



ARNALDO MOURA NETO

**“SÍNDROME DO EUTIREOIDIANO DOENTE EM PACIENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: CORRELAÇÃO COM
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, CONTROLE GLICÊMICO E
RELAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR”**

**CAMPINAS
2012**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ARNALDO MOURA NETO

**“SÍNDROME DO EUTIREOIDIANO DOENTE EM PACIENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: CORRELAÇÃO COM
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, CONTROLE GLICÊMICO E
RELAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR”**

**Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Denise Engelbrecht Zantut Wittmann
Co-Orientador(a): Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO/ TESE DEFENDIDA PELO ALUNO ARNALDO MOURA NETO E ORIENTADO PELA PROFA. DRA DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN.

Assinatura do Orientador

A handwritten signature in black ink is written over a horizontal dashed line. The signature is cursive and appears to read "Denise Zantut Wittmann".

CAMPINAS
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

F413e Moura Neto, Arnaldo, 1981-
Síndrome do eutireoideano doente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 correlação com marcadores inflamatórios, controle glicêmico e relação com doença cardiovascular / Rúiter Silva Ferreira. – Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Denise Engelbrecht Zantut Wittmann.
Coorientador : Marcos Antonio Tambascia.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tireóide. 2. Triiodotironina. 3. Triiodotironina reversa. 4. Citocinas. I. Wittmann , Denise Engelbrecht Zantut. II. Tambascia , Marcos Antonio. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Euthyroid sick syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: correlation between inflammatory markers, glycemic control and relation with cardiovascular disease.

Palavras-chave em inglês:

Thyroid

Triiodothyronine

Reverse triiodothyronine

Cytokines

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann [Orientador]

Marcos Antonio Tambascia [Coorientador]

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Heraldo Mendes Garmes

Data da defesa: 16-08-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

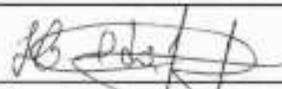
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Arnaldo Moura Neto

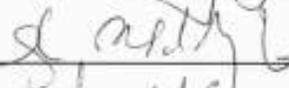
Orientador: Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Membros:

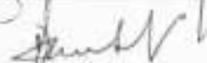
1. Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes



2. Profa. Dra. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto



3. Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/08/2012

À minha avó Nuncia.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, pelo suporte, ensinamentos e paciência. Para mim um modelo como pessoa e professora.

À Dra Maria Cândida Ribeiro Parisi pela generosidade e disposição.

Ao Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia, pelos ensinamentos desde a época de graduação.

À Profa. Dra. Elizabeth João Pavin pela receptividade e apoio.

Aos demais professores da Disciplina de Endocrinologia, Profa. Dra Lígia Vera Montalli da Assumpção, Dr. Heraldo Mendes Garmes, Profa. Dra Maria Tereza Matias Baptista e Dr. Walter Minicucci, pelos ensinamentos e valiosas discussões.

À Profa Dra. Sarah Monte Alegre e todo pessoal do Laboratório de Unidade Metabólica, pela precisão e dedicação na realização da parte laboratorial.

À Conceição e Beth Ficher pela inestimável ajuda, sem a qual esse trabalho não seria possível.

Aos residentes e alunos dos ambulatórios da Endocrinologia.

A todos os pacientes e voluntários que gentilmente consentiram em colaborar com este trabalho.

À FAPESP, pelo financiamento concedido em forma de auxílio regular de apoio à pesquisa.

Aos meus pais, pelo incentivo, conselhos e sobretudo apoio e amor incondicionais nesta e em todas as fases de minha vida.

À Raquel, pela compreensão, companheirismo e alegria em todos os momentos.

“Enquanto houver um desejo, há uma razão de viver.

A satisfação é a morte.”

George Bernard Shaw

RESUMO

Introdução:

A síndrome do eutireoidiano doente (SED) é uma entidade caracterizada pela queda das concentrações sanguíneas de triiodotironina nas formas total e livre e aumento da forma reversa. Ocorre principalmente em pacientes portadores de doenças graves e agudas, particularmente dentre aqueles internados em unidade de terapia intensiva. Há descrição desta síndrome em portadores de Diabetes Mellitus, particularmente sob controle glicêmico inadequado.

Objetivos:

Avaliar as alterações dos hormônios tireoidianos em portadores de DM sob cuidado ambulatorial e a correlação entre concentrações de hormônios tireoidianos e controle glicêmico, presença de complicações crônicas (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e marcadores de inflamação sistêmica subclínica, bem como sua relação com presença de eventos cardiovasculares.

Metodologia:

Estudo transversal avaliando 52 pacientes com diabetes tipo 2 e 52 indivíduos sem diabetes, entre 40 e 75 anos de idade, pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. Avaliaram-se dados clínicos e antropométricos, concentrações séricas de hormônios tireoidianos e proteína C reativa, bem como exames laboratoriais que refletem o perfil lipídico e controle glicêmico.

Resultados:

Cerca de 73% dos pacientes com diabetes e 40% dos indivíduos sem DM apresentaram concentrações séricas diminuídas de T3 total; 25% dos pacientes e apenas 2% dos indivíduos sem DM apresentaram concentrações diminuídas de T3 livre. As concentrações séricas de T3 total ($p < 0,001$), T3 livre ($p < 0,001$) e T4 total ($p = 0,006$) estavam diminuídas em comparação aos de indivíduos sem diabetes. As concentrações de T3 reverso não apresentaram diferença entre os dois grupos. Pacientes com diabetes apresentaram T4 livre mais elevado ($p = 0,033$). As concentrações de T3 reverso foram significativamente diferentes apenas quando comparados os indivíduos com eventos cardiovasculares prévios com aqueles sem tal histórico ($p = 0,002$ dentre os pacientes com diabetes e $p = 0,037$ em

relação aos indivíduos sem diabetes). A prevalência de eventos cardiovasculares foi de 25%. Houve correlação entre as concentrações de proteína C reativa e a relação cintura/quadril ($p = 0,035$) e as concentrações de T3 reverso ($p = 0,001$). Não houve correlação entre os hormônios tireoidianos e a concentração de hemoglobina glicada. No grupo de pacientes com diabetes, os fatores associados à presença de eventos cardiovasculares na análise multivariada foram sexo masculino ($p=0,028$) e T3 reverso elevado ($p=0,01$). A análise da curva ROC do T3 reverso em relação à detecção de eventos cardiovasculares mostrou uma sensibilidade de 84,6% e especificidade de 71,8% ($p=0,002$), similar à *performance* da proteína C reativa (sensibilidade = 76,9%; especificidade = 64,1%; $p=0,022$).

Conclusões:

O T3 total apresentou-se diminuído em 40% dos indivíduos sem DM e poderia superestimar o diagnóstico de SED se analisado como único parâmetro. Adicionalmente, as concentrações séricas de T3 total e livre e T4 total foram mais baixas no grupo de pacientes com diabetes em relação ao grupo controle. O aumento das concentrações de T3 reverso associou-se à presença de doença cardiovascular e à proteína C reativa elevada. O T3 reverso apresentou correlação com as concentrações de proteína C reativa e foi um preditor independente para eventos cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction:

The non-thyroidal illness is an entity characterized by reduced serum levels of total and free triiodothyronine and a rise in its reverse form. It occurs mainly in critically ill patients. There are descriptions of this syndrome in patients with Diabetes Mellitus, especially those under inadequate glycemic control.

Objectives:

Evaluate the abnormalities in thyroid hormone levels in individuals with diabetes under standard outpatient care and the correlation of thyroid hormone levels with glycemic control, presence of chronic complications (neuropathy, nephropathy and retinopathy) and subclinical systemic inflammation, as well as its relation with the presence of previous cardiovascular events.

Methodology:

Cross sectional study involving 52 patients with type 2 diabetes and 52 individuals without the diabetes, between 40 and 75 years of age paired by age, gender and body mass index. We evaluated clinical and anthropometric data, serum levels of thyroid hormones and C-reactive protein, as well as laboratory parameters that reflect the lipid profile and glycemic control.

Results:

Approximately 73% of the patients with diabetes and 40% of individuals without diabetes presented reduced serum levels of total T3. Nearly 25% of the patients and only 2% of the individuals without diabetes presented reduced levels of free T3. The levels of total T3 ($p<0.001$), free T3 ($p<0.001$) and total T4 ($p=0.006$) were lower in patients with diabetes compared with those without diabetes. The levels of reverse T3 did not present any difference between both groups. Patients with diabetes presented higher levels of free T4 ($p=0.033$). The levels of reverse T3 were significantly different only when comparing individuals with previous cardiovascular events with those without this characteristic ($p=0.002$ for patients with diabetes and $p=0.037$ for individuals without diabetes). The prevalence of cardiovascular disease was 25%. There was a correlation between serum

levels of C-reactive protein and waist/hip ratio ($p=0.035$) and levels of reverse T3 ($p=0.001$). There was no correlation between thyroid hormone levels and glycosylated hemoglobin. In the group of patients with diabetes, the factors associated with the presence of cardiovascular events on multivariate analysis were male gender ($p=0.028$) and elevated reverse T3 levels ($p=0.01$). The ROC curve analysis of reverse T3 for detection of cardiovascular events yielded a sensitivity of 84.6% and a specificity of 71.8% ($p=0.002$), which was similar to the performance of C-reactive protein (sensitivity = 76.9%; specificity = 64.1%; $p=0.022$).

Conclusions:

Total T3 was reduced in 40% of the individuals without diabetes and could overestimate the diagnosis of de non-thyroidal illness syndrome if analyzed as the sole parameter. Additionally, the levels of total and free T3 and total T4 were lower in the group of patients with diabetes than in the control group. Higher reverse T3 levels were associated to the presence of cardiovascular disease and increased C-reactive protein levels. Reverse T3 was an independent predictor of cardiovascular events.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico
DM: Diabetes Mellitus
DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
D1: iodotironina desiodase tipo 1
D2: iodotironina desiodase tipo 2
D3: iodotironina desiodase tipo 3
FSH: hormônio folículo estimulante
HIV: vírus da imunodeficiência humana
HT: hormônios tireoidianos
IL-1 β : interleucina-1 β
IL-6: interleucina-6
LPS: lipopolissacarídeo
RNA_m: ácido ribonucléico mensageiro
RXR: receptor X ácido retinóico
SED: síndrome do eutireoidiano doente
SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida
SRC-1: co-ativador do receptor esteróide tipo 1
TBG: globulina ligadora de tiroxina
TR: receptor do hormônio tireoidiano
TRH: hormônio liberador da tireotrofina
TSH: tireotrofina
T3: triiodotironina
T3_r: triiodotironina forma reversa
T3T: triiodotironina total
T4: tiroxina
T4T: tiroxina total

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Valores de mediana e intervalo interquartil ou número e porcentagem das variáveis estudadas nos grupos de pacientes com DM e de controle e suas respectivas comparações.57

TABELA 2. Valores de frequência e porcentagem de cada alteração hormonal tireoidiana e suas combinações nos grupos de pacientes com DM e de controle.58

TABELA 3. Valores de mediana e intervalo interquartil (variáveis contínuas) ou valores de frequência e porcentagem (variáveis categóricas) em relação aos pacientes com DM com e sem antecedente de doença cardiovascular e as respectivas comparações entre os dois subgrupos.68

TABELA 4. Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de concentrações baixas de T3 total e livre no grupo de pacientes com DM.70

TABELA 5. Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de presença de eventos cardiovasculares no grupo de pacientes com DM.72

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Hibridização *in situ* para demonstração de RNA mensageiro de TRH no núcleo periventricular de indivíduo com SED (A) que foi a óbito e de indivíduo falecido em consequência de um acidente (B). A marcação para RNA mensageiro de TRH é significativamente menor no paciente com SED. III = terceiro ventrículo. *Adaptado de De Groot L. Crit Care Clin. 2006; 22:57-86.*29

FIGURA 2. Figura 2. Expressão de D2 (A) e D3 (B) no tecido muscular durante inflamação crônica e sepse em ratos (barra preenchida), comparados com seus respectivos grupos controle (branco). *, $p < 0,05$ e **, $p < 0,01$. *Adaptado de Boelen et al. J Endocrinol. 2006; 191: 707-714.*.....34

FIGURA 3. Valores de mediana e seus respectivos intervalos de confiança de 95% para os valores de T4 total (A), T3 total (B), T3 livre (C) e T3 reverso (D) nos grupos de pacientes com DM e de controle, separados por sexos. Entre as mulheres as diferenças foram significativas para o T4 total, T3 total e T3 livre. Entre os homens as diferenças foram significativas para o T3 total e livre.60-61

FIGURA 4. Correlações lineares entre T4 livre e IMC (A) e T3 total e IMC (B) nos 52 pacientes com DM.64

FIGURA 5. Correlações lineares entre PCR e índice cintura quadril (A) e PCR e T3 reverso (B) nos 52 pacientes com DM. A correlação entre PCR e T3 reverso apresentou um R^2 de 0,32.66

FIGURA 6. Curva ROC para o desempenho da PCR como preditor de eventos cardiovasculares. Área sob a curva = 0,714 ($p = 0,022$); sensibilidade = 76,9%; especificidade= 4,1%.73

FIGURA 7. Curva ROC para o desempenho do T3 reverso como preditor de eventos cardiovasculares. Área sob a curva = 0,794 (p = 0,002); sensibilidade = 84,6%; especificidade = 71,8%.74

SUMÁRIO

A – Introdução	20
1. Síndrome do Eutireoidiano Doente.....	20
1.1 Definição	20
1.2 Fisiopatologia	21
1.2.1 Estados clínicos acompanhados por T3 baixo	21
1.2.2 Estados clínicos acompanhados por T4 baixo	23
1.2.3 TSH	24
1.2.4 Metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos	25
1.2.5 O papel das seleno-desiodases	26
1.2.6 O papel das citocinas inflamatórias	26
1.2.7 Mecanismos de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide	28
1.2.8 Interpretação fisiológica	30
1.2.9 Resumo	31
1.3 Em pacientes criticamente enfermos	32
1.3.1 Em pacientes com sepse e inflamação crônica	33
1.4 Em pacientes ambulatoriais	34
1.4.1 Em estados de privação calórica	35
1.4.2 Em doenças infecciosas crônicas	36
1.4.3 Em doenças cardíacas	36
1.4.4 Em doenças renais	37
1.4.5 Em doenças hepáticas	38
1.4.6 Em doenças pulmonares	39
1.4.7 Em pacientes com Diabetes Mellitus	40
1.5 Diagnóstico	41
1.6 Conduta Terapêutica	42
2. Marcadores de resposta inflamatória, <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2 e doença cardiovascular	43

B – Objetivos	46
1. Geral	46
2. Específicos	46
C – Metodologia	47
1. Desenho do estudo	47
2. Pacientes	48
2.1 Critérios de inclusão	48
2.2 Critérios de exclusão	48
3. Grupo de controle	49
4. Critérios laboratoriais de controle metabólico-glicêmico	49
5. Critérios para determinação de evento cardiovascular e evidência clínica de doença aterosclerótica.	49
6. Parâmetros clínicos	50
7. Variáveis antropométricas	50
8. Coleta de amostra sanguínea	51
9. Parâmetros bioquímicos	51
10. Dosagens hormonais	52
11. Dosagem de marcadores inflamatórios	53
12. Análise Estatística	53
D – Resultados	55
1. Análises descritivas	55
1.1 Pacientes com DM	55
1.2 Grupo de controle	56
2. Análise comparativa entre os grupos de pacientes com DM e controle	58
2.1 Geral	58
2.2 Em relação a eventos cardiovasculares prévios	62
3. Análise comparativa entre pacientes com DM2	62
3.1 Em relação a complicações microvasculares	62

3.2 Em relação a controle glicêmico e complicações microvasculares.....	62
4. Análises de associação e correlação	63
4.1 Grupo de pacientes com DM	63
4.2 Grupo de controle	67
5. Antecedente de eventos cardiovasculares nos pacientes com DM	68
6. Análise de regressão logística para o estudo de fatores relacionados a concentrações diminuídas de HT nos pacientes com DM.....	68
7. Análises de regressão logística para o estudo de fatores relacionados à doença cardiovascular	71
7.1 Regressão univariada	71
7.2 Regressão multivariada	71
8. Análise das curvas ROC, sensibilidade e especificidade dos valores obtidos com as dosagens séricas de marcadores inflamatórios e hormonais na predição de risco de eventos cardiovasculares	73
8.1 PCR	73
8.2 T3 reverso	74
 E – Discussão	75
 F – Conclusões	82
 G - Referências Bibliográficas	84
 ANEXO I	98
 ANEXO II	101

A - Introdução

1. Síndrome do Eutireoidiano Doente

1.1 Definição

A Síndrome do Eutireoidiano Doente (SED), também conhecida por síndrome da doença não tireoidiana ou síndrome do T3 baixo, inicialmente descrita na década de 1970, representa um estado em que alterações da economia dos hormônios tireoidianos (HT) classicamente estão presentes em estados de doença aguda e grave, particularmente nos doentes internados em unidades de terapia intensiva (1). Tais distúrbios, por definição, não são causados por alterações intrínsecas da glândula tireoidiana e sua principal marca consiste na queda das concentrações séricas de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), a depender da gravidade da doença de base do paciente, associada a concentrações de tireotrofina (TSH) dentro dos valores de referência. Em casos de doença leve, há inicialmente diminuição nas concentrações de T3, e, com a deterioração do quadro, superpõe-se queda nas concentrações de T4. Esta última possui estreita e importante correlação com mortalidade (2).

A síndrome foi descrita em uma série de situações caracterizadas por estresse agudo e grave, tais como jejum prolongado, sepse, infarto agudo do miocárdio, cirurgia com circulação extra-corpórea e transplante de medula óssea (3,4,5,6,7,8,9).

As alterações se resolvem com a recuperação do paciente, podendo-se observar aumento transitório das concentrações de TSH nestes casos (10).

1.2. Fisiopatologia

1.2.1 Estados clínicos acompanhados por T3 baixo

Com raras exceções, a literatura reporta concentrações séricas diminuídas de T3 total e livre na SED (11,12). Característica marcante, a diminuição do T3 é detectada em praticamente 100% dos casos, visto ser a primeira e mais sensível alteração hormonal nesta síndrome (2). Suas concentrações podem estar discretamente diminuídas nos casos mais leves, mas naqueles de maior gravidade, encontram-se indetectáveis (2).

O jejum prolongado, mais especificamente a privação de carboidratos, tem efeito rápido na diminuição de T3 por inibir a desiodação de T4 a T3 pela enzima selenodesiodase 1 (D1) (13). Como consequência direta, há redução das concentrações séricas de T3 e aumento de sua forma inativa, o T3 reverso (T3r). Tais pacientes, apresentando apenas discreta queda nas concentrações de T3 na sua forma total (T3T), são os representantes da forma mais leve da SED e não demonstram sinais clínicos de hipotireoidismo (1).

Outras situações clínicas em que a concentração sérica de T3 apresenta-se diminuída incluem pós-operatório de grandes cirurgias, doenças cardíacas e pulmonares crônicas, insuficiência renal e hepática crônicas, entre outras (3,4,5,6,7,8,9). Em todas elas, a apresentação destas alterações nos HT é muito parecida, porém os mecanismos patogênicos que estão na origem destes achados variam de acordo com a doença de base, assim como sua interpretação fisiológica. Em suma, grande variedade de situações clínicas, sejam de curso agudo ou crônico, são capazes de levar a alterações nas concentrações séricas de HT, das quais a mais precoce e importante é a diminuição do T3 sérico. A redução da forma biologicamente ativa do hormônio tireoidiano é a característica que define a presença da SED e é partilhada por todas as situações descritas acima, além de ser a mais marcante. No entanto, as vantagens ou consequências que estas anormalidades podem acarretar para os pacientes portadores destas doenças ainda não estão bem definidas (2).

Diversos autores questionam se as alterações das concentrações de T3 e T4 seriam decorrentes de diferenças nas técnicas de dosagem dos hormônios tireoidianos. Neste campo, Sapin et al (1995) estudaram o comportamento do T3 em pacientes com SED

utilizando 5 métodos diferentes de dosagem (14), resultando em concentrações reduzidas com todas as técnicas utilizadas. Outro estudo com 34 pacientes em estado grave encontrou concentrações normais de T3L utilizando método de ultrafiltração (15). Essa alteração em relação aos demais estudos tem como possível causa a falha na exclusão de proteínas carreadoras em alguns dos métodos de ultrafiltração.

