

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**Associação entre Iodúria, Bócio Nodular e Câncer de Tireoide, em
mulheres acompanhadas em um hospital terciário em uma região
suficiente de iodo**

Ivia Fonseca de Oliveira

2023



**Associação entre Iodúria, Bócio Nodular e Câncer de Tireoide, em
mulheres acompanhadas em um hospital terciário em uma região
suficiente de iodo**

Ivia Fonseca de Oliveira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

Orientadoras:

Prof^a Dra. Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira
Prof^a Dra. Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Morais

Rio de Janeiro

Agosto 2023

Oliveira, Ivya Fonseca de

Associação entre iodura, bócio nodular e câncer de tireoide, em mulheres acompanhadas em um hospital terciário em uma região suficiente de iodo. / Ivya Fonseca de Oliveira. – Rio de Janeiro: UFRJ, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, 2023.

74 f. : il. ; 31 cm.

Orientadoras: Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira, Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Moraes.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia), 2023.

Referências: f. 58-61.

1. Iodo. 2. Deficiência de Iodo. 3. Bócio Nodular. 4. Câncer Papilífero da Tireoide. 5. Nódulo da Glândula Tireoide. 6. Endocrinologia. – Tese. I. Teixeira, Patrícia de Fátima dos Santos. II. Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Moraes. III. UFRJ, CCS, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia). IV. Título.

**Associação entre Iodúria, Bócio Nodular e Câncer de Tireoide, em
mulheres acompanhadas em um hospital terciário em uma região
suficiente de iodo**

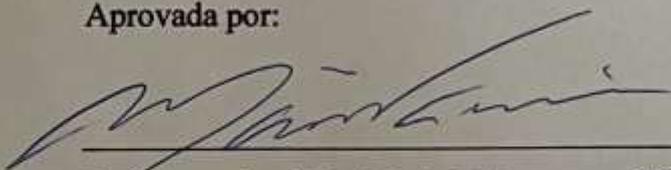
Ivia Fonseca de Oliveira

Orientadoras:

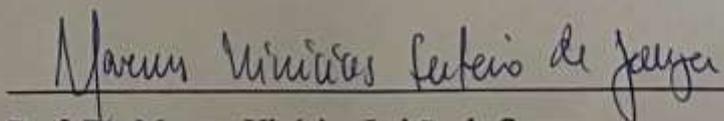
Profª Dra. Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira
Profª Dra. Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Morais

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de
Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, da
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como
parte dos requisitos necessários à obtenção do título
de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

Aprovada por:



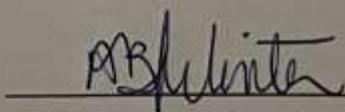
Presidente, Prof. Dr. Mario Vaisman CPF 811026207-00



Prof. Dr. Marcus Vinícius Leitão de Souza

006.542.447-66

Marcus V. Leitao de Souza
Chefe em Substituição
Serviço de Endocrinologia
HUCFF - UFRJ
CRM 5260899-7 SIAPE 1086875



Profª. Dra. Ana Beatriz Winter Tavares

CPF 081998887-17.

Rio de Janeiro

Agosto 2023

Dedico esse trabalho à minha família, que me transmitiu valores importantes para percorrer a caminhada da vida: bondade, honestidade, fé e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Clóvis e Lúcia por todos os ensinamentos desde a infância até a vida adulta, que me fizeram valorizar além do ensino formal, o ser humano. Obrigada por todo amor. Vocês são meus exemplos!

Ao meu marido Gustavo, meu companheiro de vida, por estar ao meu lado sempre, me apoiando e entendendo. À minha irmã Thabata e meu cunhado Pedro que sempre me auxiliaram nas minhas dificuldades. Obrigada também às minhas sobrinhas Clara e Cecília que são as alegrias da família.

Aos meus amigos da vida e da medicina que sempre torceram e me apoiaram nesse projeto. Obrigada!!

Agradeço em especial ao Serviço de Endocrinologia e de Nutrologia da UFRJ e todos os seus funcionários: professores, médicos, secretários, auxiliar de limpeza. Todos contribuíram para o meu encantamento e vontade de permanecer na UFRJ após a residência médica, como mestranda e professora substituta.

Às minhas queridas orientadoras Dra Patrícia de Fátima e Dra Nathalie Silva de Moraes por todo auxílio, confiança, disponibilidade e carinho nesse projeto. Dra Patrícia teve um papel especial para o aguçamento do meu olhar científico, seu entusiasmo e compromisso com a pesquisa no Brasil é contagiante e sou muito orgulhosa de ser sua aluna! Conhecer a Dra Nathalie foi uma grata surpresa da vida! Mesmo com a distância me senti próxima desde o início, e todo seu auxílio no projeto foi muito valioso para mim.

Agradeço também à Dra Natalia Treistman por toda ajuda e atenção com esse projeto. À Dra Ana Paula Aguiar Vidal pelo apoio e auxílio na anatomia patológica. Aos nossos alunos do Projeto de Iniciação Científica Tales, Bianca e Ana pelo empenho e envolvimento. Ao Edmilson do laboratório de hormônios pelo auxílio, disponibilidade e paciência. Agradeço à Isabella Rebello pelas conversas e trocas de experiências que me tranquilizaram na fase final do projeto.

Aos membros da banca Dr. Mário Vaisman, Dr. Marcus Leitão e Dra Ana Beatriz Winter, pela disponibilidade. Fico extremamente feliz de poder receber suas contribuições! Agradeço ainda às Dra Flavia Lucia da Conceição e Giovanna Balarini pelo carinho e aceite em participarem como membros suplentes da banca, muito obrigada!

Por fim, agradeço a Deus pelo dom da vida e por Sua presença em todos os momentos.

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE IODÚRIA, BÓCIO NODULAR E CÂNCER DE TIREOIDE, EM MULHERES ACOMPANHADAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO EM UMA REGIÃO SUFICIENTE DE IODO

Ivia Fonseca de Oliveira

Orientadoras: Prof^a Dra. Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Prof^a Dra. Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Morais

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

Introdução: A presença de nódulos tireoidianos e câncer de tireoide pode ser resultado de uma complexa interação de fatores. O status iódico é um dos fatores mais importantes a ser estudado. **Objetivos:** Avaliar em um grupo de mulheres atendidas em um hospital terciário na cidade do Rio de Janeiro a associação entre o status de iodo, a presença de nódulos tireoidianos e o risco de malignidade tireoidiana - carcinoma papilífero da tireoide (CPT). **Métodos:** Neste estudo transversal, foram avaliadas 133 mulheres, com base na história clínica, dados antropométricos, ultrassom de tireoide, coleta de amostra única de urina para determinação da concentração urinária de iodo (CUI) pelo “Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry” (ICP-MS). CPT foi definido com base no laudo histopatológico pós-cirúrgico. **Resultados:** A mediana da CUI da população geral de mulheres foi 173,0 µg/L, considerada adequada. A prevalência de iodúria mais que adequada ou excessiva foi de 44,0% enquanto deficiência iódica foi encontrada em 20,3% das participantes. A mediana da CUI nas

mulheres sem nódulos foi de 158,0µg/L vs. 207,1µg/L naquelas com nódulos, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,022). CUI > 200µg/L foi um fator de risco independente para nódulos tireoidianos (RR= 2,90, IC 95%=1,06-7,95; p=0,038). O risco de CPT foi maior entre as pacientes com excesso de iodo quando comparado ao grupo com status de iodo adequado. CUI > 300µg/L foi independente e positivamente associado à presença de CPT (RR=4,67, IC 95%= 1,26-17,34 p=0,021). A frequência do status excessivo de iodo foi maior em mulheres com CPT em relação às mulheres sem CPT (40,0 vs 17,0%; p= 0,032). Entretanto, a CUI não diferiu estatisticamente entre pacientes com CPT e naqueles sem câncer de tireoide (249,4µg/L vs 171,5 µg /L p=0,820). **Conclusão:** Nossos dados demonstram que os níveis aumentados da CUI estão associados a um maior risco de nódulos tireoidianos e CPT e indicam a necessidade de mais estudos envolvendo pacientes em áreas suficientes em iodo , para uma análise conclusiva entre o status de iodo e o câncer de tireoide.

Palavras-chave: iodo, nódulo da glândula tireoide, carcinoma papilífero da tireoide.

Rio de Janeiro

Agosto 2023

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN IODURIA, NODULAR GOITER AND PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN WOMEN MONITORED IN A UNIVERSITY HOSPITAL IN AN IODINE SUFFICIENT AREA

Ivia Fonseca de Oliveira

Orientadoras: Prof^a Dra. Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Prof^a Dra. Nathalie Anne de Oliveira e Silva de Morais

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

Introduction: The presence of thyroid nodules and thyroid cancer may be the result of a complex interaction of factors. Iodine status is one of the most important factors to be studied. **Objectives:** To evaluate, in a group of women monitored at a university hospital in the city of Rio de Janeiro, the association between iodine status, the presence of thyroid nodules and the risk of thyroid malignancy - papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** In this cross-sectional study, 133 women were evaluated, based on clinical history and anthropometric data, thyroid ultrasound, a single sample collection for determination of urinary iodine concentration (UIC) by the “Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry” (ICP-MS). PTC was defined based on the post-surgical histopathological report. **Results:** The median UIC (mUIC) of the general population of women was 173,0 µg/L, which is considered adequate. The prevalence of more than adequate or excessive iodine was 44,0%, while iodine deficiency was present in 20,3% of the participants. The mUIC in women without nodules was 158,0µg/L vs. 207,1µg/L in those with nodules, with a statistically significant difference between groups (p=0,022). UIC > 200µg/L was an independent risk factor for thyroid nodules

(RR=2,90, CI=1,06-7,95; p=0,038). UIC > 300µg/L was independently and positively associated with the presence of PTC (RR=4,67, CI= 1,26-17,34; p=0,021). The frequency of excessive iodine status was higher in women with PTC compared to women without PTC (40,0 vs 17,0%; p= 0,032). However, UIC did not statistically differ between patients with PTC and those without thyroid cancer (249,4µg/L vs 171,5 µg /L; p=0,820). **Conclusion:** Our data demonstrate that increased UIC levels are associated with a higher risk of thyroid nodules and PTC and indicate the need for further studies involving patients in iodine-sufficient regions, for a conclusive analysis between iodine status and thyroid cancer.

Keywords: iodine, thyroid nodule, papillary thyroid carcinoma.

Rio de Janeiro

Agosto 2023

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração da biossíntese e liberação do hormônio tireoidiano.	15
Figura 2. Panorama Global do Status Nutricional de Iodo.....	21
Figura 3. Via intracelular da MAPK	24
Figura 4. Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações diárias de consumo de iodo, segundo faixa etária e estado fisiológico.....	17
Tabela 2. Critérios epidemiológicos para avaliar o estado nutricional de iodo.....	19
Tabela 3. Concentração de iodo na urina em µg/L conforme a região do Brasil	22
Tabela 4. Frequência do câncer de tireoide em mulheres nas regiões do Brasil	28

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

ATF1	Ativador do fator de transcrição 1
BCL2	Proteína intracitoplasmática que inibe a apoptose
BPA	Bisfenol A
BN	Bócio nodular
BRF1	Fatores de resposta ao butirato 1
CFT	Carcinoma folicular de tireoide
CK2	Caseína quinase
CPT	Carcinoma papilífero da tireoide
CUI	Concentração urinária de iodo
DDI	Distúrbios por deficiência de iodo
DEHAL 1	Desalogenase 1
DUOX2	Dupla oxidase tireoidiana
DUSPs	Fosfatases de dupla especificidade
EGR	Resposta inicial de crescimento
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
FAK	Quinase de adesão focal
GPB2	Subunidade β 2 da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina
H2O2	Peróxido de hidrogênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HT	Hormônios tireoidianos
I -	Iodeto
ICCIDD	International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
KCNQ1	Canal de potássio dependente de voltagem
KCNE2	Canal de potássio dependente de voltagem
MAPK	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
mCPT	Microcarcinoma papilífero da tireoide
MCT8	Transportador de monocarboxilato do tipo 8

MEK	Quinase ativadora da MAP quinase
NIS	Co-transportador sódio/iodeto
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAISAL	Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da iodação do Sal
RAC1	Substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada com Ras
Raf	Quinase específica para serina/treonina
RSK	Quinase S6 ribossômica
STAT3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
Tg	Tireoglobulina
TGF	Fator transformador de crescimento
TNF	Fator de necrose tumoral
TPO	Tireoperoxidase
TSH	Hormônio tireoestimulante
UBC	Concentração urinária de bisfenol A
UBF1	Fator de ligação a montante 1
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNICEF	Fundação das Nações Unidas para a Infância
US	Ultrassom

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Recomendações nutricionais e necessidades dietéticas de iodo	17
2.2 Métodos de avaliação do status nutricional de iodo	18
2.3 Panorama atual do consumo de iodo global, no Brasil e na região Sudeste....	21
2.4 Bócio nodular e iodo.....	23
2.5 Carcinoma papilífero da tireoide e iodo	24
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. OBJETIVOS.....	29
5. ARTIGO.....	30
6. DISCUSSÃO.....	51
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	56
9. CONCLUSÕES.....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	62
Anexo 1. Parecer com aprovação do projeto de pesquisa no comitê de ética em pesquisa.....	63
Anexo 2. Termo de consentimento Livre e Esclarecido	67
Anexo 3. Ficha clínica	71
Anexo 4. Ficha de avaliação por ultrassom de tireoide.....	72

1. INTRODUÇÃO

O iodo é um micronutriente essencial para a glândula tireoide, por representar um constituinte indispensável para a formação dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Um indivíduo adulto saudável tem cerca de 15 a 20 mg de iodo em seu organismo, sendo quase 80% deste concentrado na glândula tireoide. As glândulas salivares, mucosa gástrica e plexo coróide também contêm pequenas quantidades de iodo. Dessa forma, o funcionamento em última instância da glândula tireoide depende do aporte adequado de iodo, sendo este proveniente essencialmente da dieta (1).

No trato gastrointestinal, o iodo é convertido em iodeto (I^-) e absorvido pelo intestino delgado para então adentrar à circulação sanguínea (2). O I^- é transportado para o interior da célula folicular da tireoide a partir de um co-transportador sódio/iodeto (NIS) que transporta ativamente dois íons de sódio junto com o de iodeto, usando o gradiente favorável de sódio e localiza-se na membrana basolateral da célula folicular da tireoide. A presença de canais de K^+ dependentes de voltagem KCNQ1 e KCNE2 na membrana basolateral, também contribui de forma ainda pouco elucidada, para a captação de iodeto (3).

O NIS sofre regulação a partir das concentrações de hormônio tireoestimulante (TSH) e de iodo. O efeito Wolff-Chaikoff consiste na redução do processo de transporte de iodeto e organificação quando há exposição a altas concentrações de iodo, sendo essa autorregulação transitória, uma vez que as células tireoidianas conseguem escapar dos efeitos do excesso de iodo após alguns dias de exposição. Outros fatores podem influenciar a regulação do NIS, como o fator de necrose tumoral (TNF) α , interferon γ , interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e fator transformador de crescimento (TGF)- β 1 (3,4).

