

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

PREVALÊNCIA E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DA SÍNDROME DO T3 BAIXO
EM PACIENTES COM SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

TESE DE DOUTORADO

JOSI VIDART

Porto Alegre

2020

Josi Vidart

**PREVALÊNCIA E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DA SÍNDROME DO T3 BAIXO
EM PACIENTES COM SEPSE E CHOQUE SÉPTICO**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Endocrinologia pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da/do Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Profa. Dra. Simone Magagnin Wajner

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Vidart, Josi
PREVALÊNCIA E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DA SÍNDROME
DO T3 BAIXO EM PACIENTES COM SEPSE E CHOQUE SÉPTICO /
Josi Vidart. -- 2020.
84 f.
Orientadora: Simone Wajner.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Síndrome do T3 baixo. 2. Sepsis. 3. disfunção
neuroendócrina. 4. doença crítica. I. Wajner, Simone,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Para meus pais.

“Certa vez olhamos para o mundo, na infância.

O resto é memória.”

Louise Glück

Esta tese segue o formato proposto pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ela será constituída de: 1) Introdução; 2) Artigo original: *Nonthyroidal Illness syndrome predicts outcome in adult critically ill patients – a systematic review and meta-analysis*; 3) Artigo original *Low T3 levels independently predict outcome in patients with sepsis and septic shock admitted to an intensive care unit: a prospective cohort study*; 4) Perspectivas

RESUMO

A síndrome do T3 baixo refere-se a alterações dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos em pacientes com doenças sistêmicas e ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Sabe-se que os hormônios da tireoide têm função importante na adaptação metabólica à doença crítica e ao estresse, no entanto pacientes criticamente enfermos frequentemente apresentam redução dos níveis destes hormônios. As mudanças no metabolismo dos hormônios tireoidianos que ocorrem na fase aguda da doença crítica são consideradas benéficas, pois reduziriam o gasto energético e o consumo de proteínas, porém o aumento da morbidade e mortalidade associadas à síndrome do T3 baixo e a persistência de alterações na fase crônica da doença, em que o catabolismo é deletério, tem colocado em dúvida o caráter adaptativo dessas alterações.

Dessa forma, o primeiro estudo dessa tese consiste em uma revisão sistemática e metanálise que avalia o prognóstico de pacientes internados em unidades de terapia intensiva que desenvolveram alterações dos hormônios tireoidianos. Essa revisão incluiu um total de 25 estudos e 3260 pacientes. Apesar de limitações na qualidade dos estudos incluídos, os resultados sugerem que alterações dos hormônios tireoidianos estão associados a pior desfecho em pacientes críticos.

O segundo estudo dessa tese consiste em uma coorte que avaliou o influência prognóstica da síndrome do T3 baixo em pacientes com sepse e choque séptico internados em unidade de terapia intensiva. O estudo demonstrou que a redução dos níveis séricos de T3 é preditor independente de mortalidade intra-hospitalar e evolução para doença crítica persistente nesta população.

Palavras-chave: Síndrome do T3 baixo. Doença não tireoidiana. Sepse. Doença crítica crônica.

ABSTRACT

Nonthyroidal illness syndrome refers to alterations in serum thyroid hormones levels in patients with systemic diseases and absence of primary dysfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Thyroid hormones are known to play an important role in metabolic adaptation to critical illness and stress, however critically ill patients often present with reduced thyroid hormone levels. Changes in thyroid hormones metabolism that occur in the acute phase of critical illness are considered beneficial, as they would reduce energy expenditure and protein consumption, but the increase in morbidity and mortality associated with nonthyroidal illness syndrome and the persistence of changes in the chronic phase of disease, in which catabolism is harmful, cast doubt on the adaptive nature of these changes.

Thus, the first study of this thesis consists of a systematic review and meta-analysis that assesses the prognosis of patients admitted to intensive care units who have developed changes in thyroid hormones. This review included a total of 25 studies and 6869 patients. Despite limitations in the quality of the included studies, our results suggest that changes in thyroid hormones are associated with a worse outcome in critically ill patients.

