

Nonthyroidal illness syndrome (NTIS): Factos e controvérsias

A Sousa¹, E Rodrigues¹, JL Medina¹

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência:

Dr^a Ana Sousa › Serviço de Endocrinologia › Hospital de S. João › Faculdade de Medicina da Universidade do Porto › Porto.

E-mail: sousa.ana.margarida@gmail.com

RESUMO

As alterações da função tiroideia que surgem num contexto de jejum ou doença são reconhecidas há já várias décadas. Durante muito tempo estas alterações foram consideradas respostas adaptativas, em que o metabolismo se manteria normal (síndrome do doente eutiroideu). No entanto, e à luz do conhecimento actual, a designação *nonthyroidal illness syndrome* (NTIS) ou em português síndrome da doença não tiroideia é mais adequada, já que não condiciona o estado metabólico do doente e inclui os casos em que existe aumento da mortalidade associada às alterações da função tiroideia.

As perturbações das hormonas tiroideias mais vezes observadas nas formas mais graves de doença são a diminuição da triiodotironina (T_3) e da tiroxina (T_4) séricas. Várias interpretações fisiológicas têm sido propostas na literatura para estas variações hormonais: inibição da ligação hormonal, redução da captação celular de T_4 , aumento da conversão hipofisária de T_4 em T_3 e indução de hipotiroidismo (resposta adaptativa *versus* resposta nefasta). À luz dos conhecimentos actuais, o tratamento parece adequado nos doentes em que a T_4 é inferior a 4 µg/dL, já que a elevada mortalidade destes casos (da ordem dos 50%) pode ser reduzida com o tratamento substitutivo.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome da doença não tiroideia; Síndrome do doente eutiroideu; Alterações da função tiroideia.

SUMMARY

The changes in thyroid function during starvation and illness are known for many decades. Some observers have considered this reduction an adaptative response causing hormone levels to decrease while metabolism remains normal (euthyroid sick syndrome). In view of current evidence, an alternative designation, which does not presume the metabolic status of the patient, is nonthyroidal illness syndrome or NTIS.

As the severity of illness progresses, the most frequent hormonal dysfunction is the low triiodothyronine (T_3) and low thyroxine (T_4) state. A number of physiological explanations have been offered for these thyroid hormone alterations: inhibition of serum hormone binding, reduced cell uptake of hormone, increased conversion of T_4 to T_3 in the pituitary and induced hypothyroidism versus central hypothyroidism. There is recent evidence that it is appropriate to consider replacement therapy in patients with serum T_4 below 4 µg/dL, since the increased risk of death (50%) associated with this levels can be reduced with the right replacement therapies.

KEY-WORDS

Nonthyroidal illness syndrome, euthyroid sick syndrome, thyroid hormone alterations.

INTRODUÇÃO

As alterações da função tiroideia que surgem no contexto do jejum ou doença, na ausência de patologia hipotalâmica, hipofisária ou tiroideia, são reconhecidas há já várias décadas^{1,2}. As formas mais ligeiras estão associadas apenas à diminuição da T_3 . Com a progressão da doença ocorre simultaneamente descida dos níveis de T_4 para valores típicos de hipotireoidismo. Os eventos clínicos mais frequentemente associados a estas alterações incluem: jejum prolongado, sépsis, cirurgia, enfarte agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica e transplante de medula óssea. Durante muito tempo estas alterações foram consideradas respostas adaptativas, em que o metabolismo se manteria normal, pelo que surgiu a designação *euthyroid sick syndrome*³. No entanto, e à luz do conhecimento actual, a nomenclatura *nonthyroidal illness syndrome* (NTIS) é mais adequada, já que não condiciona o estado metabólico do doente e inclui os casos em que existe aumento da mortalidade associada às alterações da função tiroideia^{3,4}.

DIMINUIÇÃO DA TRIIODOTIRONINA (T_3) SÉRICA

A diminuição da T_3 sérica está caracteristicamente relacionada com as fases mais iniciais da doença ou jejum. Resulta essencialmente de uma diminuição na produção de T_3 a partir da T_4 , embora a redução das proteínas de ligação das hormonas tiroideias também possa desempenhar um papel importante³. As alterações da T_3 sérica induzidas pelo jejum associam-se a uma diminuição de cerca de 10% da taxa metabólica basal e, nalguns estudos^{5,6}, a uma redução da excreção de azoto. A administração de T_3 em doses supra-fisiológicas durante o jejum aumenta a taxa metabólica basal e a excreção de azoto^{5,6}.

As alterações acima descritas estão também presentes no recém-nascido (devido à diminuta síntese de T_3), no idoso, e podem resultar da acção de diversos fármacos, como corticosteróides, propranolol e amiodarona⁷.

Conceptualmente, estas modificações metabólicas constituiriam um mecanismo adaptativo ao jejum prolongado, permitindo

a poupança de calorias e proteínas através da indução de um estado de hipotireoidismo. Não existe relação aparente entre esta entidade e um prognóstico adverso, pelo que a sua importância clínica é limitada⁴.