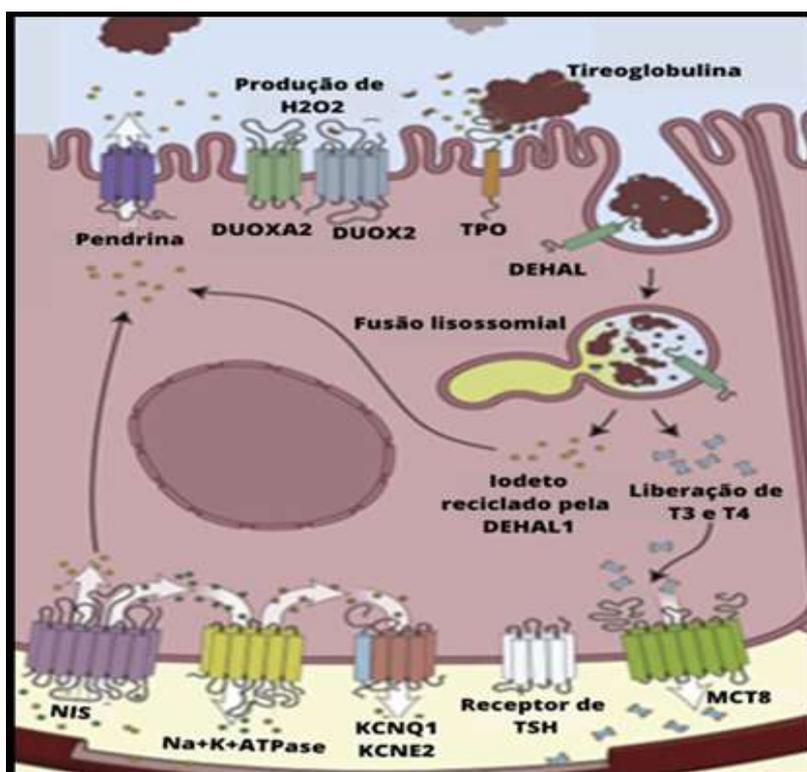
No citosol da célula folicular, o iodeto é então transportado através da membrana apical para o lúmen pela proteína pendrina e por outros sistemas de transportes pouco conhecidos (4). Ainda na interface da membrana apical, o iodeto é oxidado pela tireoperoxidase (TPO), através do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) produzido pela dupla oxidase tireoidiana (DUOX2) (4,5).

No lúmen folicular, preenchido por coloide, a TPO também incorpora o iodo aos resíduos tirosil da tireoglobulina (Tg), acoplando dois resíduos tirosil iodados para formar T3 e T4 que se mantêm no coloide ligadas covalentemente à Tg. Desse modo, a

Tg não somente representa um constituinte base para a síntese de hormônios, bem como para o armazenamento intratireoidiano de iodo. O processo envolvendo NIS, TPO, DUOX e Tg é chamado de organificação do iodo (3-5). Dentre os hormônios produzidos, T3 é o bioativo e contém três átomos de iodo enquanto o T4 contém 4 átomos de iodo (6).

A Tg armazenada no coloide sofre endocitose em direção ao citosol da célula folicular, onde ocorre a clivagem do T3 e T4 por enzimas lisossomais e os hormônios tireoidianos são liberados na circulação sanguínea periférica através do transportador de monocarboxilato do tipo 8 (MCT8). O iodo acoplado na Tg que não foi utilizado para formação dos hormônios tireoidianos (HT), é liberado pela ação da enzima desalogenase 1 (DEHAL 1), para ser reaproveitado (2,4).

Figura 1: Ilustração da biossíntese e liberação do hormônio tireoidiano.



NIS: Co-transportador sódio/iodeto; Na⁺ K⁺ ATPase: Bomba de sódio e potássio; KCNQ1 e KCNE2: Canais de K⁺ dependente de voltagem; MCT8: Transportador de monocarboxilato tipo 8; TPO: tireoperoxidase; DEHAL e DEHAL 1: Desalogenase; DUOX2: Dupla oxidase. Fonte: Adaptado de Carvalho DP, et al 2017. (3)

Nos tecidos periféricos, ocorre a clivagem do iodo das moléculas de T4 e T3 sob ação das desiodases, promovendo a liberação de iodo para a circulação (7). O iodo é então reutilizado pela tireoide ou eliminado na urina, fezes ou pela transpiração. Em situações de suficiência iódica, mais de 90% do iodo ingerido através da dieta é excretado pelos rins (2).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Recomendações nutricionais e necessidades dietéticas de iodo

As recomendações de ingestão diária de iodo segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) devem ser individualizadas de acordo com a faixa etária e grupo populacional (**Tabela 1**) (8).

Tabela 1. Recomendações diárias de consumo de iodo segundo faixa etária e estado fisiológico.

Faixa etária/ estado fisiológico	Recomendação diária
Pré-escolares – 0 a 5 anos	90 µg
Escolares – 6-12 anos	120µg
Adolescentes (> 12 anos) e adultos	150µg
Gestantes e lactantes	250µg

Fonte: Adaptado de WHO, 2007 (8).

Na gestação, há um aumento de 50% das necessidades diárias de iodo devido à maior depuração renal de iodo, ao aumento na produção de HTs maternos e à transferência transplacentária de iodo para o feto. A maior concentração de HT é importante para suprir de forma total o feto até o segundo trimestre gestacional (16-20 semanas), momento em que a tireoide fetal passa a ser funcionante. Todavia, até o final da gestação, o suprimento materno de HT faz-se necessário, mesmo que em menor monta, pois a tireoide fetal ainda não está plenamente amadurecida e capaz de autorregular os mecanismos necessários para a secreção dos HTs. Na lactância, o iodo é excretado no leite materno para o suprimento do bebê, havendo assim um aumento na necessidade de consumo materno de iodo nessa fase (6).

Entre as fontes alimentares, peixes e frutos do mar são os que fornecem maiores concentrações de iodo, pelo fato de estarem localizados nos mares e oceanos, onde o iodo é encontrado naturalmente e acumula-se nos organismos marinhos (6,8). Carnes, laticínios e ovos também são fontes alimentares de iodo quando os animais são alimentados com rações enriquecidas com iodo e/ou recebem antissépticos contendo o iodo. Nos locais onde o solo é pobre em iodo, e os animais são alimentados com os

vegetais oriundos desse solo, o teor de iodo nos animais e derivados tende a ser mais baixo. Nesse sentido, a concentração de iodo nos vegetais ingeridos pela população varia de acordo com o solo onde são cultivados (9). No Brasil, onde o acréscimo universal de iodeto de potássio (na faixa de 15-45mg por Kg de sal) é mandatório, o sal de consumo humano constitui a fonte mais disponível de iodo para a população (10). Dessa forma, alimentos contendo sal, como os industrializados, também são fontes de iodo e o nível do seu consumo influencia também o status iódico populacional.

2.2 Métodos de avaliação do status nutricional de iodo

A OMS recomenda como avaliação do status nutricional de iodo, a medida da concentração urinária de iodo (CUI), considerando o fato de 90% do iodo consumido ser excretado pela urina, o que o torna um bom marcador do consumo dietético recente desse elemento. A excreção de iodo pode variar individualmente de um dia para o outro e mesmo ao longo do dia, não sendo aconselhado para a avaliação individual do *status* de iodo (8,11). A CUI pode ser obtida a partir de amostras de urina coletadas em 24 horas ($\mu\text{g}/\text{dia}$) ou de amostras isoladas (“spots”) e pode ser expressa em $\mu\text{g}/\text{L}$ ou $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina urinária. Para estudos populacionais, é extremamente difícil a coleta de amostras de 24h, de forma que as amostras isoladas são mais amplamente utilizadas (11).

A OMS, a *International Iodine Network* (antiga *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* - ICCIDD) e a Fundação das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) recomendam o uso da mediana da concentração urinária de iodo (mCUI) de crianças em idade escolar para a avaliação do estado nutricional iódico em uma população. O intervalo de referência da CUI entre 100-199 $\mu\text{g}/\text{L}$ foi considerado adequado para adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos. Em gestantes e lactantes o intervalo de referência de iodúria adequada é de 150-249 $\mu\text{g}/\text{L}$ (**Tabela 2**) (8).

Tabela 2. Critérios epidemiológicos para avaliar o estado nutricional de iodo.

Grupo populacional	Concentração urinária de iodo (µg/L)	Ingestão de iodo
Gestantes	< 50	deficiência grave
	50-99	deficiência moderada
	100-149	deficiência leve
	150-249	adequada
	250-499	mais do que adequada
	≥ 500	excessiva
Adultos (não gestantes ou lactantes)	< 20	deficiência grave
	20-49	deficiência moderada
	50-99	deficiência leve
	100-199	adequada
	200-299	mais do que adequada
	≥ 300	excessiva

Fonte: Adaptado de WHO, 2007 (8).

Outros métodos de avaliação do status nutricional de iodo são: a avaliação da presença de bócio através da medida do volume tireoidiano; a dosagem de Tg e a dosagem do TSH neonatal. Os diferentes métodos podem fornecer informações complementares: a CUI é um indicador sensível da ingestão recente de iodo (dias), a Tg evidencia uma resposta intermediária (semanas a meses) e o volume tireoidiano reflete a ingestão de iodo a longo prazo (meses a anos) (11).

A avaliação do bócio tireoidiano pode ser realizada pela palpação ou por ultrassom (US) da tireoide, sendo o bócio detectado pela palpação quando cada lobo lateral tiver um volume maior que a falange terminal dos polegares da pessoa examinada. Contudo, a palpação da tireoide em áreas com deficiência leve de iodo, possui baixa sensibilidade, necessitando de avaliação por US. De fato, este é um método que depende da experiência do examinador e pode ser influenciado por diferenças técnicas entre examinadores. Como estimativa da ingestão crônica de iodo, a OMS recomenda os seguintes parâmetros de acordo com a frequência total de bócio em uma determinada população: < 5%, suficiência de iodo; 5,0%–19,9%, deficiência leve; 20,0%–29,9%, deficiência moderada; e >30 %, deficiência grave (8,11).

A Tg é a proteína intratireoidiana mais abundante e na suficiência de iodo, apenas pequenas quantidades são secretadas na circulação sanguínea ($< 10\mu\text{g/L}$). A Tg sérica se apresenta elevada em áreas de deficiência de iodo, devido ao aumento das células tireoidianas e estimulação tireoidiana pelo TSH, sendo bem correlacionada com a gravidade da deficiência de iodo medida pela CUI. No entanto, apesar de ser um biomarcador sensível da função tireoidiana, a grande variabilidade inter-ensaio, baixa reprodutividade e necessidade de correlação com os níveis de anticorpos anti-Tg são fatores limitantes para se estabelecer valores de referência que indiquem a gravidade da deficiência de iodo (11).

A produção de TSH pela hipófise é regulada pelos níveis séricos dos HTs através de um mecanismo de “*feedback*”, onde níveis elevados dos HTs inibem a produção e liberação de TSH na corrente sanguínea, enquanto níveis baixos dos HTs estimulam a eixo hipotálamo-hipofisário. O TSH regula a expressão da NIS: quando a ingestão de iodo é reduzida, níveis aumentados de TSH geram um maior aporte de iodo na glândula tireoide através do aumento da expressão da NIS na membrana basolateral dos tireócitos. Desta forma, os níveis séricos de TSH podem refletir de forma indireta a ingestão de iodo em um indivíduo. Todavia, em adultos e crianças mais velhas que habitam regiões com deficiência de iodo, os níveis de TSH tendem a se normalizar, apesar de permanecerem ligeiramente aumentados, o que torna o TSH sérico um método insensível para avaliação do status nutricional de iodo nessas faixas etárias. Por outro lado, no período neonatal, quando a tireoide do recém-nascido apresenta taxas mais altas de renovação de iodo, níveis mais altos de TSH são encontrados quando há deficiência desse mineral, sendo o TSH um indicador sensível do status de iodo no período neonatal, onde a deficiência de iodo afeta o desenvolvimento neurológico (11).

Estudos recentes têm avaliado o uso da medida da concentração do iodo salivar, como uma alternativa à medida da iodúria para a avaliação do status iódico, devido a propriedade das glândulas salivares de excretar I-. Apesar de alguns estudos terem encontrado uma boa correlação entre os níveis de iodo salivar e urinário em crianças e adultos, ainda é necessário determinar o melhor momento de coleta assim como estabelecer os valores de referência para diferentes populações (12, 13).

2.3 Panorama atual do consumo de iodo global, no Brasil e na região Sudeste

A iodinação universal obrigatória do sal, foi recomendada globalmente no início da década de 1990, por recomendação da OMS e UNICEF como estratégia de eliminação dos distúrbios por deficiência de iodo (DDI) (8, 14, 15). O último relatório anual da Iodine Global Network de 2021, evidencia o atual status nutricional de iodo da população global, em que 118 países apresentam consumo adequado de iodo - grupo onde se encontra o Brasil, 21 países tem o consumo insuficiente e 13 países possuem excessivo (Figura 2).

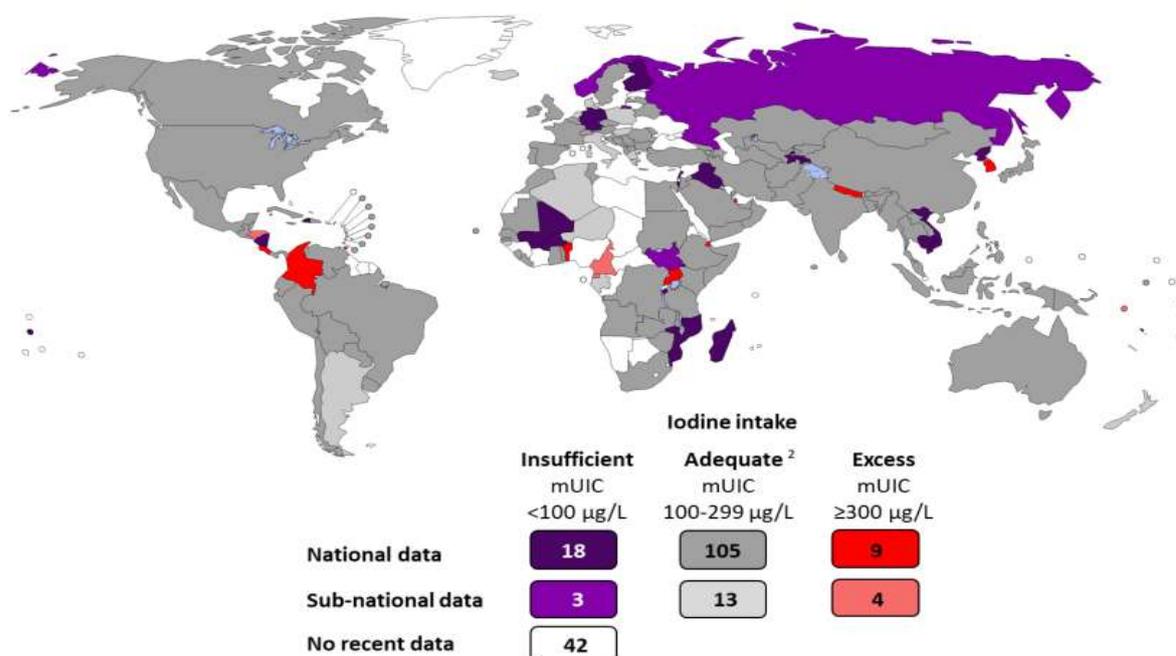


Figura 2. Panorama Global do Status Nutricional de Iodo.

Fonte: Adaptado de Iodine Global Network, 2021 (16).

No Brasil, bem como em vários outros países, a iodinação do sal tem sido adotada com principal medida de saúde pública para prevenção e controle dos DDI. Em 1953 a política de iodinação do sal de uso doméstico foi instituída no Brasil pela primeira vez, porém apenas em áreas consideradas de risco para bócio endêmico, passando a ser estabelecida nacionalmente em 1956. No entanto, o programa de iodinação universal do sal para consumo humano só foi implementado no Brasil de forma sistemática a partir de 1982. Ao longo do tempo, ocorreram diversas reformulações em relação ao teor de

iodeto de potássio a ser adicionado ao sal. A última resolução nº 604 de 10 de fevereiro de 2022, manteve a determinação de adição de 15-45g de iodeto de potássio por kg de sal já estabelecida pela resolução nº 23 de 24 de abril de 2013 (10,15,18).

