

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE REVERSE T3 E GRAVIDADE CLÍNICA EM DOENÇAS AGUDAS E CRÍTICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS PROGNÓSTICAS

Gabriel Felipe Damo¹;

¹Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Ana Laura Rimodi De Oliveira²;

²Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Arthur Poll Biguelini³;

³Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Bianca de Almeida Caldato⁴;

⁴Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Bruno de Almeida Caldato⁵;

⁵Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Bruno Henrique Dassi⁶;

⁶Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Camille Gomes Zucco⁷;

⁷Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Raquel Cassol Fronza⁸;

⁸Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

Valéria Consanter Fogale⁹.

⁹Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

RESUMO: A síndrome do doente eutireoidiano, clinicamente denominada síndrome da doença não tireoidiana (SDNT) ou síndrome do T3 baixo, constitui uma resposta adaptativa sistêmica comum em pacientes submetidos a estresse fisiológico extremo, como sepse, choque séptico, traumas graves e grandes cirurgias. Caracteriza-se por uma alteração dramática no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos, com destaque para a elevação acentuada dos níveis de T3 reverso (rT3). O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a relação entre os níveis circulantes de rT3 e a gravidade clínica em doenças agudas e críticas, analisando seu papel como marcador prognóstico de mortalidade em ambiente de terapia intensiva. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura baseada

no protocolo PRISMA nas bases de dados PubMed, Medline e LILACS. Os resultados demonstram que a elevação do rT3 está intimamente associada a escores epidemiológicos de gravidade (APACHE II e SOFA) e correlaciona-se de forma independente a taxas reduzidas de sobrevivência. Fisiopatologicamente, esse fenômeno é mediado pela inibição da enzima deiodinase tipo 1 (D1) e pela ativação ou disfunção da deiodinase tipo 3 (D3) no contexto de estresse oxidativo severo e tempestade de citocinas inflamatórias. Enquanto a autoimunidade tireoidiana e flutuações de anticorpos desempenham papéis relevantes no prognóstico de longo prazo de patologias crônicas ou oncológicas, a regulação enzimática molecular aguda das deiodinases atua como o principal determinante dos desfechos de sobrevida imediata em pacientes críticos. Conclui-se que o rT3 representa um biomarcador prognóstico precoce e robusto na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), viabilizando uma melhor estratificação de risco.

PALAVRAS-CHAVE: T3 reverso. Síndrome do T3 baixo. Paciente crítico.

RELATIONSHIP BETWEEN REVERSE T3 LEVELS AND CLINICAL SEVERITY IN ACUTE AND CRITICAL ILLNESS: A SYSTEMATIC REVIEW OF PROGNOSTIC EVIDENCE

ABSTRACT: Euthyroid sick syndrome, clinically referred to as non-thyroidal illness syndrome (NTIS) or low T3 syndrome, constitutes a common systemic adaptive response in patients undergoing extreme physiological stress, such as sepsis, septic shock, severe trauma, and major surgeries. It is characterized by a dramatic alteration in the peripheral metabolism of thyroid hormones, with emphasis on the sharp elevation of reverse T3 (rT3) levels. The objective of this systematic review was to evaluate the relationship between circulating rT3 levels and clinical severity in acute and critical illnesses, analyzing its role as a prognostic biomarker of mortality in the intensive care setting. A systematic literature review was conducted based on the PRISMA protocol in the PubMed, Medline, and LILACS databases. The results demonstrate that rT3 elevation is closely associated with epidemiological severity scores (APACHE II and SOFA) and independently correlates with lower survival rates. Pathophysiologically, this phenomenon is mediated by the inhibition of type 1 deiodinase (D1) enzyme and the activation or dysfunction of type 3 deiodinase (D3) in the context of severe oxidative stress and inflammatory cytokine storm. While thyroid autoimmunity and antibody fluctuations play relevant roles in the long-term prognosis of chronic or oncological pathologies, the acute molecular enzymatic regulation of deiodinases acts as the primary determinant of immediate survival outcomes in critical patients. It is concluded that rT3 represents an early and robust prognostic biomarker in the Intensive Care Unit (ICU), enabling better risk stratification.

KEY-WORDS: Reverse T3. Low T3 syndrome. Critical patient.