DIMINUIÇÃO DA TRIIODOTIRONINA (T_3) E TIROXINA (T_4) SÉRICAS

À medida que o jejum e a doença se agravam, ocorre o desenvolvimento de um distúrbio metabólico mais complexo, com a diminuição de ambas as hormonas tiroideias. Tipicamente, estas alterações associam-se a níveis de TSH normais ou reduzidos e não elevados como esperado, sendo que estas alterações definem o NTIS³. Os doentes que mais frequentemente sofrem estas modificações hormonais são os admitidos nas Unidades de Cuidados Intensivos, principalmente aqueles com síndrome de distress respiratório do adulto, caquexia maligna, infecções graves e insuficiências renal, cardíaca e hepática⁸⁻¹¹. Aparentemente existe uma progressão entre o estado de T_3 diminuída e o de T_3 e T_4 reduzidas. No entanto, a fisiopatologia pode não ser a mesma, já que existe uma correlação directa entre o declínio da T_4 e o risco de mortalidade. Níveis de T_4 sérica inferiores a 4 µg/dL associam-se a 50% de mortalidade e com níveis <2 µg/dL a mortalidade pode alcançar os 80%¹². Nos recém-nascidos os baixos níveis de T_4 e TSH estão associados a risco aumentado de morte e hemorragia intraventricular grave. Tem sido sugerido que a suplementação com hormonas tiroideias nas crianças com níveis inferiores de T_4 possa ser benéfica, mas são necessários estudos que a suportem¹³. No período de convalescença, os níveis séricos das hormonas tiroideias regressam progressivamente ao normal e o valor da TSH habitualmente aumenta, o que é a favor de um hipotireoidismo prévio.

DOSEAMENTOS HORMONAIIS NO NTIS

A disponibilidade tecidual das hormonas tiroideias não está claramente definida, sendo que as evidências sugerem um hipotireoidismo central adquirido¹⁴. A T_3 sérica (livre e total) está habitu-

almente diminuída nos doentes com NTIS^{15,16} (Fig. 1). A T_4 total sérica está invariavelmente diminuída nas fases mais graves da doença, em parte devido à redução da tiroglobulina¹⁴. O valor de T_4 livre é variável uma vez que depende das técnicas empregues^{2,15} (a técnica de ultrafiltração tende a ser mais errónea que a de diálise¹⁷) e da presença de substâncias interferentes como ácidos gordos livres, diversos metabolitos e fármacos⁴, embora a maioria dos estudos relatem a existência de níveis normais ou reduzidos¹⁴. A dificuldade no doseamento da T_4 livre não se tem observado em relação à T_3 . Esta diferença pode explicar-se por existir uma redução proporcionalmente maior da T_3 total relativamente à T_4 total ou pela maior afinidade da T_4 pela tiroglobulina, que conduz a uma maior perturbação nos doseamentos da T_4 por parte dos factores que interferem na ligação desta proteína às hormonas tiroideias¹⁴.

METABOLISMO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

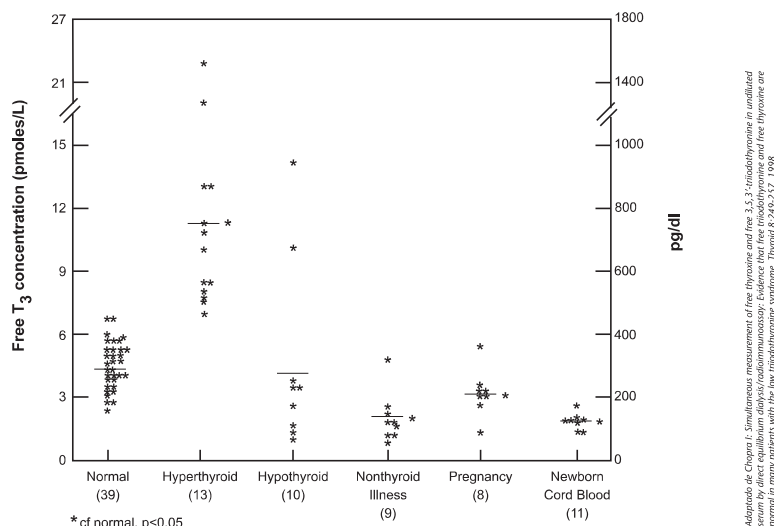
O “turnover” das hormonas tiroideias pode ser calculado a partir das suas concentrações séricas e da taxa de excreção de T_4 e T_3 marcadas com radioisótopos. Diversos estudos demonstraram que nos doentes com NTIS há uma redução do “turnover” hormonal de aproximadamente 35% para a T_4 e 75% para a T_3 ^{18,19}. A diminuição do metabolismo é provavelmente causada por uma redução da biodisponibilidade hormonal,

caso contrário ocorreria elevação final das hormonas tiroideias, e não a sua diminuição³. Os níveis teciduais das hormonas tiroideias estão reduzidos em cerca de 50%, embora nalguns doentes estejam descritos níveis elevados nos tecidos musculares (esquelético e cardíaco)²⁰.