Estudo comparando concentrações hormonais em pacientes com SED e indivíduos saudáveis verificou a existência de concentrações mais baixas de TSH, T4, T3 e da relação T3/T3r, enquanto que o T3r encontrava-se aumentado (16). Contudo, o T3 reverso pode se apresentar com concentrações diminuídas, normais ou aumentadas dependendo da condição de base estudada e, portanto, não reflete o aporte tecidual de hormônio tireoidiano. Assim, conquanto se esperasse que as concentrações de T3r estivessem elevadas, nem sempre isso ocorre.

As concentrações de T3r refletem a ação de vários fatores atuando simultaneamente, como a atividade e expressão das diversas desidases, e também a disponibilidade do precursor (T4) na circulação e tecidos afetados (16). A conversão do T4 à sua forma ativa, o T3, ou à forma inativa, o T3r, não é um processo randômico. Trata-se de regulação controlada, de modo a atender as necessidades metabólicas do organismo. Assim, as situações onde o achado de aumento da concentração sérica de T3r são mais comuns são aquelas onde há necessidade de conservação de energia e proteínas, como jejum prolongado e pós-operatório (17,18). Deste modo, quando se suspeita de alterações na conversão dos HT, a dosagem do T3r pode acrescentar dados para interpretação mais adequada dos achados laboratoriais (19).

Já em outras situações, o T3r pode se apresentar em concentrações normais, como é o caso das doenças renais crônicas e também na infecção por HIV. No caso das doenças renais, com diminuição da filtração glomerular, o T3r apresenta maior transporte para o compartimento extravascular e menor capacidade de ligação às proteínas plasmáticas carreadoras (22). Similarmente, particularidades na fisiopatologia de cada doença sabidamente associada à SED podem ser responsáveis pelas diferenças no perfil hormonal tireoidiano encontradas nestas diversas situações. Adicionalmente, outros fatores podem interferir com a medição das concentrações séricas de T3r, como por exemplo ácidos

graxos livres, comumente presentes em situações de lipólise aumentada, os quais já foram implicados em interações com dosagens via radioimunoensaio (23).

1.2.2 Estados clínicos acompanhados por T4 baixo

Conforme a gravidade da doença aumenta, e, desta forma, frequentemente há aumento do tempo de jejum, é possível observar concomitantemente à redução do T3T, a diminuição do T4 total (T4T) sérico (2). Geralmente, como já mencionado, as concentrações de TSH se mantêm dentro dos limites de valores de referência.

Plikat et al (2007) avaliaram pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva durante um período de 2 anos e constataram que 23% desses pacientes apresentavam queda das concentrações séricas de T3 e T4, sem elevação de TSH, quadro laboratorial de relevância prognóstica para o risco de morte (24). Girvent et al (1998) em estudo envolvendo pacientes idosos em pós-operatório imediato, relataram a alta prevalência de SED, e sua relação com atividade simpática aumentada e pior resultado cirúrgico (25).

Estados associados a T4 baixo detêm significado prognóstico importante, acarretando elevação do risco de óbito (26). Quando as concentrações de T4 total atingem 4µg/dL (valor de referência geralmente entre 4,5 e 12µg/dL) o risco de morte se aproxima de 50% e quando abaixo de 2µg/dL, a chance de óbito alcança expressivos 80% (27,28). Contudo, não é possível afirmar que a queda das concentrações de HT nestas situações seja causa direta deste prognóstico desfavorável ou a magnitude com que tal alteração interfere na taxa de mortalidade. Risco semelhante verifica-se em neonatos, onde T4 baixo se correlaciona com risco de morte e hemorragia ventricular (29).

O T4 total está reduzido, em parte, devido à diminuição das concentrações de proteína ligadora de tiroxina (TBG). Alfandi et al (2000) observaram queda progressiva da TBG atingindo até 60% nas primeiras 12 horas após cirurgia de revascularização coronariana, sugerindo que tal diminuição seria por aumento em sua degradação (30). O mesmo grupo de autores demonstrou formas degradadas de TBG no soro de pacientes com sepse (31).

A determinação do T4L apresenta-se mais problemática. Os resultados da análise do T4L na SED são totalmente dependentes do método utilizado e há influência de inúmeros fatores, inclusive presença de inibidores de ligação às proteínas carreadoras e drogas. Ensaio que incluem a dosagem da TBG tipicamente resultam na demonstração de valores diminuídos de T4L na SED. As concentrações determinadas por diálise ou ultrafiltração variam amplamente (11). Teoricamente, os métodos que empregam diálise de equilíbrio são os mais confiáveis. Fato importante é que tal imprecisão na estimativa do T4L não acontece com a determinação do T3L, que se apresenta diminuída na grande maioria dos estudos. Isto provavelmente se deve ao fato de que a queda do T3 é mais acentuada e frequente do que a redução do T4 total. Adicionalmente, fatores que alteram a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas ligadoras afetam potencialmente o T4 de forma mais importante do que o T3, dada a maior afinidade do primeiro à TBG (1).

1.2.3 TSH

As concentrações séricas de TSH na SED estão tipicamente normais, mas podem estar muito diminuídas. Resultados inferiores a 0,05mUI/L são, contudo, raros (32,11,12). Analisando no contexto de valores reduzidos de T3 e T4, essas dosagens de TSH podem ser interpretadas como inapropriadamente baixas para as condições fisiológicas do paciente (2).

Embora possa ocorrer alguma sobreposição de valores com os de pacientes com hipertireoidismo, os ensaios de última geração para dosagem de TSH proporcionam sensibilidade de 0,001mUI/L e facilitam o diagnóstico diferencial (33).

Além das dosagens séricas reduzidas, a atividade biológica do TSH nos pacientes com SED está igualmente diminuída devido à menor glicosilação decorrente da redução concomitante das concentrações do hormônio liberador de TSH (TRH) (34). Esta glicosilação diminuída faz com que mesmo concentrações de TSH acima dos valores de referência não possuam adequada atividade biológica, explicando, ao menos parcialmente, a discordância encontrada em relação a este parâmetro na literatura.

A resposta da hipófise à administração de TRH nesses casos é variável, mas a maioria dos estudos evidencia respostas subnormais ou normais (15). Respostas normais

frente a um estado em que o TSH encontra-se diminuído sugerem que a alteração primária seja hipotalâmica. Em concordância com essa teoria há estudos que demonstram alterações de outros eixos hormonais, como da testosterona, FSH e LH além do cortisol e ACTH (35).

Elevação do TSH ocorre numa minoria de pacientes durante a fase aguda da doença, mas é comumente observada durante a fase de recuperação (32,36). Esta elevação após a recuperação do paciente é considerada por muitos como evidência de que havia um estado hipotireoideo verdadeiro, com inibição da resposta hipofisária normal (2).

1.2.4 Metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos

As alterações dos hormônios tireoidianos na SED obedecem a 2 fases. Na primeira, correspondente à fase mais aguda da doença de base, predominam as modificações no metabolismo periférico, enquanto que na parte mais crônica da doença, os distúrbios são de origem predominantemente neuroendócrina (32). A queda das concentrações séricas de T3 e a diminuição da relação T3/T3r ocorrem em poucas horas, sugerindo portanto atuação de mecanismos periféricos. A relação T3/T3r, assim como a relação T3L/T3r, reflete essas alterações de forma mais precisa, devido a interferências na determinação do T4L, como supracitado (37).

O metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos é determinado pela atuação das 3 desidases que catalisam a desidiação das diferentes iodotironinas.

Estudo realizado por Peeters e cols (2005) incluindo 451 pacientes demonstrou que as concentrações de T3r e a relação T3/T3r representaram fatores prognósticos no primeiro dia de internação, enquanto que TSH, T4 e T3 se mostraram impactantes no prognóstico somente a partir do quinto dia de internação (37). Tanto seus valores absolutos como o comportamento em relação às dosagens de dias anteriores foram muito diferentes quando comparados pacientes sobreviventes com os que foram a óbito. Neste estudo, foram encontradas também correlações significativas entre a atividade hepática da D1 e D3 no fígado e músculo esquelético destes pacientes e os valores de T3r e T3/T3r

1.2.5 O papel das seleno-desiodases

As iodotironinas desiodases, tipos 1, 2 e 3, diferem no padrão de expressão tecidual, localização celular, papel fisiológico, substrato-alvo, sensibilidade a inibidores e modo de regulação por hormônios tireoidianos. A regulação da atividade das desiodases sofre importante influência do estado hormonal tireoidiano, gerando alterações que permitem a manutenção das concentrações circulantes e intracelulares de triiodotironina dentro da normalidade (38).

Fígado, rim, tireóide e hipófise são os locais de maior expressão da desiodase do tipo 1 em humanos. A D1 possui como característica a capacidade de catalisar a desiodação do anel fenólico e do tirosínico das diferentes iodotironinas, resultando em ativação e inativação dos hormônios tireoidianos, respectivamente. Sua localização na membrana plasmática celular faz com que o T3L gerado rapidamente se equilibre com as concentrações plasmáticas, fato que levou diversos pesquisadores a pensar durante muitos anos que esta enzima seria a principal fonte de T3L plasmático em humanos (39). Especialmente a atividade da D1 hepática origina quantidades expressivas de triiodotironina plasmática em mamíferos em eutireoidismo. Contudo, a D1 tem afinidade catalítica igual por T4 e T3, gerando quantidades similares de T3L e T3r, respectivamente. Portanto, particularmente em humanos, contribui significativamente na produção de triiodotironina plasmática somente na vigência de hipertireoidismo, uma vez que sua síntese é positivamente regulada pelas concentrações de T3. (39,49,41,42).

A desiodase do tipo 2 acelera a desiodação do anel externo das iodotironinas, permitindo a ativação da tiroxina no cérebro, hipófise, tireóide, placenta, miocárdio e musculatura esquelética. Fisiologicamente, a D2 exerce função fundamental na produção intracelular de triiodotironina e na regulação de sua concentração intracelular. Sua localização perinuclear permite que o T3 gerado seja prontamente aproveitado. Exerce ação importante no músculo esquelético elevando a produção de triiodotironina plasmática, sendo considerada esta a principal fonte de T3 plasmático em humanos (43). A atividade de D2 encontra-se elevada nos estados de hipotireoidismo e diminuída na tireotoxicose (40,44,45).

A desidase tipo 3 promove a desidiação do anel interno da triiodotironina e da tiroxina e formação dos metabólitos inativos, diiodotironina (T2) e T3r, respectivamente. A expressão da D3 ocorre sobretudo em tecidos fetais, placenta, útero gravídico, vasos umbilicais e, no adulto, se expressa no sistema nervoso central e pele, não sendo detectada na tireóide. Executa a provável função de proteger o feto de inadequada exposição ao hormônio tireoidiano ativo, regulando as concentrações circulantes e teciduais de triiodotironina. A atividade e concentrações de RNAm da D3 se elevam no hipertireoidismo e diminuem no hipotireoidismo (46,47). Sua ativação nos modelos estudados de SED sugere importante papel na redução da concentração de T3 sérico, pelo aumento da sua degradação por esta enzima (48,46).

Alguns estudos demonstram diminuição da expressão da D1, responsável pela conversão de T4 a T3 em fígado e músculo esquelético, (16) e, em pacientes críticos, diminuição da expressão de D2 em músculo esquelético (49). Outros trabalhos demonstraram indução da ação da D3, responsável pela inativação de T3 a T2 e de T4 para rT3 em modelos animais de choque séptico (50) e de estado pós-infarto agudo de miocárdio (51). A diminuição da produção de T3 a partir de T4 pela D2 e o aumento da inativação de T4 a T3r pela D3 leva ao quadro de diminuição das concentrações de T3 e aumento de T3r (40).

1.2.6 O papel das citocinas inflamatórias

A análise de uma série de pacientes admitidos em UTI em choque séptico evidenciou concentrações diminuídas de T4, T4L, T3 e TSH, dados que sugerem a presença de hipotireoidismo de origem central. Simultaneamente, as dosagens de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 β (IL-1 β), receptor solúvel da interleucina 2 (IL-2r), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) estavam em concentrações aumentadas (52). Entretanto, a relação entre os dois eventos permanece elusiva.

Estudos em ratos demonstraram supressão das concentrações de TSH, T3 e T4L sob infusão contínua de IL-1. Infusões de IL-1 em maiores taxas foram acompanhadas por febre, diminuição do apetite e da ingestão calórica, fato esse que provavelmente exerceu

um papel relevante nos resultados observados no comportamento dos HT. Não houve influência da IL-1 na atividade da desidase 1 (53).

A interleucina 6 apresenta-se elevada com muita frequência na SED. Suas concentrações estão inversamente correlacionadas com as concentrações de T3 e a sua infusão por curto período de tempo levou à supressão do TSH (54).

De forma análoga às outras citocinas estudadas, administração exógena de IL-6 levou a alterações no perfil dos HT similares às encontradas na SED. No entanto, seu bloqueio não reverte nem previne estas alterações. Wiersinga et al (1997) administraram anticorpos bloqueadores de IL-6 em pacientes com SED, sem sucesso na prevenção das alterações dos HT (55). Michalaki et al (2001) estudaram pacientes em pós-operatório imediato de cirurgia abdominal e observaram que a queda do T3 sérico ocorre precoce e previamente à elevação significativa da IL-6 e do TNF α (56).

Embora não haja comprovação de função direta ou preponderante de determinada citocina na SED, é importante salientar que as interações entre os mediadores inflamatórios e o eixo hipotálamo-hipofisário são bastante complexas. Além disso, há diversas interações entre esses mediadores dentro da cascata inflamatória. As associações observadas reforçam o papel fisiopatológico das citocinas nas alterações dos HT observadas na SED, mas o mecanismo preciso de atuação permanece por ser esclarecido.

1.2.7 Mecanismos de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

As causas de SED são provavelmente multifatoriais e há diferenças em relação às alterações nos HT dependendo da condição de base estudada. Além dos mecanismos já expostos, existe evidência de que a queda da produção de T4 e, conseqüentemente, do T3, se deve à diminuição da atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário.

Interessante estudo realizado com pacientes imediatamente após o óbito decorrente de condição clínica grave mostrou expressão reduzida de RNAm de TRH no núcleo paraventricular do hipotálamo quando comparado à encontrada em pacientes falecidos de causas acidentais e imediatas (57) (Figura 1).

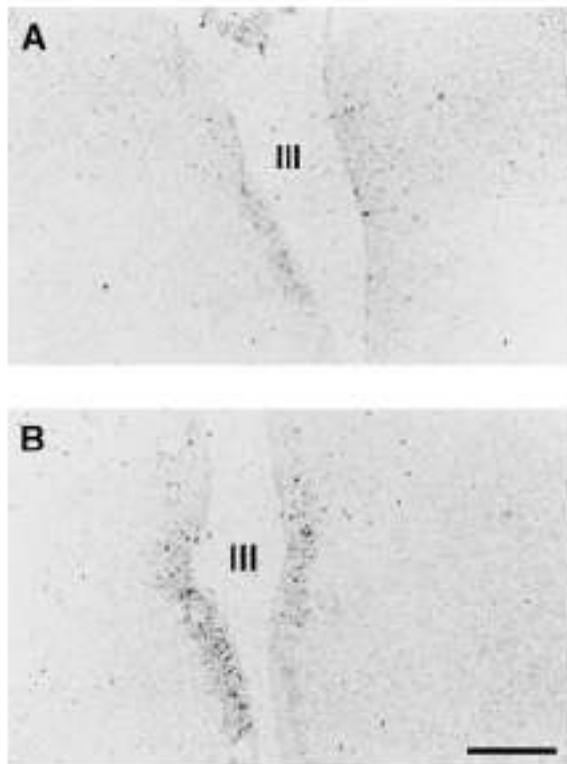


Figura 1. Hibridização *in situ* para demonstração de RNA mensageiro de TRH no núcleo periventricular de indivíduo com SED (A) que foi a óbito e de indivíduo falecido em consequência de um acidente (B). A marcação para RNA mensageiro de TRH é significativamente menor no paciente com SED. III = terceiro ventrículo. *Adaptado de De Groot L. Crit Care Clin. 2006; 22:57-86.*

As respostas à administração de TRH exógeno variam, sendo que a maioria demonstra resposta achatada (58) havendo, no entanto, relatos de hiperrespostas (59). Administração de TRH foi avaliada como um método efetivo para restaurar as concentrações de HT ao normal em pacientes internados em UTI, salientando o papel fisiopatológico da supressão central da produção dos HT (60). Essa redução da produção e resposta ao TRH provavelmente relaciona-se às citocinas (discutidas anteriormente) e à elevação das concentrações de glicocorticóides associada ao estresse agudo (61). Na doença de Cushing, por exemplo, há supressão do TSH com leve redução dos HT (62).

O fator etiológico que manteria o TRH e TSH suprimidos, mesmo frente a concentrações séricas reduzidas de T4 e T3, seria baseado na concentração intra-hipofisária

de T3 normal ou aumentada. Isto seria possível graças à maior atividade da D2 hipofisária, com produção aumentada de T3 a partir de T4 (63). No entanto, é preciso ter em mente que a atividade hipofisária diminuída não se restringe ao eixo tireoidiano, uma vez que já foram descritas reduções de outros hormônios hipofisários como LH e FSH, hormônio do crescimento e ACTH. Essas alterações provavelmente resultam de múltiplas interações de diversos estímulos que se integram no hipotálamo, como privação calórica, citocinas e glicocorticóides.

1.2.8 Interpretação fisiológica

Como as alterações da SED são observadas precocemente em situações de jejum prolongado, muitas das teorias sobre o significado fisiológico das alterações dos HT advêm do estudo de privação calórica. Nestas situações, há adaptação da taxa metabólica basal a um ritmo mais lento (64). Assim sendo, muitos autores consideram a SED como uma resposta fisiológica do organismo visando à conservação de energia e economia de calorias e proteínas por meio da indução de um estado de hipotireoidismo (65).

Contudo, há diversas outras alternativas para a interpretação fisiológica das alterações observadas nos HT na SED.

Primeiramente, artefatos na realização dos testes de função podem estar presentes e o paciente, na verdade, estaria eutireoidiano. Ensaio livres de interferência poderiam atestar tal fato (2).

Em segundo lugar, a presença de inibidores da ligação do T4 às proteínas carreadoras ou mesmo modificações nas concentrações da TBG resultariam em concentrações alteradas da fração livre dos HT (2).

Por último, existe a teoria de que o paciente está realmente em um estado de hipotireoidismo e este seria uma alteração patológica necessitando portanto ser corrigida através da suplementação de HT exógeno. Os defensores desta corrente se baseiam na alta correlação entre a presença de SED e mortalidade, especialmente quando há redução do T4 total para concentrações inferiores a 4µg/dL (27).

Esse conflito aparentemente obteve solução com a hipótese de Van de Berghe et al (1998) de que estados de estresse agudo induziriam a uma resposta fisiológica e adaptativa no sentido de economia de proteínas e calorias em um estado de enfermidade aguda, mas que se tornaria inadequada e portanto prejudicial, caso houvesse prolongamento artificial do tempo de doença, tal como ocorre nas UTIs da atualidade equipadas com aparato para suporte artificial de vida, inclusive em situações extremas e por período prolongado (35).

1.2.9 Resumo

As alterações dos HT observadas em pacientes criticamente enfermos ou em algumas doenças sob cuidados ambulatoriais são de etiologia complexa e multifatorial. Há considerável variação na apresentação laboratorial, dependendo da doença de base e do tempo de doença. Em pacientes criticamente enfermos e em algumas situações ambulatoriais, particularmente doenças cardíacas, as concentrações de HT se mostraram bons preditores de evolução da doença.

As alterações no metabolismo dos HT seguem um curso temporal bifásico. Inicialmente, há queda do T3, que representaria uma resposta evolutivamente programada ao estado de estresse físico agudo, visando redução da taxa metabólica basal e conservação do balanço protéico e energético, principalmente quando associado a situações de privação calórica.

Se, contudo, a resposta adaptativa não for suficiente para que o organismo supere o momento de agressão agudo, ou se a doença apresentar caráter arrastado, como é o caso de pacientes sob suporte de vida artificial prolongado, se inicia uma segunda fase de alterações. Esta fase de cronicidade não tem paralelo evolutivo, uma vez que o suporte avançado e manutenção de vida sob condições clínicas extremas é um fenômeno muito recente. Assim, ocorre maior redução das concentrações séricas T3, acompanhada por queda do T4 sem a elevação esperada do TSH, ou mesmo ocorrendo sua diminuição paradoxal em paralelo aos HT, o que para a maioria dos autores representa uma resposta mal adaptativa. Fisiologicamente, há supressão de outros hormônios hipofisários, resistência insulínica, balanço protéico negativo e balanço de gordura positivo se houver aporte calórico suficiente. Assim, estes autores consideram que a administração de HT,

glicocorticóides, hormônio do crescimento e andrógenos seria benéfica nestas situações (35,66,67,68).