De acordo com a última Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL) realizada em 2016, em que foi avaliada a CUI de 18.978 escolares de 6 a 14 anos, o objetivo de eliminar a deficiência de iodo no país foi alcançado. A OMS recomenda que menos de 50% da população apresente níveis de iodúria abaixo de 100 mcg/L e que menos de 20% apresente níveis de iodúria abaixo de 50 mcg/L (8). A mCUI foi de 276 µg/ L (175,5 – 399,7 µg/L). Porém, apesar de 20,4% dos escolares apresentavam CUI considerada adequada, 24,9% tinham CUI mais que adequada e 44,6% apresentavam CUI excessiva. Algumas diferenças regionais foram observadas, sendo identificado algum grau de deficiência de iodo na região Norte, enquanto as regiões Nordeste e Sudeste foram as que apresentaram maiores prevalências de concentração excessiva de iodo (49,6% e 48,8% respectivamente) (**Tabela 3**) (18, 19).

Tabela 3. Concentração de iodo na urina em µg/L conforme a região do Brasil

Concentração de iodo na urina (µg/L)	Região					
	Sul	Sudeste	Nordeste	Centro-Oeste	Norte	Total
Deficiência Grave (< 20)	0,3%	0,3%	0,5%	0,6%	1,0%	0,6%
Deficiência Moderada (20-49)	2,3%	1,7%	2,3%	2,2%	4,0%	2,6%
Deficiência leve (50-99)	7,8%	5,6%	6,5%	6,8%	7,8%	6,9%
Adequada (100-199)	25,0%	18,9%	18,1%	22,0%	22,5%	20,7%
Mais que adequada (200-299)	30,0%	24,8%	22,9%	26,9%	24,1%	24,9%
Excessiva (≥300)	34,7%	48,8%	49,6%	41,4%	40,5%	44,2%
Total (n)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	(2157)	(2537)	(6515)	(2872)	(4783)	(18864)

Fonte: PNAISAL, 2016.

2.4 Bócio nodular e iodo

O bócio nodular (BN) constitui uma das alterações tireoidianas mais comuns, sendo, em geral, assintomático (20, 21). Nas últimas décadas houve um aumento no diagnóstico dos nódulos tireoidianos. Ao exame físico, cerca de 5-10% dos adultos apresentam nódulos tireoidianos palpáveis, todavia, ao exame ultrassonográfico, a prevalência de nódulos de tireoide em adultos aumenta para 50-70% (22). A grande maioria dos nódulos tireoidianos tem caráter benigno, embora 7-15% destes apresentem malignidade (20, 23).

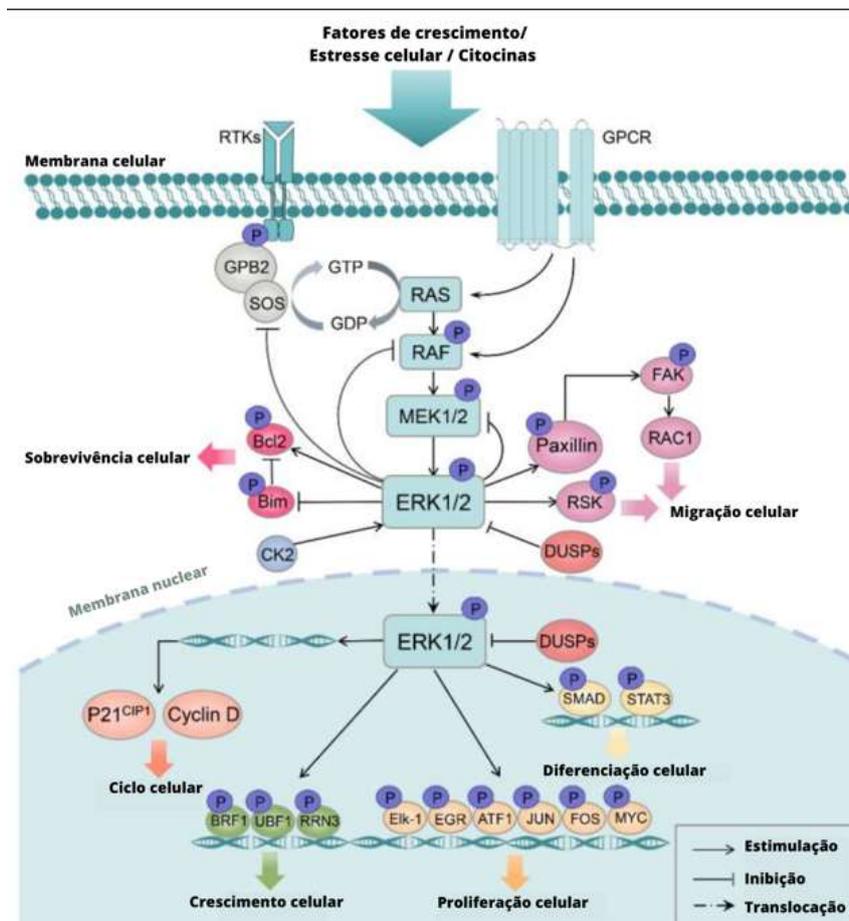
Alguns fatores demográficos e ambientais têm sido relacionados ao risco de desenvolvimento de nódulos tireoidianos, tais como sexo, idade, tabagismo, aspectos metabólicos, disruptores endócrinos e estado nutricional de iodo (22, 24). É sabido que o iodo não somente é constituinte dos HTs, mas também fornece um microambiente favorável ao desenvolvimento das células da tireoide (26). Alguns estudos revelaram que a baixa ingestão de iodo pode estar associada ao risco de bócio difuso ou nodular da tireoide (23, 27). Por outro lado, outros estudos mostram que a ingestão excessiva de iodo também pode levar ao desenvolvimento de nódulos tireoidianos. Dessa forma, tem sido apontada uma possível relação em “U” entre o *status* nutricional de iodo e a prevalência de nódulos tireoidianos nas populações (23, 26), sendo ainda parcialmente elucidados os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. No que se refere à carência de iodo, postula-se que ingesta inferior a 50mcg de iodo/dia seria responsável pela perda da homeostase da reserva de iodo na tireoide. Desse modo, ocorreria hiperplasia e hipertrofia do tecido tireoidiano provocada pelo aumento do TSH. Nesse microambiente tireoidiano, a deficiência de iodo como promotor de crescimento, poderia acarretar, mutações somáticas, ocasionando nódulos de origem monoclonal (42,63). O excesso de iodo, por sua vez, poderia estimular a proliferação de tireócitos, havendo possibilidade de formação de adenomas foliculares, por meios ainda pouco esclarecidos (63).

No entanto, é importante ressaltar, que BN também ocorre em indivíduos sem exposição à deficiência ou excesso de iodo, e nem todos os indivíduos em uma região com deficiência ou suficiência de iodo desenvolvem bócio. Ademais, há uma forte prevalência de bócio nodular em alguns grupos familiares (46).

2.5 Carcinoma papilífero da tireoide (CPT) e iodo

O CPT constitui o tipo histológico mais comum de câncer da tireoide, compreendendo cerca de 85% dos casos entre os carcinomas diferenciados (20, 25). Entre as mutações genéticas que podem ser encontradas no CPT, a mais comum é a do gene *BRAF* V600E (28). Essa mutação é causada por uma alteração de aminoácidos no códon 600 da proteína *BRAF*, gerando uma ativação constitutiva da MAP quinase e da via RAS/RAF/MAPK (**Figura 3**), ocasionando proliferação celular (32). A mutação *BRAF* é mais prevalente em CPT com metástases linfonodais e recorrência tumoral, sendo observado um aumento crescente da sua prevalência entre os CPT com variante histológica clássica nas últimas décadas (20, 28).

Figura 3. Via intracelular da MAPK



A proteína *BRAF* participa de vias de sinalização intracelulares (MAPK/ERK) reguladoras das funções de crescimento, diferenciação, proliferação e morte celular. Ainda na via MAPK, são ativadas também outras proteínas como a Raf, MEK e ERK na sinalização proliferativa e de sobrevivência celular. Mutações genéticas em oncogenes, como o *BRAF*, levam à uma ativação espontânea destas vias,

desregulando o ciclo celular e resultando em proliferação e crescimento desordenado das células. MAPK, proteínas quinases ativadas por mitógenos; MEK, quinase ativadora da MAP quinase; ERK, quinase regulada por sinal extracelular; Raf, quinase específica para serina/treonina; GPB2, subunidade beta 2 da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina; BCL2, proteína intracitoplasmática que inibe a apoptose, CK2, caseína quinase; FAK, quinase de adesão focal; RAC1, substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada com Ras; RSK, quinase S6 ribossômica; DUSPs, fosfatases de dupla especificidade; BRF1, fatores de resposta ao butirato 1; UBF1, fator de ligação a montante 1; EGR, resposta inicial de crescimento; ATF1, ativador do fator de transcrição 1; STAT3, transdutor de sinal e ativador de transcrição 3. Fonte: Adaptado de Wen et al, 2022 (54).

A carência de iodo tem sido associada ao aumento no risco de câncer de tireoide, porém, de forma mais pronunciada no carcinoma folicular de tireoide (CFT) que no CPT (38, 45). Nesse sentido, a fisiopatologia proposta seria que a deficiência de iodo poderia provocar uma estimulação crônica da tireoide, pelos níveis aumentados de TSH, devido à menor produção de hormônios tireoidianos. Além disso, também poderia induzir uma proliferação aberrante das células tireoidianas, a partir da sua sensibilização à radiação ionizante e a carga oxidativa das células, aumentando assim a chance de danos e mutações ao DNA (29, 39).

No entanto, tem sido observado após a implementação de políticas de iodação do sal em vários países, uma redução esperada da incidência do CFT, porém um aumento na incidência de CPT (30). Um estudo epidemiológico realizado em três áreas geográficas diferentes da Tailândia que avaliou as tendências do CPT e CFT de 1990 a 2009, período em que a deficiência de iodo diminuiu no país, demonstrou que a proporção CPT:CFT que era próxima de 1:1 em 1990, teve um aumento para 3-4:1 em 2009 (38).

De forma semelhante, na China, uma coorte retrospectiva avaliou a incidência de câncer de tireoide entre 1986 e 2018, e observou-se um aumento no CPT concomitantemente com diminuição da incidência de microcarcinoma papilífero (mCPT), o que poderia sugerir que outros fatores, além da evolução dos métodos diagnósticos, estejam contribuindo para a elevação na incidência do CPT (56).

Paralelamente, a partir do reporte de um aumento crescente na incidência de mutações BRAF-V600E em tumores da tireoide (34), questiona-se, se o excesso iódico poderia ser um dos fatores ambientais associados ao aumento da incidência de mutações BRAF-V600E em CPT. No entanto, a relação entre status nutricional de iodo e mutações BRAF- V600E permanece controversa e pouco esclarecida.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvendo o status de iodo e doença maligna da tireoide são ainda incertos. Excesso de iodeto, inibindo a produção de hormônio da tireoide (efeito Wolff-Chaikoff), poderia aumentar transitoriamente o TSH. No entanto, a maioria dos humanos escapa do Wolff-Chaikoff em 48 horas. Alguns estudos em modelos animais evidenciaram que tanto a carência quanto o excesso de iodo poderiam estar envolvidos no processo de patogênese tumoral, causando diminuição da expressão dos supressores tumorais p14ARF e p16INK4a em camundongos, contribuindo para o desenvolvimento de CPT (62).

Novos estudos, com aplicação da metabolômica na patogênese do câncer de tireoide, tem avaliado possíveis biomarcadores associados ao desenvolvimento do CPT em ambiente com excesso iódico. Níveis elevados de iodo podem inibir a atividade de enzimas metabólicas, incluindo COX, LOX e LYP450, com uma significativa diminuição da síntese de prostaglandinas, comparada com os níveis de prostaglandinas encontrados em CPT que se desenvolveram em regiões de adequação iódica (31).

Há ainda a proposição de que o efeito combinado do iodo e de outros fatores possam desempenhar algum papel no desenvolvimento do CPT, como Bisfenol A (BPA). O BPA é um tipo de material orgânico amplamente aplicado em processos de fabricação, considerado um disruptor endócrino. Um estudo investigou se os níveis de BPA e a ingestão excessiva de iodo estavam associados ao CPT (53). Os resultados indicaram que as concentrações urinárias de iodo e BPA (UBC) nos grupos CPT foram maiores do que as do grupo controle, sugerindo que altos níveis de UBC e ingestão de iodo poderiam ser fatores preditivos para CPT.

A hipótese de que tanto a deficiência quanto o excesso podem ser considerados “promotores” do câncer de tireoide em vez de “indutores” deve ser considerada, uma vez que em alguns ensaios animais submetidos à carência e ao excesso de iodo, o câncer de tireoide somente se desenvolveu após exposição à radiação (60).

Há ainda uma proposição defendida por Yan e colaboradores, de que o status excessivo de iodo não constituiria um fator de risco para CPT e sim, uma característica específica da doença. A partir desta metanálise que incluiu 22 estudos e 15.476 participantes verificou-se que a CUI aumentou em pacientes com CPT e essa tendência não foi influenciada pelos status diferentes regionais de ingestão de iodo da população (52). No entanto, estudos mais completos são necessários, para elucidação dessa hipótese, que incluam a avaliação da ingestão alimentar individual de iodo dos participantes em conjunto com a medida da excreção urinária de iodo.

3. JUSTIFICATIVA:

É sabido que o desenvolvimento de nódulos tireoidianos e do câncer de tireoide pode ser fruto de uma complexa interação de fatores. O status iódico constitui um dos mais importantes fatores a ser estudado. A carência, bem como o excesso de iodo têm sido investigados como fatores de risco no desenvolvimento de nódulos tireoidianos (23, 25).

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de câncer de tireoide (todos os subtipos, liderados pelo CPT), para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 16.660 casos, o que corresponde a um risco estimado de 7,68 por 100 mil habitantes, sendo de 2,33 casos novos a cada 100 mil homens e 12,79 a cada 100 mil mulheres (**Figura 4**).

Figura 4. Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil /INCA, 2022 (58).

Entre as mulheres, o câncer de tireoide é o terceiro tipo de câncer mais frequente nas regiões Sudeste e Nordeste, sendo essas duas regiões as de maior prevalência de câncer de tireoide no Brasil (**Tabela 4**) (58). Como apresentado anteriormente, os status iódicos das populações residentes nas regiões Sudeste e Nordeste foram considerados suficientes à excessivos, de acordo com inquéritos populacionais recentes (19).

Tabela 4. Frequência do câncer de tireoide em mulheres nas regiões do Brasil

Região Geográfica	Risco Estimado para 2023 (n/100.000 mulheres)	Frequência entre os demais tipos de cânceres
Norte	3,28	9°
Nordeste	13,54	3°
Sudeste	16,53	3°
Centro-Oeste	11,91	5°
Sul	6,63	13°

Fonte: Adaptado de Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil /INCA, 2022 (58).

No Brasil, a maioria dos estudos referentes ao status iódico e doenças tireoidianas buscam avaliar a associação com disfunção e autoimunidade da tireoide, havendo carência de investigação sobre uma possível associação com nódulos e câncer de tireoide. Desse modo, faz-se necessário o desenvolvimento de mais estudos a fim de avaliar a associação entre status iódico, nódulos tireoidianos e CPT em áreas repletas de iodo. Nesse sentido, o presente estudo objetiva determinar em pacientes do sexo feminino de um hospital terciário do Rio de Janeiro, uma região suficiente em iodo, a associação da CUI com a presença de nódulos tireoidianos bem como de CPT.