A captação de T_4 a nível periférico está diminuída, na dependência de baixos níveis teciduais de ATP, com a consequente redução da formação de T_3 . Concomitantemente, verifica-se uma redução da actividade da enzima responsável pela conversão da T_4 em T_3 (desiodase da iodotironina tipo 1) resultante da diminuição dos níveis de glutathione²¹. Em estudos animais foi igualmente descrito, além de redução da actividade, a diminuição dos níveis desta enzima, especulando-se que surja em consequência do hipotiroidismo, uma vez que estas alterações são reversíveis através da administração de T_3 ²². Um estudo recente realizado em biópsias hepáticas de doentes falecidos em Unidades de Cuidados Intensivos mostrou níveis reduzidos de desiodase da iodotironina tipo 1 e elevação do tipo 4, principalmente em situações de hipoperfusão tecidual. Estas alterações enzimáticas contribuem para a diminuição da produção de T_3 e a sua maior inactivação²³. O défice de selénio em doentes com NTIS poderá contribuir para a alteração da função da forma selénio-dependente desta enzima. No entanto, a administração deste mineral a doentes internados em UCI causou apenas aumentos modestos das hormonas tiroideias, o que afasta esta deficiência como causa relevante¹⁴. No

que diz respeito aos receptores das hormonas tiroideias, está descrito um aumento da expressão do RNAm dos receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\beta 1$ no tecido cardíaco de doentes com cardiomiopatia dilatada. A doença coronária está associada a aumento da expressão das isoformas alfa. Os níveis de receptores para as hormonas tiroideias em doentes com NTIS não são conhecidos com exactidão. Um estudo publicado reporta níveis normais de receptores em doentes com NTIS¹⁴.

FIGURA 1 – Doseamentos de T_3 livre em diferentes grupos de doentes. Aqueles com NTIS têm níveis de T_3 livre significativamente mais baixos comparativamente com os indivíduos normais.



TRH E TSH

Nos doentes com NTIS verifica-se diminuição dos níveis de TRH²⁴. Na maioria dos casos a TSH circulante está reduzida, embora habitualmente superior a 0,05 $\mu\text{U/mL}$, ou inadequadamente normal, tendo em conta as diminuições da T_4 e T_3 ²⁵. Além disso, verifica-se alteração do seu ritmo circadiano e possui menor bioactividade que o habitual, já que a baixa produção de TRH se associa à secreção de uma forma de TSH com menor índice de glicosilação¹⁴.

Nos doentes com NTIS após administração de TRH ocorre aumento dos níveis de TSH e subsequentemente de T_3 e T_4 , o que sugere que a diminuição de TSH resulta da falta de estimulação pela TRH (Fig. 2)²⁶.

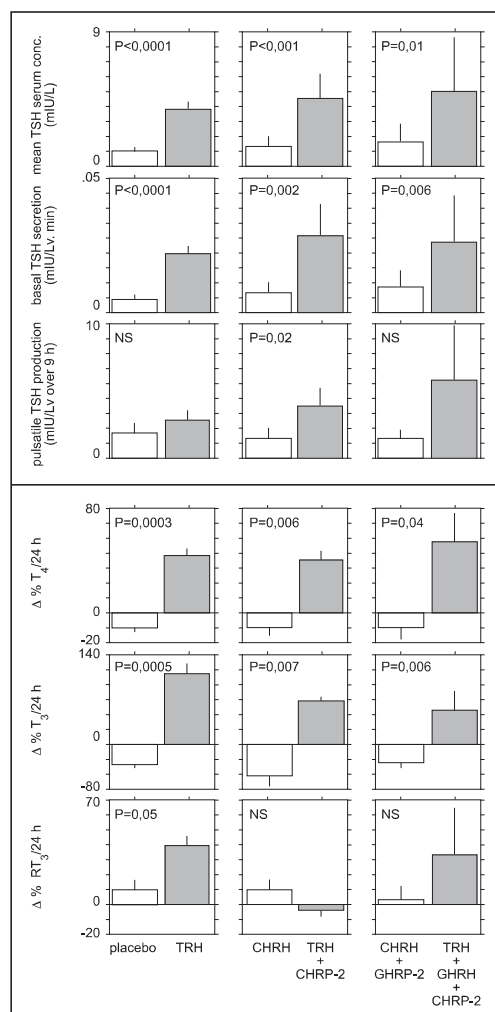
Embora por vezes a TSH se encontre transitoriamente elevada durante o período de convalescença, durante a fase de doença verifica-se uma redução progressiva dos níveis de TSH, atingindo valores mais baixos nos que morrem (Fig. 3)²⁷.