1.3 Em pacientes criticamente enfermos

Os pacientes com SED não demonstram sinais clínicos de hipotireoidismo. Contudo, a avaliação detalhada é complexa uma vez que a maioria deles apresenta-se em estado crítico. A concomitante presença de sepse, privação calórica, edema e outras manifestações classicamente presentes em pacientes criticamente enfermos sob cuidados em Unidades de Terapia Intensiva confundem a avaliação diagnóstica. Ademais, o quadro clínico de hipotireoidismo leva no mínimo de 2 a 3 semanas para se manifestar (26).

A SED tem sido estudada principalmente em humanos sob condições de pós-operatório imediato, devido a capacidade das grandes cirurgias em induzir uma rápida resposta inflamatória sistêmica. Esta caracteriza-se por liberação de diversos mediadores pró-inflamatórios e ativação de neutrófilos (69). Como exemplo, pacientes submetidos a cirurgia cardíaca sofrem quedas significativas de T3 e T4 concomitantes a aumentos nas concentrações de T3r, levando a alterações nas relações T3/T3r e T3/T4, sugestivas de distúrbio na conversão dos HT (70).

Como a atividade da desidase tipo 1 encontra-se reduzida durante inflamações agudas, postulou-se que este fato representaria a principal causa da queda observada nas concentrações de T3 nestes casos (71). O gene de D1 é ativado pela presença do próprio hormônio tireoidiano (T3) em heterodímero com o receptor de ácido retinóico (RXR) e sua redução pode ser explicada pela diminuição do número de receptores de hormônio tireoidiano (TR) observada em casos de inflamação aguda (72). Além disso, a expressão do RXR igualmente diminui em casos de administração de lipopolissacarídeo (LPS) (73).

Uma alternativa para a supressão da expressão de D1 mediada pelo TR β durante inflamação aguda seria decorrente da competição que ocorre por um co-ativador compartilhado entre o TR e vias de sinalização inflamatórias, o receptor co-ativador esteróide 1 (SRC-1) (74). A administração de SRC-1 preveniu a queda nas concentrações de HT observada após infusão de LPS (75). A glutatona é outro co-fator necessário para a adequada função da desidase e, por ser um agente redutor, comumente apresenta

diminuição da ação em estados onde há intenso estresse oxidativo. Estudos demonstraram que a adição de acetil-cisteína, anti-oxidante que restaura as concentrações intracelulares de glutatona, previne a inibição de D1 induzida pela interleucina 6 e conseqüentemente a queda das concentrações de T3 (76).

As alterações na atividade das desidases em pacientes críticos teoricamente levariam à diminuição na geração de T3 a partir de T4, ao mesmo tempo em que ocorre diminuição da degradação de T3 a T2. Deste modo, seria esperada pequena modificação nas concentrações de T3 hepático. Não há estudos em animais ou humanos avaliando concentrações hepáticas dos HT em estados críticos, mas há trabalhos que mostram diminuição da expressão de genes normalmente regulados pelo T3, fato compatível com disponibilidade diminuída de T3 no fígado na vigência de estados críticos agudos, o que é reforçado pela constatação de quantidade diminuída de receptores de HT (77).

Com relação ao tecido muscular, estudo em pacientes submetidos a cirurgia de grande porte mostrou queda significativa nas concentrações de T3 durante o procedimento, porém a expressão do RNAm de D2 não se alterou, podendo este fato dever-se a alterações na expressão dos receptores de HT (78). Observou-se aumento da expressão de D2 e diminuição da de D3 concomitantemente à queda na expressão dos TR, resultando, teleologicamente, em aumento da disponibilidade local de T3. Estudos avaliando a expressão de genes musculares regulados por T3 confirmam aumento nas concentrações de RNAm destes genes (79).

1.3.1 Em pacientes com sepse e inflamação crônica

Sepse e inflamação crônica se associam a quedas marcantes nas concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos. A gravidade do quadro é refletida pela magnitude desta redução. O T3 sérico pode estar muito diminuído ou mesmo indetectável em uma condição associada a suporte de vida prolongado. Em seguida, se apresenta a diminuição do T4, que se correlaciona com maior mortalidade (80). Estudos em humanos internados em UTI demonstraram que estas alterações nos HT se associam a modificações na expressão de desidases no fígado e músculo (24).

No contexto clínico, pacientes com falência hepática foram estudados por Chamba et al (81), não sendo observadas mudanças na expressão de genes regulados pelo T3 ou nos TRs, apesar das concentrações séricas reduzidas de T3. Esses achados sugerem a existência de um estado eutireoídiano intra-hepático.

No tecido muscular, a expressão de D2, principal desidase presente neste órgão, encontra-se geralmente aumentada. Aparentemente, esse achado independe de alterações em citocinas, ou mesmo da concentração dos HT (82). Diferentemente do modelo de inflamação aguda, a expressão da D3 aumenta de forma paralela àquela de D2 (82). O aumento de expressão de D2 foi correlacionado com a recuperação do tecido muscular, verificando-se que em ratos com *knockout* do gene de D2 não obtiveram recuperação tecidual, sugerindo que a indução de D2 no tecido muscular em estados inflamatórios crônicos parece ser um processo adaptativo (83) (Figura 2).

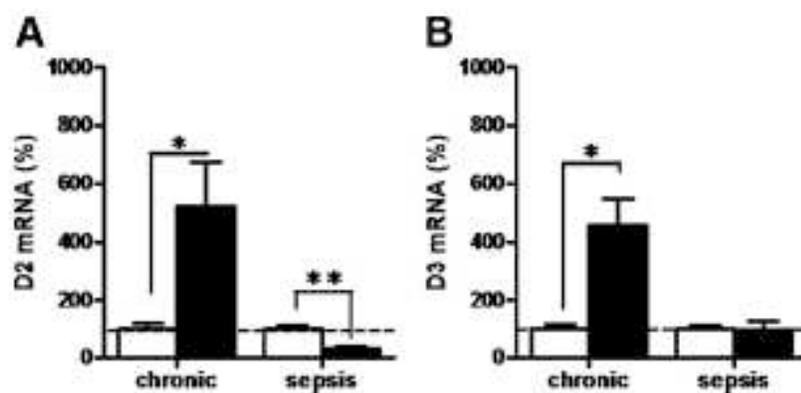


Figura 2. Expressão de D2 (A) e D3 (B) no tecido muscular durante inflamação crônica e sepse em ratos (barra preenchida), comparados com seus respectivos grupos controle (branco). *, $p < 0,05$ e **, $p < 0,01$. Adaptado de Boelen et al. *J Endocrinol.* 2006; 191: 707-714.

1.4 Em pacientes ambulatoriais

A SED foi reportada em uma série de situações ambulatoriais, geralmente em formas mais leves, onde encontra-se apenas discreta diminuição das concentrações séricas de T3 ou aumento de T3r.

1.4.1 Estados de privação calórica

O jejum prolongado induz a menor atividade do eixo hipotálamo-hipofise-tireoide, levando a redução das concentrações de hormônios tireoidianos circulantes (84). A queda do T3 nesses estados é interpretada como uma tentativa de conservação de energia pelo organismo através da redução do metabolismo basal. Alguns autores tentaram obter a normalização das concentrações de T3 pela administração de hormônio exógeno e observaram aumento do catabolismo muscular (85). O aumento do T3r nesses estados está relacionado a diminuição do seu catabolismo pelas desidases, ao invés de aumento de sua produção a partir de T4 (86). O T4T e o T4L geralmente se mantêm em concentrações normais.

As alterações dos hormônios tireoidianos que ocorrem na privação calórica envolvem não apenas o metabolismo periférico mas também o sistema nervoso central. Supressão do hormônio liberador de TSH (TRH) no núcleo paraventricular do hipotálamo leva a menor secreção de TSH pela hipófise e, por sua vez, alterações na glicosilação do TSH causam redução da sua bioatividade (87). A resposta do TSH à administração de TRH também se mostra reduzida nessas situações (88). Um dos principais mecanismos que provocam a queda da expressão de TRH baseia-se na diminuição dos concentrações de leptina característica dos estados de jejum prolongado (89).

A economia dos hormônios tireoidianos pode ser afetada não somente pelo balanço energético do organismo mas também pela composição da dieta. Redução do consumo de carboidratos leva à diminuição do T3, aumento do T3r e diminuição da TBG (90). A realimentação com pequenas quantias de carboidratos é capaz de normalizar as concentrações de T3, mas o aumento da ingestão protéica não exerce efeito semelhante (91).

1.4.2 Doenças infecciosas crônicas

As alterações observadas em pacientes com infecção crônica sob cuidado ambulatorial e clinicamente estáveis são provenientes principalmente dos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Nos pacientes infectados pelo HIV, as concentrações de hormônio tireoidiano frequentemente se apresentam dentro da faixa de normalidade, a não ser que uma infecção oportunista se superponha, devido à queda significativa na contagem de linfócitos CD4 (21). Aumento das concentrações de TBG foi observado nesses pacientes por razões ainda não bem compreendidas e aparentemente a disfunção hepática não é um fator determinante desse distúrbio. Postula-se que anormalidades na síntese da TBG, levando à diminuição do seu catabolismo, poderia ser uma explicação (92).

Concentrações mais baixas de T3 se correlacionaram com maior mortalidade em um estudo de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e infecção por *P. carinii*. De forma curiosa e diferentemente de outras situações causadoras de SED, as concentrações de rT3 se mostraram diminuídas nesses pacientes de seguimento ambulatorial, normalizando-se após internação por doença grave (93). Cerca de 13% dos pacientes recebendo terapia antirretroviral de alta eficácia apresentaram concentrações de T4L menores e dosagens mais elevadas de TSH, o que provavelmente não foi devido a SED, mas ao desmascaramento de tireoidite de Hashimoto quiescente, após reconstituição imune (94).

1.4.3 Doenças cardíacas

Os hormônios tireoidianos são moduladores importantíssimos de diversas funções cardiovasculares como frequência cardíaca, inotropismo, débito cardíaco e resistência vascular periférica (95). Alterações do metabolismo dos hormônios tireoidianos são frequentemente vistas em casos de isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e após cirurgia de revascularização coronariana.

Em casos de infarto agudo do miocárdio, observou-se uma diminuição do T3, TSH e T4, além de aumento do T3r, sendo a relação T3r/T3 proporcional à gravidade do quadro (96). As formas total e livre do T3 igualmente se mostraram em concentrações diminuídas nos casos de parada cardíaca induzida por síndrome coronariana aguda, quando comparados com pacientes apresentando infarto agudo do miocárdio não complicado e voluntários saudáveis. Além disso, pacientes que sofreram parada cardíaca prolongada atingiram concentrações de T3 e T3L mais baixas do que aqueles com tempo menor de ressuscitação (97). Adicionalmente, os testes de função tireoidiana se normalizaram após 2 meses em pacientes que se recuperaram da doença.

A prevalência de SED encontrada na insuficiência cardíaca congestiva gira em torno de 18% (98), podendo atingir 23% (99). Pacientes apresentando escore clínico mais grave tendem a desenvolver anormalidades mais pronunciadas nos testes de função tireoidiana do que aqueles clinicamente menos sintomáticos. Concentrações séricas baixas de T3 se associaram a maior mortalidade em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca (100).

1.4.4 Doenças renais

O rim exerce importante papel no metabolismo e excreção dos hormônios tireoidianos, portanto não é surpreendente que afecções renais causem anormalidades no eixo hormonal tireoidiano (20).

Na síndrome nefrótica, em vigência de proteinúria maior que 3g em 24 horas, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema, as concentrações séricas de T3 encontram-se reduzidas. Perda urinária de TBG juntamente com outras proteínas justificaria tais alterações, porém em pacientes com síndrome nefrótica e função renal preservada, as concentrações de TBG encontram-se geralmente normais, diminuindo somente quando há acometimento concomitante da função renal (101). O T3r se mostra tipicamente normal ou mesmo diminuído, ao contrário do que ocorre em outras situações clássicas associadas a SED em que o T3r se apresenta em concentrações elevadas (101). O T3L e T4L estão geralmente inalterados, sendo portanto reservada a suplementação de hormônio tireoidiano somente na presença de elevações do TSH, como consequência de excessiva perda de

hormônios tireoidianos na urina ou se existe diminuição do T4L sob o uso de glicocorticóides em altas doses, medicamento frequentemente usado para tratamento de algumas etiologias de síndrome nefrótica (101).

A doença renal terminal, com perda quase total da capacidade de filtração glomerular, altera o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, além de provocar anormalidades no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos (20). Há diminuição da conversão periférica de T4 a T3, com resultante diminuição do T3 sérico. A acidose metabólica crônica destes pacientes contribui substancialmente para a diminuição do T3 (102). Assim, similarmente à insuficiência cardíaca congestiva, concentrações menores de T3L se associam a maior mortalidade nos pacientes em hemodiálise (103). As concentrações de T3r geralmente são normais, assim como nos casos de síndrome nefrótica, e não foi demonstrado aumento da conversão de T4 a T3r (104). As concentrações das formas total e livre do T4 estão dentro dos valores de referência ou discretamente diminuídas. O T4L pode se mostrar levemente aumentado nas situações onde há uso de heparina para evitar a coagulação do sangue nas máquinas de hemodiálise (105). Não foram demonstradas alterações do TSH, mas sua glicosilação é anormal, fato que pode afetar sua meia-vida plasmática (20). A hemodiálise não corrige as alterações nos hormônios tireoidianos, o que pode ser atingido com o transplante renal (20).

1.4.5 Doenças hepáticas

A função hepática normal é importante para o adequado metabolismo dos hormônios tireoidianos. O fígado representa o principal órgão responsável pela conversão de T4 a T3 pela atividade da desidase tipo 1, síntese de TBG, captação de T4 e liberação secundária de T4 e T3 na circulação. Anormalidades são frequentemente encontradas em casos de cirrose, hepatites agudas e doença hepática crônica.

Na cirrose hepática, a ocorrência mais comum é a diminuição do T3, T3L e elevação do T3r. A relação plasmática T3/T3r está inversamente associada com a gravidade da doença (106). O T4L pode aumentar e o T4 total diminuir secundariamente a alterações na TBG e albuminemia. O TSH pode estar normal ou levemente aumentado, mas os

pacientes costumam se apresentar clinicamente eutireoidianos (86) e a resposta do TSH à administração de TRH é normal ou tardia (107).

As anormalidades nas hepatites agudas são diferentes das encontradas em outras formas de doença hepática. Concentrações elevadas de TBG são observadas em consequência à sua liberação hepática aumentada como proteína inflamatória de fase aguda, e concomitantes elevações das formas totais de T3 e T4 são encontradas, permanecendo normais as respectivas formas livres. Mínimas elevações do T3r podem ser encontradas assim como discreta queda do T3. O TSH e o T4L mantém-se normais (108). A relação plasmática T3/T3r revela-se útil na avaliação da gravidade da doença e prognóstico daqueles com hepatite fulminante. Tal relação costuma se normalizar rapidamente nos sobreviventes, mas não nos casos que vão a óbito (109).

Os distúrbios nas doenças hepáticas crônicas se assemelham sobretudo aos encontradas na hepatite aguda e não aos presentes em casos de cirrose hepática. Exemplos de doenças hepáticas crônicas estudadas incluem a cirrose biliar primária e hepatite auto-imune, em que concentrações de TBG se elevam concomitantemente aos aumentos do T4 e T3. Contudo, as concentrações de T4L e T3L estão frequentemente diminuídas (110). Dificuldades nas avaliações decorrem do fato de que ambas as condições desenvolvem-se por auto-imunidade, sendo portanto pertinente a exclusão de doença tireoidiana auto-imune (111). Assim sendo, as alterações encontradas nestas doenças geralmente não se correlacionam ao prognóstico (86).

1.4.6 Doenças pulmonares

Alguns autores encontraram evidências da presença de SED em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Karadag et al, (112) em estudo envolvendo 83 pacientes em condições clínicas estáveis, 20 com exacerbações agudas e 30 indivíduos saudáveis, observaram que pacientes com doença estável apresentavam concentrações de T3L 25% menores quando comparados aos indivíduos saudáveis, sem diferenças em relação às concentrações de TSH ou T4L. A queda no T3L se associou a aumentos nas concentrações de interleucina 6 e TNF- α .

Exacerbações agudas levaram a diminuições ainda mais acentuadas do T3L e pequena queda do TSH, que retornaram às concentrações basais uma vez resolvido o quadro agudo.

1.4.7 Em pacientes com *Diabetes Mellitus*

Do mesmo modo, alterações no eixo tireoidiano foram demonstradas em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* (DM). Há relatos em que se verificou concentrações séricas diminuídas de T3T e, em alguns casos, diminuição de T4T acompanhados de aumento de T3r e concentrações baixas ou inapropriadamente normais de TSH (113). Tal padrão de alteração dos hormônios tireoidianos mostra-se compatível com a síndrome do eutireoidiano doente. De fato, alterações similares foram identificadas em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1), particularmente na presença de pior controle glicêmico, refletido em concentrações de hemoglobina glicada elevadas (114,115,116). Semelhante correlação entre controle metabólico e alterações de hormônios tireoidianos foi identificada em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2), especialmente quando as concentrações de hemoglobina glicada ultrapassavam a marca de 12%, sendo que 7% seria a cifra ideal (113).

Estudo interessante foi realizado por Kabady (1984) em pacientes portadores de DM2 recém diagnosticado e hemoglobina glicada maior do que 10,8%. Estes pacientes apresentaram concentrações elevadas de T3r e diminuídas de T3, obtendo-se a reversão dessas alterações com o controle metabólico. Além disso, pacientes com controle metabólico ruim apresentaram elevações menores do TSH à administração de TRH, e igualmente houve normalização após o controle metabólico (117).

Tanto a SED quanto o DM são conhecidos por sua associação com estados inflamatórios subclínicos, com importante participação de diversas citocinas pró-inflamatórias. Embora esteja estabelecida associação entre DM e SED, não está clara a relação causal entre o pior controle glicêmico e a prevalência de SED ou sua gravidade, nem tampouco suas correlações com prognóstico, taxas de complicações ou concentrações de citocinas circulantes.

1.5 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de SED se realiza em um paciente criticamente enfermo, sem história prévia de doença hipofisária e sem sinais clínicos de hipotireoidismo. O T4, parâmetro laboratorial mais comumente usado na prática clínica, não raramente está baixo, simultaneamente ao T3. As concentrações de T4 guardam estreita correlação com o prognóstico do paciente. Concentrações abaixo de 4µg/dL indicam prognóstico reservado, com chance de morte que se aproxima de 50% (27).

As concentrações de T3r estão comumente elevados, mas podem se encontrar normais, não sendo, portanto, recurso para confirmação diagnóstica.

A dosagem do cortisol sérico pode auxiliar no diagnóstico. O hipoadrenalismo central transitório ocorre em casos de doenças agudas graves. O cortisol atinge concentrações superiores a 15µg/dL, sendo comumente detectadas dosagens acima de 30µg/dL, para valor de referência entre 5 e 20µg/dL. A dosagem do cortisol se torna obrigatória em casos em que o tratamento da está sendo considerado, sendo que concentrações inferiores a 15µg/dL devem ser investigadas através de teste de estímulo com ACTH e reposição de glicocorticóide na vigência de resposta inadequada (118).

A dosagem de FSH em mulheres pós-menopausa pode reforçar o diagnóstico de distúrbio hipotálamo-hipofisário. Se a suspeita de doença intrínseca do eixo hipotálamo-hipófise é forte, deve-se solicitar exames de imagem para avaliação da sela túrcica (2).

Outro fator a ser considerado no diagnóstico é o uso de drogas que podem provocar queda do T4L como, a carbamazepina e aspirina. Como exemplo, dopamina pode induzir hipotireoidismo por redução direta da secreção de TSH. A supressão do TSH pode ser causada por hipertireoidismo, geralmente de fácil diagnóstico diferencial com a SED, pois a última apresenta baixas concentrações de T3 e T4 (2).