4. OBJETIVOS

Avaliar em um grupo de mulheres atendidas em um hospital terciário na cidade do Rio de Janeiro, uma região suficiente de iodo, da associação entre o status de iodo e:

1. a presença de nódulos tireoidianos.
2. o risco de carcinoma papilífero da tireoide.

5. ARTIGO

ASSOCIATION BETWEEN IODURIA, NODULAR GOITER AND THYROID CANCER IN WOMEN MONITORED IN A UNIVERSITY HOSPITAL IN AN IODINE SUFFICIENT AREA

Ivia Fonseca ¹, Tales Aprigio ¹, Natalia Treistman ¹, Mario Vaisman ¹, Ana Paula Aguiar Vidal ¹, Nathalie Silva de Moraes ¹, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira¹.

From: ¹ Endocrinology Post-Graduation Program Medical School – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, 21941-902

Author's contact information:

Ivia Fonseca: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255/9E23. Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. iviafonseca@gmail.com

Tales Aprigio: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255/9E23. Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. talesaprigio@gmail.com

Natalia Treistman: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255/9E23. Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. dranataliatreistman@gmail.com

Mario Vaisman: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255/9E23. Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. vaisman@hucff.ufrj.br

Ana Paula Aguiar Vidal: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255. Subsolo. Departamento de patologia. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. apavidal@hucff.ufrj.br

Nathalie Silva de Moraes: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255/9E23. Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. nathalieaos@gmail.com

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira: Rua Rodolpho Paulo Rocco 255/9E23. Serviço de Endocrinologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brazil 21941-902. pfatima@hucff.ufrj.br

Keywords: iodine, thyroid nodule, papillary thyroid carcinoma.

Abstract:

Introduction: The presence of thyroid nodules and thyroid cancer may be the result of a complex interaction of factors. Iodine status is one of the most important factors to be studied. **Objectives:** To evaluate, in a group of women monitored at a university hospital in the city of Rio de Janeiro, the association between iodine status, the presence of thyroid nodules and the risk of papillary thyroid carcinoma. **Methods:** In this cross-sectional study, 133 women were evaluated, based on clinical history and anthropometric data, thyroid ultrasound, a single sample collection for determination of urinary iodine concentration (UIC) by the “Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry” (ICP-MS). Papillary thyroid carcinoma (PTC) was defined based on the post-surgical histopathological report. **Results:** The median UIC (mUIC) of the general population of women was 173.0 µg/L, which is considered adequate. The prevalence of more than adequate or excessive iodine was 44.0%, while iodine deficiency was present in 20.3% of the participants. The mUIC in women without nodules was 158.0µg/L vs. 207.1µg/L in those with nodules, with a significant difference between groups ($p=0.022$). UIC > 200µg/L was an independent risk factor for thyroid nodules (RR=2.90 CI=1.06-7.95 $p=0.038$). UIC > 300µg/L was independently and positively associated with the presence of PTC (RR=4.67 CI= 1.26-17.34 $p=0.021$). The frequency of excessive iodine status was higher in women with PTC compared to women without PTC (40.0 vs 17.0%; $p= 0.032$). However, UIC did not statistically differ between patients with PTC and those without thyroid cancer (249.4µg/L vs 171.5 µg /L $p=0.820$). **Conclusion:** Our data demonstrate that increased UIC levels are associated with a higher risk of thyroid nodules and PTC and indicate the need for studies involving patients in iodine-sufficient regions, for a conclusive analysis between iodine status and thyroid cancer.

Introduction

Nodular goiter (NG) is a common condition in adults and is generally asymptomatic [1, 2]. In the last decades there has been an increase in the diagnosis of thyroid nodules, which is attributed to the widespread use of imaging tests in clinical practice. On physical examination, about 5-10% of adults have palpable thyroid nodules, while on ultrasound (US) the prevalence of thyroid nodules in adults is up to 50-70% [3]. The majority of thyroid nodules are benign, although 7-15% of them are malignant [1, 4]. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common histological type of thyroid cancer, comprising about 85% of cases among thyroid differentiated carcinomas [1, 5]. Among the genetic mutations that can be identified in PTC, the most common is the BRAF V600E gene [6].

Some demographic and environmental factors have been linked to the risk of developing thyroid nodules, such as gender, age, smoking habit, metabolic aspects, endocrine disruptors and iodine nutritional status [3, 7]. Iodine is an important micronutrient for the thyroid gland, as it represents an essential constituent of thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). In this way, the functioning of the thyroid gland ultimately depends on the adequate supply of iodine, which comes essentially from the diet [8].

Over the past 50 years, salt iodization strategies have been gradually implemented in several countries in order to eradicate severe iodine deficiency. It is well known that low iodine intake is associated with an increased risk of diffuse and nodular thyroid enlargement [4, 9]. On the other hand, there are some evidence that excessive iodine intake may also contribute to the development of thyroid nodules [4,10]. Concurrently, an increase in the incidence of PTC has been observed following the implementation of salt iodization policies in several countries [11, 12, 13] and the hypothesis of an association between excessive iodine intake and PTC has emerged.

In this context, we aimed to evaluate the relationship between urinary iodine concentration (UIC) and thyroid nodules, as well as PTC.

Materials and methods

Study design and subjects

We performed a cross-sectional study in a group of women referred to thyroid ultrasound imaging at a university hospital located in an iodine sufficient area. A total of 133 women were consecutively recruited from October 2022 to May 2023. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The inclusion criteria were female gender and age ≥ 18 years. We excluded patients diagnosed with Graves' disease, follicular thyroid carcinoma or medullary thyroid carcinoma at the first clinical evaluation or after surgical histopathology results. The study was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE: 63896422.3.0000.5257).

Methods

Patients were evaluated during a clinical interview and the following information was obtained at enrollment: personal history of thyroid diseases, high blood pressure (HBP) or diabetes, and use of any medications or iodine-containing supplements. A physical examination with anthropometric measurements was performed. Body mass index (BMI) was calculated by weight (kg) divided by height squared (m^2). Waist circumference was measured in centimeters (cm) at the midpoint between the lower costal margin and the iliac crest.

Thyroid US scans were performed by a single examiner throughout the study, using a 5,0-12,0 MHz linear transducer (Medison Mysono U5). Thyroid volume was calculated assuming each lobe and isthmus as an ellipse. Maximum measurements were obtained in the longitudinal (L), anteroposterior (AP) and transverse (T) axis of the two lobes and the isthmus. The volumes of each thyroid lobe and isthmus were calculated using the ellipsoid formula ($L \times AP \times T \times 0.524$). The total glandular volume was obtained from the sum of the volumes of the lobes and the isthmus. NG was characterized by solid lesions larger than 2 mm in the largest diameter. We considered absence of NG, thyroid glands without solid lesions larger than 2 mm in the largest diameter or cystic lesions larger than 10mm.

Benign nodules were defined from fine needle aspiration puncture by the Bethesda 2023 classification or histopathological report [14]. The diagnosis of PTC was defined by histopathological report according to WHO criteria [15].

Blood samples were obtained to determine serum thyroid-stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4), thyroperoxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TgAb). Serum TSH, fT4, TPOAb, and TgAb were performed by electrochemiluminescence immunometric assays. The laboratory reference ranges for TSH were from 0.38 to 5.33 μ UI/mL, for fT4 from 0.61 to 1.12 ng/dL, TPOAb <10 UI/mL and TgAb <30 UI/mL.

The presence of thyroiditis was defined if the patient had at least one of the following markers: positive TPOAb and/or positive TgAb; and/or Hashimoto's thyroiditis features in the histopathological report.

Analysis of UIC in a single sample collection before 11 a.m., without fasting was performed by the inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method and was processed by Diagnosticos da America SA. We classified participants into four iodine status categories: UIC <100 μ g/L - insufficient; 100 to 199 μ g/L – adequate; 200 to 299 μ g/L- more than adequate and \geq 300 μ g/L – excessive, according to the WHO/UNICEF/ICCDD guidelines [16].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS, version 26.0, 2019. Continuous variables with normal distribution are presented as mean and standard deviation. When a normal distribution was not observed, the median and the interquartile range (IQR) were shown. We compared continuous variables between the two groups using Student's t-test or Mann–Whitney U test. Chi-squared tests (X^2) or Fisher's exact test were used to analyze categorical variables which were expressed as percentages.

A Spearman's rank-based correlation analysis was performed to assess whether any significant correlation existed between UIC and TV. Binary logistic regression was used to identify which variables are independently related to NG and PTC. The variables included in the model were as follows: iodine status, age, BMI, HBP and the presence of thyroiditis.

Results:

A total of 133 women (Fig. 1) were enrolled in the present study. Among the entire group, the mean age of participants was 51.0 ± 15.0 years, and the median BMI was $27.7 (8.3)$ kg/m², which is considered overweight according to the WHO classification. The median (IQR) of TSH, FT4 and TV were $1.63 (1.87)$ μ UI/mL, $1.10 (0.40)$ ng/dL and $10.3 (6.3)$ cm³, respectively. The prevalence of thyroiditis in the total population was 19.0%. Women were considered, on average, iodine sufficient with a mUIC of $173.0 (164.5)$ μ g/L. However, wide variations in individual UIC were perceived. Excessive iodine status was found in 27 (20.3%) and more than adequate iodine in 32 (24.1%) women, while 27 (20.3%) were iodine insufficient.

Among the whole population, 67 women were diagnosed with thyroid nodules (NG+ group) and 66 had no nodules on US scan (NG- group). Twenty women in the NG+ group were diagnosed with PTC, resulting in a frequency of 15% across the entire sample. There was no difference statistically related to age and BMI between NG+ and NG- patients. Likewise, comparing women without thyroid cancer and those with PTC, there was also no difference statistically related to age ($52,5$ x $47,7$ years; $p=0,190$) and BMI ($27,70$ x $29,25$ kg/m²; $p=0,856$). Baseline characteristics of the studied population according to the presence of thyroid nodules and PTC are described in Table 1 and Table 2, respectively.

The mUIC was significantly different between NG+ and NG- groups (207.1 vs. 158.0 μ g/L, ($p=0.022$) (Fig. 2). The frequency of women with excessive or more than adequate iodine status was higher in the NG+ group compared to the NG- patients ($53,7\%$ vs. $34,8\%$; $p=0.028$). There was no association between insufficient iodine status and thyroid nodules, when the reference group was adequate UIC ($p= 0,522$) (Table 3). In the multivariate analysis, $UIC \geq 200\mu$ g/L was an independent risk factor for thyroid nodules (Table 4). UIC correlated positively with TV ($rs=0.243$; $p=0.010$).

The frequency of excessive iodine status was higher in women with PTC than in women without PTC ($40,0$ vs $17,0$ %; $p=0,032$). However, mUIC values were not statistically different between patients with PTC and patients without thyroid cancer ($249,4$ vs $171,5$ mcg/L; $p=0,82$). The risk of PTC was higher among patients with excessive iodine status when compared to the reference group (Table 3). In the multivariate analysis, excessive iodine status was independently and positively associated to the presence of PTC (Table 4).

There was no statistically significant difference between mUIC of women with and without thyroiditis ($163,5 \mu\text{g/dL}$ x $180,8 \mu\text{g/L}$; $p=0,712$). Excessive or more than adequate iodine statuses were not associated with the prevalence of thyroiditis in the studied population ($p=0,589$). Thyroiditis also was not associated with thyroid malignance ($p=0,133$).

Discussion:

Brazil is a country considered iodine sufficient, although regional differences are appreciated [17]. The Southeast region of Brazil, where the city of Rio de Janeiro is located, was the second region in Brazil with the highest prevalence of excessive iodine status according Brazilian studies on iodine status [18]. In the present study, our findings corroborate this data, since nearly half of the population had more than adequate or excessive iodine status. We demonstrated that the frequency of more than adequate or excessive iodine status was higher among women with NG than in the group without NG. Moreover, excessive iodine status was more frequently seen among women with PTC compared to the group without thyroid cancer. Higher UIC was significantly associated with an increased risk of nodular thyroid diseases. We observed that $\text{UIC} \geq 200 \mu\text{g/L}$ was associated with NG and $\text{UIC} \geq 300\mu\text{g/L}$ was a risk factor for PTC even after adjusting for age, BMI and HBP.

Large population studies have been performed in other countries to assess a possible association between NG and iodine status. A case-control study conducted in Nanjing-China, an iodine-deficient region, demonstrated that the mUIC was significantly higher in patients with benign thyroid nodules and PTC than in the control population without thyroid nodules, which was similar to our results [21]. Also in China, in a cross-sectional study in Jiangxi province, Yan et al demonstrated that individuals with excessive UIC had a higher prevalence of not only thyroid nodules, but also of thyroid dysfunctions [22]. In our study we did not find an association between mUIC and thyroiditis.

Unlike other studies that also described an association between iodine deficiency and thyroid nodules [4, 23], a U-shaped relationship between UIC and the risk of thyroid nodules was not demonstrated in our study. The small sample size in the subgroup of women with $\text{mUIC} < 100 \mu\text{g/L}$ may have limited the interpretation of the results. Lou et al, in a cross-sectional study, evaluated 2710 individuals (420

participants with NG and 2290 without thyroid nodule) who underwent analysis of UIC, the iodine deficiency was related to the presence of thyroid nodules and the risk of NG among individuals with iodine deficiency or excess did not differ significantly [4].

The relationship between excessive iodine status and susceptibility to PTC is still controversial [11, 26]. It has been observed that an increase in the incidence of PTC following the implementation of salt iodization policies in several countries together with an expected reduction in the incidence of follicular thyroid carcinoma (FTC) [11, 24]. An epidemiological study conducted in three different geographic areas of Thailand that assessed trends in PTC and FTC from 1990 to 2009, a period when iodine deficiency decreased in the country, demonstrated that the PTC:FTC ratio that was close to 1:1 in 1990 and increased to 3-4:1 in 2009 [13].

Studies are not consensual in defining excessive iodine status as a protective or risk factor for the development of PTC [11, 26]. A meta-analysis carried out in 2017, in which 8 case-control studies were included, totaling 2213 cases and 2761 controls, demonstrated that adequate iodine status and, possibly, excessive iodine status could decrease the risk of developing thyroid cancer [24]. However, this meta-analysis had some limitations, such as the small number of studies included and the fact that the studies evaluated iodine nutritional status by only through dietary intake inquiry.

Later studies, such as the case-control by Kim and collaborators in 2021, identified a positive association between excessive iodine intake and the risk for PTC and microPTC [11]. Yu et al, who evaluated a population of 1.341 individuals in Shaanxi province, also demonstrated that the incidence of PTC was higher in women with excessive iodine intake and people aged ≥ 45 years independent of iodine status [25]. A meta-analysis performed in 2022, with 10 included studies, showed that excessive iodine status (UIC ≥ 300 ug/L) was positively associated with the occurrence of PCT compared to healthy controls [26]. The same excessive iodine status was found in our study as an association with PTC.

In our sample spectrum, of the 20 patients with PTC, 4 (20%) presented lymph node metastasis. In this small group, two (50%) had more than adequate iodine status, one (25%) had adequate status and one (25%) had iodine deficiency. None of these patients exhibited excessive iodine status. Some previous studies have associated iodine excess with a higher risk of tumor progression, such as the risk of lymph node metastases. [27, 28, 29]

The pathophysiological mechanisms involving iodine status and thyroid malignancy are still unclear. Some studies in animal models showed that both iodine deficiency and excess could be involved in the process of tumor pathogenesis by decreasing the expression of some tumor suppressors, like p14ARF and p16INK4a in mice, contributing to the development of PTC [30]. The hypothesis that both iodine deficiency and excess can be considered “promoters” of thyroid cancer rather than “inducers” should be considered, since in some animal tests submitted to iodine deficiency and excess, thyroid cancer only developed after exposure to radiation [31].