INTERPRETAÇÕES FISIOLÓGICAS PROPOSTAS NA LITERATURA PARA AS ALTERAÇÕES DAS HORMONAS TIROIDEIAS NO NTIS

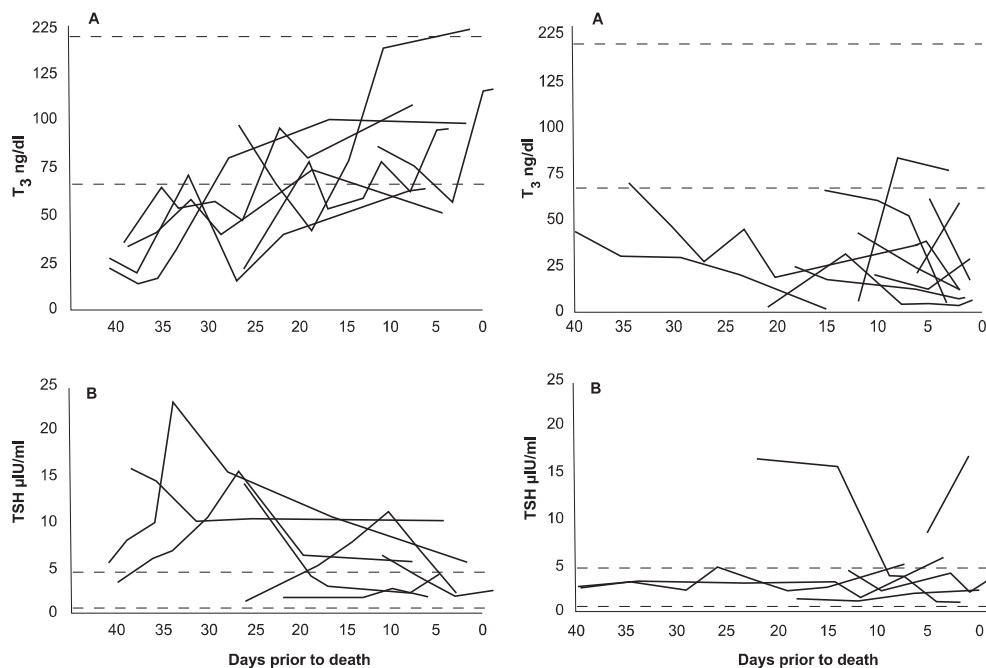
1) INIBIÇÃO DA LIGAÇÃO HORMONAL

A presença de substâncias inibidoras da ligação das hormonas tiroideias às proteínas plasmáticas explicaria a discrepância que se verifica quando a T_4 total está diminuída e a T_4 livre é normal. Deste modo, as fracções livres seriam sempre normais e os doentes estariam eutiroides³. Diversas moléculas têm sido propostas como potenciais inibidoras desta ligação, como os ácidos gordos livres (AGL) e a heparina²⁸. Alguns estudos experimentais *in vivo* têm sugerido que o aumento de ácidos gordos circulantes interfere com a ligação das hormonas tiroideias às proteínas plasmáticas²⁹. No entanto, é pouco provável que em condições fisiológicas os AGL atinjam níveis suficientemente elevados (2-5 mmol/L) para que esta interferência ocorra³⁰. Já em meio laboratorial, podem-se gerar ácidos gordos suficientes de forma a que o doseamento

FIGURA 2 – Efeito da administração de TRH versus placebo; TRH + growth hormone-releasing peptide (GHRP)-2 versus GHRP-2; e growth hormone-releasing hormone (GHRH) + GHRP-2 versus TRH, GHRH e GHRP-2. O quadro superior mostra os valores médios de TSH sérica e a secreção basal e por pulsos da TSH. O quadro inferior evidencia as alterações nos níveis séricos das hormonas tiroideias nas 24 horas. A administração de TRH condicionou elevação da secreção da TSH, da sua concentração, dos níveis de T_4 , T_3 e T_3 reversa.



Adaptado de Van den Berghe C, 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 83:309-319, 1996.



Adaptado de Bacci V, Schusler CC, Kaplan TB: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. J Clin Endocrinol Metab 54:1229-1235, 1982.

FIGURA 3 – Concentrações séricas de TSH e T_3 em doentes com NTIS que tiveram alta hospitalar (quadro à esquerda). Concentrações séricas de TSH e T_3 em doentes com NTIS que acabaram por morrer (quadro à direita).

hormonal possa ser alterado. Um mecanismo semelhante ocorre com a administração de heparina, mesmo em baixas doses, uma vez que esta promove a libertação de ácidos gordos livres pela estimulação da lipase sérica. Outras substâncias presentes no sangue de pessoas com uremia (como o indoxil sulfato e o ácido hipúrico) e a hiperbilirrubinemia associada à doença hepática parecem ser responsáveis pela inibição da captação celular de T_4 . A importância destes inibidores tem sido posta em causa por diversos estudos³⁰, e talvez o argumento contra mais importante decorra da evidência de que o tratamento de doentes com NTIS grave com T_4 por via endovenosa normaliza em cerca de 2 dias os níveis de T_4 sérica, o que não aconteceria se a diminuição inicial de T_4 se devesse a inibidores da ligação hormonal (Fig. 4)³¹.