The second study of this thesis consists of a cohort that evaluated the prognostic influence of non thyroidal illness syndrome in patients with sepsis and septic shock admitted to an intensive care unit. The study demonstrated that the reduction in serum T3 levels is an independent predictor of in-hospital mortality and progression to persistent critical illness in this population.

Keywords: Low T3 syndrome. Nonthyroid disease. Sepsis. Chronic critical illness.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	por cento; percentual
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
APACHE	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
AUC	Area under the curve
CABG	<i>Coronary artery bypass grafting</i>
CCI	<i>Chronic Critical Illness</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CO	<i>Cardiac output</i>
D1	Iodotironina desiodase tipo 1 / <i>deiodinase type 1</i>
D2	Iodotironina desiodase tipo 2 / <i>deiodinase type 2</i>
D3	Iodotironina desiodase tipo 3 / <i>deiodinase type 3</i>
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HT	Hormônios tireoidianos
HHT	Hipotálamo-hipófise-tireoide
HR	<i>Hazard ratio</i>
FT3	<i>Free triiodothyronine</i>
FT4	<i>Free thyroxine</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
ICU	<i>Intensive care Unit</i>
IQR	<i>Interquartile</i>
IL	<i>Interleukine</i>
LOS	<i>Length of stay</i>
LT3S	<i>Low T3 Syndrome</i>
MACCE	<i>Major adverse cardiovascular and cerebral events</i>
Mesh	<i>Medical Subject Heading</i>
MRA	<i>Multivariate regression analysis</i>
MV	<i>Mechanical ventilation</i>
NAC	<i>N-acetylcysteine</i>
NTIS	<i>Non thyroidal illness syndrome</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCS	<i>Prospective cohort study</i>
PICO	<i>Patient or Population Intervention Comparison Outcome</i>

PICS	<i>Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome</i>
PRISMA	<i>Preferred reporting Items for Systematic reviews and meta-analysis</i>
PROSPERO	<i>Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PTS	<i>Politrauma score</i>
RCS	<i>Retrospective cohort study</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
rT3	<i>Reverse triiodothyronine</i>
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SMD	<i>Standardized mean differences</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
ST3B	Síndrome do T3 Baixo
T3	Triiodotironina / <i>Triiodothyronine</i>
T3L	Triiodotironina livre
T4	Tiroxina / <i>thyroxine</i>
TBG	Globulina ligadora de tiroxina
TFT	<i>Thyroid function tests</i>
TH	<i>Thyroid hormones</i>
TNF	Tumor necrosis factor
TSH	Tireotrofina / <i>thyrotropin</i>
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

Introdução	9
Capítulo 1: Artigo Original	11
- <i>Nonthyroidal Illness syndrome predicts outcome in adult critically ill patients - a systematic review and meta-analysis</i>	
Capítulo 2: Artigo original	50
- <i>Low T3 levels indendently predict outcome in patiens with sepsis and septic shock admitted to the intensive care unit: a prospective cohort study</i>	
Perspectivas	80

INTRODUÇÃO

Os hormônios da tireoide (HT) são essenciais para o desenvolvimento celular e metabolismo energético. Sob estímulo do eixo hipotálamo-hipofisário, a tireoide produz tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Embora o T4 seja o principal produto da tireoide, o T3 é o hormônio biologicamente ativo. Mais de 99% do T4 e T3 circulam ligados a proteínas, sendo as mais importantes a globulina ligadora da tiroxina (TBG), a transtirretina e a albumina. A maior parte da produção e inativação do T3 (80-90 %) ocorre nos tecidos periféricos através da ação das iodotironinas desidases tipos 1, 2 e 3 (D1, D2 e D3) (1). Os HT são transportados para o interior da célula por transportadores específicos e se ligam aos receptores nucleares capazes de ativar ou inibir a transcrição gênica (2). A ação não genômica, por mecanismos diretos, também é descrita (3). A regulação da produção hormonal ocorre por mecanismo de retroalimentação negativa pelos níveis circulantes de T3 (4).

