

**BRUNO DE SOUZA PAOLINO**

**Variação transcardíaca da concentração dos  
hormônios tireoidianos induzida por hipóxia miocárdica em  
pacientes submetidos à circulação extracorpórea**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Rocha Corrêa Veiga  
Giraldez

**São Paulo**

**2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paolino, Bruno de Souza

Variação transcardíaca da concentração dos hormônios tireoidianos induzida por hipóxia miocárdica em pacientes submetidos à circulação extracorpórea / Bruno de Souza Paolino. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Roberto Rocha Corrêa Veiga Giradez.

Descritores: 1.Síndromes do eutireóideo doente 2.Cirurgia torácica 3.Isquemia miocárdica 4.Estenose da valva aórtica 5.Doença da artéria coronariana 6.Hormônios tireóideos 7.Deiodinase iodotironina tipo II 8.Deiodinase iodotironina tipo III

USP/FM/DBD-124/15

***Dedicatória***

---

*Dedico esta obra aos meus pais Maria José e Mario Pedro, pessoas que mais responsabilidade tem sobre este sucesso, que tentaram incessantemente e não mediram esforços para me incentivar a estudar e ter boa formação ao longo de toda minha vida. Compreendo o gigantesco esforço que fizeram e o ônus proferido pela decisão de me fazer grande, levando-os a afastar-me do seio deles por anos e, no caso de meu pai, pelo resto de sua vida.*

*Aos meus irmãos Gisele e Fabio, parentes, amigos e namorada, que também entenderam o afastamento e o mau humor típicos de quem precisa de todo o tempo dedicado à ciência.*

*À cidade de São Paulo e seus habitantes, pelo acolhimento e confiança dada a este “estranho no ninho”. E à minha cidade maravilhosa, ao Rio de Janeiro, meu doce refúgio.*

*Agradecimientos*

---

*Agradeço ao Professor Doutor Roberto Rocha Corrêa Veiga Giraldez, que compartilhou seu pouquíssimo tempo livre e o seu imenso conhecimento para a minha orientação, sendo decisivo para a produção e para a qualidade desta obra.*

*Ao Professor Doutor Antonio Carlos Bianco e suas brilhantes ponderações, que fizeram desta pesquisa um brilhante artigo científico.*

*A todos os cirurgiões relacionados à esta pesquisa, Profs. Pablo Maria Pomerantzeff, Luiz Alberto Dallan, Fabio Gaiotto, Ricardo Dias, Carlos Manuel Brandão, Gisele Lapenna e Luiz Augusto Ferreira Lisboa, todos os residentes da cirurgia cardíaca e aos anestesistas do InCor-HCFMUSP, que receberam este cardiologista clínico de capotes e máscaras abertas no centro cirúrgico para a coleta dos dados desta obra.*

*À Nailliw Preite, Marli Rafael, Adriana Nogueira, Noely Ferreira, Helenice França, Claudia Cizotto, Francismaria Pereira, Adriana Quadros, ao Grupo Fleury e todos os profissionais que deram suporte a uma pesquisa que, obrigatoriamente, só poderia ser feita com o auxílio de muitas mãos.*

*Aos Professores Francisco Manes Albanesi Filho (in memoriam) e Denilson Campos de Albuquerque e a todo corpo clínico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, que formaram com excelência o médico cardiologista que hoje sou.*

*“De jangada leva uma eternidade  
De saveiro leva uma encarnação  
De avião o tempo de uma saudade”*

*Gilberto Gil.*

*Sumário*

---



**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**RESUMO**

**SUMMARY**

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>

*Listas*

---

<b>AD:</b>	átrio direito
<b>ANOVA:</b>	análise de variância
<b>AO:</b>	aorta
<b>CEC:</b>	circulação extracorpórea
<b>CICr:</b>	<i>clearence</i> de creatinina
<b>CK-MB:</b>	fração MB da creatinofosfoquinase
<b>DAC:</b>	doença arterial coronariana
<b>DAC-CEC:</b>	grupo doença arterial coronariana submetido à cirurgia com circulação extracorpórea
<b>DAC-S/CEC:</b>	grupo doença arterial coronariana submetido à cirurgia sem circulação extracorpórea
<b>DNA-c:</b>	ácido desoxirribonucleico complementar
<b>D1:</b>	desiodase tipo I
<b>D2:</b>	desiodase tipo II
<b>D3:</b>	desiodase tipo III
<b>EAO:</b>	estenose aórtica
<b>EDTA:</b>	ácido etilenodiamino tetra-acético
<b>FEVE:</b>	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>FMUSP:</b>	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>g/dL:</b>	grama(s) por decilitro
<b>h:</b>	Hora(s)
<b>Ht:</b>	hematócrito
<b>IL-1:</b>	interleucina 1
<b>IL-6:</b>	interleucina 6
<b>LAC-InCor:</b>	Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração
<b>mg:</b>	miligrama(s)
<b>mg/dL:</b>	miligrama(s) por decilitro
<b>mg/L:</b>	miligrama(s) por litro
<b>mL:</b>	mililitro(s)
<b>mL/min:</b>	mililitro(s) por minuto
<b>mm:</b>	milímetro(s)