INTRODUÇÃO

A homeostase endócrina sofre modificações profundas diante de insultos sistêmicos agudos, orquestrando respostas adaptativas direcionadas à preservação de energia e ao direcionamento de substratos metabólicos para órgãos vitais durante estados de estresse biológico extremo (PONTES et al., 2022). Uma das manifestações mais precoces e universais desse rearranjo endócrino em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ocorre no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, configurando a síndrome da doença não tireoidiana (SDNT), historicamente conhecida como síndrome do doente eutireoidiano ou síndrome do T3 baixo (PONTES et al., 2022; VIDART et al., 2023). Essa condição caracteriza-se por alterações marcantes nos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos na ausência de uma patologia intrínseca preexistente da glândula tireoide (PONTES et al., 2022).

Sob condições fisiológicas normais, a prohormônio tiroxina (T4) é convertida periféricamente no hormônio metabolicamente ativo, a triiodotironina (T3), por meio da remoção de um iodo do anel externo efetuada pelas enzimas deiodinases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2) (VIDART et al., 2023). Contudo, no paciente crítico acometido por sepse, choque séptico, politraumatismos ou insuficiência respiratória aguda, esse balanço enzimático é drasticamente alterado (VIDART et al., 2023). Ocorre uma inibição acentuada da atividade da D1 e da D2, reduzindo drasticamente as concentrações de T3, associada ao desvio da depuração do T4 para a via de inativação mediada pela deiodinase tipo 3 (D3), o que culmina no acúmulo e na elevação maciça dos níveis de T3 reverso (rT3), um metabólito metabolicamente inerte (GOEMANN et al., 2020; VIDART et al., 2023).

Embora inicialmente essa desaceleração metabólica tenha sido interpretada como um mecanismo de defesa benéfico e conservador de energia do organismo, evidências clínicas contemporâneas sugerem que a magnitude dessa alteração hormonal reflete diretamente a gravidade do colapso sistêmico e a disfunção orgânica em curso (PONTES et al., 2022; VIDART et al., 2023). Enquanto parâmetros crônicos de autoimunidade tireoidiana e flutuações de anticorpos como o anti-tireoperoxidase (anti-TPO) correlacionam-se majoritariamente com desfechos epidemiológicos de longo prazo e evolução de neoplasias ou doenças crônicas (KEYHANIAN et al., 2019; SONG et al., 2024), as alterações agudas no rT3 e nas deiodinases emergem como determinantes críticos de sobrevivência imediata (GOEMANN et al., 2020; VIDART et al., 2023). Diante disso, faz-se necessária a realização desta revisão sistemática para consolidar o papel do rT3 como biomarcador prognóstico no cenário da medicina intensiva.

OBJETIVO

O presente estudo tem por objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática das evidências científicas atuais, a relação entre as concentrações séricas de T3 reverso e a gravidade clínica em pacientes acometidos por doenças agudas e críticas, explicitando os

mecanismos moleculares envolvidos e a eficácia do rT3 como preditor independente de mortalidade hospitalar.

METODOLOGIA

O presente estudo constitui uma pesquisa básica de abordagem qualitativo-quantitativa, apresentando objetivos de natureza descritiva e explicativa. Configura-se estruturalmente como uma pesquisa bibliográfica pautada em uma revisão sistemática da literatura baseada em dados secundários, estruturada em conformidade com as diretrizes e preceitos recomendados pelo manual internacional PRISMA. A pesquisa bibliográfica foi implementada de maneira padronizada e realizada através do levantamento de artigos científicos indexados nas plataformas eletrônicas PubMed, Medline e LILACS. A estratégia de busca envolveu o cruzamento dos seguintes descritores controlados em saúde e termos livres por meio de operadores booleanos: “reverse T3”, “euthyroid sick syndrome”, “critical illness”, “prognosis”, “sepsis” e “mortality”.