2) REDUÇÃO DA CAPTAÇÃO CELULAR DE T_4

A redução da captação celular de T_4 faz com que haja uma menor disponibilidade para a sua conversão em T_3 . A depleção intracelular de ATP associada a doenças graves e a jejum

prolongado pode constituir a principal causa desta perturbação. O declínio da função da desidrinase da iodotironina tipo 1 e muito provavelmente a redução dos seus níveis também contribuem para a diminuição da T_3 . Embora este mecanismo possa desempenhar um papel importante na fisiopatologia do NTIS, não fornece explicação para todas as alterações encontradas, nomeadamente as alterações das concentrações de T_4 ^{3,4}.

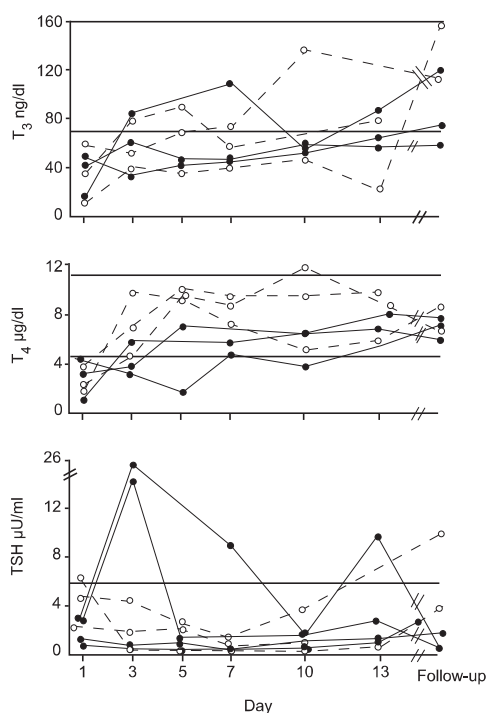
3) AUMENTO DA CONVERSÃO DE T_4 EM T_3 AO NÍVEL DA HIPÓFISE

Segundo esta teoria, os níveis hipofisários de T_3 seriam normais. Desta forma, a hipófise “eutiroidéica” secretaria baixa quantidade de TSH enquanto o resto do organismo permaneceria “hipotiroideu”. A base para esta explicação centrou-se em estudos animais após indução de uremia³².

4) HIPOTIROIDISMO INDUZIDO COMO RESPOSTA ADAPTATIVA

De acordo com esta perspectiva, as altera-

FIGURA 4 – Estudo randomizado em doentes com NTIS. Num grupo foi administrada tiroxina endovenosa durante 2 semanas, no outro não. Foram doseadas a T_3 , a T_4 e a TSH. Os doentes tratados estão com círculos abertos, os controlos com círculos preenchidos. Observa-se uma recuperação rápida dos níveis de T_4 para o valor normal (definido pela linha horizontal) logo após o tratamento de substituição. As concentrações de T_3 têm uma recuperação muito mais lenta.



Adaptado de Bentz C, Herberman J: Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration. J Clin Endocrinol Metab 63:1-8, 1986.

ções das hormonas tiroideias seriam as típicas do hipotiroidismo, que neste contexto constituiriam um mecanismo adaptativo benéfico, que permitiria a poupança de calorias e proteínas através da redução das necessidades metabólicas em cerca de 10%. No entanto, consiste apenas numa explicação teórica, não baseada em factos. A correlação já estabelecida entre o declínio dos níveis hormonais e a probabilidade de morte torna obsoleta esta teoria⁴.

5) HIPOTIROIDISMO SECUNDÁRIO COMO RESPOSTA POTENCIALMENTE NEFASTA

Estudos mais recentes apontam para as alterações da função hipotalâmico-hipofisária como responsáveis pela baixa síntese de hormonas tiroideias¹⁴. Fliers e colaboradores demonstraram a existência de baixos níveis

do RNAm da TRH no núcleo periventricular de doentes falecidos com NTIS, por oposição a pessoas que morreram acidentalmente²⁴. Nos doentes com NTIS a produção hipofisária de TSH está provavelmente diminuída, uma vez que possuem níveis de TSH baixos e concentrações reduzidas de hormonas tiroideias⁴. Van den Berghe e colaboradores mostraram que a administração de TRH em doentes com NTIS grave condicionou aumento dos níveis de TSH e, conseqüentemente, de T_3 e T_4 ²⁶.

É possível que numa fase inicial (de redução isolada de T_3) as modificações hormonais constituam um mecanismo adaptativo de diminuição da taxa metabólica e conservação de energia e reservas proteicas, sem interferência na mortalidade. No entanto, e com a progressão da doença, estas alterações acabam por ser prejudiciais, como foi demonstrado nalguns estudos³³. É de salientar que o défice de função hipofisária não é restrito à TSH, mas atinge igualmente a testosterona, LH e FSH e, em alguns casos, o cortisol. Alguns doentes apresentam hipotensão associada a insuficiência supra-renal de origem central, com níveis de cortisol inferiores a 20 µg/dL. Van den Berghe e colaboradores avaliaram as múltiplas vertentes endócrinas envolvidas na doença grave e concluíram que existem diversas alterações que atingem variados eixos hormonais que concorrem para a caquexia que, em última análise, ocorrem nos doentes críticos. São elas a hiperinsulinemia, a diminuição das hormonas tiroideias, hormona de crescimento, IGF-1 e testosterona, e as alterações no ritmo circadiano do cortisol. Estes autores consideram que o suporte hormonal múltiplo (hormonas tiroideias, GH e androgénios) possa ser benéfico³³.