There is also the proposition that the combined effect of iodine and other factors may play a role in the development of PTC, such as Bisphenol A (BPA). BPA is a type of organic material widely used in manufacturing processes that is considered an endocrine disruptor. One study investigated whether BPA levels and excessive iodine intake were linked to the development of PTC [32]. The results indicated that the UIC and urinary BPA (UBC) concentrations in the PTC group were higher than those in the control group of patients without thyroid cancer, suggesting that high levels of UBC and iodine intake may be predictive factors for PTC [32].

At the same time, based on the report of a growing increase in the incidence of BRAF-V600E mutations in thyroid tumors [33], it is questioned whether iodine excess could be one of the environmental factors associated with the increased incidence of BRAF-V600E mutations in PTC. However, the relationship between iodine nutritional status and BRAF-V600E mutations remains controversial and unclear.

The iodine status of a population is typically defined based on the measurement of urinary iodine excretion. However, UIC measured in spot urine samples varies significantly from day to day, and even within the same day, and therefore should not be used to classify individual iodine nutritional status. Additionally, UIC can be reported as a function of the urinary creatinine concentration (UIC/Cr ratio) in order to minimize the variations due to urine volume differences. The real benefit of using the UIC/Cr ratio is questionable, especially if protein intake and consequently creatinine excretion is low [16]. Ideally, 24-hour urinary iodine excretion or the median value of repeated casual spot urine samples would be preferred methods for accessing iodine status although logistical challenges prevent them to be performed in population studies. The use of a single spot urine sample to classify iodine status of participants is one of the limitations of the present study. Recently, salivary iodine concentration has been used as an alternative to the measurement of urinary iodine for the assessment of iodine

status, due to the ability of salivary glands to excrete iodide. Although some studies have found a good correlation between salivary and urinary iodine levels in children and adults, it is still necessary to determine the best time for collection as well as to establish reference values for different populations [19, 20].

A limitation of our study was the fact that we were unable to evaluate other nutritional and environmental factors that could be confounders for the studied outcomes. Also, our study only included women assisted by the public health system and, therefore, our results may not be representative of the general population and as it is a university hospital, exam indications are better carried out, reflecting a higher prevalence of nodules and cancer.

In conclusion, we investigated the relationship between iodine status and the risk of NG and PTC, in an iodine-sufficient region of Brazil. Despite a mUIC deemed to be sufficient, nearly 50% of women in the studied population presented $\text{UIC} \geq 250 \mu\text{g/L}$. Ultimately, $\text{UIC} > 200\mu\text{g/L}$ was an independent risk factor for thyroid nodules and $\text{UIC} > 300\mu\text{g/L}$ increase 3 times the risk for PTC. Our results support the need for continuous monitoring of iodine status of populations, with especial attention for the risk of excessive iodine uptake by individuals who live in areas with universal salt iodination. Further prospective cohort studies involving a larger sample size in iodine-sufficient regions are needed for a more conclusive analysis of the association between iodine status and thyroid cancer.

References:

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26(1):1-133. [https://doi: 10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
2. Alexander EK, Cibas ES (2022). Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(7):533-539. [https://doi: 10.1016/S2213-8587\(22\)00101-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00101-2)
3. Gao M, Chen W, Sun H, Fan L, Wang W, Du C, Chen Y, Lin L, Pearce EN, Shen J, Cheng Y, Wang C, Zhang W (2019). Excessive iodine intake is associated with formation of thyroid nodules in pregnant Chinese women. *Nutr Res* 66:61-67. [https://doi: 10.1016/j.nutres.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.02.009)
4. Lou X, Wang X, Wang Z, Mao G, Zhu W, Wang Y, Pan X, Chen Z, Mo Z (2020). The Effect of Iodine Status on the Risk of Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study in Zhejiang, China. *Int J Endocrinol* 18;2020:3760375. [https://doi: 10.1155/2020/3760375](https://doi.org/10.1155/2020/3760375)
5. Kim HJ, Kim NK, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, Min YK, Kim SW, Chung JH (2017). Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur J Nutr* 56(3):965-971. [https://doi: 10.1007/s00394-015-1144-2](https://doi.org/10.1007/s00394-015-1144-2)
6. Trybek T, Walczyk A, Gąsior-Perczak D, Pałyga I, Mikina E, Kowalik A, Hińcza K, Kopczyński J, Chrapek M, Gózdź S, Kowalska A (2019). Impact of BRAF V600E and TERT Promoter Mutations on Response to Therapy in Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinology* 160(10):2328-2338. [https://doi: 10.1210/en.2019-00315](https://doi.org/10.1210/en.2019-00315).
7. Guo W, Tan L, Chen W, Fan L, Chen Y, Du C, Zhu M, Wei H, Wang W, Gao M, Cui T, Shen J, Zhang W (2019). Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population. *Endocrine*. 65(2):357-364. [https://doi: 10.1007/s12020-019-01901-4](https://doi.org/10.1007/s12020-019-01901-4)
8. Eastman CJ, Zimmermann MB (2018). The Iodine Deficiency Disorders. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com
9. Yan Y, You L, Wang X, Zhang Z, Li F, Wu H, Wu M, Zhang J, Wu J, Chen C, Li X, Xia B, Xu M, Yan L (2021). Iodine nutritional status, the prevalence of thyroid goiter and nodules in rural and urban residents: a cross-sectional study from

Guangzhou, China. *Endocr Connect* 10(12):1550-1559. [https://doi: 10.1530/EC-21-0418](https://doi.org/10.1530/EC-21-0418)

10. Su Y, Zhang YL, Zhao M, Zhang HQ, Zhang X, Guan QB, Yu CX, Shao SS, Xu J (2019). Association Between Thyroid Nodules and Volume and Metabolic Syndrome in an Iodine-Adequate Area: A Large Community-Based Population Study. *Metab Syndr Relat Disord* 17(4):217-222. [https://doi: 10.1089/met.2018.0094](https://doi.org/10.1089/met.2018.0094)

11. Kim K, Cho SW, Park YJ, Lee KE, Lee DW, Park SK (2021). Association between Iodine Intake, Thyroid Function, and Papillary Thyroid Cancer: A Case-Control Study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 36(4):790-799. [https://doi: 10.3803/EnM.2021.1034](https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1034)

12. Zeng Z, Li K, Kang W, Yu J, Wang X, Zhang Z, Sun J, Ouyang S (2020). Changing patterns of thyroid cancer in different stages of Universal Salt Iodization in Peking Union Medical College Hospital, 1986-2018. *Gland Surg* 9(5):1338-1345. [http://doi: 10.21037/gs-20-346](http://doi.org/10.21037/gs-20-346)

13. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P, Suwanrungruang K, Chitapanarux I, Srisukho S, Sriplung H, Meza R (2016). Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990-2009. *Cancer Epidemiol* 43:92-9. [http:// doi: 10.1016/j.canep.2016.07.002](http://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.002)

14. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B et al (2023). The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. doi: 10.1089/thy.2023.0141

15. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2022. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.

16. WHO, UNICEF, ICCIDD 2007 Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. Third edition. Geneva: World Health Organization, WHO/NHD

17. Iodine Global Network (2021). Annual Report 2021. <https://ign.org/app/uploads/2023/05/11560-IGN-Annual-Report-2021.pdf>. Accessed 16 May 2023

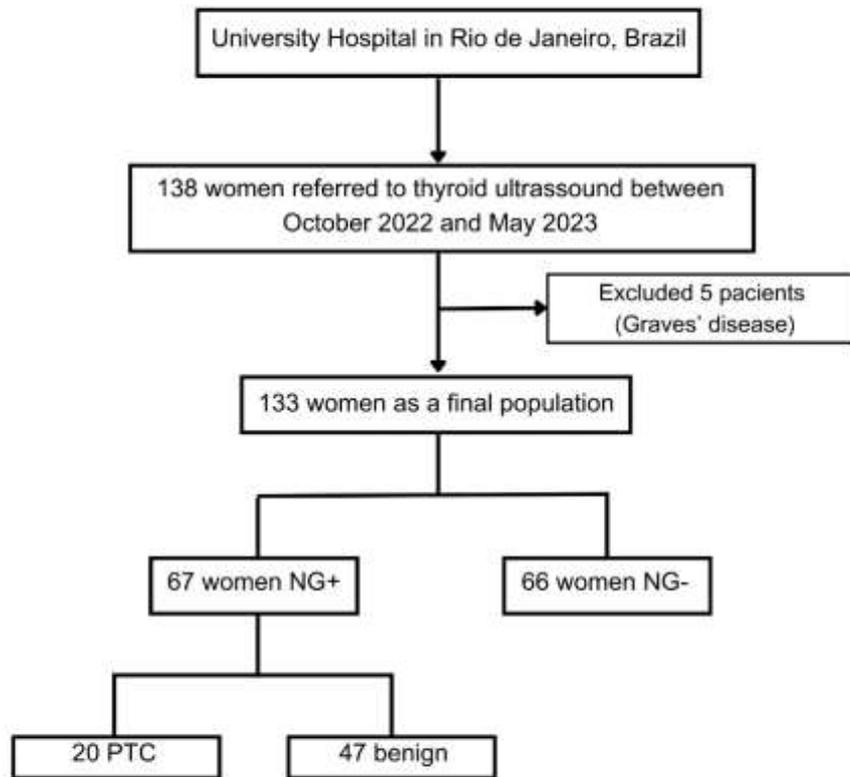
18. Santos, IS; Cesar, JA (2016). Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL). http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/pnaisal_relatorio_final.pdf.

Accessed 14 January 2023.

19. Dekker BL, Touw DJ, van der Horst-Schrivers ANA, Vos MJ, Links TP, Dijk-Brouwer DAJ, Kobold ACM (2021). Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice. *J Nutr* 151(12):3671-3677. <http://doi:10.1093/jn/nxab303>
20. Guo W, Pan Z, Zhang Y, Jin Y, Dong S, Wu W, Chen W, Zhang W (2020). Saliva Iodine Concentration in Children and Its Association with Iodine Status and Thyroid Function. *J Clin Endocrinol Metab* 105(9):dgaa471. <http://doi:10.1210/clinem/dgaa471>
21. Hou D, Xu H, Li P, Liu J, Qian Z (2020). Potential role of iodine excess in papillary thyroid cancer and benign thyroid tumor: A case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(3):603-608. [http://doi:10.6133/apjcn.202009_29\(3\).0020](http://doi:10.6133/apjcn.202009_29(3).0020)
22. Yan DE, Hu L, Shen YF, Lai XY, Zhang MY, Zhou M, Chen C, Liu MM, Wu LT, Liu LQ, Fan QW, Min WL, Wan SC, Zou F, Li J, Cai X, Lei SH, Xiong Y, Yang Y, Yu R, Gao WW, Zhang Y, Chen T (2023). Iodine status and its association with prevalence of thyroid diseases in adults from Jiangxi Province, China. *Endocrine*. <http://doi:10.1007/s12020-023-03413-8>
23. Zimmermann MB (2014). Thyroid gland: Iodine deficiency and thyroid nodules. *Nat Rev Endocrinol* 10(12):707-8. <http://doi:10.1038/nrendo.2014.187>
24. Cao LZ, Peng XD, Xie JP, Yang FH, Wen HL, Li S (2017). The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96(20):e6734. <http://doi:10.1097/MD.0000000000006734>
25. Yu Z, Yu Y, Wan Y, Fan J, Meng H, Li S, Wang Y, Wang T, Ling R (2021). Iodine intake level and incidence of thyroid disease in adults in Shaanxi province: a cross-sectional study. *Ann Transl Med* 9(20):1567. <http://doi:10.21037/atm-21-4928>.
26. Zhang X, Zhang F, Li Q, Aihaiti R, Feng C, Chen D, Zhao X, Teng W (2022). The relationship between urinary iodine concentration and papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1049423. <http://doi:10.3389/fendo.2022.1049423>
27. Fan L, Tian Q, Xiu C, Wang F, Yuan Z, He Q, Guo L, Sun Q, Yang X, Miao S, Sun J, Sun D (2021). High Iodine Nutrition May Be a Risk Factor for Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer Patients. *Ann Nutr Metab*. 77(2):90-99. doi:10.1159/000513334

28. Wang F, Wang Y, Wang L, Wang X, Sun C, Xing M, Zhao W (2014). Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol* 35(11):11375-9. doi: 10.1007/s13277-014-2397-8
29. Zeng Z, Li K, Wang X, Ouyang S, Zhang Z, Liu Z, Sun J, Ye X, Kang W, Yu J (2021). Low urinary iodine is a protective factor of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a cross-sectional study. *World J Surg Oncol* 12;19(1):208. doi: 10.1186/s12957-021-02302-6
30. Sun R, Wang J, Li X, Li L, Yang J, Ren Y, Xi Y, Sun C (2015). Effect of Iodine Intake on p14ARF and p16INK4a Expression in Thyroid Papillary Carcinoma in Rats. *Med Sci Monit* 21:2288-93. [http://doi: 10.12659/MSM.893486](http://doi:10.12659/MSM.893486)
31. Boltze C, Brabant G, Dralle H, Gerlach R, Roessner A, Hoang-Vu C (2002). Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: An in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology* 143(7):2584-92. [http://doi: 10.1210/endo.143.7.8914](http://doi:10.1210/endo.143.7.8914)
32. Zhou Z, Zhang J, Jiang F, Xie Y, Zhang X, Jiang L (2017). Higher urinary bisphenol A concentration and excessive iodine intake are associated with nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Biosci Rep* 37(4):BSR20170678. [http:// doi: 10.1042/BSR20170678](http://doi:10.1042/BSR20170678)
33. Kowalska A, Walczyk A, Kowalik A, Pałyga I, Trybek T, Kopczyński J, Kajor M, Chrapek M, Pięciak L, Chłopek M, Gózdź S, Kamiński G (2016). Increase in Papillary Thyroid Cancer Incidence Is Accompanied by Changes in the Frequency of the BRAF V600E Mutation: A Single-Institution Study. *Thyroid* (4):543-51. doi: 10.1089/thy.2015.0352

Fig. 1 Flowcharts of study population. NG, nodular goiter. PTC, papillary thyroid carcinoma



NG, Nodular Goiter; PTC, papillary thyroid carcinoma.

Table 1 Baseline characteristics among women with and without thyroid nodules

	Total (133)	NG – (66)	NG + (67)	p-value
Age, years	51,56 ± 15,03	51,35 ± 15,41	51,78 ± 14,78	0,612
UIC, µg/L	173,0 (164,5)	158,0 (159,0)	207,1 (179,0)	0,022
BMI, kg/m ²	27,7 (8,3)	27,32 (6,8)	28,0 (8,2)	0,872
Waist circunferente, cm	90,0 (17,0)	90,0 (15,0)	91,0 (17,0)	0,268
TSH, µUI/mL	1,63 (1,87)	2,05 (1,87)	1,41 (1,51)	0,060
FT4, ng/dL	1,10 (0,40)	1,10 (0,47)	1,10 (0,32)	0,536
Thyroid Volume (cm ³)	10,3 (6,3)	7,30 (4,6)	13,5 (13,9)	< 0,001
Presence of thyroiditis (%)	19,0%	17,6%	20,0%	0,748
Presence of diabetes (%)	9,8%	15,3%	4,8%	0,052
HBP (%)	42,1%	43,3%	40,0%	0,751

Data are presented as numbers (percentage), mean ± standard deviation or median (IQR) as appropriate for the variable. Bold values refer to statistically significant differences between groups.

NG, nodular goiter; UIC, urinary iodine concentration; BMI, body mass index; TSH, thyrotropin; FT4, free thyroxine; HBP, high blood pressure; IQR, interquartile range.