<b>mmol/L:</b>	milimol(es) por litro
<b>ng/dL:</b>	nanograma(s) por decilitro
<b>ng/mL:</b>	nanograma(s) por mililitro
<b>nmol:</b>	nanomol(es)
<b>PCR:</b>	proteína C-reativa
<b>pg/mL:</b>	picograma(s) por mililitro
<b>Pré-CEC:</b>	tempo de coleta imediatamente antes do clampeamento da aorta
<b>Pré-op:</b>	tempo de coleta no início da cirurgia, imediatamente após a intubação
<b>Pós-CEC:</b>	tempo de coleta 3 minutos após o desclampeamento da aorta
<b>Pós-op 6:</b>	tempo de coleta 6 horas após a admissão do paciente da unidade pós-operatória.
<b>Pós-op 24:</b>	tempo de coleta 24 horas após a admissão do paciente da unidade pós-operatória.
<b>RNA<sub>m</sub>:</b>	ácido ribonucleico mensageiro
<b>r<sup>2</sup>:</b>	coeficiente de correlação
<b>rT<sub>3</sub>:</b>	triiodotironina reversa
<b>rT<sub>3</sub>/T<sub>3</sub>:</b>	relação triiodotironina reversa por triiodotironina
<b>SC:</b>	seio venoso coronariano
<b>SEE:</b>	síndrome do enfermo eutiroideo
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	fator de necrose tumoral alfa
<b>TSH:</b>	hormônio tireoestimulante
<b>T<sub>2</sub>:</b>	diiodotironina
<b>T<sub>3</sub>:</b>	triiodotironina
<b>T<sub>4</sub>:</b>	tiroxina
<b>UTI:</b>	unidade de terapia intensiva
<b>vs.:</b>	<i>versus</i>
<b>°C:</b>	grau(s) Celsius
<b>µg/dL:</b>	micrograma(s) por decilitro
<b>µUI/mL:</b>	micro-unidade(s) internacional(is) por mililitro.

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Efeitos cardiovasculares dos hormônios tireoidianos.....	3
<b>Figura 2.</b> Níveis séricos de T <sub>3</sub> e a fração de ejeção (EF) do ventrículo esquerdo como preditores da mortalidade global na insuficiência cardíaca.....	4
<b>Figura 3.</b> Conversão periférica dos hormônios tireoidianos pelas desidases...	8
<b>Figura 4.</b> Produção diária de T <sub>3</sub> em adultos sadios.....	9
<b>Figura 5.</b> Ação da D3 na síndrome do enfermo eutireoideo (SEE).....	10
<b>Figura 6.</b> Desenho do estudo.....	18
<b>Figura 7.</b> Ponto da coleta das amostras centrais.....	19
<b>Figura 8.</b> Concentrações dos hormônios tireoidianos na população global (n=58) ao longo do acompanhamento. A. Concentrações de T <sub>3</sub> , rT <sub>3</sub> e relação rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub> . B. Concentrações de T <sub>4</sub> livre, T <sub>4</sub> total e TSH.....	31
<b>Figura 9.</b> Variação das concentrações séricas dos hormônio tireoidianos nos três grupos. A. Concentrações de T <sub>3</sub> e rT <sub>3</sub> . B. Relação rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub> .....	33
<b>Figura 10.</b> Variação das concentrações séricas dos hormônio tireoidianos nos três grupos. A. Concentrações de T <sub>4</sub> total e T <sub>4</sub> livre. B. Concentrações de TSH.....	33
<b>Figura 11.</b> Variações de T <sub>3</sub> , rT <sub>3</sub> e da relação rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub> na raiz da aorta (AO) e seio coronário (SC) na coleta Pré-CEC.....	36
<b>Figura 12.</b> Expressão do RNA-m do gene da D3 nas amostras miocárdicas em cada grupo. Valores expressos em relação à expressão do RNA ribossomal 18S.....	40

---

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1.</b> Critérios de exclusão ao estudo.....	16
<b>Tabela 2.</b> Dosagens em cada tempo de coleta.....	21
<b>Tabela 3.</b> Características basais demográficas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes.....	28
<b>Tabela 4.</b> