárias estabelecidas nos intervalos de referência mundial de hematologia em pediatria.

176 pacientes com idades compreendidas entre os 2 e 18 anos foram considerados para o estudo. Excluíram-se 34 devido à falta de dados sobre neutrófilos e contagem de linfócitos, sendo incluído um tamanho de amostra de 142 na análise. Houve diferenças significativas nas médias de *z-score* de BMI entre crianças e adolescentes ($p=0,008$), com valores médios superiores em crianças. As diferenças significativas de *z-score* de BMI também se relacionaram com o sexo ($p=0,045$), tendo sido verificados valores médios mais elevados no sexo masculino.

Os níveis glicêmicos foram fisiológicos em todos os indivíduos (66 mg/dL a 104 mg/dL) e apenas 4 (3,65%) tiveram aumento dos níveis de ALT e AST, com valor máximo de 138 UI/L e 75 UI/L, respetivamente. Quanto ao perfil lipídico, hipertrigliceridemia foi encontrada em 15 pacientes (10,56%), entre os quais 14 apresentavam níveis de HDL-C baixos ou no limite inferior. Um total de 76 participantes (53,52%) tinham níveis HDL-C no limite inferior (36 a 59 mg/dL) e 17 (11,97%) apresentavam níveis baixos de HDL-C (abaixo de 36 mg/dL). Níveis elevados de ácido úrico foram encontrados em 17 indivíduos (26,56%). Não houve comprometimento da secreção de cortisol e hiperinsulinemia foi encontrada em apenas 7 pacientes (4,9%). *Post-hoc analysis* mostrou que os valores médios de HDL-C foram significativamente superiores em crianças com excesso de peso em comparação com as que tinham obesidade ($p=0,025$) e obesidade grave ($p=0,007$). Além disso, houve uma relação monótona negativa e significativa entre HDL-C e idade em toda a amostra ($p=0,003$).

Foi observada uma diferença significativa nas distribuições de contagens absolutas de linfócitos e leucócitos entre os grupos de peso, $p=0,040$ para linfócitos e $p=0,022$ para a contagem absoluta de células brancas sanguíneas (WBC). *Post-hoc analysis* mostrou que participantes com obesidade grave tinham valores significativamente superiores das

contagens de leucócitos em comparação com os que apresentavam excesso de peso ($p=0,014$). Após estratificação por faixa etária, uma relação significativa entre contagens de leucócitos e *status* do peso foi encontrada em adolescentes ($p=0,027$) e crianças ($p=0,024$). Explorando a associação entre WBC e *z-scores* de BMI para idade estratificados por faixas etárias, foi encontrada uma correlação positiva significativa em crianças ($p=0,006$), enquanto para adolescentes foi encontrada uma correlação positiva com tendência à significância ($p=0,081$).

Post test analysis identificou que indivíduos obesos tiveram valores significativamente superiores de contagem absoluta de linfócitos em comparação com os que tinham excesso de peso ($p=0,022$). Após estratificação por faixa etária, a relação entre as contagens de subtipos de leucócitos periféricos e o *status* de peso tiveram uma tendência para significância estatística para crianças ($p=0,056$) e não apresentaram significância para adolescentes ($p=0,849$). Verificou-se apenas em crianças que a contagem absoluta de linfócitos se correlacionou significativamente com *z-score* de BMI para idade ($p=0,035$). Não foi encontrada diferença significativa nas distribuições de valores PMNC e contagem de P entre os três grupos de peso ($p>0,05$). Em adolescentes, as distribuições de contagens absolutas PMNC foram significativamente diferentes entre pacientes com excesso de peso e obesidade grave ($p=0,029$), enquanto para crianças não foi encontrada diferença significativa na distribuição de contagens absolutas de PMNC por *status* do peso ($p=0,258$). Não houve diferenças significativas nos valores médios de NLR, SII e PLR entre os três grupos de peso ($p>0,05$). Além disso, não foi encontrada correlação significativa entre a NLR e o SII com os *z-scores* de BMI para idade ($p=0,45$), enquanto a PLR se correlacionou significativamente com o *z-score* de BMI para a idade ($p=0,03$). Em toda a amostra, os valores de NLR e SII aumentaram com a idade ($p<0,0001$ e $p=0,003$, respectivamente), com valores médios de NLR significativamente diferentes entre adolescentes em comparação com crianças ($p<0,001$).

Não foram encontradas diferenças significativas nos valores médios de FT4 por *status* do peso em crianças ($p=0,452$) nem em adolescentes ($p=0,221$). Houve uma correlação positiva baixa entre os níveis de FT4 e o *z-score* de BMI para idade ($p=0,046$). Não foi encontrada correlação significativa com a idade ($p=0,192$). Uma tendência à significância estatística foi observada para a diferença nos valores médios de TSH por *status* do peso em crianças ($p=0,074$), mas não em adolescentes ($p=0,774$).

Quando interpretaram os níveis sanguíneos de Anti-TPO, TSH e FT4, de acordo com os limites normais de referência, não foram encontradas associações significativas com o *status* do peso ($p>0,05$). Em 10 pacientes (8,19%), observaram-se níveis de TSH aumentados como única alteração e apenas 4 (3,36%) tiveram níveis baixos de FT4 e elevados de TSH. Anticorpos tiroideus positivos foram encontrados em 3 pacientes. Não

foram observadas diferenças significativas nos valores médios de NLR, PLR e SII entre sexo masculino e feminino ($p > 0,05$).

Uma correlação positiva significativa foi encontrada entre a contagem absoluta de P e os valores de FT4 quando toda a amostra foi avaliada ($p = 0,001$). Uma correlação positiva entre a contagem absoluta de leucócitos e os níveis de FT4 com tendência à significância estatística também foi observada. Quando foi analisada a associação entre os subtipos de leucócitos e a FT4, encontrou-se uma correlação positiva significativa em relação à contagem absoluta de linfócitos com tendência à significância.

Taranu *et al.* provaram que a WBC foi um marcador de confiança relativamente à inflamação na obesidade pediátrica antes do início da síndrome metabólica, mas este resultado necessita ser validado no contexto de todas as covariáveis possíveis. As mudanças nas contagens absolutas de linfócitos e neutrófilos polimorfonucleares com a idade podem influenciar o papel da WBC em refletir inflamação subclínica. As alterações laboratoriais sugestivas de SH e hipotiroidismo evidente indicam uma disfunção da tiroide causada pela obesidade e possivelmente mediada por inflamação.

Tabela 5 - Características dos estudos incluídos.