Table 2 Baseline characteristics among women with and without papillary thyroid cancer

	Total (133)	PTC – (113)	PTC+ (20)	p-value
Age, years	51,56 ±(15,03)	52,50 ±(14,90)	47,7 ±(14,80)	0,190
UIC, µg/L	173,0 (176,2)	171,5(161,6)	249,4 (168,1)	0,082
BMI, kg/m ²	27,7 (7,9)	27,7 (7,4)	29,3 (15,8)	0,856
Waist circunferente, cm	90,0 (17,0)	91,0 (15,0)	87,5 (21,5)	0,808
TSH, µUI/mL	1,63 (1,87)	1,63 (1,86)	1,65 (3,79)	0,237
FT4, ng/dL	1,10 (0,40)	1,10 (0,36)	1,05 (0,43)	0,588
Thyroid Volume (cm ³)	10,3 (6,3)	9,06 (5,7)	13,5 (17,0)	< 0,001
Presence of thyroiditis (%)	19,1%	16,7%	31,6%	0,131
Presence of diabetes (%)	9,8%	9,8%	10,5%	0,923
HBP (%)	42,1%	44,2%	35,3%	0,504

Data are presented as numbers (percentage), mean ± standard deviation or median (IQR) as appropriate for the variable. Bold values refer to statistically significant differences between groups.

PTC, papillary thyroid carcinoma; UIC, urinary iodine concentration; BMI, body mass index; TSH, thyrotropin; FT4, free thyroxine; HBP, high blood pressure; IQR, interquartile range.

Fig. 2 Distribution of urinary iodine concentration (UIC) in women with nodular goiter (NG+ group) or without thyroid nodules on ultrasound (NG- group).

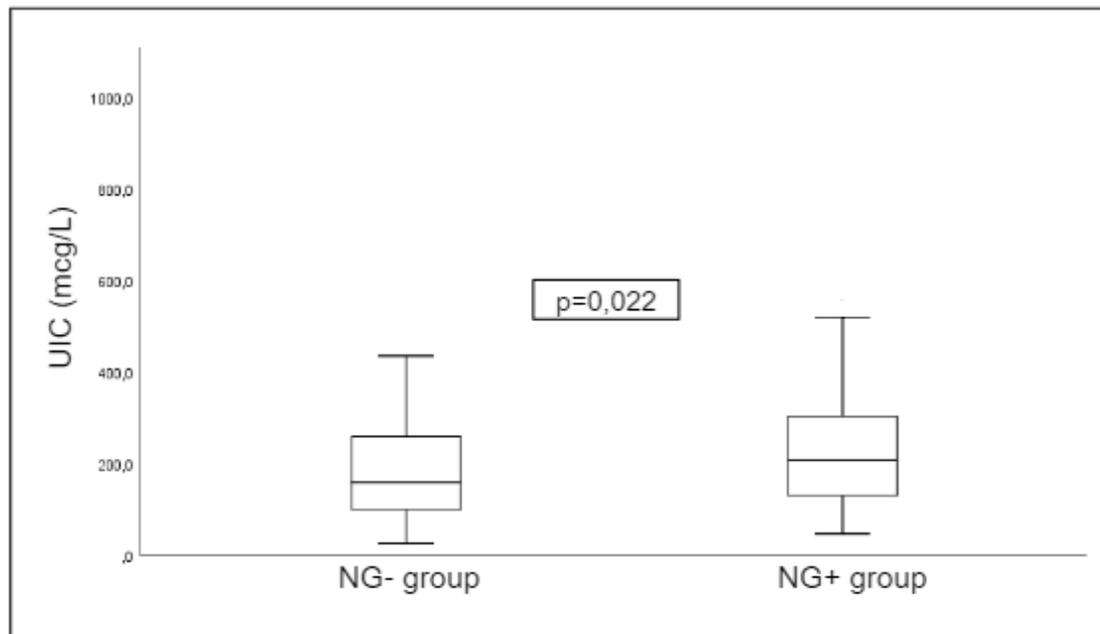


Table 3 Binary Logistic Regression Analysis of Nodular Goiter and Papillary Thyroid

Iodine Status according to UIC ($\mu\text{g/L}$)			
	RR (CI)	RR (CI)	RR (CI)
	Insufficient	More than adequate	Excessive
Nodular Goiter	0,73 (0,28/1,92)	1,81 (0,73/4,50)	2,11 (0,80/5,56)
PTC	1,03 (0,23/4,67)	1,17(0,29/4,75)	3,45 (1,00/11,96)^a
Merging Adequate with More Adequate			
	Insufficient		Excessive
Nodular Goiter	0,57 (0,23/1,41)		1,66 (0,68/4,07)
PTC	0,96 (0,24/3,84)		3,23 (1,10/9,45)^b
Merging more than Adequate with Excessive			
	Insufficient	More than adequate or excessive	
Nodular Goiter	0,79 (0,28/1,92)	1,94 (0,89/4,22)	
PTC	1,03 (0,23/4,67)	2,09 (0,68/6,44)	

Carcinoma (PTC) in Different Urinary Iodine Concentration (UIC) Groups

^a PTC association with excessive iodine status compared with adequate iodine status; $p=0,050$

^b PTC association with excessive iodine status compared with adequate or more than adequate iodine status; $p=0,032$

Table 4 Factors Independently Associated with Nodular Goiter and Papillary Thyroid

	RR	CI	p-value
<i>Nodular Goiter</i>			
UIC \geq 200 μ g/L	2,90	[1,06-7,95]	0,038
UIC < 100 μ g/L	1,07	[0,25-4,59]	0,93
<i>Papillary thyroid carcinoma</i>			
UIC \geq 300 μ g/L	4,67	[1,26-17,34]	0,021
UIC < 100 μ g/L	3,24	[0,58-18,19]	0,18

Carcinoma in a Multivariate Analysis

Variables included in the model: iodine status, age, body mass index and high blood pressure.

Only correlations with $p < 0.05$ and those related to iodine status are shown in the table.

Bold values refer to statistically significant differences between groups.

CI, confidence interval; RR, relative risk, UIC, urinary iodine concentration.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro no Brasil a avaliar a associação entre os níveis da CUI e a prevalência de nódulos de tireoide e CPT em uma região suficiente em iodo. Ademais, foram avaliados status tireoidiano e presença de tireoidite nessa população de mulheres, o que nos possibilitou realizar uma análise mais abrangente dos fatores de risco para os desfechos, minimizando possíveis fatores de confundimento.

A mCUI da população geral de mulheres no presente estudo foi 173,0 µg/L, considerada, no geral, adequada. No entanto, houve variações individuais na amostra. CUI excessiva e mais do que adequada foi encontrada em 44,0% das mulheres, enquanto a CUI deficiente foi encontrada em 20,3% das pacientes. Quando comparado às frequências das categorias de status de iodo no PNAISAL para a região Sudeste, encontramos no nosso estudo uma frequência maior de deficiência de iodo, bem como uma frequência menor de status de iodo mais que adequado ou excessivo. Esses resultados corroboram o fato de que mulheres que habitam uma área suficiente em iodo, podem estar suscetíveis à deficiência e ao excesso desse mineral, tendo como principal fator contributivo o padrão alimentar, de acordo com o consumo de sal iodado (19).

A mCUI nas mulheres sem BN foi de 158,0µg/L vs. 207,1µg/L naquelas com BN, com diferença significativa entre os grupos ($p=0,022$). Além disso, a frequência do estado de iodo excessivo ou mais que adequado foi de 53,7% nas pacientes com BN e 34,8% nas pacientes sem BN ($p= 0,028$). Na análise multivariada, $CUI \geq 200\mu\text{g/L}$ foi um fator de risco independente para nódulos tireoidianos ($p=0,038$). Grandes estudos populacionais foram realizados em outros países para avaliar uma possível associação entre BN e status iódico. Um estudo caso-controle realizado em Nanjing-China, uma região com deficiência de iodo, demonstrou que a mCUI era significativamente maior nos pacientes com nódulos benignos de tireoide e CPT, comparado à população controle de pacientes sem nódulo tireoidiano (35). Ainda na China, em um estudo seccional na província de Jiangxi, Yan et al demonstraram que indivíduos com CUI excessiva tiveram maior prevalência não somente de nódulos tireoidianos como também de disfunções tireoidianas (43).

Ao contrário de outros estudos que associavam também o status deficiente de iodo com nódulos tireoidianos (23, 42), configurando uma curva em U, essa associação não foi encontrada no nosso estudo ($p=0,522$). Lou et al, em um estudo seccional, realizado em 2020 na China, avaliaram 2710 indivíduos: 420 participantes com BN e

2290 sem nódulos tireoidianos. Os participantes foram submetidos à análise da CUI e foi verificado que a carência de iodo estava relacionada a presença de nódulos de tireoide e que o risco de bócio nodular entre indivíduos com carência ou excesso de iodo não diferia significativamente (23).

O risco de CPT foi maior entre os pacientes com excesso de iodo quando comparado ao grupo com status de iodo adequado. Na análise multivariada, o excesso de iodo foi independente e positivamente associado à presença de CPT ($p=0,021$). A frequência do status excessivo de iodo foi maior em mulheres com CPT em relação às mulheres sem CPT (40,0 vs 17,0%; $p= 0,032$). Entretanto, a CUI não diferiu estatisticamente entre pacientes com CPT e naqueles sem cancer de tireoide (249,4 μ g/L vs 171,5 μ g /L $p=0,820$). A relação entre excesso de iodo e suscetibilidade ao CPT ainda é controversa. Estudos divergem em associarem o excesso de iodo como efeito protetor ou efeito promotor do CPT.

Uma metanálise realizada em 2017, em que 8 estudos casos-controles foram incluídos, totalizando 2213 casos e 2761 controles, demonstrou que o status adequado e possivelmente o status excessivo de iodo, poderiam diminuir o risco de desenvolvimento do câncer de tireoide (36). Contudo, essa metanálise apresentava algumas limitações, como o número reduzido de estudos incluídos e o fato de os estudos avaliarem o status nutricional de iodo pelo seu consumo alimentar e não pela CUI, o que não garante completa fidedignidade por possíveis perdas de iodo pelas técnicas de cozimento dos alimentos e viés recordatório.

Estudos posteriores, como o caso-controle de Kim e colaboradores em 2021, identificaram uma associação positiva entre ingestão excessiva de iodo e risco para CPT e mCPT (30). Yu et al avaliaram uma população de 1.341 indivíduos na província de Shaanxi, também demonstraram uma maior incidência de PTC em mulheres com ingestão excessiva de iodo e pessoas com idade ≥ 45 anos independente do status iódico (50). Uma metanálise realizada em 2022, com 10 estudos incluídos, demonstrou que o excesso de iodo (CUI $\geq 300\mu$ g/L) foi positivamente associado com a ocorrência de CPT em comparação com controles saudáveis (55).

No nosso espectro amostral, das 20 pacientes com CPT, 4 (20%) apresentaram metástase linfonodal. Nesse pequeno grupo, duas (50%) apresentaram status iódico mais que adequado, 1 (25%) apresentou status adequado e 1(25%) deficiente de iodo. Nenhuma dessas pacientes exibiu status excessivo de iodo. Alguns estudos anteriores

associaram o excesso iódico a um maior risco de progressão do tumor, como o risco de metástases linfonodais. (37; 51; 59).

Algumas análises populacionais têm demonstrado uma associação positiva entre o excesso iódico e a incidência de mutações BRAF em regiões de suficiência de iodo (32-34). Guan et al analisaram e compararam a prevalência da mutação do gene BRAF em 1032 pacientes com CPT clássico de cinco regiões diferentes da China com status de iodo adequado ou excessivo. A prevalência de mutações BRAF foi significativamente maior nas regiões com excesso de iodo quando comparadas às regiões com status iódico adequado (32). Do mesmo modo, Kim et al observaram em um estudo na Coreia do Sul que tanto a carência quanto a ingestão excessiva de iodo estariam associadas a mutações do gene BRAF em CPT. (33).

Faz-se relevante observar que as regiões brasileiras que apresentam maiores prevalências de câncer de tireoide - Sudeste e Nordeste, sejam as que tenham menores proporções de status iódico adequado (18,9% e 18,1% respectivamente). Por outro lado, a região Sul, que apresenta a maior proporção de status iódico adequado (25%), é onde o câncer de tireoide é menos frequente entre as mulheres, ocupando a 13ª posição entre os demais cânceres (58). Esse fato nos faz indagar que não somente o excesso de iodo seja um fator de risco para o CPT, mas também que o status adequado possa ser um fator protetor. Essa proposição também foi sugerida para o caso da população holandesa, em que a incidência de CPT teve um aumento de apenas 2,1% ao ano entre 1989 e 2003, sendo uma justificativa parcial a ingestão estável e suficiente de iodo nessa população durante as últimas 4 décadas, juntamente com o baixo nível de exposição à radiação (61).

Em contraposição à maioria dos estudos presentes na literatura que associam o excesso iódico à maior frequência de tireoidite (49), não encontramos diferença estatisticamente significativa entre a mCUI de mulheres com ou sem tireoidite (163,5µg/dL vs. 180,0µg/L; $p=0,712$). O nível de iodo excessivo ou mais do que adequado também não foi associado à maior prevalência de tireoidite na população de mulheres do estudo ($p=0,589$). Da mesma forma, tireoidite não foi associada a maior incidência de malignidade tireoidiana ($p=0,133$).

No nosso estudo, para dosagem do iodo urinário, obtivemos uma amostra única de urina de cada participante e não utilizamos a relação iodo/creatinina, como preconizado por alguns estudos prévios. No entanto, é sabido que a obtenção de múltiplas amostras de urina é um processo complexo e oneroso e que a relação

iodo/creatinina se especialmente quando a ingestão de proteínas, e consequente excreção de creatinina, é baixa, pode se mostrar desnecessária (8). Uma limitação do nosso estudo foi a não realização de um inventário alimentar que nos permitisse realizar a comparação do relato de ingestão de alimentos com iodo e sua excreção. Outra limitação foi a inclusão somente de mulheres que realizam acompanhamento de outras comorbidades em um hospital terciário do sistema público de saúde, refletindo características epidemiológicas dessa população, o que pode limitar a extrapolação dos resultados para a população geral de mulheres do estado do Rio de Janeiro.

No presente estudo demonstrou-se que, mesmo em uma população classificada como suficiente em iodo, o seu excesso, e por vezes a deficiência podem ser comuns. $CIU \geq 200\mu\text{g/L}$ e $\geq 300 \mu\text{g/L}$ foram associados respectivamente à BN e CPT. A análise futura da mutação BRAF V600E dessa mesma população de mulheres com CPT, poderá trazer à luz novas evidências dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa associação. Nossos resultados reforçam a necessidade de monitoramento contínuo do estado iódico das populações, com atenção especial para o risco de ingestão excessiva de iodo por alguns indivíduos que vivem em áreas com iodação universal do sal.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O Brasil, apesar de considerado um país suficiente em iodo, apresenta diferenças regionais importantes quanto ao status iódico. Até o presente momento, não havia estudos que buscassem investigar a associação, na região Sudeste, entre o status iódico mais que adequado e excessivo e a presença de bócio nodular e CPT.

Nosso estudo analisou ao todo 133 mulheres atendidas em um hospital terciário no Rio de Janeiro, sendo 67 sem nódulos tireoidianos e 66 com nódulos tireoidianos. Do grupo de pacientes com nódulos, 20 foram diagnosticadas com CPT.

Apesar da mCUI do total de mulheres ter sido considerada adequada, quase metade das mulheres (44%) apresentaram status iódico mais que adequado ou excessivo. Na análise multivariada, onde foram incluídos no modelo idade, IMC e HAS, $CUI \geq 200\mu\text{g/L}$ foi um fator de risco independente para nódulos tireoidianos e $CUI \geq 300\mu\text{g/L}$ para CPT.