CAUSAS HIPOTÉTICAS PARA O NTIS

A disfunção hipotalâmico-hipofisária característica do NTIS pode ser secundária à alteração do metabolismo do sistema nervoso central, causada pela redução do aporte de oxigénio tecidual e/ou do substrato energético (glicose)¹⁴.

Diversas citocinas têm sido implicadas na etiopatogenia do NTIS. Numerosos estudos mostram a existência de correlação entre níveis

elevados de algumas citocinas e seus receptores (como a IL 1 β , 6, TNF α e o receptor solúvel da IL 2) e a presença de NTIS. No entanto, ainda está por comprovar a existência de uma relação causal. A interação entre as citocinas e o eixo hipotalâmico-hipofisário-tiroideu é difícil de demonstrar, já que elas próprias interagem entre si, pelo que o mecanismo etiopatogénico desta associação permanece ainda desconhecido^{3,4,14,15}.

A leptina é outra das moléculas propostas como causa, uma vez que se encontra diminuída no jejum prolongado e em ratos com NTIS. Nestes, a administração de leptina condiciona um aumento em cerca de 50% nas concentrações séricas das hormonas tiroideias. Apesar destes factos, em humanos com NTIS a leptina está habitualmente presente em níveis aumentados ou normais, pelo que é pouco provável que constitua um factor patogénico importante^{3,14}.

Provavelmente as alterações típicas do NTIS são secundárias a múltiplos factores (citocinas, leptina, stress, disponibilidade reduzida de O₂ e glicose), que concorrem para o desajuste do controlo por *feedback* no hipotálamo, conduzindo a uma produção diminuída de TRH e induzindo hipotiroidismo central. Níveis aumentados de cortisol e glucagon também contribuem para a supressão da secreção de TRH e TSH.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de NTIS habitualmente não apresenta dificuldades. Estabelece-se perante um espectro de alterações: T₄ total e livre diminuídas, T₃ total diminuída, TSH normal ou suprimida. Por vezes a TSH pode estar aumentada, o que sugere resposta hipofisária aos baixos níveis de hormonas tiroideias em associação ao período de convalescença. Caracteristicamente, há ausência de clínica de hipotiroidismo, o que se pode atribuir à curta duração do hipotiroidismo ou à confusão com a doença de base (febre, edemas generalizados, sépsis, hipermetabolismo associado a queimaduras, doença pulmonar ou cardíaca grave). As alterações laboratoriais associadas de forma frequente ao hipotiroidismo, nomeadamente ao nível do colesterol, enzimas hepáticas, tiroglobulina, CK, também não são de valorizar, uma vez que podem ser

induzidas pelo jejum prolongado ou doença. Os níveis da enzima conversora da angiotensina estão habitualmente diminuídos como no hipotiroidismo, enquanto os de osteocalcina permanecem inalterados¹⁴.

O diagnóstico diferencial inclui o hipotiroidismo primário não compensado (diferenciável pela história clínica, exame físico, TSH elevada e anticorpos antitiroideos positivos) e o hipopituitarismo. Neste último é de salientar a importância do doseamento de outras hormonas hipofisárias, como FSH e LH (podem estar diminuídas em 50% na doença grave), cortisol (habitualmente superior a 20 μ g/dL nos doentes com NTIS) e prolactina (normal nos doentes com NTIS), e eventualmente a imagiologia hipofisária. Por vezes, a TSH é inferior a 0,1 μ U/mL, o que sugere a presença de hipertiroidismo. No entanto, é pouco provável a existência de hipertiroidismo significativo associado aos níveis de hormonas tiroideias que estes doentes habitualmente apresentam^{4,14}. O ácido acetilsalicílico, a fenitoína e a carbamazepina podem diminuir a T₄ total e livre, embora não suprimam a TSH. Os peptídeos natriuréticos auriculares diminuem as concentrações das hormonas tiroideias com aumento recíproco da TSH, o que sugere uma inibição directa da síntese hormonal a nível da tiróide³⁴. A administração de dopamina e, menos frequentemente, de corticosteróides associa-se à diminuição da TSH e das hormonas tiroideias^{4,15}.