A síndrome do T3 baixo (ST3B), também conhecida como doença não tireoidiana, refere-se a alterações nos níveis séricos dos HT que ocorre em resposta a doenças sistêmicas, na ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT) (5). É caracterizada por níveis baixos de T3 e T3 livre (T3L) e níveis elevados da forma inativa T3 reverso (rT3). Os níveis séricos de T4 podem ser normais ou reduzidos. A redução dos níveis de T4 está associada com a gravidade da doença, enquanto níveis baixos de T3L são um marcador de mau prognóstico (6, 7). Embora os níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH) permaneçam dentro dos limites normais, o pico noturno de TSH observado no estado fisiológico está ausente (8). A gênese da ST3B é multifatorial (9), contribuindo para a síndrome: a) redução das proteínas carreadoras, consumidas como proteínas de fase aguda (10); b) alterações na expressão de transportadores hormonais trans-membrana celular (11); e) redução da biodisponibilidade hormonal periférica por alterações na expressão e atividade das desidases, (12, 13). c) alteração na expressão dos receptores nucleares (14) d) inibição da alça de retroalimentação positiva hipotálamo-hipofisária (15).

A doença crítica está frequentemente associada a alterações do eixo HHT. O papel das citocinas nesse contexto tem sido foco de interesse, visto que estão envolvidas na fisiopatogênese da ST3B (16). Estudo que comparou pacientes com sepse a pacientes pós-infarto agudo do miocárdio quanto ao nível de citocinas, a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e no eixo HHT, demonstrou-se que, apesar de ambos os grupos apresentarem ativação do eixo HHA, com elevação dos níveis de cortisol e ACTH semelhantes,

os níveis de hormônios tireoidianos e TSH foram significativamente inferiores no grupo de pacientes com sepse quando comparados ao grupo controle. Os níveis elevados de citocinas inflamatórias presentes na sepse a diferencia das demais patologias e corrobora a influência desses mediadores na ST3B (17).

Sabe-se que a mortalidade relacionada a sepse apresenta forma bifásica. O pico inicial de mortalidade apresentou redução expressiva ao longo dos últimos anos, devido a evolução do tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI). O uso de suporte mecânico e farmacológico, o reconhecimento precoce e a aderência a protocolos permitiram que pacientes sobrevivam a fase aguda da sepse (18-20). No entanto, a possibilidade de sobreviver à doença aguda criou uma população crescente dependente de cuidados intensivos, com necessidade de internações prolongadas, aumento da vulnerabilidade a infecções nosocomiais, dificuldade na cicatrização de feridas, caquexia progressiva e disfunções orgânicas manejáveis, com consequente aumento de mortalidade a médio e longo prazo (21-24).

Nesse contexto, a relevância clínica da ST3B necessita ser adequadamente elucidada. Acredita-se que as mudanças no metabolismo dos HT que ocorrem na fase aguda da doença crítica são benéficas, pois reduziriam o gasto energético e o consumo de proteínas. Porém, o aumento da morbidade e mortalidade associadas à ST3B e a persistência de alterações na fase crônica da doença, em que o catabolismo é deletério, tem colocado em dúvida o caráter adaptativo dessas alterações. Adicionalmente, os avanços no entendimento da patogênese da sepse e o conhecimento do papel das citocinas nas alterações hormonais faz com que uma classificação embasada apenas na temporalidade (agudo vs crônico) seja falha, visto que não considera a heterogeneidade da resposta imune na evolução dos pacientes.

Diante do exposto, os dois artigos que compõe essa tese de doutorado abordam:

- Revisão sistemática com meta-análise da literatura disponível, sobre a influência prognóstica da ST3B em doentes criticamente enfermos.