1.6 Conduta terapêutica

O tratamento das alterações nos HT observadas nos pacientes em que se instala a SED é assunto tão controverso quanto sua interpretação fisiológica. Poucos estudos estão disponíveis para avaliação de reposição hormonal tireoidiana nestas situações.

O estudo de Brent e Hershman (1986) realizou reposição com 1,5µg/kg peso de levotiroxina por via endovenosa por dia em 12 pacientes, restaurando rapidamente as concentrações de T4 à normalidade, mas foi incapaz de normalizar o T3 após 3 semanas de tratamento. A mortalidade nos grupos tratados e não tratados, contudo, não diferiu (119). Especula-se que a falha em demonstrar benefício no tratamento foi devida a utilização de levotiroxina e não de T3.

Em outro estudo, incluindo pacientes portadores de insuficiência renal aguda, também utilizando levotiroxina, administrou-se 150µg de L-T4 em 4 doses divididas em 2 dias. A única diferença encontrada nas concentrações hormonais foi relativo ao TSH, porém o grupo tratado apresentou maior mortalidade (120). O mesmo grupo estudou reposição de T3 em pacientes pós-transplante renal, igualmente sem diferença na evolução ou mortalidade (121).

Experimentos realizados em animais são utilizados como argumento contra o tratamento em seres humanos, uma vez que modelos de sepse em ratos resultaram em morte mais precoce nos animais tratados com reposição de HT (122,123).

Estudos de curta duração em humanos utilizando reposição de T3 mostraram discretos benefícios na função cardiovascular sem afetar a mortalidade. Particularmente importantes foram as avaliações de pacientes portadores de doenças cardíacas, submetidos à cirurgia de revascularização coronariana, revelando melhora do débito cardíaco e menor necessidade de drogas vasopressoras, mas sem outros efeitos (124). Portadores de falência cardíaca crônica terminal responderam com diminuição da concentração plasmática de norepinefrina, frequência cardíaca, concentrações de aldosterona e peptídeo natriurético atrial e melhora do desempenho de ventrículo esquerdo, sem efeitos colaterais (125).

De forma resumida, a maioria dos estudos não demonstrou efeito deletério na administração de T3 em pacientes com SED e obtiveram potencial efeito benéfico, mas sem

alteração da taxa de mortalidade. A reposição de HT na SED evita a elevação de TSH observada na fase em que pacientes se recuperam da doença de base (119,123).

Baseado em estudos anteriores, o tratamento considerado mais adequado nestas condições seria a administração de T3, devido à importante diminuição na conversão de T4 a T3 na SED, corroborado por falhas na utilização da levotiroxina em normalizar as concentrações plasmáticas de T3 (119). Similarmente, a administração de T3 em pacientes com doença cardíaca não foi maléfica (126). A principal preocupação, referente a maior incidência de arritmias, não foi constatada. Ao contrário, estudos em pacientes idosos submetidos a cirurgia cardíaca verificaram que havia maior incidência de arritmias em pessoas com menores concentrações de T3 (127).

Vários autores sugerem a utilização de 50µg/dia de T3 em doses fracionadas, associadas à levotiroxina. Recomenda-se o acompanhamento do tratamento com dosagem de T4 e T3 livre a cada 48 horas, no mínimo. O T3 pode ser gradualmente retirado conforme o paciente se recupera, elevando-se a dose de levotiroxina a quantidades compatíveis com reposição. Contudo, este esquema baseia-se na opinião de especialistas e não foi comprovado em estudos clínicos controlados (2).

2. Marcadores de resposta inflamatória, *Diabetes Mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular

Nas últimas décadas, estudos revelaram que doenças ligadas à aterosclerose exibem um processo inflamatório como base. No caso específico da tríade obesidade, resistência a insulina e *Diabetes Mellitus*, um estado inflamatório subclínico forma a ligação com as doenças cardiovasculares.

Diversos marcadores inflamatórios refletem o grau de inflamação, apresentando-se como preditores de risco cardiovascular. Dentre eles, os de maior destaque são a IL-6, a proteína C reativa (PCR), a proteína amiloide sérica (SAA), o TNF- α e as adipocinas, principalmente a adiponectina (128).

A interleucina 6 é uma citocina com atividade pró-inflamatória. Está envolvida nos estados de resistência à insulina e é secretada pelo tecido adiposo. Desempenha papel

fisiopatológico, aumentando a lipólise, inibindo a lipase-lipoprotéica, com resultante aumento na liberação de ácidos graxos livres e glicerol e redução da expressão do GLUT-4 no tecido muscular, principal responsável pela captação de glicose mediada pela insulina neste tecido. Apresenta-se, portanto, em concentrações elevadas em indivíduos obesos, sendo um bom preditor do aparecimento de resistência insulínica (129).

A IL-6 funciona como um mediador de fase aguda em respostas inflamatórias (128). Determina, no fígado, a secreção de outras proteínas de fase aguda como a PCR. Concentrações muito aumentadas são encontradas em indivíduos com doença cardíaca, sendo preditor acurado para evolução a óbito (130) De forma análoga, apresenta-se como fator preditor de mortalidade em pessoas saudáveis ou com eventos cardiovasculares prévios (128). A IL-6 é secretada por muitos tipos celulares, sobretudo pelo tecido adiposo, especialmente o compartimento visceral de adipócitos, correlacionando-se de forma positiva com a circunferência da cintura (129). A IL-6 se correlacionou com muitos dos componentes observados na resistência insulínica em pessoas sem comorbidades, como glicemia, circunferência de cintura, pressão diastólica, triglicérides e HDL séricos. Adicionalmente, as concentrações séricas de IL-6 se associaram a resistência à insulina de forma independente do índice de massa corporal (IMC) (131).

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda inflamatória sintetizada pelo fígado em resposta a citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6, IL-1 β e TNF- α (132). A elevação da PCR é detectada em processos de infecção aguda ou ativa e em menor escala em processos inflamatórios subclínicos, como a aterosclerose (128). Um estudo demonstrou a triplicação de suas concentrações séricas na doença vascular periférica (132). Assim, essa proteína é reconhecida por sua capacidade em prever eventos cardiovasculares (133). Alguns trabalhos corroboraram esta característica após mostrar que indivíduos com concentrações mais elevadas de PCR apresentavam maior risco para infarto do miocárdio mesmo após ajuste para os demais fatores de risco (134).

Recomenda-se a avaliação PCR para definição de risco cardiovascular em pacientes classificados como de risco intermediário, nas decisões clínicas em investigação de isquemia miocárdica (135). Indivíduos com resistência à insulina e DM apresentam concentrações de PCR mais elevadas do que aqueles sem essas características (136). Indivíduos saudáveis apresentam correlação da PCR com circunferência de cintura, pressão

arterial, IMC e concentrações séricas de triglicérides, HDL, insulina basal, colesterol total e LDL. A PCR relaciona-se ao número de alterações laboratoriais características da síndrome metabólica e mostrou-se um bom preditor de eventos cardiovasculares, inclusive de forma independente da sensibilidade insulínica (137). Dentre todos os marcadores de inflamação, a PCR apresentou maior significância em predizer eventos cardiovasculares, considerando-se fatores de risco comprovados (128).

B - Objetivos

1. Geral

- Comparar as características clínicas, perfil hormonal tireoidiano (TSH, T4 total e livre, T3 total e livre e T3 reverso) e de inflamação sistêmica (PCR) entre pacientes portadores de DM2 e indivíduos hígidos sem DM.

2. Específicos

- Avaliar a presença de SED nos pacientes com DM2 baseado em concentrações séricas de TSH e T4 livre normais associados a concentrações de T3r aumentadas e/ou valores séricos de T4, T3 ou T3L diminuídos em relação aos valores de referência.

- Avaliar a associação entre alterações dos hormônios tireoidianos supracitados e características clínicas e concentrações séricas de marcadores inflamatórios (PCR) nos pacientes com DM e grupo de controle e destes com controle glicêmico (HbA1c) nos pacientes com DM.

- Avaliar diferenças clínicas, laboratoriais e hormonais nos subgrupos de pacientes com e sem doença cardiovascular e destes em relação ao grupo de controle sem DM.

C - Metodologia

1 – Desenho do estudo

Este foi um estudo transversal incluindo 104 pessoas, sendo 52 pacientes com DM2 acompanhados no ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, e 52 indivíduos sem DM, como grupo de controle, pareados por sexo, idade e IMC.

Convidou-se os pacientes e indivíduos sem DM que se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão para realização de medidas antropométricas de peso, altura e medidas de cintura e quadril. Os demais dados sobre idade, tempo de diagnóstico de diabetes, tipo de terapia em uso, tabagismo, hipertensão arterial, histórico de eventos cardiovasculares e complicações crônicas microvasculares do DM foram retirados dos prontuários dos pacientes, no mesmo dia da avaliação.

Realizou-se coleta de sangue visando à dosagem dos parâmetros laboratoriais hormonais (T4 total e livre, T3 total e livre e T3 reverso), controle metabólico do DM (glicemia de jejum e HbA1c) e de marcadores inflamatórios (PCR) objetivando a verificação de diferenças relevantes entre tais parâmetros nos grupos de pacientes e indivíduos sem DM. Adicionalmente, procurou-se por associações entre as concentrações séricas de HT, controle glicêmico e inflamação sistêmica. Procurou-se ainda estabelecer relações entre as dosagens de HT, PCR e os parâmetros clínicos e antropométricos, bem como a relação destes com a presença de complicações do DM e eventos cardiovasculares.

Finalmente, as dosagens de HT que resultassem em relação relevante com a presença de eventos cardiovasculares foram analisadas de forma mais minuciosa através da confecção de curvas ROC.

Realizou-se análise interina de poder estatístico para avaliação de correlação entre hormônios tireoidianos e marcadores inflamatórios, resultando em número mínimo de 47 pacientes.

O projeto recebeu financiamento integral da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), programa de auxílio regular à pesquisa, número 2010/08854-0.

2 - Pacientes

Todos os pacientes, bem como os indivíduos sem DM, leram e assinaram um termo de consentimento livre esclarecido (anexo I), devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, número 1044/2009 (anexo II).

2.1- Critérios de inclusão

Incluiu-se pacientes com diabetes tipo 2 e indivíduos sem DM entre 40 e 75 anos de idade que concordaram em participar do estudo, após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2- Critérios de exclusão

- Pacientes agudamente enfermos.
- Disfunção tireoidiana primária conhecida
- Presença de nódulos tireoidianos
- Presença de anticorpos anti-tireoidianos séricos (anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina).
- Evento cardiovascular ou manifestação clínica que evidenciasse doença aterosclerótica, a saber: infarto agudo do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral ou obstrução arterial crônica em membros inferiores há menos de 6 meses.
- Uso de amiodarona ou glicocorticóide
- Uso de propranolol iniciado em período inferior a 6 meses.
- Uso de contraste iodado há menos de 6 meses antes do início do estudo.
- Insuficiência cardíaca (classe III ou IV da New York Heart Association), doença hepática grave (albumina reduzida ou aumento de RNI), doença renal avançada (depuração de creatinina $< 60\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$), pacientes em hemodiálise.
- Pacientes com neoplasia ativa ou em acompanhamento com remissão há menos de 5 anos.
- Pacientes com doença inflamatória ou auto-imune.

-Pacientes portadores de infecções crônicas tais como tuberculose ativa ou com cura há menos de 1 ano, portadores de HIV ou hepatites B e C (mesmo após tratamento e evolução para cura).

3 – Grupo de controle

Constituído por indivíduos sem DM, conforme próprio relato, selecionados entre acompanhantes dos pacientes e funcionários do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, pertencentes a estrato sócio-econômico-cultural semelhante ao dos pacientes com diabetes, obedecendo-se aos mesmos critérios de inclusão e exclusão definidos para os pacientes com DM .

4 – Critérios laboratoriais de controle metabólico-glicêmico

Para avaliação do controle glicêmico nos pacientes com DM utilizou-se as concentrações de hemoglobina glicada, dosada por meio do método de cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC), sendo que valores menores que 7% correspondiam a controle glicêmico ideal (valor de referência do método: 4%-5,7%). A glicemia de jejum foi dosada por meio do método da hexoquinase, com valor de referência entre 70 – 100mg/dL, sendo considerado ideal para os pacientes com DM concentrações inferiores a 110mg/dL, como recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

5 – Critérios para determinação de evento cardiovascular e evidência clínica de doença aterosclerótica

Consideraram-se como portadores de evento cardiovascular os pacientes que apresentaram em prontuário médico, no dia da coleta dos dados, antecedente de infarto agudo do miocárdio e/ou acidente vascular cerebral. Considerou-se como evidência clínica de doença aterosclerótica: angina instável, história de necessidade de cirurgia de revascularização coronária, claudicação intermitente, US Doppler arterial de membros inferiores demonstrando obstrução de vasos arteriais ou índice tíbio/braquial diminuído.

6 - Parâmetros clínicos

A determinação de complicações microvasculares do diabetes respeitou os seguintes critérios:

-retinopatia: baseou-se em exame de fundo de olho realizado rotineiramente a cada ano pelo Serviço de Oftalmologia do HC-UNICAMP, conforme anotado em prontuário médico.

-neuropatia periférica: considerada presente nos pacientes que apresentavam 2 ou mais pontos de insensibilidade ao monofilamento de 10g (Semmes-Weinstein).

-nefropatia: considerada presente quando havia histórico de tratamento para esta condição ou duas ou mais amostras de urina demonstrando concentrações de albuminúria/g creatina superior a 30mg/g.

Dados coletados por meio de entrevista e recuperação em prontuário médico:

-Sexo

-Idade

-Tempo de diagnóstico do diabetes

-Tipo de terapia em uso (somente drogas orais, somente insulina ou terapia combinada)

-Presença/ausência de antecedente de tabagismo

-Presença/ausência de antecedente de hipertensão arterial

-Presença/ausência de antecedente de eventos cardiovasculares prévios

-Presença/ausência de antecedente de complicações microvasculares do DM (retinopatia, nefropatia, neuropatia)

7 - Variáveis antropométricas

- Índice de Massa Corporal (IMC):

Realizaram-se medidas de peso e altura com o paciente em posição ortostática, em balanças calibradas (Filizola ®) e o cálculo de IMC pela divisão do peso em kg pelo quadrado da altura em metros. O IMC foi classificado como:

Abaixo de 18,5 kg/m²: baixo peso

Entre 18,5 e 25kg/m²: normal

Entre 25 e 30kg/m²: sobrepeso

Entre 30-35 kg/m²: obesidade leve ou grau 1

Entre 35-40 kg/m²: obesidade moderada ou grau 2

Maior do que 40 kg/m²: obesidade grave ou grau 3

- Índice cintura/quadril (ICQ):

Realizou-se medida de cintura com fita métrica, de forma perpendicular ao solo e ao nível da cicatriz umbilical e medida de quadril da mesma forma, na altura dos trocânteres femorais maiores. Calculou-se o índice cintura/quadril através da divisão simples entre os valores destas medidas, em centímetros.

O ICQ foi considerado normal quando menor ou igual a 0,95 para homens e 0,8 para mulheres.

8 – Coleta de amostra sanguínea

Realizou-se coleta de 20ml de sangue periférico para dosagens laboratoriais no mesmo dia da avaliação clínica. O sangue foi coletado pela punção de veia antecubital, sendo em seguida imediatamente centrifugado e estocado a -80°C para análise posterior.

9 – Parâmetros bioquímicos

Os parâmetros bioquímicos avaliados e seus respectivos métodos de dosagem e valores de referência foram:

- Anticorpo anti-tireoperoxidase - imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência < 35mUI/L

- Anticorpo anti-tireoglobulina - imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência <115mUI/L

- Colesterol total – método enzimático automatizado - valor de referência ideal < 200mg/dL

- Colesterol HDL - método enzimático automatizado - valor de referência ideal > 40mg/dL para homens e > 50mg/dL para mulheres

- Colesterol LDL - método enzimático automatizado - valor de referência ideal para pacientes com DM < 100mg/dL

- Triglicérides - método enzimático automatizado - valor de referência ideal < 150mg/dL

10 – Dosagens hormonais

Realizou-se avaliação do perfil hormonal tireoidiano por meio dos seguintes métodos:

- TSH – Roche Hitachi-Elecsys Cobas E.411; imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência 0,41 - 4,5mUI/L; sensibilidade 0,014mUI/L; precisão intra-ensaio: coeficiente de variação de 5%; precisão inter-ensaio: coeficiente de variação de 20%.

- T4 Livre – Roche Hitachi-Elecsys Cobas E.411; imunoensaio de eletroquimioluminescência - valor de referência 0,9 – 1,8µ/dL; precisão intra-ensaio: coeficiente de variação de 5%; precisão inter-ensaio: coeficiente de variação de 20%.

- T4 Total – Siemens Medical Solutions Diagnostics (Los Angeles, CA); radioimunoensaio – valor de referência 4,5 – 12,5µg/dL; sensibilidade 0,25µg/dL; precisão intra-ensaio: coeficiente de variação 2,7% em concentração média de 7,4µg/dL; precisão inter-ensaio: coeficiente de variação de 8,1% em concentração média de 7,2µg/dL.

- T3 Total – Siemens Medical Solutions Diagnostics (Los Angeles, CA); radioimunoensaio – valor de referência 86 - 187ng/dL; sensibilidade: 7ng/dL; precisão intra-ensaio: coeficiente de variação 6,5% em concentração média de 79ng/dL; precisão inter-ensaio: coeficiente de variação de 9,5% em concentração média de 95ng/dL.

- T3 Livre – Siemens Medical Solutions Diagnostics (Los Angeles, CA); radioimunoensaio – valor de referência 1,4 – 4,4pg/mL; sensibilidade: 0,2pg/mL; precisão intra-ensaio: coeficiente de variação 6,1% em concentração média de 1,3pg/mL; precisão inter-ensaio: coeficiente de variação de 8,8% em concentração média de 2,4pg/mL.

- T3 reverso – RIAZEN, ZenTech S.A. (Liège, Bélgica); radioimunoensaio - valor de referência 0,090 – 0,350 ng/mL; sensibilidade 0,009ng/mL; precisão intra-ensaio:

coeficiente de variação 8,54% em concentração média de 0,24ng/mL; precisão inter-ensaio: coeficiente de variação de 8,66% em concentração média de 0,152ng/mL.

11 – Dosagem de marcadores inflamatórios

- PCR ultra-sensível – ELISA – Cusabio Biotech Co, Ltd (Wuhan, Hubei, China) – sensibilidade (limite mínimo de detecção): menor concentração de proteína que pode ser diferenciada de zero; ausência de reatividade cruzada conhecida. Não há valores de referência padronizados para este marcador. Resultados em mg/dL.

12 – Análise Estatística

Análise interina de poder estatístico para avaliação de correlação entre hormônios tireoidianos e marcadores inflamatórios resultou em número mínimo de 47 pacientes.

Realizou-se análise descritiva dos dados por meio de medidas de posição e dispersão para as variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Utilizou-se mediana e intervalo interquartil para as variáveis contínuas e contagem absoluta e porcentagem para as categóricas.

Avaliou-se associação entre duas variáveis contínuas com o teste de correlação de Spearman e entre variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando uma ou mais das frequências estudadas era igual ou menor a 5. Analisaram-se diferenças entre dois grupos com o teste de Mann-Whitney e entre três ou mais grupos com o teste de Kruskal-Wallis.

A influência de parâmetros clínicos, laboratoriais, hormonais e de perfil inflamatório na presença de eventos cardiovascular foi realizada pela análise de regressão logística univariada. Selecionaram-se os fatores com $p \leq 0,15$ na análise univariada para análise multivariada, pelo método de *forward stepwise*. Utilizou-se o índice de Nagelkerke como substituto do R^2 nas análises de regressão logística multivariada.

Análise dos fatores determinantes de T3, T4 e T3L foi feita por meio da categorização das variáveis de acordo com os valores de referência para posterior análise de regressão logística, utilizando-se nestes casos os fatores com $p \leq 0,15$ na análise univariada para regressão multivariada.

Nas análises de regressão, ajustou-se as variáveis T3r e ICQ de forma linear, de modo que os resultados de risco relativo se reportam a variações de 0,1 unidade para o T3r e 0,1 unidade para o ICQ.

Realizou-se avaliação de sensibilidade e especificidade, bem como a determinação de um ponto de corte ideal por meio da confecção e comparação de curvas ROC e especificidade dos marcadores inflamatórios e dos hormônios tireoidianos que resultaram significativos em prever a presença de doença cardiovascular.