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|----------------------------|------------|-------------|---|---|---|---|
| Brienza <i>et al.</i> (34) | 2013 | Itália | <p>Obesidade: de acordo com a IOTF e os gráficos da população italiana; Grau de obesidade: <i>z-score</i> de BMI, calculado com o método de Cole (1990); SDS da WC: através de valores normativos para a população italiana; Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner; Resistência à insulina: estimada pelo HOMA-IR [insulina (mU/l) × níveis de glicose (mmol/l) /22,5]; Tiroidite autoimune: níveis de Anti-TPO e Anti-Tg superiores a 60 UI/ml; SH: níveis de TSH superiores a 4,2 µUI/ml, com valores de FT3 e FT4 normais e sem sinais ou sintomas de hipotiroidismo.</p> | <p>34 indivíduos obesos com SH e idade média de 9,7 ± 2,7; 60 indivíduos obesos com níveis normais de TSH e idade média de 10,4 ± 2,6.</p> | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função e anticorpos tiroideus, medidas antropométricas, perfil lipídico, resistência à insulina e função cardíaca.</p> | <p>Possível comprometimento da função cardíaca em crianças e adolescentes obesos com SH, resultando em função diastólica anormal e função sistólica reduzida.</p> |
| Marwaha <i>et al.</i> (35) | 2013 | Índia | <p>CrITÉRIOS propostos por Cole <i>et al.</i> (2000) baseados no BMI; Intervalos de normalidade: • FT4: 11,5 a 23,0 pmol/l; • FT3: 2,5 a 5,8 pmol/l; • TSH: 0,17 a 5,2 mIU/l; • Anti-TPO: 0,0 a 34,0 IU/l. IndivÍduos eutiroides: com valores de FT3, FT4 e TSH normais; SH: valores FT4 dentro da normalidade e de TSH acima de 5,2 mIU/L.</p> | <p>Idades entre os 5 e os 18 anos: • 11036 indivíduos com BMI normal; • 2119 indivíduos com excesso de peso; • 536 indivíduos com obesidade.</p> | <p>Idade, sexo, medidas antropométricas, função e anticorpos tiroideus.</p> | <p>O aumento do BMI em participantes eutiroides levou ao aumento dos níveis de FT3 e TSH e à diminuição dos níveis de FT4; A prevalência do SH foi significativamente superior em indivíduos com excesso de peso ou obesidade.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|----------------------------|------|---------|---|---|---|--|
| Sert <i>et al.</i> (36) | 2013 | Turquia | <p>Baseado nos dados de NHANES, pontos de corte para a TSH: inferiores a 0,45 mIU/l e superiores a 4,0 mIU/l; Intervalo de normalidade da FT4: 0,6 a 1,8 ng/dl;</p> <p>SH: níveis de TSH superiores a 4,0 mIU/l e de FT4 na faixa da normalidade;</p> <p>Obesidade: BMI a partir do percentil 95, de acordo com as curvas de referência para adolescentes turcos;</p> <p>Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner;</p> <p>Valor de LDL-C: calculado por <i>Friedwald formula</i>;</p> <p>Resistência à insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimada pelo HOMA-IR: concentração de insulina em jejum ($\mu\text{U}/\text{mL}$) \times FPG (mmol/l) /22,5; • Definida para adolescentes como valores de HOMA-IR superiores a 3,16. <p>NAFLD: avaliada por meio da pontuação sistema definida por Tominaga <i>et al.</i> (1995).</p> | <p>Idades entre os 12 e os 17 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo saudável: 42 indivíduos com valor médio de BMI de 19,41 \pm 2,21 kg/m²; • Grupo com obesidade, dividido em dois subgrupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ 58 pacientes com NAFLD, valor médio de BMI de 30,36 \pm 3,08 kg/m², níveis altos de ALT (acima de 40 U/L) e evidência na ecografia de alterações gordurosas no fígado; ○ 53 pacientes sem NAFLD, valor médio de BMI de 29,33 \pm 3,47 kg/m², níveis baixos de ALT (abaixo de 40 U/L) e nenhuma evidência na ecografia de alterações gordurosas no fígado. | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia, medidas antropométricas, perfil lipídico, resistência à insulina, transaminases, pressão arterial, espessura do septo e parede posterior do ventrículo no final da diástole, dimensões da LVED e da sístole final, IMT da carótida, LVM e índice de LVM.</p> | <p>Adolescentes obesos com NAFLD e SH demonstraram um perfil de risco cardiovascular mais adverso e LVM superior;</p> <p>A implementação da monitorização de IMT da carótida no exame de ecocardiograma pode auxiliar na estratificação do risco de NAFLD em adolescentes obesos com SH.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|-------------------------------------|------|-------|--|---|---|---|
| Sánchez B. <i>et al.</i> (18) | 2014 | Chile | <p>Antropometria: segundo <i>CDC National Center for Health Statistics 2000</i>;</p> <p>Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner;</p> <p>Excesso de peso: BMI entre o percentil 85 a 94;</p> <p>Obesidade: BMI a partir do percentil 95;</p> <p>Índice peso-altura: (Peso atual/Peso ideal) x 100;</p> <p>Obesidade central: WC superior ao percentil 90, de acordo com idade e sexo;</p> <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSH: 0,7 a 5,97 μUI/mL para crianças entre 1 aos 6 anos de idade; 0,6 a 4,84 μUI/mL entre 6 aos 11 anos; 0,51 a 4,3 μUI/mL entre 11 aos 20 anos; • FT4: 0,96 a 1,77 ng/dL para crianças entre 1 aos 6 anos de idade; 0,97 a 1,67 ng/dL entre 6 aos 11 anos; 0,98 a 1,63 ng/dL entre 11 aos 20 anos. <p>SH: níveis normais de FT4 e TSH entre o valor máximo e 10 μUI/mL;</p> <p>Hipotiroidismo clínico: níveis de TSH acima dos 10 μUI/mL.</p> | 210 crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos. | Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia e medidas antropométricas. | <p>Pela frequência significativa de SH em crianças e adolescentes obesos, aconselha-se o estudo da função tiroideia neste grupo e o seu acompanhamento a longo prazo, para perceber se a perda de peso é suficiente no tratamento das alterações encontradas;</p> <p>Avaliações analíticas adicionais são importantes em pacientes com TH alteradas (anticorpos e ecografia da tiroide), sobretudo no sexo feminino, e/ou com história familiar ou autoimune de doença tiroideia.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|-----------------------------|------|---------|---|--|--|---|
| Ghergherehchi & Hazhir (37) | 2015 | Irão | <p>Obesidade: BMI acima do percentil 95; Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH: 0,5 a 5 mIU/ml; FT4: 0,8 a 2,3 ng/dl; T4: 5,5 a 12,8 µg/dl; FT3: 3,7 a 8,6 pmol/litro. | <p>Grupo com obesidade: 190 indivíduos e a média de idades era 9,12 ± 3,18;</p> <p>Grupo de controlo: 133 indivíduos com BMI abaixo do percentil 85, não tinham qualquer evidência de doença endócrina e a média de idades era 9,11 ± 3,27.</p> | Idade, sexo, medidas antropométricas, função e anticorpos tiroideus. | <p>O aumento frequente de TSH e T4 total em crianças com obesidade;</p> <p>Pela baixa incidência de anticorpos tiroideus nesses pacientes, conclui-se que seja possível uma redução dos níveis de TSH e T4 total pela diminuição e controlo de BMI.</p> |
| Matusik <i>et al.</i> (33) | 2015 | Polónia | <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> FT4: 11,5 a 22,7 pmol/litro; TSH: 0,4 a 4,0 mIU/litro. <p>Pontos de corte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-TG: abaixo de 40 IU/mL; Anti-TPO: abaixo de 35 IU/mL. <p>SH: valores de TSH elevados (4,0 a 10,0 mIU/litro) na presença de concentrações normais de FT4; Z-scores de BMI: calculados usando <i>WHO AnthroPlus</i>, versão 1.0.4; Obesidade: BMI a partir do percentil 97 para idade e sexo, usando gráficos da WHO.</p> | <p>O grupo 1: 26 participantes (idade média de 10,0 ± 3,1 anos) sem terapia com LT4, estando a seguir uma dieta e a ter aconselhamento comportamental;</p> <p>O grupo 2: 25 indivíduos (idade média 10,9 ± 3,0 anos) em que a LT4 foi introduzida antes da primeira visita do médico de família ou pelo pediatra em consequência do diagnóstico de SH.</p> | Idade, sexo, medidas antropométricas, função e anticorpos tiroideus. | <p>A intervenção dietética e comportamental contribui para a redução do BMI e normalização da TSH, independentemente do tratamento com a LT4;</p> <p>Não parece haver benefício na introdução de tratamento farmacológico.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|--------------------------------|------|---------|--|--|---|--|
| Rumińska <i>et al.</i> (38) | 2016 | Polónia | <p>Obesidade: de acordo com os critérios da IOTF;</p> <p>Normalização da distribuição assimétrica do BMI: método de Cole (1990);</p> <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH: 0,4 a 5,0 µIU/ml; FT4: 0,6 a 1,4 ng/dl. <p>Resistência à insulina: estimada pelo HOMA-IR [insulina (µIU/l) × glicose (mmol/l) /22,5].</p> | <p>Idades entre os 5 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> 110 pacientes obesos; 38 sem obesidade. | <p>Idade, sexo, função e anticorpos tiroideus, medidas antropométricas, perfil lipídico e resistência à insulina.</p> | <p>A TSH parece contribuir para o aumento de TC, LDL-C, TG e não HDL-C, independentemente da obesidade;</p> <p>Assim, conclui-se que a concentração sérica de TSH deve ser monitorizada, uma vez que demonstrou ter impacto na disfunção do metabolismo lipídico, independentemente do controlo da obesidade.</p> |
| Souza <i>et al.</i> (39) | 2016 | Brasil | <p>As tabelas americanas de <i>CDC National Center for Health Statistics</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Excesso de peso: BMI para a idade entre os percentis 85 e 95; Obesidade: BMI para a idade a partir do percentil 95. <p>Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner;</p> | <p>199 adolescentes na puberdade com excesso de peso (6,97%) e obesidade (93,03%) de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 11 aos 17 anos (estágio II de Tanner ou estágio pós-puberal).</p> | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia, medidas antropométricas, transaminases, resistência à insulina, glicemia 2 horas após 75 g de dextrosol e perfil lipídico.</p> | <p>O SH parece estar associado ao excesso de peso visceral e, em adolescentes eutiroideus, parece existir uma relação direta entre a TSH e alguns fatores de risco cardiovascular;</p> <p>Os níveis de TSH aparentam associar-se, de forma independente, à resistência à insulina e ao aumento de fatores de risco cardiovascular.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|-------------------------|------|-----------|---|--|--|---|
| (Continuação) | | | <p>Com os resultados de FPG e insulina basal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HOMA-IR: [glicose (mMol) x insulina (μU/mL)] /22,5. <p>Resistência à insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HOMA-IR maior do que 2,71 em indivíduos com BMI normal. <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSH: 0,5 a 5,0 μIU/mL; • FT4: 0,8 a 1,9 ng/mL. <p>SH: valores de FT4 normais e de TSH acima de 5,0 μIU/mL.</p> | | | |
| Dahl <i>et al.</i> (40) | 2017 | Dinamarca | <p>Excesso de peso ou obesidade: percentil 90, de acordo com uma referência dinamarquesa ajustada para idade e sexo;</p> <p>Excesso de peso: BMI SDS igual ou superior a 1,28;</p> <p>Obesidade: BMI SDS igual ou superior a 2,33;</p> <p>WHtR: calculada dividindo a WC pela altura;</p> <p>Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner;</p> <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSH: 0,45 a 4,5 mIU/L; • FT4: 11,1 a 23,4 pmol/L; • FT3: 3,62 a 8,71 pmol/L. | <p>Idades entre os 6 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo com excesso de peso ou obesidade: 1796 indivíduos; • Grupo de controlo: 1210 indivíduos e BMI SDS inferior a 1,28. | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia e medidas antropométricas.</p> | <p>O SH é mais prevalente entre crianças e adolescentes com obesidade;</p> <p>As correlações positivas de TSH e FT4 circulantes com a WHtR sugerem que a acumulação de gordura central está relacionada com alterações tiroideias, independentemente do grau de obesidade, apontando a obesidade central como um fator de risco para o desenvolvimento de SH.</p> |

Hipotiroidismo subclínico: possíveis complicações decorrentes da obesidade infantil

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|---|------|----------|---|--|---|--|
| (Continuação) Dahl <i>et al.</i> (40) | | | SH: concentração sérica elevada de TSH no intervalo de 4,5 a 10,0 mIU/L com uma concentração sérica normal de FT4; Indivíduos eutiroideos: com concentrações séricas normais de TSH e FT4, sem sinais clínicos de hipotiroidismo. | | | |
| Kaltenbach <i>et al.</i> (41) | 2017 | Alemanha | BMI SDS: calculada pelo método de Cole (1990); Esteatose hepática: baseada em critérios definidos por Saverymuttu <i>et al.</i> (1986); SH: níveis elevados de TSH (acima de 4 µU/mL) e eutiroidismo periférico (T4 normal); Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner. | 332 indivíduos foram incluídos, com idades compreendidas entre os 8 e os 19 anos: • Grupo com NAFLD: 99 participantes; • Grupo sem NAFLD: 233 participantes. | Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia, medidas antropométricas, perfil lipídico, resistência à insulina e testes de função hepática. | Verificou-se que uma disfunção leve da tiroide pode ter um papel determinante no perfil metabólico destes pacientes. |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|--------------------------|------|---------------|---|--|--|---|
| Ayala-Moreno et al. (42) | 2018 | México | <p>Idade biológica: segundo Lopes-Machado e Brabanti (2007);</p> <p>Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner;</p> <p>SH: níveis elevados de TSH (igual ou superior a 4,5 mIU/L e inferior a 10 mIU/L) e níveis normais de TH;</p> <p>Estratificação da população:</p> <ul style="list-style-type: none"> Segundo percentis de BMI para idade e sexo identificados nas tabelas dos CDC e de acordo com Barlow & <i>Expert Committee</i> (2007); Obesidade: WHtR igual ou superior a 0,5; Obesidade central: WC igual ou superior ao percentil 90. | <p>74 indivíduos com idades compreendidas entre os 8 e os 12 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obesidade: 25,35%; Excesso de peso: 32,39%; Peso normal: 33,80%; Desnutrição: 8,45%. | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia e medidas antropométricas.</p> | <p>A função tiroideia está relacionada com a quantidade e distribuição de gordura corporal, apresentando maior prevalência de SH na presença de gordura abdominal;</p> <p>É relevante considerar o grau de desenvolvimento puberal para o diagnóstico de SH nesses pacientes.</p> |
| Jin (43) | 2018 | Coreia do Sul | <p>Peso normal, excesso de peso, obesidade e BMI SDS: de acordo com <i>2007 Korean National Growth Charts</i>;</p> <p>SH: concentrações séricas de TSH acima de 4,5 mIU/L, com concentrações normais de FT4 (10,30 a 25,74 pmol/L);</p> | <p>Idades entre os 10 e os 19 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Peso normal: 856 participantes; Excesso de peso: 137 participantes; Obesidade: 111 participantes. | <p>Idade, sexo, função tiroideia, medidas antropométricas, perfil lipídico e resistência à insulina.</p> | <p>Observou-se uma relação entre a presença de SH e obesidade;</p> <p>As concentrações de TSH correlacionaram-se com o perfil lipídico, ressaltando-se a importância da monitorização rigorosa do SH e possíveis consequências metabólicas em crianças e adolescentes obesos.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|-----------------------------|------|---------|---|--|---|---|
| (Continuação) | | | <p>Dislipidemia: quando o perfil lipídico preencha pelo menos um dos quatro critérios a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TC igual ou superior a 5,18 mmol/L; • TG igual ou superior a 1,69 mmol/L; • HDL-C inferior a 0,91 mmol/L; • LDL-C igual ou superior a 3,37 mmol/L. <p>Resistência à insulina: estimada pelo HOMA-IR [concentração de insulina em jejum ($\mu\text{IU/mL}$) \times FPG (mmol/L) /22,5].</p> | | | |
| Jin (43) | | | | | | |
| Rumińska <i>et al.</i> (44) | 2018 | Polónia | <p>Pontos de corte de BMI: incluídos nos critérios da IOTF;</p> <p>BMI SDS: calculada pelo método de Cole (1990);</p> <p>LDL-C: calculado através de <i>Friedewald formula</i>;</p> <p>Perfil lipídico: de acordo com <i>2007 American Heart Association recommendations</i>, sendo os intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TC/HDL-C inferior a 5; • TG/HDL-C inferior a 3; • LDL-C/HDL-C inferior a 3. | <p>Idades entre os 5 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo com obesidade: 110 participantes; • Grupo de controlo: 38 participantes saudáveis. | <p>Idade, sexo, função tiroideia, medidas antropométricas, perfil lipídico, pressão arterial e IMT da carótida.</p> | <p>Crianças e adolescentes obesos estão predispostos a níveis séricos de TSH mais altos em comparação com indivíduos saudáveis;</p> <p>O aumento da TSH sérica não pareceu afetar os indicadores lipídicos aterogénicos e a IMT da carótida, pelo que um perfil lipídico adverso deve ser considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes pacientes.</p> |

Hipotiroidismo subclínico: possíveis complicações decorrentes da obesidade infantil

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|--------------------------|------|---------------|--|--|--|---|
| Kumar <i>et al.</i> (45) | 2019 | Índia | <p>Obesidade: BMI igual ou superior a 2 z-scores acima de <i>WHO 2007 Growth Reference</i>;</p> <p>Disfunção da tiroide: elevação dos níveis de TSH (4 a 10 mIU/l) com ou sem alterações nos níveis de T4 ou T3 totais;</p> <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> T4 total: 4,5 a 11,5 ug/dl; T3 total: 0,8 a 2,0 ng/ml. <p>SH: níveis séricos de TSH entre 4 a 10 mIU/l e tanto T3 quanto T4 dentro da normalidade.</p> | <p>Idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: 25 participantes, não recebeu LT4; Grupo 2: 26 participantes, recebeu numa dose fixa de 25 µg/dia, aproximadamente 0,5 µg/kg/dia. | <p>Idade, sexo, função tiroideia, medidas antropométricas e perfil lipídico.</p> | <p>A adição de LT4 às intervenções de controlo de peso não tem efeito benéfico na redução do BMI, nem nos parâmetros do perfil lipídico e tiroideus em crianças com obesidade.</p> |
| Lee <i>et al.</i> (46) | 2019 | Coreia do Sul | <p>Obesidade: BMI igual ou superior ao percentil 95 para adolescentes da mesma idade e sexo;</p> <p>Excesso de peso: BMI igual ou acima do percentil 85 e abaixo do percentil 95 para adolescentes da mesma idade e sexo;</p> <p>Síndrome metabólica: com base em <i>International Diabetes Federation</i>;</p> <p>Obesidade abdominal: segundo <i>2007 Korean National Growth Chart</i>;</p> <p>SH: níveis séricos de TSH superiores a 4,5 µIU/mL com níveis normais de FT4;</p> <p>Intervalo de normalidade: níveis de FT4 de 0,89 a 1,76 ng/dL.</p> | <p>Idades entre os 10 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo com SH, 143 indivíduos: <ul style="list-style-type: none"> Sem obesidade: 121 indivíduos; Com obesidade: 22 indivíduos. Grupo eutiroideu, 863 indivíduos: <ul style="list-style-type: none"> Sem obesidade: 794 indivíduos; Com obesidade: 69 indivíduos. | <p>Idade, sexo, função tiroideia, medidas antropométricas, pressão arterial, perfil lipídico, glicemia, transaminases e creatinina sérica.</p> | <p>Não foi encontrada correlação entre o SH e a síndrome metabólica;</p> <p>O SH pode estar associado à obesidade abdominal e, possivelmente, à elevação da pressão arterial em adolescentes, não tendo sido encontrada nenhuma razão de causalidade.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|--------------------------|------------|-------------|--|---|--|--|
| Akici <i>et al.</i> (47) | 2020 | Turquia | Obesidade: de acordo com os padrões dos CDC2000; AIP: log [TG/HDL-C]; CRR: TC/HDL-C; AC: não HDL-C/HDL-C; Critérios de risco cardiovascular: valores de AIP superiores a 0,24, de CRR superiores a 5 e de AC superiores a 3. | Idades entre os 6 e os 18 anos: <ul style="list-style-type: none"> Grupo eutiroideu/ controlo: 220 constituintes, com níveis de FT4 normais e de TSH inferiores a 5 mIU/L; Grupo com SH: 90 elementos, com valores de FT4 normais e níveis de TSH entre 5 a 10 mIU/L. | Idade, sexo, função tiroideia, glicemia, insulina, pressão arterial, perfil lipídico, AIP, CRR e AC. | A presença de SH aumentou o risco de valores superiores de AIP e CRR em comparação com pacientes eutiroideus. |
| Gunes <i>et al.</i> (48) | 2020 | Turquia | MSH: TSH entre 4,5 a 10 mIU e FT4 dentro dos limites normais para a idade, em pelo menos duas medidas diferentes realizadas num mês. | Idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos: <ul style="list-style-type: none"> Diagnosticados com MSH e com sintomas clínicos de hipotireoidismo: 32 pacientes, foram colocados em 0,75 mcg/kg/dia de tratamento com LT4; Grupo de controlo, 64 indivíduos: <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: 32 indivíduos saudáveis; Grupo 2: 32 indivíduos igualmente saudáveis. | Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia e medidas antropométricas. | A percentagem de TMM em crianças com MSH foi menor do que no grupo de controlo saudável; Após 12 meses de tratamento com LT4, a diferença entre a percentagem de TMM em crianças e adolescentes com MSH e saudáveis foi insignificante, contudo, a correção do MSH aumentou a percentagem corporal total de FFM, TMM e TFFM, o que poderia ter contribuído para o efeito metabólico positivo, concluindo-se que pode haver uma associação entre o MSH e as alterações precoces nos parâmetros da composição corporal. |

Hipotiroidismo subclínico: possíveis complicações decorrentes da obesidade infantil

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|--------------------------|------|---------|---|--|--|---|
| Habib <i>et al.</i> (49) | 2020 | Irão | <p>Intervalos de normalidade: níveis de FT4 de 0,8 a 1,8 ng/dL;</p> <p>Anormalidade: níveis de TSH iguais ou superiores a 5;</p> <p>BMI, BMI SDS e percentil de BMI: através de calculadoras de <i>UptoDate</i>;</p> <p>Z-score de BMI: com base na referência da distribuição de BMI dos gráficos de crescimento dos CDC;</p> <p>SH: segundo <i>2014 European Thyroid Association guideline</i> sobre o tratamento de SH em crianças;</p> <p>Hipotiroidismo evidente: níveis de TSH acima de 10 IU/ml.</p> | <p>Idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo dos 2 aos 9 anos (pré-puberdade): 429 participantes; Grupo dos 10 aos 18 anos (pós-puberdade): 421 participantes. | <p>Idade, sexo, função tiroideia e medidas antropométricas.</p> | <p>Os aumentos de z-score de BMI e dos níveis séricos de TSH estão intimamente ligados, verificando-se maior prevalência de SH em crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade.</p> |
| Kara (50) | 2020 | Turquia | <p>SH: valores de FT4 normais e níveis de TSH entre 5 a 10 mIU/L;</p> <p>Resistência à insulina: calculada através do HOMA-IR [FBG (mg/dL) × insulina em jejum (μIU/mL) / 405];</p> <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH: 0,5 a 5 mIU/L; FT4: 0,8 a 0,9 ng/mL. | <p>Idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo com SH: 77 indivíduos; Grupo de controlo: 138 indivíduos, com valores de FT4 normais e níveis de TSH inferiores a 5 mIU/L. | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia, medidas antropométricas, perfil lipídico, transaminases e resistência à insulina.</p> | <p>Foi observada uma clara associação entre o SH, a resistência à insulina e a dislipidemia, concluindo-se que os níveis de TSH podem ser avaliados como fatores de risco metabólico em pacientes obesos.</p> |

Hipotiroidismo subclínico: possíveis complicações decorrentes da obesidade infantil

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|---------------------------|------|-------|---|---|---|---|
| Özcabi <i>et al.</i> (51) | 2021 | | <p>SDS e percentis: de acordo com <i>ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics</i>;</p> <p>Desenvolvimento puberal: avaliado pelo método de Marshall e Tanner;</p> <p>Intervalos de normalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH: abaixo de 5 µU/mL; FT4: 0,7 a 1,6 ng/dL; FT3: 1,71 a 3,72 pg/mL. <p>Indivíduos eutiroideus: com níveis de FT4 e TSH dentro da faixa normal;</p> <p>Positivos: níveis de Anti-TPO superiores a 34 IU/mL e Anti-Tg superiores a 115 IU/mL.</p> | <p>Idades compreendidas entre os 8 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo com obesidade, 55 participantes: <ul style="list-style-type: none"> WHtR até 0,6: 27 indivíduos; WHtR acima de 0,6: 28 indivíduos. Grupo saudável, 38 participantes. | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função e anticorpos tiroideus, medidas antropométricas, resistência à insulina, perfil lipídico e transaminases.</p> | <p>Não foi encontrada associação significativa entre crianças e adolescentes eutiroideus com a obesidade e as concentrações de autoanticorpos tiroideus, contudo, os pacientes obesos com uma WHtR superior à mediana apresentaram níveis mais altos de anticorpos da tiroide em comparação com os que demonstraram WHtR abaixo ou igual à mediana, parecendo haver uma correlação positiva entre a WHtR e os níveis de Anti-Tg; A adiposidade central parece influenciar a produção de anticorpos tiroideus em indivíduos com obesidade.</p> |
| Patel <i>et al.</i> (32) | 2021 | Índia | <p>SH: para valores de TSH entre 4,5 a 10 mIU/L com FT4 e Anti-TPO normais;</p> <p>NASH: presença de ALT superior a 40 IU/L, características no ultrassom de gordura no fígado, serologias de hepatite B e C negativas e ausência de causas evidentes da doença hepática;</p> <p>BMI, BMI SDS e obesidade: de acordo com os critérios da IAP 2015;</p> <p>Dislipidemia: segundo <i>Endocrine Society Guidelines</i>;</p> | <p>Idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Com SH: 122 pacientes; Sem SH: 282 pacientes. | <p>Idade, sexo, desenvolvimento puberal, função tiroideia, medidas antropométricas, pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e transaminases.</p> | <p>A relação do SH com a obesidade predispõe para um aumento de NASH independente da gravidade da adiposidade.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Conclusões principais |
|---------------------------|------|---------|--|---|--|--|
| (Continuação) | | | FPG aumentada, tolerância à glicose comprometida e diabetes tipo 2: de acordo com <i>American Diabetes Association</i> ; | | | |
| Patel <i>et al.</i> (32) | | | Desenvolvimento puberal: avaliado pelos estágios de Tanner. | | | |
| Taranu <i>et al.</i> (52) | 2021 | Roménia | Avaliação de rotina de comorbidades relacionadas com a obesidade em crianças obesas: de acordo com <i>Romanian Ministry of Health guideline from 2011</i> ; NLR: razão entre PMNCs e a contagem de linfócitos; SII: PMNCs × L /P.PLR; Excesso de peso, obesidade e obesidade grave: segundo os critérios da WHO; Z-scores de BMI para idade: através de <i>AnthroPlus application v1.0.4</i> ; Classes de idade: de acordo com <i>MESH term in MEDLINE for Pediatric obesity</i> ; Os valores médios das contagens absolutas dos subtipos de células: de acordo com os intervalos de referência mundial de hematologia em pediatria. | Idades dos 2 aos 18 anos: • Grupo com excesso de peso: 44 pacientes; • Grupo com obesidade: 57 pacientes; • Grupo com obesidade grave: 41 pacientes. | Idade, sexo, função e anticorpos tiroideos, medidas antropométricas, glicemia, transaminases, perfil lipídico e marcadores de resposta inflamatória. | A WBC demonstrou ser um marcador de confiança relativamente ao estado pró-inflamatório associado a obesidade pediátrica antes do início da síndrome metabólica; Contudo, diversos fatores que podem influenciar o <i>outcome</i> devem ser tidos em conta, como, por exemplo, as mudanças nas contagens absolutas do leucograma com a idade e outras causas de inflamação. |

Hipotiroidismo subclínico: possíveis complicações decorrentes da obesidade infantil

4. Discussão

Recentemente, tem-se dado mais enfoque à relação da função tiroideia com a obesidade (37). O SH é frequentemente encontrado em crianças obesas e tem sido considerado como fator de risco para doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, como a hipertensão e a dislipidemia. Da mesma forma, a acumulação de gordura central em crianças obesas está associada a uma série de comorbidades metabólicas e desenvolvimento de patologias cardiovasculares. No entanto, os mecanismos responsáveis por estas alterações continuam sem estar esclarecidos, não havendo um consenso relativamente à necessidade de tratamento e tipo de seguimento destes pacientes (34,40).

Esta dissertação teve como objetivo analisar a relação do SH com a obesidade nas crianças e adolescentes, particularmente, a possibilidade de complicações ao longo do seu crescimento decorrentes dessa associação. Visava também esclarecer qual o papel da intervenção no estilo de vida e da terapia com LT4 no acompanhamento destas condições clínicas.

Por conseguinte, vários estudos reportados concluíram que a prevalência do SH é superior em crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade (19,36,38,41,43,44,50). Para além disso, duas análises retrospectivas com a mesma amostra de indivíduos verificaram que crianças e adolescentes obesos apresentaram níveis séricos de TSH mais elevados em comparação com os participantes com peso adequado, correlacionando-se esses níveis com os parâmetros antropométricos que descrevem a obesidade abdominal (39,45). Da mesma forma, Souza *et al.* demonstraram que o SH parece estar associado ao excesso de peso visceral nos adolescentes com excesso de peso e obesidade e Habib *et al.* destacaram que os aumentos do *z-score* de BMI e dos níveis séricos de TSH estão intimamente ligados (40,50). Já Marwaha *et al.* mostraram que o aumento do BMI em crianças e adolescentes eutiroideus de ambos os sexos levou ao aumento dos níveis de FT3 e TSH e à diminuição dos níveis de FT4 (35). Adicionalmente, Ghergherehchi e Hazhir constaram que os níveis de TSH e T4 total estavam aumentados em crianças com obesidade (37).

Por sua vez, Dahl *et al.* verificaram correlações positivas entre os níveis de TSH e FT4 e a WHtR, sugerindo que a acumulação de gordura central está relacionada com alterações tiroideias independentemente do grau de obesidade (40). Ayala-Moreno *et al.* salientaram que o grau de desenvolvimento puberal é relevante para o diagnóstico de SH, uma vez que os indivíduos na pré-puberdade apresentaram valores significativamente superiores de TSH em relação ao grupo na puberdade (42). Ghergherehchi e Hazhir confirmaram que a incidência de anticorpos tiroideus era baixa nas crianças com obesidade e, portanto, não podia ser explicado pela autoimunidade da tiroide (37). Todavia, um estudo transversal mais recente mostrou que as crianças e adolescentes eutiroideus com obesidade tinham

maiores concentrações de anticorpos tiroideus em comparação com o grupo de controle. Além disso, os pacientes obesos com uma WHtR superior à mediana tiveram níveis mais altos de anticorpos da tiroide em comparação com os que demonstraram WHtR abaixo ou igual à mediana. Assim, a adiposidade central influenciou a produção de anticorpos tiroideus em indivíduos com obesidade (51).

Apesar das conclusões alcançadas, um grupo de estudos corroboram que é necessário serem realizados mais ensaios com acompanhamento longitudinal para obterem resultados mais fidedignos (19,36,41,52). Neste sentido, Sánchez B. *et al.* consideraram que seria revelada a relação entre a adiposidade e a função tiroideia (18). Igualmente, Dahl *et al.* pretendiam esclarecer possíveis ligações entre o SH e a acumulação de gordura central (40). Já Özcabi *et al.* concordaram que se determinaria o efeito da adiposidade central na autoimunidade tiroideia e a eficácia do parâmetro WHtR na prática clínica em relação à autoimunidade tiroideia na obesidade (51).

Relativamente às consequências da relação do SH com a obesidade infantil no perfil lipídico, uma análise retrospectiva demonstrou que o aumento dos níveis de TSH pode contribuir para o aumento dos níveis de TC, LDL-C, TG e não HDL-C, independentemente da obesidade (38). Do mesmo modo, Jin provou que as concentrações de TSH se correlacionaram com o perfil lipídico, estando as concentrações de TC e TG correlacionadas positivamente com as concentrações de TSH, após ajuste para idade e BMI SDS (43). Akici *et al.* verificaram que a presença de SH aumentou o risco de valores superiores de AIP e CRR em comparação com pacientes eutiroideus (47). Kara mostrou que os níveis de insulina, HOMA-IR e TG foram superiores e os níveis de HDL-C inferiores em crianças e adolescentes com SH. Para além disso, observou uma clara associação entre o SH, a resistência à insulina e a dislipidemia (50). Contrariamente, Lee *et al.* não encontraram correlação entre o SH e a síndrome metabólica, considerando que o SH pode estar associado à obesidade abdominal e à elevação da pressão arterial em adolescentes (46).

Quanto às complicações hepáticas, Kaltenbach *et al.* encontraram uma associação entre a esteatose hepática e os níveis de TSH em crianças e adolescentes obesos, concluindo que a disfunção leve da tiroide pode ter um papel determinante no perfil metabólico destes pacientes (41). Paralelamente, Patel *et al.* verificaram que a relação do SH com a obesidade predispõe para um aumento de NASH independente da gravidade da adiposidade (32).

Em termos de resultados cardiovasculares, Brienza *et al.* constataram um possível comprometimento da função cardíaca em crianças e adolescentes obesos com SH, resultando em função diastólica anormal e função sistólica reduzida (34). Sert *et al.* evidenciaram que adolescentes obesos com NAFLD e SH demonstraram um perfil de risco cardiovascular mais adverso e LVM superior (36). Souza *et al.* mostraram que parece existir uma relação direta entre a TSH e alguns fatores de risco cardiovascular em adolescentes

eutiroideos, tendo sido verificado que os níveis de TSH se associaram à resistência à insulina e ao aumento de fatores de risco cardiovascular na amostra do estudo (39). Pelo contrário, uma análise retrospectiva mais recente comprovou que o aumento dos níveis séricos da TSH não pareceu afetar os indicadores lipídicos aterogênicos e a IMT da carótida, concluindo que um perfil lipídico adverso deve ser considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes pacientes (44).

Um estudo transversal investigou marcadores relacionados com a inflamação, tendo destacado que a WBC aparentou ser um marcador de confiança relativamente à inflamação na obesidade pediátrica antes do início da síndrome metabólica, apesar das mudanças nas contagens absolutas de linfócitos e neutrófilos polimorfonucleares com a idade poderem influenciar o papel da WBC em refletir inflamação subclínica. Assim, as alterações laboratoriais sugestivas de SH e hipotiroidismo evidente indicam uma disfunção da tiroide causada pela obesidade e possivelmente mediada por inflamação (52).

Mais uma vez, vários estudos fundamentaram que é fulcral a elaboração de mais ensaios para clarificar certas incertezas (33,39,44,47,48). Uma análise retrospectiva considerou que o papel da TSH na acumulação de FM continua por ser esclarecido e o significado clínico da associação entre a TSH e o perfil lipídico por ser explorado (38). Jin explicou que são necessárias mais pesquisas para determinar se a manutenção dos níveis de TSH dentro da faixa normal reduz os fatores de risco metabólico (43). Lee *et al.* pretendiam mais estudos prospetivos para confirmar a relação entre o SH e os componentes da síndrome metabólica em adolescentes (46). Já Akici *et al.* concluíram que é importante a realização de estudos com maior número de crianças e adolescentes obesos para esclarecer a relação entre a função tiroideia, os parâmetros do perfil lipídico e o risco cardiovascular secundário a essas alterações (47). Por fim, Patel *et al.* consideraram que mais ensaios devem ser realizados, especificamente, para explorar o impacto da suplementação da tiroide na disfunção hepática decorrente destas situações (32).

No que diz respeito ao seguimento das crianças e adolescentes com SH e obesidade infantil, Matusik *et al.* verificaram que em crianças e adolescentes obesos com SH de forma isolada, a intervenção dietética e comportamental contribuiu para a redução de BMI, independentemente do tratamento com LT4. Como na grande maioria das crianças não tratadas com LT4, uma redução do peso normalizou a concentração de TSH, conclui-se que o SH parece ser uma consequência e não uma causa do excesso de peso corporal e, portanto, o tratamento farmacológico aparenta não ter benefício (33). De forma similar, Kumar *et al.* mostraram que a adição de LT4 às intervenções de controlo de peso não tem efeito benéfico na redução do BMI nem nos parâmetros do perfil lipídico e tiroideus em crianças com obesidade. No entanto, ensaios maiores e longitudinais de suplementação de LT4 são necessários para verificar os benefícios cardiometabólicos em crianças com disfunção da

tiroide devido à obesidade simples (45). Por outro lado, um estudo prospectivo e controlado mais recente destacou que a percentagem de TMM em crianças com MSH foi menor do que no grupo de controlo saudável, sendo que 12 meses após o tratamento com LT₄, a diferença entre a percentagem de TMM em crianças e adolescentes com MSH e saudáveis já foi insignificante. A correção de SH em pacientes com MSH aumentou a percentagem corporal total de FFM, TMM e TFFM, o que poderia ter contribuído para o efeito metabólico positivo. Desta forma, os autores concluíram que pode haver uma associação entre o MSH e as alterações precoces nos parâmetros da composição corporal (48).

Ainda referente ao acompanhamento dos pacientes, Brienza *et al.* consideraram que esta nova visão sobre o envolvimento cardiovascular de SH relacionado com a obesidade poderia influenciar a atuação clínica nesses pacientes por endocrinologistas pediátricos (34). Paralelamente, Sert *et al.* verificaram que a implementação da monitorização de IMT da carótida no exame de ecocardiograma pode auxiliar na estratificação do risco de NAFLD em adolescentes obesos com SH (36). Sánchez B. *et al.* acrescentaram que avaliações analíticas adicionais (anticorpos e ecografia tiroideus) são importantes em pacientes com TH alteradas, especialmente os que apresentam história familiar ou autoimune de doença tiroideia e/ou são do sexo feminino, uma vez que podem ter um risco superior de desenvolver anormalidades funcionais da tiroide (18). Dois estudos consideraram que o aumento dos níveis de TSH e T₄ total possam ser reduzidos pela diminuição e controlo de BMI e que o SH deve ser cuidadosamente monitorizado para avaliar as possíveis consequências metabólicas em crianças e adolescentes obesos (38,44). Outros dois estudos concluíram que a concentração sérica de TSH deve ser monitorizada e avaliada como fator de risco metabólico em pacientes obesos (45,51). Por fim, Habib *et al.* constataram que o tratamento de SH em crianças e adolescentes continua sem ser claro (49).

5. Conclusão

Diversos estudos sugerem que a prevalência do SH é superior em crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade. Porém, não existe ainda um consenso nas bases dos mecanismos responsáveis por tal associação.

Esta dissertação permite concluir que crianças e adolescentes obesos com SH apresentam várias consequências a nível de resposta inflamatória, perfil lipídico, patologia hepática e alterações cardiovasculares. Estes efeitos metabólicos podem acompanhar o indivíduo para o resto da sua vida, sendo imperativo reorganizar a abordagem e os procedimentos clínicos nestes casos.