CONTROVÉRSIAS SOBRE O TRATAMENTO

Estão disponíveis alguns estudos sobre o tratamento de substituição no "nonthyroidal illness syndrome". O estudo de Brent e Hershman³⁵ consistiu na administração de T₄ via endovenosa na dose de 1,5 μ g/kg/d em 12 de 24 doentes com NTIS grave. A mortalidade foi de 80% em ambos os grupos. Neste estudo ocorreu normalização imediata dos níveis de T₄ e em 2 semanas da T₃. Os autores concluíram que o estudo não mostrou vantagens nem desvantagens da terapêutica (possivelmente por não ter ocorrido normalização da T₃) e que, a ser realizada, esta deverá ser efectuada com T₃. Becker et al³⁶ estudaram doentes com queimaduras graves. A administração de T₃ endovenosa na

dose de 200 µg/d não trouxe melhoria do prognóstico, já que a mortalidade foi idêntica em ambos os grupos. Os autores concluíram que a utilização de uma dose excessiva de T₃ possa ter estado na origem da ausência de benefícios da terapêutica de substituição, pela indução de hipertiroidismo e exacerbação do estado de hipermetabolismo já habitualmente presente nestes doentes. Estudos de curta duração que envolveram a administração de T₃ em doentes em choque, com doença respiratória grave, em morte cerebral ou submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, demonstraram melhoria do débito cardíaco e redução da necessidade de suporte inotrópico, e mostraram que existe alguma evidência para a suplementação com T₃, mas sem evidência de alteração da taxa de mortalidade³⁷⁻⁴⁰. Muitos estudos utilizaram doses farmacológicas das hormonas tiroideias, ao invés das doses fisiológicas. A utilização de doses farmacológicas de T₄ (300 µg por dia, via endovenosa) durante 48 horas em doentes com insuficiência renal aguda, associou-se a um aumento de 3 vezes da mortalidade, num estudo prospectivo, randomizado e duplamente cego⁴¹. Acker e colaboradores estudaram doentes com insuficiência renal aguda e não encontraram benefícios inequívocos na terapêutica de substituição. Um estudo já antigo realizado em recém-nascidos com peso inferior a 220 g demonstrou que a administração profiláctica de hormonas tiroideias diminuiu a taxa de mortalidade¹⁴.

Os defensores da abordagem conservadora do NTIS baseiam a sua posição em diversos estudos animais descritos na literatura. Um estudo realizado em animais com sépsis induzida não mostrou diferenças significativas de mortalidade entre o grupo controlo e o submetido a tratamento. No entanto, os animais tratados morreram mais precocemente¹⁴.

Em resumo, não existem evidências das desvantagens ou benefícios da terapêutica de substituição com tiroxina ou triiodotironina em humanos ou animais com NTIS. No entanto, os estudos mostram que pode ser benéfica. A elevação da TSH presente nos doentes com NTIS que recuperam tem sido apontada como razão a favor da terapêutica, uma vez que demonstra o estado prévio de hipotiroidismo em que estes doentes se encontravam. Por fim, é

improvável que o tratamento com hormonas tiroideias no NTIS seja deletério, mesmo admitindo a hipótese destes doentes estarem de facto eutiroideus¹⁴.

No contexto de múltiplos défices hormonais, a terapêutica de substituição unicamente com hormonas tiroideias poderá não ser a mais adequada. Será igualmente importante a administração de insulina, cortisol, testosterona e hormona de crescimento. Não existem ainda dados que suportem o tratamento de substituição, de modo que é necessário um estudo prospectivo em larga escala, de forma a demonstrar os benefícios e potenciais efeitos laterais desta terapêutica tão controversa como aliciante. No entanto, e à luz dos conhecimentos actuais, parece adequado o tratamento nos doentes em que a T₄ é inferior a 4 µg/dL, visto que neste caso existe uma elevada mortalidade (da ordem dos 50%), com a possível excepção dos doentes com arritmias ou insuficiência cardíaca. Mesmo nestes não existem evidências de que o tratamento seja deletério. A terapêutica de substituição deve incluir a T₃ para além da T₄, porque a administração exclusiva desta última não consegue normalizar em tempo útil os níveis de iodotironina. De Groot propõe a administração de T₃ preferencialmente por via oral, na dose de 50 µg/dia. Eventualmente a dose poderá atingir os 75 µg/dia nos primeiros 3 a 4 dias, de forma a repor os níveis mais rapidamente, a T₄ deverá ser iniciada simultaneamente. É aconselhável a avaliação frequente da função tiroideia (de 48 em 48 horas), de forma a ajustar as doses necessárias para se obterem níveis próximos do limite inferior do normal. Com a progressão do tratamento, a T₃ administrada poderá ser gradualmente reduzida, ao mesmo tempo que se aumenta a dose de T₄ até atingir os níveis de substituição. Van den Berghe e colaboradores estudaram os efeitos da terapêutica com hormonas hipotalâmicas nos doentes com NTIS. Esta abordagem permite a correcção da deficiência hormonal de base ao mesmo tempo que se mantêm os mecanismos de retroregulação e de regulação periférica do metabolismo hormonal. Ainda não existem estudos que mostrem o desfecho nestes doentes, mas é possível que o tratamento do NTIS com factores hipotalâmicos possa constituir uma terapêutica preferencial^{3,14}.