Nossos resultados sustentam a necessidade de cuidado com os hábitos alimentares, pela possível associação entre consumo demasiado de ultraprocessados e elevação dos níveis de ingestão de iodo, além de precaução com suplementações inadvertidas que também podem gerar um excesso iódico na população. Ademais, reforça a necessidade do desenvolvimento de novos estudos que investiguem a repercussão do excesso de iodo na formação de nódulos e, principalmente de câncer de tireoide.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

O campo de pesquisa no Brasil, sobre status iódico e risco de bócio nodular e CPT é recente e ainda pouco explorado. Nesse sentido, nossos dados indicam a necessidade de futuros estudos transversais e de coortes prospectivas envolvendo um maior espectro amostral de pacientes em regiões suficientes em iodo, para uma análise de associação mais conclusiva entre status iódico e câncer de tireoide.

Além disso, outra área de interesse seria avaliar a influência dos disruptores endócrinos concomitante à exposição a níveis excessivos de iodo e os impactos estruturais à glândula tireoide, no desenvolvimento de nódulos e CPT.

Os nossos resultados e de futuros estudos podem apontar para uma nova linha de evidência sobre excesso iódico e saúde tireoidiana, em que medidas de saúde pública possam sejam adotadas para diminuir o consumo de sal, valorizando a importância do menor consumo de produtos ultraprocessados.

9. CONCLUSÕES

- O status iódico geral das mulheres incluídas no estudo foi adequado. No entanto, a prevalência de ingestão de iodo mais do que adequada ou excessiva foi elevada na população estudada;
- O status iódico diferiu significativamente entre mulheres com BN e sem BN, sendo maior naquelas com BN. Status iódico mais que adequado e excessivo foi associado à prevalência de bócio nodular, sendo $CUI \geq 200\mu\text{g/L}$ um fator de risco independente para nódulos tireoidianos.
- A frequência do status excessivo de iodo foi maior em mulheres com CPT do que em mulheres sem CPT, porém a CUI não diferiu estatisticamente entre os dois grupos.
- O risco de CPT foi maior entre as pacientes com excesso de iodo quando comparado ao grupo de com status de iodo adequado. O excesso de iodo foi independente e positivamente associado à presença de CPT.
- A insuficiência iódica, na população do estudo, não se associou ao risco de BN e de CPT.
- Não houve diferença significativa entre o status iódico entre os as mulheres com e sem tireoidite. O status iódico mais que adequado ou excessivo não foi associado à maior frequência de tireoidite. A presença de tireoidite também não se associou à um maior risco de malignidade tireoidiana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Eastman CJ, Zimmermann MB. The Iodine Deficiency Disorders. [Updated 2018 Feb 6]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
2. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Oct;19(5):382-7.
3. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 15;458:6-15.
4. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, De la Vieja A. The complex regulation of NIS expression and activity in thyroid and extrathyroidal tissues. *Endocr Relat Cancer.* 2021 Sep 3;28(10):T141-T165.
5. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas Envolvidas na Organificação do Iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48/1: 7-13.
6. Menon K., and Skeaff S. (2016) Iodine: Iodine Deficiency Disorders (IDD). In: Caballero, B., Finglas, P., and Toldrá, F. (eds.) *The Encyclopedia of Food and Health* vol. 3, pp. 437-443. Oxford: Academic Press
7. Bianco AC, da Conceição RR. The Deiodinase Trio and Thyroid Hormone Signaling. *Methods Mol Biol.* 2018;1801:67-83.
8. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3.ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
9. Milagres RCR, Souza ECG, Peluzio MCG et al. Food iodine content table compiled from international databases. *Rev Nutr.* 2020, 33:1-12.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria Colegiada nº 604, de 10 de fevereiro de 2022. Dispõe sobre o teor de iodo no sal destinado ao consumo humano e dá outras providências. Brasília. DF: Diário Oficial da União; 2022
11. Zimmermann, M. (2008). Methods to assess iron and iodine status. *British Journal of Nutrition*, 99(S3), S2-S9.
12. Guo W, Pan Z, Zhang Y, et al. Saliva Iodine Concentration in Children and Its Association with Iodine Status and Thyroid Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;105(9):dgaa471
13. Dekker BL, Touw DJ, van der Horst-Schrivers ANA et al. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice. *J Nutr.* 2021 Dec 3;151(12):3671-3677
14. Li Y, Teng D, Ba J et al. Efficacy and Safety of Long-Term Universal Salt Iodization on Thyroid Disorders: Epidemiological Evidence from 31 Provinces of Mainland China. *Thyroid.* 2020 Apr
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual Técnico e Operacional do Pró-Iodo: Programa Nacional para a Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
16. Iodine Global Network. Annual Report 2021. [Acesso em maio de 2023]. Disponível em: www.ign.org/app/uploads/2023/05/11560-IGN-Annual-Report-2021.pdf
17. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da diretoria Colegiada nº 23, de 24 de abril de 2013. Dispõe sobre o teor de iodo no sal destinado ao consumo humano e dá outras providências. Brasília. DF: Diário Oficial da União; 2013

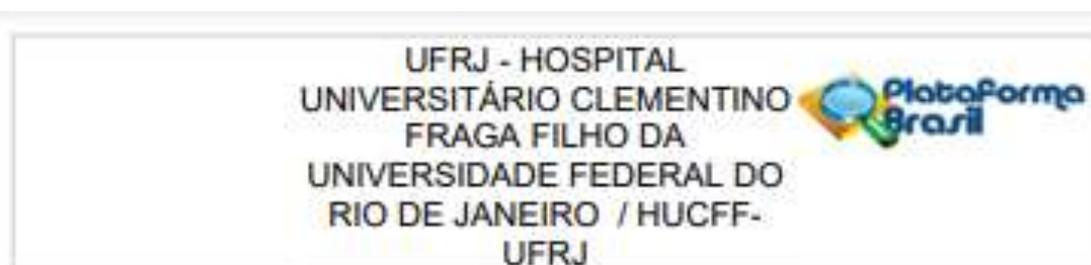
18. A Cesar J, S Santos I, E Black R, et al. Iodine Status of Brazilian School-Age Children: A National Cross-Sectional Survey. *Nutrients*. 2020 Apr 13;12(4):1077
19. Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL). Pelotas, 2016.
20. Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
21. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jul;10(7):533-539
22. Gao M, Chen W, Sun H et al. Excessive iodine intake is associated with formation of thyroid nodules in pregnant Chinese women. *Nutr Res*. 2019 Jun;66:61-67
23. Lou X, Wang X, Wang Z et al. The Effect of Iodine Status on the Risk of Thyroid Nodules: A Cross-Sectional Study in Zhejiang, China. *Int J Endocrinol*. 2020 Aug 18;2020:3760375.
24. Guo W, Tan L, Chen W et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population. *Endocrine*. 2019 Aug;65(2):357-364.
25. Kim HJ, Kim NK, Park HK et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur J Nutr*. 2017 Apr;56(3):965-971.
26. Su Y, Zhang YL, Zhao M, et al. Association Between Thyroid Nodules and Volume and Metabolic Syndrome in an Iodine-Adequate Area: A Large Community-Based Population Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 May;17(4):217-222.
27. Yan Y, You L, Wang X, et al. Iodine nutritional status, the prevalence of thyroid goiter and nodules in rural and urban residents: a cross-sectional study from Guangzhou, China. *Endocr Connect*. 2021 Nov 29;10(12):1550-1559.
28. Trybek T, Walczyk A, Gąsior-Perczak D et al. Impact of BRAF V600E and TERT Promoter Mutations on Response to Therapy in Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinology*. 2019 Oct 1;160(10):2328-2338
29. Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(5-6):302-18
30. Kim K, Cho SW, Park YJ et al. Association between Iodine Intake, Thyroid Function, and Papillary Thyroid Cancer: A Case-Control Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Aug;36(4):790-799
31. Sun Q, Zhao H, Liu Z et al. Identifying potential metabolic tissue biomarkers for papillary thyroid cancer in different iodine nutrient regions. *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):582-591
32. Guan H, Ji M, Bao R et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1612-7
33. Kim HJ, Park HK, Byun DW et al. Iodine intake as a risk factor for BRAF mutations in papillary thyroid cancer patients from an iodine-replete area. *Eur J Nutr*. 2018 Mar;57(2):809-815
34. Kowalska A, Walczyk A, Kowalik A et al. Increase in Papillary Thyroid Cancer Incidence Is Accompanied by Changes in the Frequency of the BRAF V600E Mutation: A Single-Institution Study. *Thyroid*. 2016 Apr;26(4):543-51.

35. Hou D, Xu H, Li P, Liu J, Qian Z. Potential role of iodine excess in papillary thyroid cancer and benign thyroid tumor: A case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(3):603-608
36. Cao LZ, Peng XD, Xie JP et al. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(20):e6734
37. Fan L, Tian Q, Xiu C et al. High Iodine Nutrition May Be a Risk Factor for Cervical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer Patients. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(2):90-99.
38. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P et al. Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990-2009. *Cancer Epidemiol.* 2016 Aug;43:92-9.
39. Zhang X, Zhang F, Li Q et al. Iodine nutrition and papillary thyroid cancer. *Front Nutr.* 2022 Oct 20;9:1022650
40. Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodide-metabolizing genes. *Cancer.* 2009 Mar 1;115(5):972-80.
41. Li Y, Shan Z, Teng W. Effect of the transition from more than adequate iodine to adequate iodine on national changes in the prevalence of thyroid disorders: repeat national cross-sectional surveys in China. *Eur J Endocrinol.* 2021 Dec 2;186(1):115-122.
42. Zimmermann MB. Thyroid gland: Iodine deficiency and thyroid nodules. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Dec;10(12):707-8.
43. Yan DE, Hu L, Shen YF, et al. Iodine status and its association with prevalence of thyroid diseases in adults from Jiangxi Province, China. *Endocrine.* 2023 Jun 12.
44. Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinol Metab* 2014;29:240–247
45. Vargas-Uricoechea H, Pinzón-Fernández MV, Bastidas-Sánchez BE et al. Iodine Status in the Colombian Population and the Impact of Universal Salt Iodization: A Double-Edged Sword? *J Nutr Metab.* 2019 Apr 1;2019:6239243.
46. K. Krohn, D. Fuhrer, Y. Bayer et al., “Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter,” *Endocrine Reviews*, vol. 26, no. 4, pp. 504–524, 2005.
47. Sun H, Wang H, Lian X et al. Association between Urinary Iodine Concentration and Thyroid Nodules in Adults: A Cross-Sectional Study in China. *Biomed Res Int.* 2020 Oct 31;13:1049423.
48. Li T, Qian M. Whether iodized salt consumption increases thyroid cancer incidence. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2021 Jun;30(2):311-315
49. Zhao H, Li H, Huang T. High Urinary Iodine, Thyroid Autoantibodies, and Thyroid-Stimulating Hormone for Papillary Thyroid Cancer Risk. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Aug;184(2):317-324
50. Yu Z, Yu Y, Wan Y et al. Iodine intake level and incidence of thyroid disease in adults in Shaanxi province: a cross-sectional study. *Ann Transl Med.* 2021 Oct;9(20):1567. doi: 10.21037/atm-21-4928. PMID: 34790773; PMCID: PMC8576709.
51. Wang F, Wang Y, Wang L et al. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol.* 2014 Nov;35(11):11375-9.
52. Yan AR, Zhang X, Shen H et al. Urinary iodine is increased in papillary thyroid carcinoma but is not altered by regional population iodine intake status: a meta-analysis and implications. *Endocr J.* 2019 Jun 28;66(6):497-514

53. Zhou Z, Zhang J, Jiang F et al. Higher urinary bisphenol A concentration and excessive iodine intake are associated with nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Biosci Rep.* 2017 Jul 27;37(4):BSR20170678.
54. Wen X, Jiao L, Tan H. MAPK/ERK Pathway as a Central Regulator in Vertebrate Organ Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 27;23(3):1464.
55. Zhang X, Zhang F, Li Q et al. The relationship between urinary iodine concentration and papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 31 13:1049423;
56. Zeng Z, Li K, Kang W et al. Changing patterns of thyroid cancer in different stages of Universal Salt Iodization in Peking Union Medical College Hospital, 1986-2018. *Gland Surg.* 2020 Oct;9(5):1338-1345.
57. Yang X, Sun J, Han J et al. Iodine promotes thyroid cancer development via SPANXA1 through the PI3K/AKT signalling pathway. *Oncol Lett.* 2019 Jul;18(1):637-644.
58. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
59. Zeng Z, Li K, Wang X et al. Low urinary iodine is a protective factor of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a cross-sectional study. *World J Surg Oncol.* 2021 Jul 12;19(1):208.
60. Boltze C, Brabant G, Dralle H et al. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: An in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology.* 2002 Jul;143(7):2584-92;
61. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res.* 2015 Jun 18;8:8.
62. Sun R, Wang J, Li X et al. Effect of Iodine Intake on p14ARF and p16INK4a Expression in Thyroid Papillary Carcinoma in Rats. *Med Sci Monit.* 2015 Aug 6;21:2288-93.
63. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011. Epub 2009 May 21.

ANEXOS:

Anexo 1. Parecer com aprovação do projeto de pesquisa no comitê de ética em pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE IODÚRIA, BÓCIO NODULAR E CÂNCER DE TIREOIDE EM MULHERES ACOMPANHADAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO EM UMA REGIÃO SUFICIENTE DE IODO

Pesquisador: Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63896422.3.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Universidade Federal Do Rio de Janeiro

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.726.212

Apresentação do Projeto:

Introdução

O bócio nodular constitui uma das doenças tireoidianas mais comuns, em geral assintomática. Nas últimas décadas houve um aumento de diagnóstico dos nódulos tireoidianos. Ao exame físico, cerca de 5-10% dos adultos apresentam nódulos tireoidianos palpáveis, todavia ao exame ultrassonográfico a prevalência de nódulos de tireoide em adultos aumenta para 50-70%. A grande maioria dos nódulos tireoidianos tem caráter benigno, embora 7-15% destes apresentem malignidade. A maior detecção de nódulos tireoidianos, acompanha-se uma incidência maior de câncer de tireoide, majoritariamente o carcinoma papilífero da tireoide (CPT), em especial aqueles menores que 1,0cm. O CPT constitui o tipo histológico mais comum de câncer da tireoide, compreendendo cerca de 85% dos casos entre os carcinomas diferenciados. Entre as mutações genéticas que podem ser encontradas no CPT, a mais comum é do gene BRAF V600E. Essa mutação é causada por uma alteração de aminoácidos no códon 600 da proteína BRAF, gerando uma ativação constitutiva da MAP quinase e da via RAS/RAF/MAPK. A mutação BRAF é mais prevalente em CPT com metástases linfonodais e recorrência tumoral, sendo observado um