Relativamente à suplementação com LT₄, os resultados dos estudos não foram uniformes. Desta forma, não foram alcançadas considerações gerais fidedignas quanto à combinação de medidas diatélicas e comportamentais com a intervenção farmacológica de LT₄. Contudo, demonstraram-se algumas orientações importantes para serem introduzidas na gestão destes pacientes, nomeadamente, a monitorização de parâmetros cardiovasculares para uma estratificação de possíveis riscos, como a IMT da carótida; avaliação adicional dos anticorpos e ecografia tiroideus, bem como uma história clínica completa, principalmente em relação a patologias familiares ou autoimunes; o controlo das medidas antropométricas; a vigilância da concentração sérica de TSH, sendo avaliada como possível fator de risco metabólico. Estas práticas clínicas têm o intuito de impedir o desenvolvimento anormalidades funcionais da tiroide e consequências metabólicas mais severas no futuro. Por último, é fundamental a realização de mais estudos com um maior acompanhamento longitudinal e maiores amostras. Nesse sentido, poderiam ser obtidos os resultados em falta relativamente à origem da relação entre o SH e a obesidade infantil, assim como os mecanismos que levam às consequências apresentadas e a verificação do melhor tratamento para estes casos.

6. Referências Bibliográficas

1. Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 10th ed. McGraw-Hill Education; 2017. 171–237 p.
2. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. Neonatal Netw. 2000;19(8):11–26.
3. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. Compr Physiol. 2016;6(3):1387–428.
4. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 9th ed. Elsevier Ltd; 2015. 633–641 p.
5. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. Drugs. 2012;72(1):17–33.
6. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(10101):1550–62.
7. Salerno M, Improda N, Capalbo D. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE Subclinical hypothyroidism in children. Eur J Endocrinol. 2020;183(2):R13–28.
8. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. Eur J Intern Med. 2017;38:17–24.
9. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, de Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(12):734–46.
10. Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, Salzano G, de Luca F, Valenzise M, et al. Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? Italian Journal of Pediatrics. 2018;44(1).
11. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):3614–7.
12. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. The Lancet. 2011;378(9793):804–14.
13. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(8).
14. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1–253.
15. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. Diabet Med. 2011;28(6):628–42.

16. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1–17.
17. Ash T, Agaronov A, Young TL, Aftosmes-Tobio A, Davison KK. Family-based childhood obesity prevention interventions: a systematic review and quantitative content analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1).
18. Sánchez B. T, Godoy S. J, García B. H, Barja Y. S. [Thyroid function in obese children]. *Revista chilena de pediatría.* 2014;85(3):288–97.
19. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. *Endokrynol Pol.* 2017;68(1):54–60.
20. National Heart Lung and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Report of the Expert Panel. [Internet]. 2011. p. 94–9. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/integrated-guidelines-for-cardiovascular-health-and-risk-reduction-in-children-and-adolescents>
21. Videira Amaral JM. Tratado de Clínica Pediátrica. 2nd ed. Vol. 1. ABBOTT Laboratórios; 2013. 252–337 p.
22. Videira Amaral JM. Tratado de Clínica Pediátrica. 2nd ed. Vol. 2. ABBOTT Laboratórios; 2013. 866–879 p.
23. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, Nobili V, Mann JP. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(11):1225–37.
24. Abraham S, Collins G, Nordsieck M. Relationship of childhood weight status to morbidity in adults. *HSMHA Health Reports.* 1971;86(3):273.
25. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Siervogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1994;59(4):810–9.
26. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992;327(19):1350–5.
27. Aggarwal B, Jain V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. *Indian J Pediatr.* 2018;85(6):463–71.
28. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):554–7.
29. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):165–71.
30. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and Obesity: Not a One-Way Interaction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(2):344–6.

31. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta.* 2012;413(3-4):396–405.
32. Patel R, Dave C, Mehta S, Mendpara H, Shukla R, Bajpai A. Metabolic Impact of Subclinical Hypothyroidism in Obese Children and Adolescents. *Indian J Pediatr.* 2021;88(5):437–40.
33. Matusik P, Gawlik A, Januszek-Trzciakowska A, Malecka-Tendera E. Isolated Subclinical Hyperthyrotropinemia in Obese Children: Does Levothyroxine (LT4) Improve Weight Reduction during Combined Behavioral Therapy? *Int J Endocrinol.* 2015;2015.
34. Brienza C, Grandone A, di Salvo G, Corona AM, di Sessa A, Pascotto C, et al. Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(9):898–902.
35. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Ganie MA, Narang A, Mehan N, et al. Impact of body mass index on thyroid functions in Indian children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):424–8.
36. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for the development of cardiovascular disease in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1166–74.
37. Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):51–5.
38. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrżak B. Thyroid Function in Obese Children and Adolescents and Its Association with Anthropometric and Metabolic Parameters. *Adv Exp Med Biol.* 2016;912:33–41.
39. Souza LL de, Guedes EP, Teixeira PF dos S, Moreira RO, Godoy-Matos AF, Vaisman M. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(5):532–8.
40. Dahl M, Ohrt JD, Fonvig CE, Kloppenborg JT, Pedersen O, Hansen T, et al. Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(1):8–16.
41. Kaltenbach TEM, Graeter T, Oetzuerk S, Holzner D, Kratzer W, Wabitsch M, et al. Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2017;12(1):67–74.
42. Ayala-Moreno MR, Guerrero-Hernández J, Vergara-Castañeda A, Salazar-Aceves G, Cruz-Mercado DE. Thyroid function in pediatric population with different nutritional status. 2018;

43. Jin HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(9):975–80.
44. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Brzewski M, Krawczyk M, Pyrżak B. Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness. *J Ultrason*. 2018;18(75):296–301.
45. Kumar S, Dayal D, Attri SV, Gupta A, Bhalla AK. Levothyroxine supplementation for obesity-associated thyroid dysfunction in children: a prospective, randomized, case control study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(3):107–13.
46. Lee MK, Kim YM, Sohn SY, Lee JH, Won YJ, Kim SH. Evaluation of the relationship of subclinical hypothyroidism with metabolic syndrome and its components in adolescents: a population-based study. *Endocrine*. 2019;65(3):608–15.
47. Akici N, Onal ZE, Gürbüz T, Sağ C, Kilinç S. ATHEROGENIC INDICES IN THE ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN CHILDREN WITH OBESITY AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(3):334–8.
48. Odabasi Gunes S, Torel Ergur A, Nisanci Kilinc F. The effect of subclinical hypothyroidism on body composition parameters in children. *Int J Clin Pract*. 2020;74(9).
49. Habib A, Molayemat M, Habib A. Elevated serum TSH concentrations are associated with higher BMI Z-scores in southern Iranian children and adolescents. *Thyroid Res*. 2020;13(1).
50. Kara O. Influence of subclinical hypothyroidism on metabolic parameters in obese children and adolescents. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(3):110–4.
51. Özcabı B, Tarçın G, Şengenç E, Bucak FT, Ercan O, Bolayırlı İM, et al. Is waist-height ratio associated with thyroid antibody levels in children with obesity? *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2021;13(2):152–9.
52. Țaranu I, Lazea C, Creț V, Răcătăianu N, Iancu M, Bolboacă SD. Inflammation-Related Markers and Thyroid Function Measures in Pediatric Patients: Is the Grade of Obesity Relevant? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3).