NONTHYROIDAL ILLNESS SYNDROME – PONTOS A RETER

- Ocorre redução do RNAm da TRH no hipotálamo, possível papel das citocinas.
- A TSH está inadequadamente suprimida em relação aos níveis de hormonas tiroideias, provavelmente secundária a diminuição da secreção.
- A administração de TRH condiciona elevação da TSH, T_4 e T_3 , o que sugere a redução da TRH como factor etiopatogénico principal.
- Associa-se a níveis normais ou reduzidos de T_3 e T_4 livres, embora os artefactos possam ocorrer.
- Os inibidores da ligação das hormonas às proteínas plasmáticas ou receptores celulares têm pouca importância clínica.
- Diminuição das taxas de produção de T_3 e T_4 .
- Redução da T_3 e T_4 a nível tecidual.
- O tratamento substitutivo com doses fisiológicas não é deletério e, em alguns estudos, provou ser benéfico.
- Os doseamentos séricos normalizaram após administração de doses fisiológicas de hormona tiroideia¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaptein E. The thyroid in non-thyroidal illness, hot thyroidology, nº1, Março, 2005, www.hot-thyroidology.com.
2. Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(1): 159-72.
3. DeGroot L. *Endocrinology*; 5ª edição, 2006; capítulo 106, www.endocrinotext.com.
4. DeGroot L. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
5. Gardner D, Kaplan M, Stanley C, Utiger R. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med* 1979; 300: 579-584.
6. Burman K, et al. The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methyl-histidine excretion. *Metabolism* 1979; 28: 805-813.
7. Docter R, Krenning E, de Jong M, Hennemann G: The sick euthyroid syndrome: Changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 499-518.
8. Cherem H, et al. Thyroid function and abdominal surgery: A longitudinal study. *Arch Med Res* 1992; 23: 143-147.
9. Eber B, et al. Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction. *Cardiology* 1995; 86: 152-156.
10. Holland F, et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: A "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 46-50.
11. Vexiau P, et al. The "euthyroid sick syndrome": Incidence, risk factors and prognostic value soon after allogenic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993; 85: 778-782.
12. Maldonado L, et al. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* 1992; 2: 119.
13. Kantor M, et al: Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight infants: Association with death and severe intraventricular hemorrhage. *Thyroid* 2003; 13: 965.
14. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006; 22(1): 57-86.
15. Braverman L, Utiger R. *The Thyroid*, 7ª edição, parte 1: Non-thyroidal illness.
16. Chopra I. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: Evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998; 8: 249-257.
17. Wang Y-S, Hershman J, Pekary A. Improved ultrafiltration method for simultaneous measurement of free thyroxine and free triiodothyronine in serum. *Clin Chem* 1985; 31: 517-522.
18. Kaptein E, et al. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses: A noncompartmental analysis. *J Clin Invest* 1982; 69: 526-535.
19. Kaptein E, et al. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-771.
20. Arem R, et al. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism* 1993; 42: 1102-1108.

21. Visser T, et al. Deiodination of thyroid hormone by human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 17-24.
22. Kaplan M. Regulatory influences on iodothyronine deiodination in animal tissues. *Thyroid Hormone Metabolism*. New York, Marcel Dekker, 1986.
23. 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: 3202-11.
24. Fliers E, et al. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4032-4036.
25. Mendel CM, Laughton CW, McMahon FA, Cavalieri RR. Inability to detect an inhibitor of thyroxine-serum protein binding in sera from patients with nonthyroidal illness. *Metabolism* 1991; 40: 491-502.
26. Van den Berghe G, De Zegher F, Baxter KRC, 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.
27. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1229-1235.
28. Chopra I, Huang T, Beredo A, et al. Serum thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illnesses. *Metabolism* 35: 152-159, 1986.
29. Chopra I, et al. Relationship between serum free fatty acids and thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 980-984.
30. Mendel C, et al. Inability to detect an inhibitor of thyroxine-serum protein binding in sera from patients with nonthyroidal illness. *Metabolism* 1991; 40: 491-502.
31. Brent G, Hershman J. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
32. Lim V, et al. Reduced triiodothyronine content in 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.
33. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827-1834.
34. Vesely DL, San Miguel GI, Hassan I, et al. Atrial natriuretic hormone, vessel dilator, longacting natriuretic hormone, and kaliuretic hormone decrease the circulating concentrations of total and free T₄ and free T₃ with reciprocal increase in TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5438-42.
35. Brent G, Hershman J. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
36. Becker R, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982; 10: 870-875.
37. Dulchavsky S, et al. Beneficial effects of thyroid hormone administration on metabolic and hemodynamic function in hemorrhagic shock. *FASEB J* 1990; 4: A952.
38. Dulchavsky S, et al. T₃ preserves respiratory function in sepsis. *J Trauma* 1991; 31: 753-759.
39. Bennet-Guerro E, et al. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Duke T3 Study Group. *JAMA* 1996; 275: 687-692.
40. Novitzky D, et al. Improved cardiac allograft function following triiodothyronine therapy to both donor and recipient. *Transplantation* 1990; 49: 311-316.
41. DeGroot LJ. "Non-thyroidal illness syndrome" is a functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1163-70.