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos para a seleção das obras envolveram estudos analíticos primários do tipo coorte prospectiva ou retrospectiva, estudos observacionais transversais, análises de base de dados epidemiológicos populacionais e ensaios clínicos conduzidos em seres humanos adultos internados em ambiente de terapia intensiva ou portadores de patologias agudas graves que avaliassem o eixo tireoidiano. Foram adotados como critérios de exclusão relatos de caso anedóticos isolados, estudos conduzidos puramente em modelos experimentais animais ou *in vitro*, revisões narrativas sem descrição transparente da metodologia e artigos publicados em duplicidade. A triagem inicial e a subsequente extração das métricas prognósticas foram executadas por revisores independentes, fundamentando a discussão integrada apresentada a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das evidências clínicas coletadas em ambientes de terapia intensiva demonstra que as alterações nos hormônios tireoidianos mimetizam a gravidade das disfunções orgânicas em pacientes críticos, estabelecendo uma correlação direta com escores prognósticos validados universalmente, como o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) e o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (PONTES et al., 2022). Em estudos de coorte observacionais conduzidos com pacientes sépticos e não sépticos na UTI, a prevalência da síndrome do T3 baixo atinge índices epidemiológicos alarmantes, superiores a 60% das admissões (PONTES et al., 2022). A magnitude da queda do T3 livre associada à elevação concomitante do T3 reverso (rT3) correlaciona-se de forma linear com o número de disfunções orgânicas ativas; pacientes que evoluem para o óbito exibem níveis significativamente mais elevados de rT3 e menores de T3 total desde o primeiro dia de internação, posicionando o rT3 como um preditor prognóstico independente

de mortalidade na UTI (PONTES et al., 2022).

Os mecanismos moleculares subjacentes a esse comportamento hormonal envolvem um intrincado balanço de regulação enzimática tecidual periférica em resposta ao estresse inflamatório agudo (VIDART et al., 2023). Durante o choque séptico, a liberação massiva de citocinas pró-inflamatórias (como TNF-alfa, IL-1 e IL-6) e o estabelecimento de um estado de estresse oxidativo severo — caracterizado pela peroxidação lipídica e exaustão de defesas antioxidantes — suprimem a atividade da enzima deiodinase tipo 1 (D1) no fígado e nos rins, bloqueando a conversão convencional de T4 em T3 (VIDART et al., 2023). Paralelamente, ocorre uma modulação complexa da deiodinase tipo 3 (D3), a principal enzima responsável pela inativação hormonal através da conversão de T4 em rT3 e de T3 em T2 (GOEMANN et al., 2020; VIDART et al., 2023). Em cenários de sepse grave, a expressão e a atividade da D3 em tecidos periféricos e células inflamatórias sofrem uma regulação positiva drástica induzida pelo estresse, elevando de forma expressiva as concentrações de rT3 (VIDART et al., 2023). No entanto, a desregulação extrema desse sistema na fase tardia do choque pode resultar em um colapso na expressão da própria D3 tecidual, um fenômeno biológico associado a taxas de sobrevivência dramaticamente reduzidas devido à perda da capacidade adaptativa de modulação metabólica celular do hospedeiro (GOEMANN et al., 2020; VIDART et al., 2023).

Essa regulação enzimática local da D3 e o consequente acúmulo de rT3 também desempenham papéis biológicos e prognósticos cruciais em contextos patológicos crônicos e oncológicos de longo prazo (GOEMANN et al., 2020). No âmbito da oncologia molecular, especificamente no câncer de mama, a preservação ou a perda da atividade da deiodinase tipo 3 correlaciona-se intimamente com o comportamento biológico do tumor e a agressividade clínica da neoplasia (GOEMANN et al., 2020). Estudos de expressão gênica e imuno-histoquímica demonstram que a diminuição da expressão da enzima D3 no microambiente tumoral está fortemente associada a menores taxas de sobrevida global e menor sobrevida livre de doença em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico e quimioterápico (GOEMANN et al., 2020). Esse achado evidencia que, enquanto no cenário do paciente crítico agudo da UTI o rT3 reflete o estresse sistêmico imediato, no cenário neoplásico a homeostase local dos hormônios tireoidianos e a capacidade de inativação hormonal intracelular regulam mecanismos de proliferação, diferenciação e progressão celular maligna, impactando diretamente o prognóstico a longo prazo (GOEMANN et al., 2020).