- O impacto da alteração precoce dos HT em pacientes admitidos na UTI por sepse e choque séptico sobre a mortalidade intra-hospitalar e evolução para doença crítica crônica, através de um estudo coorte prospectivo realizado em um hospital universitário de Porto Alegre.

PERSPECTIVAS

O primeiro artigo dessa tese consiste em uma revisão sistemática sobre a influência prognóstica dos hormônios tireoidianos em pacientes criticamente enfermos. Os resultados sugerem que alterações de T3 e T4 em pacientes críticos estão associados a pior desfecho. No entanto, esse estudo tem limitações relacionadas a qualidade metodológica dos artigos incluídos e, por essa razão, novos estudos com maior controle para possíveis fatores de confusão são necessários.

Já o segundo artigo avaliou o impacto da presença da síndrome do T3 baixo em pacientes com sepse e choque séptico na admissão na UTI. Nesse estudo de coorte, níveis séricos baixos de T3 foram capazes de prever evolução para doença crítica persistente e mortalidade intra-hospitalar de forma independente de outros escores de risco. Este resultado traz maior segurança para realização de futuros estudos que avaliem a possibilidade de tratamento da síndrome do T3 baixo em pacientes críticos. Até o presente momento, a crença de que a síndrome poderia representar uma resposta adaptativa desestimulou tentativas de tratamento.

Com o objetivo de esclarecer os mecanismos fisiopatogênicos da síndrome em suas diferentes fases, temos ainda dois projetos em andamento. O primeiro consiste em análise de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo na coorte de pacientes com sepse e sua correlação com a função tireoidiana. O segundo projeto avaliará a atividade das desidases em pacientes com tempo de internação prolongada e como os hormônios da tireoide afetam o status funcional e o desfecho desse grupo.

REFERÊNCIAS

1. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.52.
2. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.97
3. Davis PJ, Davis, FB. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. In: Braverman, LE. *Diseases of the Thyroid (Contemporary Endocrinology)*. 2 ed. Human Press, 2002. Cap 2, pg 18-37
4. Hollenberg AN. Regulation of thyrotropin secretion. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.197
5. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay IA. “Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders” in *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia,PA: Saunders Elsevier. 2008;499–442
6. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do Thyroid Function Tests Independently Predict Survival in the Critically Ill? *Thyroid* 1992; 2(2): 119-123
7. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Critical Care* 2012, 16:R11
8. Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(1):35 –42
9. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;25(5):745-57.
10. Afandi B, Vera R, Schussler GC, Yap MG. Concordant Decreases of Thyroxine and Thyroxine Binding Protein Concentrations During Sepsis. *Metabolism* 2000; 149(6): 753-754
11. Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns. *Molecular Endocrinology* 2011; 25: 1–14
12. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3202–3211.
13. Peeters RP, van der Geypen S, Wouters PJ et al. Tissue Thyroid Hormone Levels in Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6498–6507
14. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:193
15. 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(2): 315–323
16. Wajner SM, Maia AL. New Insights toward the Acute Non-Thyroidal Illness Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:8. Published 2012 Jan 26. doi:10.3389/fendo.2012.00008

17. Mönig H, Arendt T, Meyer M, Kloehn S, Bewig B. 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 Dec;25(12):1402-6.
18. Rhodes, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 43, 304–377 (2017).
19. Marik, P. E. et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med.* 43, 625–632 (2017).
20. Dellinger, R. P. & Vincent, J. L. The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit. Care* 9, 653–654 (2005).
21. Novotny AR, Reim D, Assfalg V, Altmayr F, Friess HM, Emmanuel K, Holzmann B. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis. *Immunobiology* 2012;217: 616– 621
22. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest* 2005;128:3937–3954.
23. Hollander JM, Mechanick JI. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract* 2006;21:587–604.
24. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin* 2002;18:529–55