Para todos os testes adotou-se um valor de significância estatística de 0,05. Foi utilizado para todas as análises estatísticas o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM, EUA) versão 20.0 para MacOS.

D - Resultados

1. Análises descritivas

As análises descritivas de todos os parâmetros clínicos, antropométricos, hormonais e de inflamação dos grupos de pacientes e de controle são resumidas na Tabela 1.

1.1 Pacientes com DM

O grupo de portadores de DM2 apresentou mediana (intervalo interquartil) de idade de 59 (54-64) anos. A mediana de tempo de diagnóstico de doença foi de 14,5 (8,5-18) anos. Com relação às complicações microvasculares, havia presença de nefropatia em 57,7% dos pacientes. Retinopatia estava presente em 67,3% e neuropatia em 44,2% dos pacientes com DM2. A maioria (80,2%) dos pacientes estava em uso de insulina e apenas 19,2% estava em uso apenas de drogas orais. Cerca de dois terços (67,3%) dos pacientes estava em uso de combinação de drogas orais e insulina. A mediana de HbA1c foi de 8,5% (7,4-10,1%).

Dentre os pacientes com DM2, 38 (73%) apresentaram concentrações séricas de T3 total abaixo do valor de referência, concomitante as concentrações normais de TSH e T4 livre. Destes, 25 (48% dos pacientes com DM e 65,7% dos que apresentaram T3 diminuído) apresentaram a redução das concentrações séricas de T3 total como a única alteração hormonal. Adicionalmente, 5 dos pacientes (9,6% dos pacientes e 13,1% dos pacientes com T3 total diminuído) apresentaram redução das concentrações séricas de T4 total. Doze pacientes (25% dos pacientes com DM e 31% daqueles com T3 total diminuído) apresentaram concentrações reduzidas de T3L. Dez pacientes (19,2% dos pacientes e 26,3% dos com T3 total diminuído) apresentaram simultaneamente concentrações diminuídas de T3 e T3L. Finalmente, três pacientes (5,7% dos pacientes e 7,9% dentre os com T3 total diminuído) apresentaram concentrações de T3 reverso aumentadas.

Cinco (9,6%) pacientes apresentaram concentrações aumentadas de T3r, sendo que 2 deles apresentaram concentrações de T3 total dentro dos valores de referência. Dois pacientes apresentaram concentrações de T3 livre diminuídas acompanhadas de

concentrações normais de T3 total. Todos os pacientes com T4 total diminuído apresentaram simultaneamente T3 total diminuído.

Dentro do grupo de pacientes com DM, houve diferença entre os gêneros apenas em relação às concentrações séricas de T3r, sendo que homens apresentaram concentrações mais elevadas (0,230 vs 0,162ng/dL; $p=0,024$). Não houve diferença entre homens e mulheres com relação aos concentrações de PCR ($p = 0,197$).

1.2 Grupo de controle

Valores de glicemia de jejum recentes estavam disponíveis para 18 dos indivíduos do grupo de controle, apresentando uma mediana de 87mg/dl. O demais integrantes deste grupo negaram diagnóstico prévio de DM.

Dentre os indivíduos pertencentes ao grupo de controle e, portanto não portadores de DM, 21 (40,3%) apresentaram concentrações de T3 total diminuídas, concomitantemente a concentrações de TSH e T4 livre normais. Destes, apenas 1 indivíduo apresentou concentrações simultaneamente baixas de T3 total e livre e apenas 1 concentrações diminuídas de T3 e T4 total. Nenhum indivíduo apresentou concentrações de T3 reverso aumentada simultaneamente a T3 total diminuído (Tabela 2).

Nenhum indivíduo sem DM apresentou concentrações aumentadas de T3 reverso ou T3 livre diminuído simultaneamente a T3 total dentro dos valores de referência. Conforme já exposto, o único paciente com T4 total diminuído apresentava T3 total baixo.

No grupo de controle, houve diferença entre os gêneros com relação às concentrações de T3 (101,69 vs 84,50ng/dL para homens vs mulheres; $p=0,03$) e T3L (2,71 vs 2,34pg/mL para homens vs mulheres; $p=0,032$). Houve diferença na relação cintura/quadril; 0,95 vs 0,87 para homens vs mulheres; $p=0,003$.

Não houve diferença em relação às concentrações séricas de PCR entre homens e mulheres ($p = 0,241$).

Indivíduos sem DM e com antecedente de eventos cardiovasculares prévios apresentaram concentrações de T3r (0,247 vs 0,162ng/mL; $p = 0,004$) maiores do que aqueles sem esta característica. Não houve diferença em relação aos outros HT ou às concentrações de PCR.

Tabela 1. Variáveis estudadas nos grupos de pacientes com DM e de controle e suas respectivas comparações. Os resultados são mostrados em mediana (intervalo interquartil) ou frequência (porcentagem).

Variável	Pacientes com DM2 (n=52)	Grupo de controle (n=52)	P
Sexo			1,0
Homens	18 (34,6%)	18 (34,6%)	
Mulheres	34 (65,4%)	34 (65,4%)	
Terapia			ND
ADO	10 (19,2%)	ND	
Insulina	7 (13,5%)	ND	
Combinada	35 (67,3%)	ND	
HAS	41 (78,8%)	9 (17,3%)	<0,001
Tabagismo	6 (11,5%)	0 (0%)	0,027
DCV	13 (25%)	2 (3,8%)	0,004
Complicações			ND
Nefropatia	30 (57,7%)	ND	
Retinopatia	35 (67,3%)	ND	
Neuropatia	23 (44,2%)	ND	
Idade (anos)	59,5 (54-64)	56 (51-62)	0,22
Tempo DM (anos)	14,5 (8,5-18)	ND	ND
ICQ	1,00 (0,95-1,07)	0,91 (0,84-0,96)	<0,001
IMC	30,9 (26,3-35,1)	29,6 (26,4-33,1)	0,51
Glicemia (mg/dL)	158 (121-211)	87 (74-96)	ND
HbA1c (%)	8,5 (7,4-10,1)	ND	ND
T4 total (µg/dL)	6,2 (5,11-7,50)	7,11 (6,30-7,86)	0,006
T4ivre (ng/dL)	1,30 (1,15-1,45)	1,15 (1,03-1,38)	0,033
T3 total (ng/mL)	73,28 (63,51-88,86)	89,9 (76,3-106,2)	<0,001
T3 livre (pg/mL)	1,85 (1,45-2,24)	2,45 (1,87-2,78)	<0,001
T3 reverso (ng/mL)	0,212 (0,147-0,267)	0,19 (0,14-0,28)	0,87
TSH (mUI/L)	2,28 (1,53-3,21)	1,59 (1,28-2,50)	0,05
Col T (mg/dL)	183 (150-213)	ND	ND
LDL (mg/dL)	100 (88,25-100)	ND	ND
HDL (mg/dL)	43 (35-54)	ND	ND
Trig (mg/dL)	134 (89,5-196,5)	ND	ND
PCR (mg/dL)	1,53 (0,72-2,90)	0,73 (0,40-1,56)	<0,001

ADO = antidiabético oral; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DCV = doença cardiovascular; ICQ = índice cintura/quadril; IMC = índice de massa corporal; Col T = colesterol total; Trig = Triglicérides; PCR = proteína C reativa. P = valor de significância estatística para o teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou teste de Qui-quadrado/teste exato de Fisher (variáveis categóricas) entre os dois grupos. Valores < 0,05 foram considerados significativos.

Tabela 2. Valores de frequência e porcentagem de cada alteração hormonal tireoidiana e suas combinações nos grupos de pacientes com DM e de controle.

Alteração	Pacientes com DM (n=52)	Grupo de Controle (n=52)
T3 baixo (n)	38 (73%)	21 (40%)
T3 livre baixo (n)	12 (23%)	1 (2%)
T4 total baixo (n)	5 (9,6%)	1 (2%)
T3 reverso alto (n)	5 (9,6%)	0
T3 total e T3 livre baixos (n)	10 (19%)	1 (2%)
T3 total e T4 total baixos (n)	5 (9,6%)	1 (2%)
T3 total baixo e T3r aumentado (n)	2 (3,8%)	0

2. Análise comparativa entre os grupos de pacientes com DM e controle

2.1 Geral

A análise comparativa das variáveis entre os dois grupos encontra-se resumida na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a sexo ($p=1,0$), idade (59,5 vs 56 anos; $p=0,22$) e IMC (30,9 vs 29,63; $p=0,51$). Contudo, pacientes com diabetes apresentaram índice cintura/quadril maior (1,00 vs 0,91; $p<0,001$).

Pacientes com DM apresentaram, em relação aos não diabéticos, concentrações significativamente mais baixas de T3 (73,28 vs 89,97ng/dL, respectivamente; $p<0,001$), T3L (1,85 vs 2,45pg/mL; $p<0,001$) e T4 (6,35 vs 7,11µg/dL; $p=0,006$). Houve ainda diferença entre as concentrações de TSH e T4L nestes grupos, sendo que indivíduos com DM apresentaram concentrações mais altas de ambos os hormônios (TSH: 2,28 vs 1,59mUI/L; $p=0,05$ e T4L: 1,30 vs 1,15ng/dL; $p=0,033$) – Tabela 1.

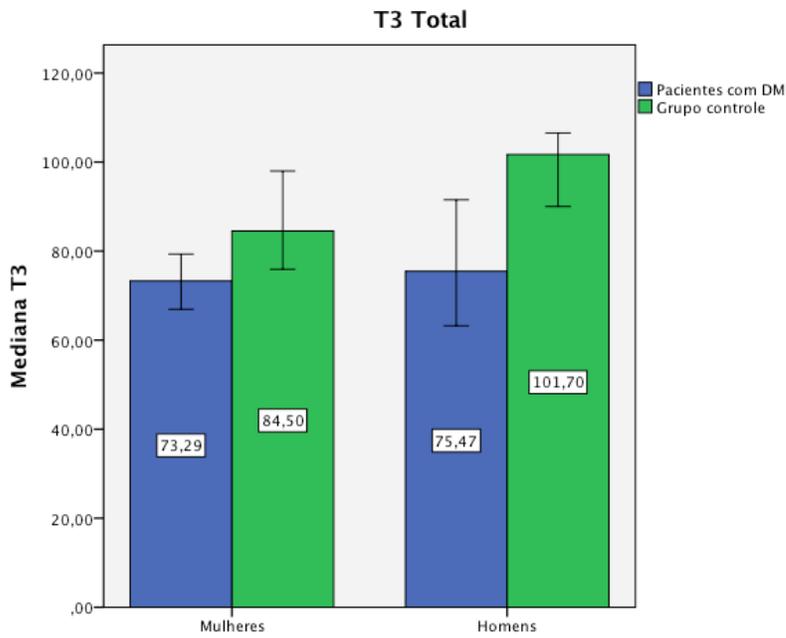
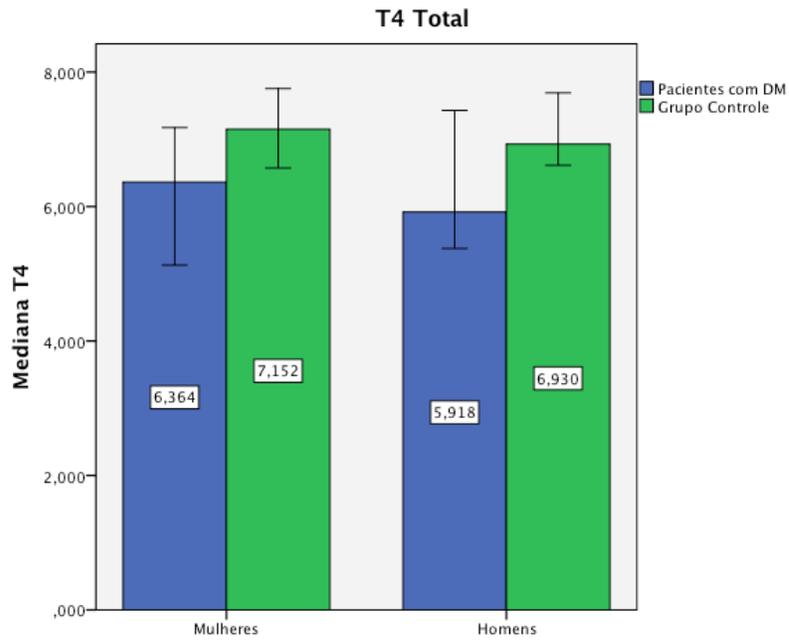
Na comparação entre pacientes com DM e grupo de controle, quando separados por sexo, encontrou-se, respectivamente, entre mulheres, diferenças nas concentrações séricas de T3 total (73,28 vs 84,50ng/dL; $p=0,008$), T3L (1,68 vs 2,34pg/mL; $p<0,001$) e T4 total (6,36 vs 7,15µg/dL; $p=0,024$). Entre os homens, encontrou-se diferença nas concentrações de T3 total (75,47 vs 101,69ng/dL; $p=0,003$) e T3L (1,90 vs 2,71pg/mL;

p=0,001). Não houve diferença nas concentrações de T4 entre homens (p=0,214) ou de T3r entre mulheres (p=0,222) e homens (p=0,51). As concentrações de T4L e TSH também não demonstraram diferenças na comparação entre pacientes e grupo de controle quando separados por sexo (Figura 3).

A prevalência de hipertensão (78,8% vs 17,3%; p<0,001), tabagismo (11,5% vs 0%; P=0,027) e doença cardiovascular (25% vs 3,8%; p=0,004) foi mais importante no grupo de pacientes com DM em comparação ao grupo de controle.

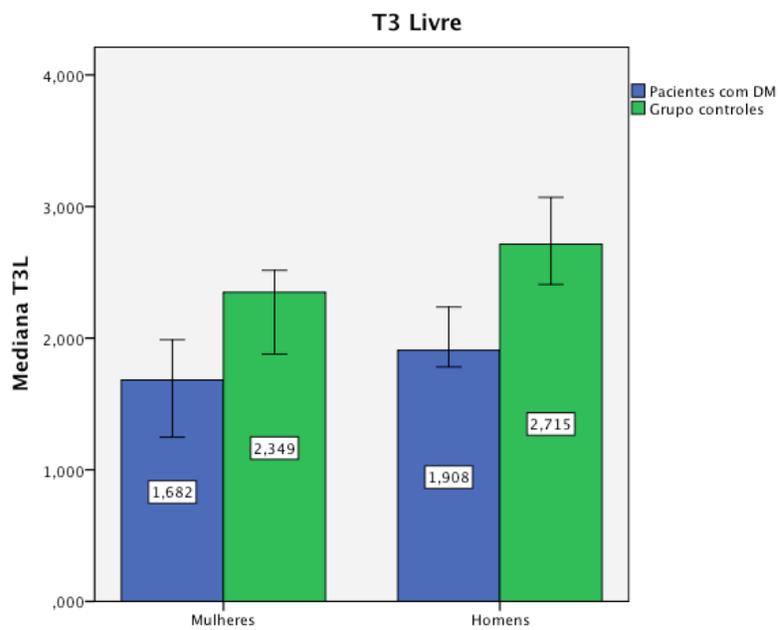
Pacientes com DM2 apresentaram concentrações séricas de PCR mais elevados que indivíduos sem DM (1,53 vs 0,73mg/dL; p < 0,001).

A.



B.

C.



D.

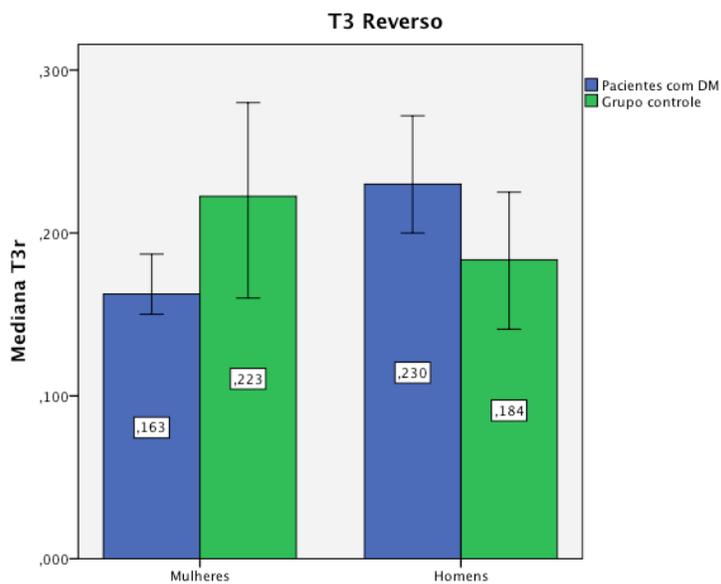


Figura 3. Valores de mediana e seus respectivos intervalos de confiança de 95% para os valores de T4 total (A), T3 total (B), T3 livre (C) e T3 reverso (D) nos grupos de pacientes com DM e de controle, separados por sexos. Entre as mulheres as diferenças foram significativas para o T4 total, T3 total e T3 livre. Entre os homens as diferenças foram significativas para o T3 total e livre.

2.2 Em relação a eventos cardiovasculares prévios

Pacientes com DM e evento cardiovascular prévio apresentaram maior índice cintura/quadril (1,05 vs 0,91; $p < 0,001$), e concentrações séricas menores de T3 (70,53 vs 89,97 ng/dL; $p = 0,015$) e T3L (1,86 vs 2,45 pg/mL; $p = 0,008$), além de concentrações mais elevadas de T3r (0,264 vs 0,190ng/dL; $p = 0,037$) do que indivíduos sem diabetes. Nesta comparação havia maior proporção de homens no subgrupo de DM com doença cardiovascular (69,2% vs 34,6%; $p = 0,031$).

A comparação de indivíduos com diabetes sem antecedente de eventos cardiovasculares e o grupo de controle resultou em índice cintura/quadril maior (0,99 vs 0,91; $p < 0,001$), concentrações séricas menores de T4 (5,88 vs 7,11 μ g/dL; $p = 0,003$), T3 (74,05 vs 89,97ng/dL; $p < 0,001$) e T3L (1,79 vs 2,45pg/mL; $P < 0,001$). Não houve diferença em relação às concentrações séricas de T3r (0,163 vs 0,190ng/dL; $p = 0,152$) ou na proporção de homens (23,1% vs 34,6%; $p = 0,256$) na comparação entre estes dois subgrupos.

3. Análise comparativa entre pacientes com DM2

3.1 Em relação a complicações microvasculares

Com relação às complicações crônicas microvasculares do DM, houve diferença nos parâmetros hormonais quando analisada a presença de nefropatia e neuropatia. Indivíduos com nefropatia diabética apresentaram concentrações mais baixas de T3 (70,26 vs 78,99ng/dL; $p = 0,019$). Nos indivíduos com neuropatia, as concentrações séricas de T3 foram menores (70,23 vs 78,25ng/dL; $p = 0,046$) e as de T4L maiores (1,36 vs 1,25ng/dL; $p = 0,044$).

3.2 Em relação a controle glicêmico e complicações

Não houve associação entre concentrações de glicemia de jejum ($p = 0,747$ para neuropatia; $p = 0,8$ para retinopatia e $p = 0,464$ para nefropatia) ou de HbA1c ($p = 0,939$ para neuropatia; $p = 0,549$ para retinopatia e $p = 0,329$ para nefropatia) com a presença ou ausência de complicações microvasculares ou doença cardiovascular ($p = 0,085$ para glicemia de

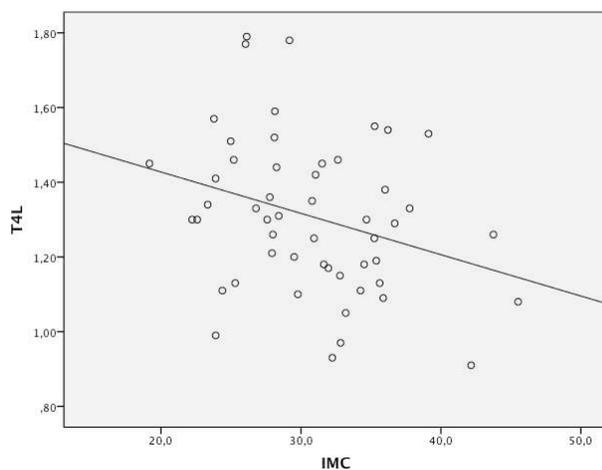
jejum e $p=0,096$ para HbA1c). Similarmente, não houve diferença entre os parâmetros de controle glicêmico e o tipo de terapia em uso pelos pacientes ($p=0,946$ para glicemia de jejum e $p=0,087$ para HbA1c).