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255, 7º andar, Ala E, sala 35
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2451 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: S.126.212

aumento crescente da sua prevalência entre os CPT com variante histológica clássica nas últimas décadas. Alguns fatores ambientais tem sido relacionados ao risco de desenvolvimento de nódulos tireoidianos, tais como sexo, idade, tabagismo, aspectos metabólicos, disruptores endócrinos e estado nutricional de iodo. O iodo é um micronutriente essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos e regulação da função da glândula tireoide. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a recomendação de ingestão diária de iodo é de 150 mcg/dia. A concentração de iodo urinário é considerada o principal indicador do status de iodo para todas as faixas etárias. A partir das concentrações de iodo na urina, classifica-se o status de iodo em deficiência (< 100mcg/L), adequado (100-199mcg/L), mais que adequada (200-299mcg/L) e excessivo (> 300mcg/L). A monitorização historicamente é realizada em escolares, onde o intervalo normal da concentração de iodo foi extrapolado para toda população. A OMS recomenda que menos de 50% da população apresente níveis de iodúria abaixo de 100 mcg/L e que menos de 20% apresente níveis de iodúria abaixo de 50 mcg/L. No Brasil, desde 1953 a adição de iodo ao sal para o consumo humano é obrigatória, objetivando evitar deficiência desse mineral na população. A carência, bem como o excesso de iodo tem sido investigado como fatores de risco de desenvolvimento de nódulos tireoidianos. Ainda nesse sentido, estudos epidemiológicos têm procurado demonstrar associação entre o status de iodo e o desenvolvimento de câncer de tireoide. A carência de iodo é um fator clássico biológico e associado ao BN, ademais também tem sido associada ao desenvolvimento de câncer de tireoide. Nesse sentido, a fisiopatologia proposta seria que a deficiência de iodo induziria proliferação aberrante das células tireoidianas, bem como aumentaria sua sensibilização à radiação ionizante e a carga oxidativa das células, aumentando a chance de danos e mutações ao DNA. No entanto, mesmo após implementação de políticas de iodação do sal em vários países, a incidência do CPT aumentou, apesar de uma diminuição na incidência do carcinoma folicular da tireoide (CFT). Como tem se reportado um aumento crescente na incidência de mutações BRAF-V600E postula-se que o excesso iódico poderia ser um dos fatores, dentre outros diversos, que estaria associado ao aumento da incidência de CPT. Ainda sobre o excesso iódico, os resultados não são concordantes quanto a sua associação com a suscetibilidade ao CPT. Novos estudos, com aplicação da metabolômica da patogênese do câncer de tireoide, vêm se debruçando em identificar biomarcadores associados ao desenvolvimento do carcinoma papilífero da tireoide relacionado ao excesso de iodo. Adicionalmente, conforme já descrito, algumas análises populacionais tem

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E, sala 35
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-013
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3935-2480 **Fax:** (21)3935-2481 **E-mail:** ccp@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Papear: 5.726.212

demonstrado associação entre o excesso iódico e a incidência de mutações BRAF em regiões de suficiência de iodo. É sabido que o desenvolvimento de nódulos tireoidianos e do câncer de tireoide pode ser fruto de uma complexa interação de fatores. O status iódico constitui um dos mais importantes fatores a serem estudados. No entanto, há a limitação de ainda não se conhecer a relação entre a ingestão recente e crônica de iodo da dieta e os respectivos efeitos na função e estrutura da tireoide, e a maioria dos estudos avaliar a ingestão recente de iodo por mensuração da iodúria.

Hipótese: Mediana dos níveis de concentração de iodo urinário está mais alta em pacientes com nódulos de tireoide que naquelas sem nódulos. Comparando-se a iodúria entre pacientes com nódulos, esta é mais elevada nos pacientes com CPT, entre as pacientes com CPT, a iodúria é mais elevada nos que apresentam mutação BRAF.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a associação entre níveis elevados de iodo urinário com bócio nodular da tireoide.

Objetivo Secundário: Avaliar a associação entre níveis elevados de iodo urinário com CPT e mutações BRAF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A coleta de urina para mensuração iodo urinário e o USG de tireoide são procedimentos não-invasivos, não oferecendo riscos. A análise adicional bioquímica, conta com coleta de sangue venoso, em que podem ocorrer pequenas lesões pelo procedimento.

Benefícios: Os participantes do estudo terão USG realizada e receberão os respectivos laudos, bem como da análise da iodúria e bioquímica. Caso haja o diagnóstico de alguma patologia da tireoide que justifique, serão acompanhados no Serviço de endocrinologia

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa tipizada como B2. Estudo relevante para a ampliação do conhecimento de alguma patologia da tireoide.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E, sala 35
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2400 Fax: (21)3938-2481 E-mail: csp@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: S. 726.213

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1994583.pdf

TCLE.docx

Curriculo_Lattes.pdf

Declaracao_infraestrutura.pdf

Folha_de_rosto.pdf

Cronograma.pdf

Projeto.pdf

Orcamento.docx

Recomendações:

Solicitamos: a) Revisão do cronograma do estudo e b) Apresentar a ficha clínica para conhecimento de doenças crônicas, Exame físico, com avaliação de medidas antropométricas e as informações das coletas de amostra única de urina para avaliação do iodo urinário e de sangue venoso para aquisição de dados adicionais, TSH, T4L, AntiTPO, Glicose, Triglicerídeos, HDL, Insulina e índice Homa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atender as recomendações.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1994583.pdf	03/10/2022 12:48:41		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/10/2022 12:48:20	IVIA FONSECA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes.pdf	02/10/2022 10:47:29	IVIA FONSECA DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura.pdf	02/10/2022 10:37:58	IVIA FONSECA DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/10/2022	IVIA FONSECA DE	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E, sala 35
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 5.728.212

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	10:33:10	OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	30/08/2022 18:12:05	IVIA FONSECA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/08/2022 15:17:18	IVIA FONSECA DE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	05/08/2022 15:16:18	IVIA FONSECA DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 27 de Outubro de 2022

Assinado por:
Monique Loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E, sala 35
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cnp@hucff.ufrj.br

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: ASSOCIAÇÃO ENTRE IODÚRIA, BÓCIO NODULAR E CÂNCER DE TIREOIDE EM MULHERES ACOMPANHADAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO EM UMA REGIÃO SUFICIENTE DE IODO.

Pesquisador Responsável: PROF^a PATRÍCIA DE FÁTIMA DOS SANTOS TEIXEIRA E PROF^a IVIA FONSECA DE OLIVEIRA

Local onde será realizada a pesquisa: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) desta pesquisa porque realizou ultrassonografia da tireoide e/ ou retirada cirúrgica da tireoide (tireoidectomia) no HUCFF.

Esta pesquisa será realizada porque diversos estudos têm demonstrado que o excesso de iodo pode ser uma possível causa para o aumento de nódulos, bem como câncer de tireoide na população. Tal aumento de risco poderia ser via mutações no gene BRAF em tumores da tireoide, os quais não necessariamente levariam a algum risco familiar, pois não seria transmissíveis. Na Região Sudeste, onde estamos localizados, a maior parte da população apresenta ingestão de iodo mais que adequada ou excessiva, ainda necessitando de mais avaliações de como esse nível de iodo poderia gerar consequências para a saúde da tireoide. A principal fonte de iodo para nossa população está no nosso sal, o qual é iodado por legislação.

Os objetivos dessa pesquisa são avaliar em mulheres atendidas em um hospital terciário no Rio de Janeiro, no caso o HUCFF, se há a relação entre o excesso de iodo e o maior risco de ter nódulos de tireoide. Além disso entre as pacientes com nódulos tireoidianos, o estudo avaliará a relação do excesso de iodo com o fato de esses nódulos serem benignos ou malignos. Finalmente pretende avaliar se entre os pacientes com nódulos malignos, aquelas que apresentavam maiores concentração de iodo do organismo tiveram mais probabilidade de ter a mutação genética BRAF nos seus tumores.

Os participantes da pesquisa serão compostos por mulheres atendidas no HUCFF. Haverá dois grupos iniciais a serem comparados, aqueles que fizeram ultrassonografia e não apresentaram nódulos e aqueles que realizaram a ultrassonografia e aquelas que apresentaram nódulos tireoidianos, no total de 154 participantes.

É importante a comparação entre esses dois grupos de acompanhamento para avaliação dos níveis de iodo entre quem tem nódulo na tireoide e quem não tem nódulo na tireoide e verificar se o aumento dos níveis de iodo no organismo pode ter associação com nódulos de tireoide, câncer de tireoide e a mutação BRAF.

A senhora será incluída na pesquisa após assinar esse termo de consentimento livre e esclarecido.

Antes de decidir, é importante que você entenda todos os procedimentos, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos envolvidos na pesquisa.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar mais esclarecimentos, recusar-se ou desistir de participar sem ser prejudicado, penalizado ou responsabilizado de nenhuma forma. Caso você já esteja em tratamento e não queira participar, você não será penalizado por isso

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof^a Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira e Prof^a Ivya Fonseca de Oliveira, nos telefones 3938-2748, (21) 995842863 ou (21) 992503809, no endereço do Hospital Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n° 255 – Cidade Universitária – Sala 9E23 / 9º andar ou pelos seguintes e-mails: pfatima@hucff.ufrj.br e iviafonseca@gmail.com .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/FM/UFRJ com o número 63896422.3.0000.5257, um órgão que protege o bem-estar, a dignidade, a segurança e garante os direitos dos participantes de pesquisas.

Caso você tenha dúvidas sobre a aprovação do estudo, seus direitos ou se estiver insatisfeito com este estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF/FM/UFRJ localizado na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco 255, 7 andar, Ala E, Cidade Universitária/ Ilha do Fundão - Rio de Janeiro – CEP 21.941-913 Telefone (21).3938-2480 – E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Todas as informações coletadas neste estudo serão confidenciais (seu nome jamais será divulgado) e utilizadas apenas para esta pesquisa. Somente nós, o pesquisador responsável e/ou equipe de pesquisa, teremos conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo.

Para maiores informações sobre os direitos dos participantes de pesquisa, leia a **Cartilha dos Direitos dos Participantes de Pesquisa** elaborada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que está disponível no site: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/Cartilha_Direitos_Participantes_de_Pesquisa_2020.pdf

Caso você concorde e aceite participar desta pesquisa, deverá rubricar todas as páginas deste termo e assinar a última página, nas duas vias. Eu, o pesquisador responsável, farei a mesma coisa, ou seja, rubricarei todas as páginas e assinarei a última página. Uma das vias ficará com você para consultar sempre que necessário.

O QUE VOCÊ PRECISA SABER:

De que forma você vai participar desta pesquisa: Inicialmente a senhora será chamada para uma entrevista e preenchimento de um questionário clínico, será solicitada uma amostra única de urina e coletada amostra de sangue pela equipe de pesquisa que serão avaliadas em laboratório e descartadas. Também será repetida a ultrassonografia, que é um exame de imagem não invasivo, indolor.

Riscos em participar da pesquisa: A maior parte dos procedimentos envolvidos no estudo é não invasivo e indolor como coleta de urina e realização de ultrassom de tireoide. Caso a senhora sofra alguma lesão durante o estudo, imediata ou tardiamente, causada direta ou indiretamente pelos procedimentos do estudo, como por exemplo, a coleta de amostra de sangue, você deverá avisar ao médico/ a equipe do estudo para que possa receber assistência integral de saúde pelo tempo que for necessário, sem nenhum custo a você.

Benefícios em participar da pesquisa: a senhora será avaliada e terá os resultados do ultrassom de tireoide, bem como da pesquisa do iodo na urina e da análise do sangue. Além disso, haverá o benefício indireto do avanço no conhecimento de como o esse nível de iodo poderia gerar consequências para a saúde da tireoide da população da Região Sudeste do Brasil.

Privacidade e confidencialidade: Está garantido o sigilo e a privacidade dos participantes da pesquisa quanto aos dados fornecidos, que serão confidenciais. Os resultados dos exames e dados da pesquisa são de responsabilidade dos pesquisadores. Os resultados parciais e finais do estudo serão publicados em congressos, revistas científicas e em teses de mestrado e doutorado de alunos inscritos nos programas de pós-graduação em endocrinologia da Faculdade de medicina da UFRJ. Os dados obtidos não poderão ser utilizados para outros fins, que não os acima mencionados.

Acesso a resultados da pesquisa: A senhora terá direito a receber os resultados obtidos com a pesquisa, a qualquer momento, quando assim desejar, ou seja, garantimos que a senhora terá acesso a todos os resultados a qualquer momento.

Custos envolvidos pela participação da pesquisa: você não terá custos para participar desta pesquisa; se você tiver gastos com exames, transporte e alimentação, inclusive de seu acompanhante (se necessário), eles serão reembolsados pelo pesquisador. A pesquisa também não envolve compensações financeiras, ou seja, você não poderá receber pagamento para participar.

Danos e indenizações: Se lhe ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante a pesquisa, lhe será garantido o direito à assistência médica imediata, integral e gratuita, às custas do pesquisador responsável, com possibilidade de indenização caso o dano for decorrente da pesquisa.

Consentimento do participante

Eu, abaixo assinado, declaro que concordo em participar desse estudo como voluntário(a). Fui informado(a) e esclarecido(a) sobre o objetivo desta pesquisa, li, ou foram lidos para mim, os procedimentos envolvidos, os possíveis riscos e benefícios da minha participação e esclareci todas as minhas dúvidas.

Sei que posso me recusar a participar e retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo o uso dos meus dados de pesquisa sem que a minha identidade seja divulgada.

Recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e a última assinada por mim e pelo Pesquisador Responsável.

Nome do(a) participante: _____

Assinatura: _____ local e data: _____

Declaração do pesquisador

Declaro que obtive de forma apropriada, esclarecida e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo. Entreguei uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e a última assinada por mim ao participante e declaro que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Nome do Pesquisador Responsável: _____

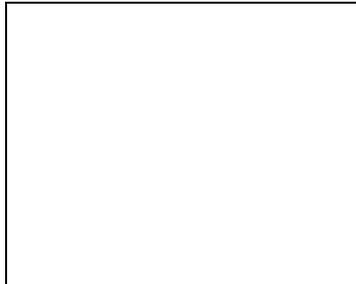
Assinatura: _____

Local/data: _____

Nome do auxiliar de pesquisa/testemunha quando aplicável:

Assinatura: _____

Local/data: _____



Assinatura Datiloscópica (quando não alfabetizado)

Presenciei a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Anexo 3. Ficha clínica



Universidade Federal Do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Serviço de Endocrinologia

Ficha Clínica Pacientes

Nome: _____ PT: _____

CPF: _____ RG: _____

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Nódulo tireoide: NÃO () SIM ()

Peso: _____ Altura: _____

IMC: _____ Cir. Abdominal: _____

Doença tireoidiana: NÃO () SIM () Qual? _____

Uso de levotiroxina: NÃO () SIM () Dose: _____

Uso de suplemento com iodo: NÃO () SIM ()

Diabetes Mellitus: NÃO () SIM ()

Uso de Hipoglicemiante oral e/ ou insulina? NÃO () SIM () Qual (is)?

Hipertensão arterial? NÃO () SIM ()

Uso de anti-hipertensivo oral? NÃO () SIM () Qual (is)?

Outra doença? NÃO () SIM () Qual? _____

Outras medicações: _____

Anexo 4. Ficha de avaliação por ultrassom da tireoide



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Serviço de Endocrinologia

Paciente: _____ Prontuário: _____

US de Tireoide

Dimensões da glândula

LD: Longitudinal: _____ cm Transverso: _____ cm AP: _____ cm

LE: Longitudinal: _____ cm Transverso: _____ cm AP: _____ cm

Istmo: Longitudinal _____ cm Transverso: _____ cm AP: _____ cm

Ecotextura: Homogênea Levemente heterogênea Heterogênea

Levemente hipoeicoica Difusamente hipoeicoica

Aspecto Tireoidite: Sim Não

Cistos: Sim Não

Lobo Direito Lobo Esquerdo Dimensões: _____

Observações: _____

Nódulos: Sim Não

Nódulo 1: Lobo Direito Lobo Esquerdo Dimensões: _____

Hipoeicoico Isoeicoico Hipereicoico

Observações: _____

Nódulo 2: Lobo Direito Lobo Esquerdo Dimensões: _____

Hipoeicoico Isoeicoico Hipereicoico

Observações: _____

Nódulo 3: Lobo Direito Lobo Esquerdo Dimensões: _____

Hipoeicoico Isoeicoico Hipereicoico

Observações: _____

Conclusão:

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__