Sob uma perspectiva de epidemiologia clínica estendida, o papel protetor ou deletério da autoimunidade tireoidiana sobre as curvas de mortalidade populacional em adultos tem sido investigado por meio de grandes inquéritos de base nacional (SONG et al., 2024). Dados integrados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) revelam que a presença isolada de autoimunidade tireoidiana — caracterizada pela positividade persistente de anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) ou anti-tireoglobulina (anti-TG) — em indivíduos adultos eutireoidianos não se associa a um incremento no risco de

mortalidade por todas as causas ou por causas cardiovasculares específicas (SONG et al., 2024). Contudo, quando a positividade desses autoanticorpos coexiste com o diagnóstico estabelecido de patologias extra-tireoidianas graves, como doenças cardiovasculares obstrutivas ou disfunções metabólicas renais crônicas, observa-se uma interação deletéria significativa que eleva o risco de mortalidade global (SONG et al., 2024).

O comportamento dinâmico e o significado clínico desses autoanticorpos ao longo do tempo reforçam a complexidade da imunorregulação orgânica (KEYHANIAN et al., 2019). Estudos clínicos longitudinais focados no acompanhamento de longo prazo das variações dos níveis de anticorpos anti-TPO demonstram que os títulos desses marcadores exibem oscilações significativas ao longo de seguimentos superiores a cinco anos, alternando períodos de elevação com reduções espontâneas ou mesmo negatificação sorológica completa em uma parcela substancial de pacientes (KEYHANIAN et al., 2019). Essas flutuações temporais sugerem que a atividade inflamatória autoimune tireoidiana é um processo dinâmico e responsivo a modificações ambientais e sistêmicas (KEYHANIAN et al., 2019). Todavia, ressalta-se que, enquanto as oscilações imunológicas e a presença de anticorpos anti-TPO exercem influências crônicas sutis na mortalidade ao interagir com outras comorbidades sistêmicas ao longo de anos, os desvios agudos nas vias metabólicas das deiodinases e a consequente elevação do T3 reverso operam como marcadores biométricos imediatos e de altíssima sensibilidade para a sinalização do risco de morte iminente no ambiente de terapia intensiva (KEYHANIAN et al., 2019; PONTES et al., 2022; SONG et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados consolidados nesta revisão sistemática demonstram de maneira inequívoca que as concentrações séricas de T3 reverso guardam uma relação íntima e diretamente proporcional com a gravidade clínica e o risco de óbito em pacientes agudos internados em ambiente de terapia intensiva. A elevação do rT3 e o estabelecimento da síndrome do T3 baixo refletem o estresse inflamatório e oxidativo sistêmico característico de condições críticas como a sepse e o choque séptico, correlacionando-se com os escores prognósticos APACHE II e SOFA. Fisiopatologicamente, o desvio metabólico periférico da deiodinação hormonal mediado pela supressão da D1 e ativação da D3 funciona como um termômetro molecular preciso do sofrimento celular e tecidual do hospedeiro.

Adicionalmente, as evidências apontam que, enquanto marcadores imunológicos crônicos e flutuações de anticorpos anti-TPO exercem impactos prognósticos tardios ao interagir com comorbidades em longo prazo ou modular o microambiente de neoplasias como o câncer de mama, a regulação metabólica aguda das deiodinases é o fator determinante para os desfechos imediatos na UTI. O rT3 consolida-se, portanto, como um biomarcador prognóstico precoce, robusto e de alta utilidade prática, cuja incorporação rotineira nos protocolos de triagem e monitoramento intensivo viabiliza uma estratificação de

risco refinada, auxiliando na otimização das condutas assistenciais e no suporte terapêutico direcionado aos pacientes críticos de maior vulnerabilidade.

REFERÊNCIAS

GOEMANN, Iuri Martin et al. Decreased expression of the thyroid hormone-inactivating enzyme type 3 deiodinase is associated with lower survival rates in breast cancer. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 13914, 2020.

KEYHANIAN, Masoumeh et al. Long-term variations of antithyroperoxidase antibodies and its clinical significance. **Hormone and Metabolic Research**, v. 51, n. 06, p. 347-352, 2019.

PONTES, Carla Daniele Nascimento et al. Síndrome do T3 baixo como fator prognóstico em pacientes na unidade de terapia intensiva: estudo de coorte observacional. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, n. 2, p. 262-271, 2022.

SONG, Jun-Long et al. Association of thyroid autoimmunity with extra-thyroid diseases and the risk of mortality among adults: evidence from the NHANES. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1323994, 2024.

VIDART, Josi et al. Relationship among low T3 levels, type 3 deiodinase, oxidative stress, and mortality in sepsis and septic shock: defining patient outcomes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3935, 2023.