4. Análises de associação e correlação

4.1 Grupo de pacientes com DM

Entre as variáveis de idade, tempo de DM, índice cintura/quadril e IMC e as dosagens de HT, encontramos correlação negativa entre IMC e T4L ($r= -0,29$; $p=0,036$) e IMC e T3 ($r = -0,37$; $p = 0,008$); Figura 4. A correlação entre TSH e IMC não foi significativa ($r = -0,1$; $p = 0,95$).

A.



B.

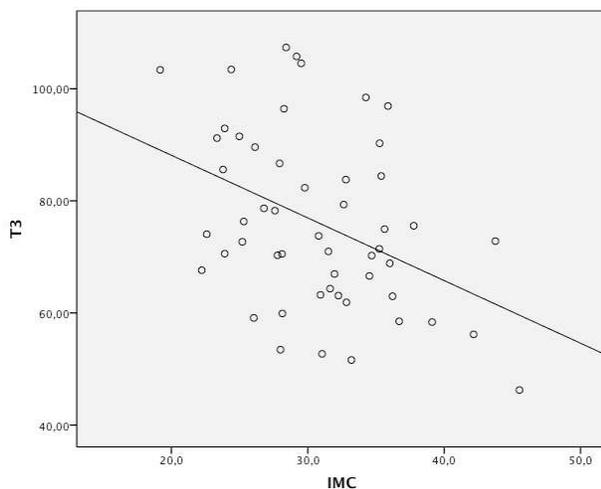


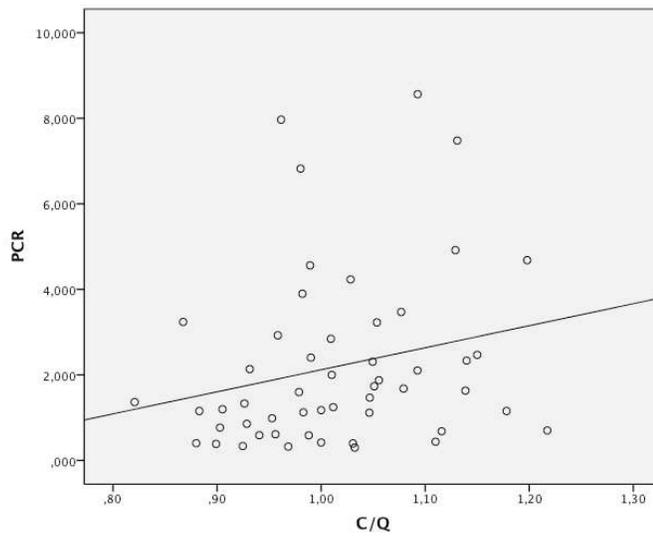
Figura 4. Correlações lineares entre T4 livre e IMC (A) e T3 total e IMC (B) nos 52 pacientes com DM.

Houve correlação entre as concentrações séricas de PCR e a relação cintura/quadril ($r = 0,293$; $p = 0,035$). Adicionalmente, as concentrações de PCR correlacionaram-se às de T3r ($r = 0,449$; $p = 0,001$), mas não às demais variáveis hormonais (Figura 5). Não houve correlação das concentrações de PCR com IMC ou HbA1c.

O controle glicêmico, representado pela percentagem de HbA1c não mostrou associação significativa entre as variáveis clínicas, antropométricas, hormonais ou inflamatórias.

Indivíduos com diabetes e hipertensão arterial sistêmica apresentaram maior prevalência de retinopatia (78,5% vs 30%; $p=0,06$) e nefropatia (69% vs 10%; $p= 0,001$) do que os pacientes com DM sem hipertensão. O tabagismo não se associou à presença de complicações microvasculares.

A.



B.

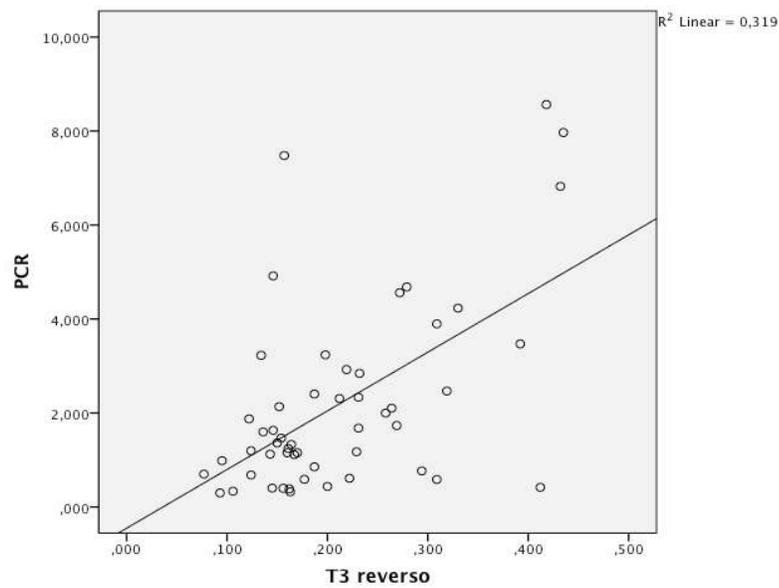


Figura 5. Correlações lineares entre PCR e índice cintura quadril (A) e PCR e T3 reverso (B) nos 52 pacientes com DM. A correlação entre PCR e T3 reverso apresentou um R^2 de 0,32.

4.2 Grupo de controle

Encontramos correlação positiva entre as concentrações séricas de PCR e índice cintura/quadril ($p = 0,009$) e com o IMC ($p = 0,003$). Neste grupo, não houve correlação entre as concentrações séricas de PCR e T3. Contudo, encontrou-se correlação inversa entre as concentrações de PCR e de T3L ($r = -0,354$; $p = 0,010$).

Não houve correlação entre as concentrações de PCR e as demais variáveis hormonais. Similarmente, não houve associação entre as variáveis clínicas, antropométricas e as dosagens hormonais no grupo de indivíduos sem DM.

5. Antecedente de eventos cardiovasculares nos pacientes com DM

Treze pacientes (25%) apresentavam antecedente de doença cardiovascular. No grupo de pacientes com DM, quando comparados indivíduos com e sem história prévia de eventos cardiovasculares, houve significativa diferença na relação cintura/quadril (1,05 vs 0,98; $p=0,046$), HAS (100% vs 71,8%; $p=0,027$), entre as concentrações de T3r (0,269 vs 0,163ng/dL; $p=0,002$) e nas concentrações séricas de PCR (2,30 vs 1,24mg/dL; $p=0,022$).

Não foi encontrada associação entre tabagismo e evento cardiovascular (23,1% vs 7,7%; $p=0,157$). Houve diferença entre os sexos, sendo que a proporção de homens dentre os pacientes com evento cardiovascular prévio foi maior (69,2% vs 30,8%; $p = 0,005$).

Não houve relação entre complicações microvasculares ($p = 0,518$ para nefropatia; $p = 0,178$ para retinopatia e $p = 0,201$ para neuropatia) ou controle glicêmico ($p = 0,329$) e a prevalência de evento cardiovascular prévio. A comparação entre pacientes com DM2 com e sem histórico de eventos cardiovasculares está resumida na Tabela 3.

Tabela 3. Valores das variáveis do estudo nos pacientes com DM que apresentavam ou não antecedente de doença cardiovascular e as respectivas comparações entre os dois subgrupos. Valores de mediana e intervalo interquartil (variáveis contínuas) ou frequência e porcentagem (variáveis categóricas).

Variável	Com DCV (n=13)	Sem DCV (n=39)	P
Idade (anos)	63 (56-65)	58 (53-64)	0,271
Tempo de DM (anos)	16 (10-19,5)	14 (8-18)	0,368
ICQ	1,05 (0,99-1,09)	0,98 (0,93-1,05)	0,046
IMC (kg/m ²)	31,0 (27,9-35,3)	29,8 (25,3-34,7)	0,369
Glicemia (mg/dL)	192 (142-230)	146 (116-193)	0,464
HBA1c (%)	9,7 (8,4-10,8)	8,2 (7,3-9,9)	0,329
T4 total (µg/dL)	6,83 (5,54-7,77)	5,88 (5,09-7,29)	0,258
T4 livre (ng/dL)	1,42 (1,22-1,54)	1,30 (1,13-1,41)	0,087
T3 total (ng/mL)	70,53 (60,2-89,93)	74,05 (66,6-86,68)	0,619
T3 livre (pg/mL)	1,87 (1,56-2,04)	1,80 (1,19-2,24)	0,759
T3 reverso (ng/mL)	0,269 (0,220-0,402)	0,163 (0,145-0,222)	0,002
TSH (mUI/L)	2,56 (1,23-3,81)	2,27 (1,52-2,89)	0,568
PCR (mg/dL)	2,30 (1,42-6,01)	1,24 (0,61-2,40)	0,022
Sexo			0,005
Masculino	9 (69,2%)	9 (23,1%)	
Feminino	4 (30,8%)	30 (76,9%)	
Tabagismo	3 (23,1%)	3 (7,7%)	0,157
HAS	13 (100%)	28 (71,8%)	0,047
Nefropatia	9 (69,2%)	21 (53,8%)	0,518
Retinopatia	11 (84,6%)	24 (61,5%)	0,178
Neuropatia	8 (61,5%)	15 (38,5%)	0,201
Terapia			0,301
ADO	1 (7,7%)	9 (23,1%)	
Insulina	3 (23,1%)	4 (10,3%)	
Combinada	9 (69,2%)	26 (69,2%)	
Colesterol total	160 (147-222)	184 (152-215)	0,735
LDL	91 (84-122)	104 (89-128)	0,416
HDL	37 (32-46)	44 (37-58)	0,058
Triglicérides	123 (84-224)	134 (91-192)	1,0

DCV = doença cardiovascular; ICQ = índice cintura/quadril; IMC = índice de massa corporal; PCR = proteína C reativa; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ADO = antidiabético oral. P = valor de significância estatística para o teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas) e teste de Qui-quadrado/teste exato de Fisher (variáveis categóricas) na comparação entre os dois subgrupos. Valores < 0,05 foram considerados significativos.

6. Análise de regressão logística para o estudo de fatores relacionados a concentrações diminuídas de HT nos pacientes com DM

A regressão univariada de fatores influenciando o achado de concentrações séricas de T3 diminuídas em relação aos valores de referência mostrou que apenas nefropatia ($p=0,058$), IMC ($p=0,032$; RR = 1,16; IC 95% = 1,013 – 1,330) e tempo de DM ($p=0,163$) apresentaram $p \leq 0,15$. A análise multivariada mostrou que apenas o IMC foi fator preditor significativo para concentrações baixas de T3 ($p=0,032$; RR = 1,16; IC 95% = 1,013 – 1,330; Nagelkerke $R^2 = 0,147$).

A regressão univariada de fatores influenciando a presença de concentrações diminuídas de T3L mostrou apenas sexo masculino ($p=0,055$) como preditor de T3L sérico diminuído com $p \leq 0,15$. A análise multivariada não revelou nenhum fator associado a concentrações baixas de T3L (Tabela 4).

A análise de regressão para concentrações diminuídas de T4 e aumentadas de T3r não foi possível devido ao pequeno número de pacientes (5) em cada uma das duas categorias.

Tabela 4. Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de concentrações baixas de T3 total e livre no grupo de pacientes com DM.

Univariada (T3)			
Variável	RR	IC 95%	P
Sexo (M)	2,455	0,696-8,658	0,163
Idade	1,015	0,944-1,090	0,693
Tempo DM	0,93	0,839	1,03
C/Q	1,224	0,609-2,457	0,571
IMC	1,16	1,013-1,330	0,032
HAS	1,023	0,229-4,565	0,977
Tabagismo	3,182	0,560-18,088	0,192
Evento cardiovascular	1,289	0,324-5,122	0,718
Nefropatia	3,462	0,96-12,478	0,058
Retinopatia	1,3	0,341-4,961	0,701
Neuropatia	2,5	0,666-9,382	0,174
HbA1c	1,277	0,872-1,870	0,21
PCR	1,254	0,24-6,552	0,788
Multivariada (T3)			
Variável	RR	IC 95%	P
IMC	1,16	1,013-1,33	0,032
Univariada (T3L)			
Variável	RR	IC 95%	P
Sexo (M)	8,13	0,956-69,17	0,055
Idade	0,987	0,916-1,064	0,734
Tempo DM	0,971	0,876-1,075	0,57
C/Q	0,74	0,351-1,56	0,428
IMC	1,058	0,943-1,186	0,335
HAS	2,357	0,552-10,060	0,247
Tabagismo	1,571	0,165-14,930	0,694
Evento cardiovascular	4,714	0,546-40,712	0,159
Nefropatia	2,333	0,627-8,683	0,206
Retinopatia	1,038	0,264-4,089	0,957
Neuropatia	1,81	0,469-6,988	0,39
HbA1c	1,065	0,748-1,518	0,726
PCR	1,184	0,24-5,84	0,836

RR = risco relativo; IC 95% = intervalo de confiança de 95% para os respectivos valores de risco relativo; P = valor de significância estatística para a respectiva análise de regressão e seus valores de risco relativo. ICQ = índice cintura quadril; IMC= índice de massa corporal; HAS = hipertensão arterial sistêmica; PCR = proteína C reativa.

7. Análises de regressão logística para o estudo de fatores relacionados à doença cardiovascular

A seguir são apresentadas as análises de regressão entre os fatores clínicos e laboratoriais estudados e a predição de doença cardiovascular no grupo de pacientes com DM. Os resultados são resumidos na Tabela 5.

7.1 Regressão univariada

Os fatores estudados que demonstraram capacidade em prever a presença de doença cardiovascular quando analisados separadamente foram a PCR ($p = 0,019$; $RR = 1,472$; $IC\ 95\% = 1,067 - 2,032$); o sexo masculino ($p = 0,005$; $RR = 7,5$; $IC\ 95\% = 1,861 - 30,219$) e T3r ($p = 0,002$; $RR = 3,596$; $IC\ 95\% = 1,576 - 8,206$).

Os demais parâmetros hormonais não foram preditores de eventos cardiovasculares: T4 ($p=0,420$), T3 ($p=0,797$), T3L ($p=0,438$), TSH ($p=0,441$) e T4L ($p=0,069$).

A HbA1c ($p=0,177$), presença de nefropatia ($p = 0,335$), neuropatia ($p = 0,15$) ou retinopatia ($p = 0,14$), bem como tabagismo ($p = 0,15$), índice cintura/quadril ($p = 0,106$), idade ($p = 0,285$), tempo de DM ($p=0,453$), IMC ($p=0,499$) não foram bons preditores de doença cardiovascular nesta população.

As concentrações de colesterol total ($p=0,773$), LDL ($p=0,423$), HDL ($p=0,087$) e triglicérides ($p=0,209$) também não se mostraram associadas a eventos cardiovasculares prévios.

7.2 Regressão multivariada

O modelo de regressão logística multivariada utilizado levou em consideração todos os fatores com $p \leq 0,15$ na análise univariada. Estes foram: PCR, presença de retinopatia e neuropatia, sexo masculino, índice cintura/quadril, T3 reverso, T4L, tabagismo e HDL.

Na regressão multivariada incluindo os parâmetros supracitados, apenas sexo masculino ($RR=5,621$; $IC95\% = 1,20-26,326$; $p=0,028$) e T3r ($RR=3,339$; $IC95\% = 1,338-$

8,330; p=0,01) foram fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares na população de pacientes com DM2 (Nagelkerke $R^2 = 0,416$).

Tabela 5. Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de presença de eventos cardiovasculares no grupo de pacientes com DM.

Univariada			
Variável	RR	IC 95%	P
T3r	3,596	1,576-8,206	0,002
PCR	6,586	1,138-38,1	0,035
Sexo (M)	7,5	1,861-30,219	0,005
T3L/T3r	0,786	0,63-0,98	0,033
HbA1c	1,266	0,899-1,782	0,177
Neuropatia	2,56	0,705-9,302	0,15
Retinopatia	3,437	0,668-17,702	0,14
Nefropatia	1,929	0,507-7,332	0,335
Tabagismo	3,6	0,627-20,653	0,15
C/Q	1,836	0,879-3,832	0,106
Idade	1,044	0,965-1,131	0,285
Tempo DM	1,039	0,94-1,149	0,453
IMC	1,039	0,93-1,161	0,499
COL	1,001	0,992-1,011	0,773
LDL	0,993	0,974-1,011	0,423
HDL	0,946	0,889-1,008	0,087
Trig	1,002	0,999-1,005	0,209
T4	1,161	0,808-1,668	0,42
T3	0,995	0,955-1,036	0,797
T3L	1,55	0,512-4,694	0,438
TSH	1,245	0,713-2,174	0,441
T4L	1,352	0,977-1,872	0,069
Multivariada			
Variável	RR	IC 95%	P
Sexo (M)	5,621	1,2-26,32	0,028
T3r	3,339	1,338-8,33	0,01

RR = risco relativo; IC 95% = intervalo de confiança de 95% para os respectivos valores de risco relativo; P = valor de significância estatística para a respectiva análise de regressão e seus valores de risco relativo. ICQ = índice cintura quadril; IMC= índice de massa corporal; PCR = proteína C reativa.

8. Análise das curvas ROC, sensibilidade e especificidade dos valores obtidos com as dosagens séricas de marcadores inflamatórios e hormonais na predição de risco de eventos cardiovasculares

8.1 PCR

A curva ROC para a PCR é mostrada na Figura 6. A área sob a curva foi de 0,714 ($p = 0,022$; IC 95% = 0,555 – 0,873). Os valores de sensibilidade e especificidade que englobam a maior área sob a curva foram de 76,9% e 64,1%, respectivamente, para um valor de corte da PCR de 1,655 mg/dL.

Utilizando este ponto de corte de 1,655 mg/dL, pacientes com concentrações de PCR mais altas apresentaram risco relativo de evento cardiovascular 5,952 (IC 95% = 1,401 – 25,290; $p=0,016$) vezes maior que pacientes com PCR abaixo deste nível.

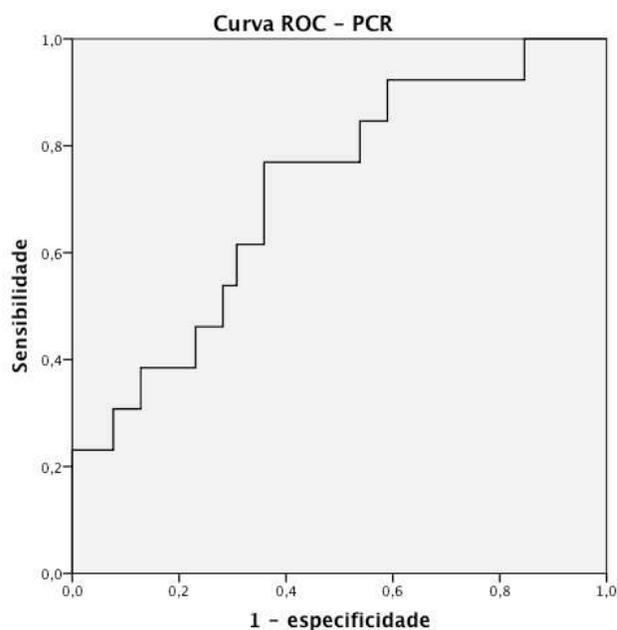


Figura 6. Curva ROC para o desempenho da PCR como preditor de eventos cardiovasculares. Área sob a curva = 0,714 ($p = 0,022$); sensibilidade = 76,9%; especificidade = 64,1%.

8.2 T3 reverso

Em relação aos valores de T3r, a curva ROC é mostrada na Figura 7. A área sob a curva foi de 0,794 ($p = 0,002$; IC 95% = 0,652 – 0,936). Os melhores valores de sensibilidade e especificidade foram de 84,6% e 71,8%, respectivamente, com um ponto de corte de 0,206 ng/mL.

Pacientes apresentando concentrações de T3r acima do ponto de corte de 0,206 ng/mL apresentavam risco relativo de doença cardiovascular 14,0 (IC 95% = 2,661 – 73,647; $p=0,002$) vezes maior que pacientes com T3r abaixo deste nível.

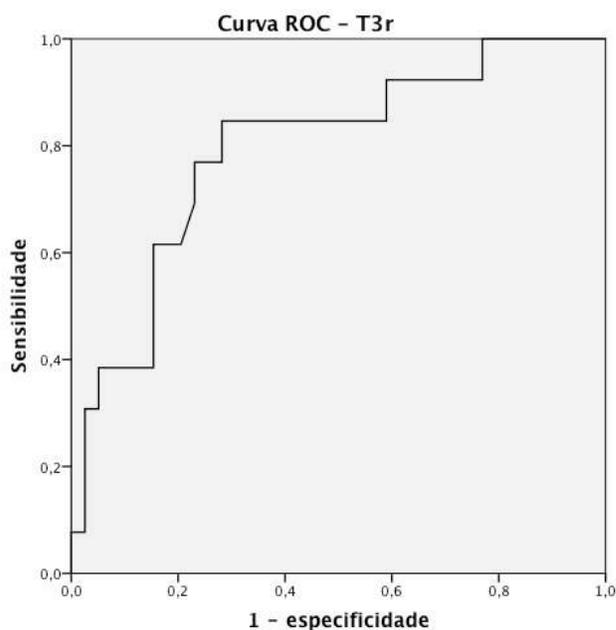


Figura 7. Curva ROC para o desempenho do T3 reverso como preditor de eventos cardiovasculares. Área sob a curva = 0,794 ($p = 0,002$); sensibilidade = 84,6%; especificidade = 71,8%.

E - Discussão

Este trabalho demonstrou que a prevalência de estado de T3 total baixo, em uma população de pacientes com diabetes tipo 2 seguidos ambulatorialmente, foi maior do que 70% e cerca de 25% dos pacientes apresentaram concentrações baixas de T3L. Foi possível demonstrar ainda que cerca de 10% dos pacientes apresentaram concentrações séricas diminuídas de T4, sugerindo uma alteração de maior relevância na economia dos HT. Esses resultados tornam-se de maior importância considerando-se que as concentrações destes HT foram mais baixas quando comparados a indivíduos sem DM. Adicionalmente, pacientes com DM apresentaram concentrações mais altas de T4L e TSH, mas, no entanto, sem diferenças quanto às concentrações de T3r. Entretanto, ressaltamos que as diferenças nas concentrações de T3 reverso entre pacientes diabéticos e grupo de controle se evidenciaram quando analisados separadamente os portadores de evento cardiovascular prévio.

Em relação ao grupo de controle, encontramos, de forma semelhante, alta prevalência, cerca de 40%, de estado de T3 total baixo. Esta alta prevalência de T3 total baixo no grupo de controle pode dever-se a outros fatores não relacionados ao DM, como idade, insulinemia e sua influência na produção hepática de proteínas carreadoras dos hormônios tireoidianos (138,139,140).

Por outro lado, as concentrações de T3 livre mostraram-se diminuídas apenas em cerca de 2%. Tal achado indica, em nossa opinião, que a fração livre de T3 seria um parâmetro mais fidedigno para discriminar estados de T3 baixo, dada a alta prevalência de T3 total baixo em ambos os grupos. Assim, o diagnóstico de SED baseado apenas nas concentrações de T3 total poderia ser superestimado. A fração livre do T3 refletiria com maior precisão a concentração sérica do hormônio biologicamente ativo. Em concordância com essa hipótese, estudo de Iervasi et al (2003) mostrou que o T3L foi o melhor fator preditor de morte em pacientes internados por insuficiência cardíaca (100).

Outros autores demonstraram concentrações séricas diminuídas de T3 total e livre em pacientes com DM. A maioria destes estudos foi realizada em pacientes com diabetes tipo 1 na vigência de mau controle glicêmico (138,139), diferentemente de nosso estudo onde a mediana de HbA1c foi de 8,5%, e demonstraram concentrações séricas diminuídas

de T3, aumentados de T3r e inapropriadamente normais de TSH (139). Estas alterações são similares às vistas em pacientes com uma forma leve da síndrome do eutireoidiano doente. Em relação ao DM2, o achado de T3 total diminuído é relatado em diversos estudos prévios (138,140,113,141). Contudo, há discordância quanto as concentrações de T4 total, que apresentaram-se diminuídas em alguns trabalhos e normais em outros (140,113). Adicionalmente, em publicações anteriores, as concentrações séricas de T3r mostraram-se aumentadas em pacientes com DM e inversamente correlacionadas às concentrações de HbA1c, diferindo dos resultados deste estudo (113,141).

Em nosso estudo, pacientes que sofreram evento cardiovascular prévio apresentaram concentrações séricas de T3 reverso mais elevados, assim como de PCR. Interessantemente, os valores de T3r foram maiores nos pacientes com concentrações de PCR mais altas, mesmo quando estes se mantinham dentro dos valores de referência.

Ao procurarmos fatores que influenciariam a presença de concentrações séricas reduzidas de HT nos pacientes com DM, apenas o IMC revelou-se como fator preditivo de concentrações baixas de T3 total. Contudo, esta variável explicou menos de 15% da variação das concentrações de T3 nessa população. Quanto ao T3L, não encontramos fatores associados a concentrações séricas reduzidas deste hormônio. Provavelmente, os fatores determinantes das alterações das concentrações destes HT são diferentes dos analisados neste trabalho. Possivelmente, fatores como citocinas inflamatórias não avaliadas no presente estudo possam influenciar com maior preponderância as alterações observadas nos HT em pacientes com DM2.

Em pacientes críticos, a fisiopatologia da SED é multifatorial. Alterações no metabolismo dos hormônios tireoidianos (142), transporte (143) e conversão periférica (144) são implicados conjuntamente com alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (15). Dosagens dos hormônios tireoidianos na sua forma livre são consideradas problemáticas devido a variações nas concentrações da TBG bem como na afinidade dos HT pelas proteínas carreadoras presentes na doença de base (12). As concentrações de T4L, por exemplo, foram previamente relatadas como normais, diminuídas ou mesmo aumentadas, dependendo do método utilizado (145).

Anormalidades na expressão e função das desidases, responsáveis pela conversão do T4 a T3 e T3 a T3r, são importantes causas das alterações nos HT. Estudos conduzidos

em pacientes criticamente enfermos mostraram atividade diminuída das desidases tipo 1 e 2 (16,78) e expressão aumentada da desidase tipo 3 (50). O resultado esperado na fisiologia dos HT, dadas estas alterações, seria uma conversão diminuída de T4 em T3 e aumento da desidatação de T4 a T3r e de T3 a T2, com conseqüente elevação das concentrações de T3r sérico e diminuição de T3. A indução da atividade de D2 no hipotálamo e hipófise relatada em alguns estudos explicaria em parte as concentrações normais ou diminuídas de TSH nestas situações (146). O aumento da expressão de D2 levaria a concentrações normais de T3 no tecido hipofisário tornando a hipófise eutireoidiana, enquanto que o restante do organismo se encontraria em um estado de hipotireoidismo.

No presente estudo, as concentrações de T4L e TSH mais elevadas, aliadas a diminuição do T3 total e livre demonstrados nos pacientes com DM em relação aos indivíduos de grupo de controle, poderiam suscitar como hipóteses o desenvolvimento de alterações na atividade das desidases, levando a menor conversão de T4 a T3, provocando aumento do T4L e discreto aumento do TSH, ainda que se mantendo na faixa de normalidade, em resposta à queda do T3. A falha em induzir elevações de maior magnitude nas concentrações de TSH, como seria esperado nos casos em que ocorre queda das concentrações de T3 abaixo dos valores de referência, pode dever-se à supressão do eixo hipotálamo-hipofisário nos pacientes com diabetes, em decorrência da ação de citocinas pró-inflamatórias, bem como da presença de maior estresse oxidativo nestes pacientes. Estes resultados estão de acordo com trabalhos previamente publicados, os quais verificaram concentrações de TSH e T4L aumentadas em pacientes com DM em comparação com indivíduos sem DM (140). Em alguns dos estudos, também foi verificada resposta achatada do TSH à administração de TRH exógeno, confirmando assim que existe um componente de supressão hipotalâmico-hipofisário na gênese destas alterações (117).

Citocinas como o TNF- α (147), interleucina-1 (148) e interleucina-6 (149), foram implicados em papel de relevância nas alterações dos HT vistas na SED. As concentrações de IL-6 estão, com frequência, aumentadas na SED, inversamente correlacionadas ao T3 e à supressão do TSH (147,69). Do mesmo modo, o estresse oxidativo foi descrito como um dos fatores associados à presença de SED em pacientes críticos, por diminuir as concentrações de glutatona e conseqüentemente a atividade das desidases, que tem a

glutathiona como co-fator necessário para sua atividade (150). Adicionalmente, medidas indiretas de estresse oxidativo se correlacionam às concentrações séricas de citocinas inflamatórias, particularmente a IL-6 (151). Similarmente, o DM é uma doença em que as concentrações de radicais livres de oxigênio encontram-se sabidamente elevadas, sendo inclusive propostas como mecanismo unificador da fisiopatologia das complicações microvasculares (152).

Nas últimas duas décadas, obesidade e DM 2 foram reconhecidos como estados de resposta inflamatória subclínica. (133,153). A IL-6 e a PCR, esta última produzida no fígado como uma proteína de fase aguda inflamatória em resposta à IL-6, se correlacionam ao grau de inflamação e são consideradas como fatores de risco independentes para predizer eventos cardiovasculares futuros (134,137).

No presente estudo, as diferenças observadas nos pacientes quanto as concentrações de T4, T3 e T3 livre em relação ao grupo de controle, bem como a falha em elevar o TSH acima dos valores de referência, poderiam se relacionar à obesidade centrípeta observada nos pacientes com DM2. Apesar de não haver diferença de IMC entre os pacientes com DM e os indivíduos sem DM, os primeiros apresentaram índice cintura/quadril maior. O papel da gordura visceral na gênese de resposta inflamatória e DM tipo 2 está bem estabelecido. Índice cintura/quadril aumentado classicamente relaciona-se a fatores de risco para doença cardiovascular como hipertensão arterial, DM e perfil lipídico com HDL baixo e triglicérides elevados (128). Deste modo, indivíduos com maior índice cintura/quadril, e conseqüentemente, maior quantidade de gordura visceral, apresentariam resposta inflamatória exacerbada, levando ao aparecimento de DM e explicando, ao menos em parte, as alterações nos HT. Esta associação entre inflamação e obesidade centrípeta foi corroborada através da correlação positiva entre as concentrações séricas de PCR e índice cintura/quadril verificadas no presente estudo.

Os trabalhos anteriores associaram as alterações nas concentrações séricas de HT ao controle metabólico do DM (138,140,113). Nosso estudo mostrou que ao menos parte destas alterações pode dever-se à inflamação advinda da obesidade centrípeta. Estudo de Fujii et al (1981) evidenciou que concentrações séricas mais baixas de T3 total e mais elevadas de T3r se associaram à presença de concentrações aumentadas de ácidos graxos livres, o que poderia indicar um estado adaptativo para evitar o hipercatabolismo nos

pacientes com pior controle glicêmico (154). Em pacientes com diabetes tipo 2 foram relatadas alterações semelhantes no eixo hipófise-tireoide, especialmente nos pacientes com controle metabólico muito ruim, traduzido por concentrações de HbA1c acima de 12% (113).

Demonstramos ainda que as concentrações de T3r e de PCR foram bons preditores de ocorrência de eventos cardiovasculares quando analisados separadamente. Contudo, quando estudamos todos os fatores de risco simultaneamente, apenas o T3r, mas não a PCR, permaneceu como fator de risco significativo, em conjunto com sexo masculino. De fato, o T3r revelou-se como o parâmetro mais significativamente associado com a presença de doença cardiovascular, ao contrário dos demais HT.

Adicionalmente, houve associação entre concentrações séricas de T3r mais elevadas e presença de antecedente de evento cardiovascular no grupo de pacientes com DM, seja comparado aos demais portadores de DM ou ao grupo de controle. No grupo de pacientes com DM, a concentração sérica de T3r proporcionou maiores especificidade e sensibilidade para a diferenciação entre presença ou ausência de doença cardiovascular do que a PCR.

Iervasi et al (2003), estudando pacientes com insuficiência cardíaca encontrou resultados semelhantes. Os autores demonstraram que o T3L em concentrações abaixo dos valores de referência, foi o melhor preditor de mortalidade, mais significativo do que os fatores de risco classicamente conhecidos, como dislipidemia, idade ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (100). Karadag et al avaliaram o perfil hormonal tireoidiano de 83 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e observaram diminuição de 25% do T3L sem diferenças entre T4L e TSH em comparação aos indivíduos saudáveis. As concentrações de T3L diminuídas associaram-se a concentrações séricas aumentadas de IL-6 e TNF- α . Por sua vez, exacerbações agudas da doença associaram-se à queda ainda maior do T3L. Em ambos os estudos não se realizou avaliação do T3r (112).

Na forma mais leve da SED, pode haver um aumento do T3r como resultado de alterações na conversão periférica dos HT. A avaliação do T3r permite completar o perfil hormonal tireoidiano, sendo capaz de detectar casos em que as concentrações de T3 permanecem na faixa de normalidade. Contudo, a diminuição das concentrações séricas de

T3 e da relação T3L/T3r (ou T3/T3r) são considerados os marcadores mais sensíveis para SED, sendo inclusive correlacionados com prognóstico em alguns estudos (27).

No DM, como já mencionado, alterações semelhantes no perfil de HT foram relatadas e associadas ao grau de controle glicêmico. Como o DM 2 apresenta um forte componente inflamatório em sua fisiopatologia, postulamos que as anormalidades no metabolismo dos HT encontradas em pacientes com SED seria melhor explicada pelo grau de inflamação e risco cardiovascular do que apenas pelo controle glicêmico. De fato, encontramos um estado de T3 baixo nestes pacientes, caracterizado por diminuição de T3 total e livre. As concentrações de PCR correlacionaram-se ao índice cintura/quadril, indicando que possivelmente a obesidade centrípeta levaria a um estado inflamatório capaz de alterar a economia dos hormônios tireoidianos em pacientes com DM2, visto que concentrações de T3 reverso mais elevadas associaram-se a maiores concentrações séricas de PCR.

Outra diferença relevante entre o presente trabalho e os demais foi a ausência de correlação inversa entre as concentrações de T3 e de HbA1c, frequentemente reportada em outros estudos (140,113). A mediana de hemoglobina glicada em nossos pacientes (8,5%) foi menor do que na maioria dos estudos prévios, uma vez que não selecionamos apenas pacientes com controle metabólico ruim. Adicionalmente, trabalhamos com população idosa (mediana de idade de 60 anos) sob cuidado em ambulatório de centro terciário, com alta prevalência de complicações microvasculares (44%-67%) e longo tempo de doença (mediana de 14,5 anos). Deste modo, não encontramos correlação da HbA1c com o T3 total, T3 livre ou T3r. Contudo, na população estudada, composta por pacientes clinicamente estáveis portadores de DM2, o T3r e a PCR se correlacionaram e dentre aqueles com doença cardiovascular já estabelecida verificamos concentrações maiores de T3r e PCR. Estudos que relataram correlação entre HbA1c e T3r foram conduzidos em pacientes com DM 1 descompensados metabolicamente ou em casos de cetoacidose diabética, situações clínicas de maior gravidade. Kabadi demonstrou que pacientes recém-diagnosticados com DM 2 e HbA1c > 10,8% apresentaram T3r mais elevado e T3 mais baixo. Estas alterações foram reversíveis com a melhora do controle metabólico. Ainda, pacientes com controle glicêmico ruim apresentaram resposta achatada do TSH à

administração de TRH exógeno, alteração igualmente reversível com a normalização das glicemias após tratamento adequado do DM (117).

Inclusão somente de pacientes com controle glicêmico ruim, especialmente nos casos de DM1, que cursa com deficiência absoluta de insulina, pode complicar ainda mais a análise dos dados, provocando um viés devido a perda de peso e estado catabólico presentes nestes pacientes, sabidamente uma causas de diminuição das concentrações de T3 e aumento de T3r.

A maior limitação do nosso estudo foi o número relativamente pequeno de pacientes, mesmo considerando-se que a casuística foi baseada em prévia análise para permitir um poder estatístico de 80%. No entanto, tal fato prejudica uma análise mais profunda de outros fatores de risco para doença cardiovascular e poderia ser uma das razões pela qual não se encontrou correlação entre HbA1c e T3r, inicialmente esperada.

Em suma, demonstramos que indivíduos com DM2 apresentaram concentrações séricas de T3 total e livre e T4 total mais baixas do que indivíduos sem DM pareados por sexo, idade e IMC. Adicionalmente, cerca de três quartos dos pacientes apresentaram concentrações séricas reduzidas de T3, assim como 40% dos indivíduos sem DM. Consideramos que o T3 total isoladamente poderia superestimar o diagnóstico de SED e que talvez a avaliação do T3 livre reflita de forma mais confiável as alterações observadas na economia dos HT presentes nos pacientes com DM2.

Verificamos ainda que concentrações de T3r mais altas em pacientes com DM2 se correlacionaram às concentrações de PCR e associaram-se à doença cardiovascular, mas não ao controle glicêmico. Nossa análise sugere que o T3r pode se apresentar como um marcador confiável para predizer eventos cardiovasculares nesta população, haja vista sua *performance* similar à da PCR e sua correlação com este marcador inflamatório. Alterações das concentrações séricas de hormônios tireoidianos em pacientes com DM2 e estados de resistência à insulina seguidos em ambiente ambulatorial devem ser investigados em estudos prospectivos e com maior número de pacientes antes que o T3r possa ser recomendado com um teste laboratorial marcador de eventos cardiovasculares na prática clínica.

F - Conclusões

- Este estudo evidenciou que concentrações de T3 estão diminuídas em cerca de 70% dos pacientes com DM2 e em 40% dos indivíduos sem DM. As concentrações de T3L estão diminuídas em 25% dos portadores de DM e em apenas 2% dos indivíduos sem DM. Adicionalmente, as concentrações de T3r estão aumentadas em cerca de 10% dos pacientes com DM tipo 2 em acompanhamento ambulatorial.

- Foi possível presumir que a avaliação do T3 total como único parâmetro para diagnóstico de SED em pacientes com DM pode superestimar a prevalência desta condição. O T3 livre refletiria de modo mais fidedigno as alterações na economia dos HT.

- Foi possível observar que pacientes com DM2 apresentaram concentrações séricas mais baixas de T4 Total, T3 total e T3 livre em comparação com indivíduos não diabéticos. Não houve diferença em relação às concentrações séricas de T3r entre os dois grupos. Diferenças em relação às concentrações de T3r se revelaram apenas quando comparados pacientes com eventos cardiovasculares e o grupo de controle.

- O aumento do T3r se correlacionou com o grau de inflamação sistêmica e não com o controle glicêmico e não houve correlação dos demais hormônios tireoidianos com o controle glicêmico.

- Este estudo mostrou que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida apresentaram concentrações séricas mais altas de PCR e de T3r do que aqueles pacientes sem esta característica e que ambos foram preditores para presença de eventos cardiovasculares na população estudada, conferindo risco 5,9 e 14 vezes maior para esta característica, respectivamente, quando utilizados os pontos de corte das curvas ROC.

- Este trabalho demonstrou que dentre todos os fatores envolvidos, o T3r e o sexo masculino foram os fatores de risco independentes para doença cardiovascular nos pacientes com DM2, conferindo risco 3,3 e 5,6 vezes maior para esta característica, respectivamente.

Considerações finais

Os resultados permitem incentivar a avaliação mais aprofundada do perfil hormonal tireoidiano em pacientes com DM 2 bem como apresentar uma nova possibilidade de avaliação laboratorial para detecção de doença cardiovascular nestes pacientes, a ser confirmada em estudos maiores e de caráter prospectivo. O impacto clínico das concentrações reduzidas de HT nos pacientes com DM ainda carece de investigação mais profunda.

G - Referências Bibliográficas

1. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid*. 2007; 7:125-132.
2. DeGroot LJ. Non-thyroidal illness is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 26:1163-1170.
3. Stathatos N, Wartofsky L. The euthyroid sick syndrome: is there a physiologic rationale for thyroid hormone treatment? *J Endocrinol Invest*. 2003; 26:1174-1179.
4. Hennemann G, Docter R, Krennig EP. Causes and effects of the low T3 syndrome during caloric deprivation and non-thyroidal illness: an overview. *Acta Med Kaust*. 1988; 15:42-45.
5. Phillips RH, Valente WA, Caplan ES, et al. Circulating thyroid hormone changes in acute trauma: prognostic implications for clinical outcome. *J Trauma*. 1984; 24:116-119.
6. Vardali I, Schmidt R, Wdowinski JM, et al. The hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis, plasma protein concentrations and the hypophysealgonadal axis in low T3 syndrome following acute myocardial infarct. *Klin Wochenschrift*. 1987; 65:129-133.
7. Eber B, Schumacher M, Langsteger W, et al. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1995; 86:152-156.
8. Holland FW, Brown PS, Weintraub BD, et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg*. 1991; 52:46-50.
9. Vexiau P, Perez-Castiglioni P, Socie G, et al. The euthyroid sick syndrome: incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Hematol*. 1993; 85:778-782.
10. Koenig RJ. Modeling the nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15:466-469.
11. Surks MI, Hupart KH, Pan C, et al. Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illness measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:1031-1039.
12. Melmed S, Geola FL, Reed AW, et al. A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54:300-306.

13. Harris ARC, Fang SL, Vagenakis AG, et al. Effect of starvation, nutriment replacement and hypothyroidism on in vitro hepatic T4 to T3 conversion in the rat. *Metabolism*. 1978; 27:1680-1690.
14. Sapin R, Schlienger JL, Kaltenbach G, et al. Determination of free triiodothyronine by six different methods in patients with nonthyroidal illness and in patients treated with amiodarone. *Ann Clin Biochem*. 1995; 32:314-324.
15. Faber J, Kirkegaard C, Rasmussen B, et al. Pituitary-thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:315-320.
16. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3202-3211.
17. Burr WA, Black EG, Griffiths RS, Hoffenberg R, Meinhold H, Wenzel KW. Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet*. 1975; 2:1277.
18. Meinhold H, Wenzel KW, Schurnbrand PZ. Radioimmunoassay of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) in human serum and its application in different thyroid states. *Z Klin Chem Klin Biochem*. 1975; 13:571.
19. Burman KD, Dimond RC, Wright F, Earll JM, Bruton J, Wartofsky L. A radioimmunoassay for 3,3',5'-L-triiodothyronine (reverse T3): Assessment of thyroid gland content and serum altered thyroidal economy and following administration of thyrotropin releasing hormone (TRH) and thyrotropin (TSH). *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 44:660-672.
20. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev*. 1996; 17:45-63.
21. Grunfeld C, Pang M, Doerrier W, et al. Indices of thyroid function and weight loss in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Metabolism*. 1993; 42:1270-1276.
22. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxin kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57:181-189.

23. O' Connel M, Robbins DC, Bogardus C, Burger A, Danforth Jr, E. The interaction of free fatty acids in radioimmunoassay for reverse triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55:577-582.
24. Pilkat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism.* 2007; 56(2):239-244.
25. Girvent M, Maestro S, Hernandez R, et al. Euthyroid sick syndrome, associated abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery.* 1998; 123:560-567.
26. Slag MF, Morley JE, Elson M, Crowson TW, Nettle FQ, Schafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA.* 1981; 245:43-45.
27. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, et al. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid.* 1992; 2:119.
28. De Marinis, Mancini A, Masala R, et al. Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction. *J Endocrinol Invest.* 1985; 8:507.
29. Kantor M. Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight infants: association with death and severe intraventricular hemorrhage. *Thyroid.* 2003; 13:965.
30. Alfandi B, Schussler GC, Arafeh A-H, et al. Selective consumption of thyroxine-binding globulin during cardiac bypass surgery. *Metabolism.* 2000; 49:270-274.
31. Jirasakuldech B, Schlusser GC, Yap MG, et al. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3996-3999.
32. Docter R, Krenning EP, de Jong M, et al. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol.* 1993; 39:499-518.
33. Chopra IJ, Huang T-S, Beredo A, et al. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60:666.
34. Lee H-Y, Suhl J, Pekary AE, et al. Secretion of thyrotropin with reduced concavalin-A-binding activity in patients with severe nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:942.

35. Van den Berghe G, Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1827-1834.
36. Bacci V, Schlusser GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54:1229-1235.
37. Peeters RP, Woouters PJ, van Toor H, et al. Serum rT3 and T3/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with post-mortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4559-4565.
38. Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid.* 2005;15:787-98
39. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signalling. *Endocr Rev.* 2008; 29:898-938.
40. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002; 23(1):38-89.
41. Ishii H, Inada M, Tanaka K, Mashio Y, Naito K, Nishikawa M, Matsuzuka F, Kuma K, Imura H. Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(3):500-5.
42. Köhrle J. Thyroid carcinoma: interrelationships between local thyroid hormone metabolism by the type I 5'-deiodinase and the expression of thyroid hormone receptors and other thyroid-specific (de-)differentiation markers. *Curr Top Pathol.* 1997; 91:83-116
43. Gereben B, Zeöld A, Dentice M, Salvatore D, Bianco AC. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: local actions with general consequences. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65; 570-590.
44. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest.* 2005; 115(9):2524-33.
45. Silva JE, Larsen PR. Comparison of iodothyronine 5'-deiodinase and other thyroid-hormone-dependent enzyme activities in the cerebral cortex of hypothyroid neonatal rat. Evidence for adaptation to hypothyroidism. *J Clin Invest.* 1982; 70(5):1110-23.

46. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006; 116:2571-2579.
47. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3):1384-8.
48. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3663-3675.
49. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3330-3333.
50. Rodrigues-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68:821-827.
51. Olivares EL, Marasi MP, Fortunato RS, et al. Thyroid function disturbances and type 3 iodothyrosine deiodinase induction after myocardial infarction in rats a time course study. *Endocrinology.* 2007; 148:4786-4792.
52. Monog H, Arendt T, Meyer M, et al. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases – implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med.* 1999; 25:1402-1406.
53. Hermus RM, Sweep CG, van der Meer MJ, et al. Continuous infusion of interleukin-1 beta induces a nonthyroidal illness syndrome in the rat. *Endocrinology.* 1992; 131:2139-2146.
54. Voelen A, Plavot-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM, Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-trioiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:1695-1699.
55. Boelen A, Plavoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Immunoneutralization of interleukin 1, tumor necrosis factor, interleukin-6 or interferon does not prevent the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol.* 1997; 153:115-122.
56. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, et al. Dissociation of the early decline in serum T3 concentration and serum IL-6 rise and TNF α in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4198-4205.

57. Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM, et al. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4032-4036.
58. Vierhapper H, Laggner A, Waldhaus W, et al. Impaired secretion of TSH in critically ill patients with “low T4 syndrome”. *Acta Endocrinol.* 1982; 101:542-549.
59. Faber J, Kiekergaard C, Rasmussen B, et al. pituitary-thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:315-320.
60. Van den Berghe G, De Zegher F, Baxter RC, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:309-319.
61. Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD Jr. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J Clin Invest* 1970; 49:1922.
62. Benker G, Raida M, Olbricht T, et al. TSH secretion in Cushing’s syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goiter and the “sick euthyroid syndrome”. *Clin Endocrinol.* 1990; 33:777-786.
63. Lim VS, Passo C, Murata Y, et al. Reduced triiodothyronine content in the liver but not pituitary of the uremic rat model: demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only. *Endocrinology.* 1984; 114:280-286.
64. Welle SL, Campbell RG. Decrease in resting metabolic rate during rapid weight loss is reversed by low-dose thyroid hormone treatment. *Metabolism.* 1986; 35:289-291.
65. Osbourne RC, Myers EA, Rodbard D, et al. Adaptation to hypocaloric feeding: physiologic significance of the fall in T3. *Metabolism.* 1983; 32:9-13.
66. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-1367.
67. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Beex P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005; 64:1348-1353.
68. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* 2003; 144:5329-5338.

69. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:1695-1699.
70. Sabatino L, Cerillo AG, Ripoli A, Pilo A, Glauber M, Iervasi G. Is the low triiodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. *J Endocrinol.* 2002; 175:577-586.
71. Boelen A, Kwakkel J, Thijssen-Timmer DC, Alkemade A, Fliers E, Wiersinga WM. Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J Endocrinol.* 2004; 182:315-323.
72. Wolf M, Hansen N, Greten H. Interleukin 1b, tumor necrosis factor a and interleukin 6 decrease nuclear thyroid hormone receptor capacity in a liver cell line. *Eur J Endocrinol.* 1994; 131: 307-312.
73. Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Sick euthyroid syndrome is associated retinoid X receptor repression in rodent liver. *J Biol Chem.* 2000; 275:16390-16399.
74. Yu J, Koenig RJ. Induction of type 1 iodothyronine deiodinase to prevent the nonthyroidal illness syndrome in mice. *Endocrinology.* 2006; 147:3580-3585.
75. Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T3 and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome. *J Biol Chem.* 2000; 275:38296-38301.
76. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. Il-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest.* 2011; 121:1834-1845.
77. Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Sick euthyroid syndrome is associated with decreased TR expression and DNA binding in mouse liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284:E228-E236.
78. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3330-3333.

79. Sun X, Wray C, Tian X, Hasselgren PO, Lu J. Expression of uncoupling protein 3 is up-regulated in skeletal muscle during sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285:E512-E520.
80. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. the sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39:499-518.
81. Chamba A, Neuberger J, Strain A, Hopkins J, Sheppard MC, Franklyn JA. Expression and function of thyroid hormone receptor variants in normal and chronically diseased human liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:360-367.
82. Kwakkel J, van Beeren HC, Ackermans MT, et al. Skeletal muscle deiodinase type 2 regulation during illness in mice. *J Endocrinol.* 2009; 203:263-270.
83. Dentice M, Marsili A, Ambrosio R, et al. The FoxO3/type 2 deiodinase pathway is required for normal mouse myogenesis and muscle regeneration. *J Clin Invest.* 2010; 120:4021-4030.
84. Suda AK, Pittman CS, Shimizu T, et al. The production and metabolism of 3,5,3-triiodothyronine and 3,3,5-triiodothyronine in normal and fasting subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47: 1311-1319.
85. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, et al. Effects of triiodothyronine replacement in the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med.* 1979; 300:579-584.
86. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev.* 1982; 3:164-217.
87. Weintraub BD, Gesundheit N, Taylor T, et al. Effect of TRH on TSH glycosylation and biological action. *Ann NY Acad Sci.* 1989; 553:205-213.
88. Burman KD, Smallridge R, Osbourne R, et al. Nature of suppressed TSH secretion during undernutrition: effect of fasting and refeeding on TSH responses to prolonged TRH infusion. *Metabolism.* 1978; 29:46-52.
89. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996;382:250-252.
90. Danforth E Jr, Burger Ag. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Annu Rev Nutr.* 1989; 9:201-227.

91. Azizi F. Effect of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin, *Metabolism*. 1978; 27:935-942.
92. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Endocr Rev*. 1996; 17:518-532.
93. Lo Presti JS, Fried JC, Spencer CA, et al. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1989; 110:970-975.
94. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64:375-383.
95. Plikar R, Burger AG, Scherrer U, et al. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993; 87:1435-1441.
96. Pavlou HN, Kliridis PA, Panagiotopoulos AA, et al. Euthyroid sick syndrome in acute ischemic syndromes. *Angiology*. 2002; 53: 699-707.
97. Iltumur K, Olmez G, Anturk Z, et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care*. 2005; 9:R416-424.
98. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1996; 17:1860-1868.
99. Manowitz NR, Mayor GH, Klepper MJ, et al. Subclinical hypothyroidism and euthyroid sick syndrome in patients with moderate-to-severe congestive heart failure. *Am J Ther*. 1996; 3:797-801.
100. Iervasi G, Pingitori A, Landi P, et al. Low T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107:708-713.
101. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, et al. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis: qualitative aspects. *J Clin Invest*. 1978; 46:125-130.
102. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1190-1197.

103. zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006; 70:523-528.
104. Nicod P, Burger AG, Staheli V, et al. A radioimmunoassay for 3,3',5'-triiodo-L-thyronine in unextracted serum: method and clinical results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 48:823-829.
105. Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett Dm, et al. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. *Can Med Assoc J.* 1973; 109:181-186.
106. Guven K, Keletimur F, Yucesoy M. Thyroid function tests in non-alcoholic cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Med.* 1993; 2:83-85.
107. Borzio M, Caldara R, Borzio F, et al. thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut.* 1983; 24:631-636.
108. Gardner DF, Carithers RL, Galen EA, et al. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B infection. *Ann Intern Med.* 1982; 96:450-452.
109. Kano T, Kojima T, Takahashi T, et al. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn.* 1987; 22:344-353.
110. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med.* 1978; 299:510-515.
111. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, et al. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1983; 28:971-975.
112. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Correlates of nonthyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007; 101:1439-1446.
113. Schlienger JL, Anceau A, Chabrier G, North ML, Stephan F. Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormones. *Diabetologia.* 1982; 22:486-488.
114. Radetti G, Drei F, Franzellin F, Pasquino B, Mengarda G. Thyroid function in type 1 juvenile diabetes mellitus: tendency to the low T3 syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1985; 40:461-466.
115. Dorchy H, Bourdoux P, Lemiere B. Subclinical thyroid hormone abnormalities in type 1 diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control. *Acta Paediatr Scand.* 1985; 74:386-389.

116. Tahirović H, Ducic V, Smajić A. Euthyroid sick syndrome in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Acta Paediatr Hung*. 1991; 31:67-73.
117. Kabadi UM. Impaired pituitary thyrotroph function in uncontrolled type II diabetes mellitus: normalization on recovery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:521-525.
118. Kidess AI, Caplan RH, Reynertson RH, et al. Transient corticotrophin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68:435-441.
119. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and lower serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63:1-8.
120. Acker CG, Singh AR, Flick RP, et al. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int*. 1984; 25:906-911.
121. Acker CG, flick R, Shapiro E, et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN). *Am J Transplant*. 2002; 2:57-61.
122. Chopra IJ, Huang TS, Boado R, et al. Evidence against benefit from replacement doses of thyroid hormones in non-thyroidal illness: studies using turpentine oil-injected rat. *J Endocrinol Invest*. 1987; 10:559.
123. Hsu R-B, Huang T-S, Chen Y-S, et al. Effect of triiodothyronine administration in experimental myocardial injury. *J Encorinol Invest*. 1995; 18:702-709.
124. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 1995; 333:1522-1527.
125. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo –controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:1351-1358.
126. Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy. *Thyroid*. 1996; 6:527-529.
127. Kokkonen L, Majahalme S, Koobi T, et al. Atrial fibrillation in elderly patients after cardiac surgery: postoperative hemodynamics and low postoperative serum triiodothyronine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005; 19:182-187.
128. Francisco G, Hernandez C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Aca*. 2006; 369:1-16.

129. Rexrode KM, Pradhan A, Mansos JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003; 13:1-9.
130. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102:3060-3067.
131. Hung J, McQuillan BM, Chapman CML, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:1268-1273.
132. Abdellaoui A, Al-Khaffah H. C-reactive protein (CPR) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Endovasc Surg.* 2007; 20:1-5.
133. Duncan BB, Schimdt MI. Chronic activation of the innate immune system may underline the metabolic syndrome. *Rev Paul Med.* 2001; 119:122-127.
134. Ridker PM, Willerson JT. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004; 109:2-10.
135. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106:3142-3421.
136. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clin Sci.* 2006; 61:433-440.
137. Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation.* 2000; 102:42-47.
138. Volzke H, Krohn U, Wallaschofski H, Ludemann J, John U, Kerner W. The spectrum of thyroid disorders in adult type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007; 23:227-233.
139. Salardi S, Fava A, Cássio A, et al. Thyroid function and prolactin levels in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes.* 1984; 33:522-526.
140. Castro N, Scafidi V, Borsellino T. Changes in the thyroid hormone picture that may be found in severely decompensated type II diabetics. *Minerva Med.* 1991; 82:9-14.

141. Kabadi UM, Premachandra BN. Low triiodothyronine levels in patients over fifty years of age who have type II diabetes mellitus: influence of metabolic control, not age. *J Am Geriatr Soc.* 1984; 32:375-379.
142. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, et al. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illness. A noncompartmental analysis. *J Clin Invest.* 1982; 69:526-535.
143. van der Heyden JT, Docter R, van Toor H, et al. Effects of caloric deprivation on thyroid hormone tissue uptake and generation of low-T3 syndrome. *Am J Physiol.* 1986; 251:E156-163.
144. Docter R, Krenning EP, de Jong M, et al. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39:499-518.
145. Kaptein EM, MacIntyre SS, Weiner JM, Spencer CA, Nicoloff JT. Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52:1073-1077.
146. Sánchez E, Singru PS, Fekete C, Lechan RM. Induction of type 2 iodothyrosine deiodinase in the mediobasal hypothalamus by bacterial lipopolysaccharide: role of corticosterone. *Endocrinology.* 2008; 149:2484-2493.
147. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Soluble cytokine receptors and the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:971-976.
148. van der Poll, van Zee KJ, Endert E, et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:1341-1346.
149. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Velluzi F, Martino E. Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest.* 1994; 17:269-274.
150. Wajner SM, Maia AL. New insights toward the acute non-thyroidal illness syndrome. *Front Endocrinol.* 2012; 3:8 (Epub).

151. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39:44-84.
152. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54:1615-1625.
153. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-126.
154. Fujii S, Akai T, Tanaka S, et al. Thyroid hormone abnormalities in patients with diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 1981; 4:71-74.

Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS

Projeto:

Síndrome do Eutireoidiano Doente em portadores de Diabetes Mellitus: padrão laboratorial e relação com controle glicêmico, complicações e atividade inflamatória.

**Responsáveis pela pesquisa : Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann
Dr. Arnaldo Moura Neto**

Eu,....., HC n°, anos, portador do RG n°, residente à, n°, Bairro, cidade de, Estado de, telefone....., ou através de....., anos, RG n°, residente à, n°, Bairro, cidade de, Estado, telefone, grau de parentesco, responsável por mim, concordo em participar da realização deste protocolo, observados os itens abaixo.

OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA: Avaliar a prevalência da síndrome do eutireoidiano doente em pacientes portadores de DM sob cuidado ambulatorial. A verificação de síndrome do eutireoidiano doente (e particularmente baixos níveis de T₃ e T₃L) em portadores de DM pode ajudar na identificação de causas que alterem os perfis de hormônios tireoidianos e, sobretudo, apontar pacientes que estejam sob estado pró-inflamatório mais pronunciado e conseqüentemente sob maior risco de apresentar complicações e/ou maior mortalidade futura.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS Não haverá alteração na rotina de seguimento ambulatorial nem do tratamento do paciente que participar do estudo. Além dos exames de rotina do nosso ambulatório, os serão dosados T₃, T₃L, T₄, T₄L, TSH, rT₃, globulina ligadora da tiroxina (TBG), anticorpo anti tireoperoxidase (AcTPO), anticorpo anti tireoglobulina (AcTG), anticorpo anti receptor de TSH (TRAB), IL-6 e PCR no início do estudo e após 1 ano de seguimento. Os pacientes serão tratados e seguidos por um período de 1 ano após início do estudo durante intervenção médica de rotina visando controle metabólico adequado do DM. A presença de complicações será relacionada a evolução e gravidade do perfil da síndrome do eutireoidiano doente. Não haverá estoque de material biológico para uso posterior neste estudo ou em outros futuros.

ESCLARECIMENTOS A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas das pacientes a cerca de assuntos relacionados à pesquisa e ao tratamento, e compromete-se a proporcionar informação

atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa.

O **NÃO CONSENTIMENTO** em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não irá alterar o atendimento da paciente no ambulatório. Todos os dados referentes ao indivíduo no estudo serão mantidos em sigilo e a identificação do paciente em estudo não será exposta em conclusões ou publicações posteriores.

Telefone da secretaria da Disciplina de Endocrinologia: (019)3521-7703

Telefone da secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: (019)3521-8936

Campinas, de de

.....
RESPONSÁVEL PELO ESTUDO

.....
PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FCM - UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/11/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 1044/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0787.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “SÍNDROME DO EUTIREOIDIANO DOENTE EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS: PADRÃO LABORATORIAL E RELAÇÃO COM CONTROLE GLICÊMICO, COMPLICAÇÕES E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Arnaldo Moura Neto

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 09/11/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/11/10 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar a prevalência de síndrome do eutireoidiano doente (SED) em pacientes portadores de Diabetes Mellitus(DM) sob cuidado ambulatorial.

III - SUMÁRIO

Verificação de SED em portadores de DM, de modo a identificar as causas da alteração dos perfis de hormônios tireoidianos e, apontar pacientes que estejam sob maior risco de apresentar complicações e/ou maior mortalidade futura.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto bem redigido com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está adequado. Sem problemas éticos.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de novembro de 2009.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP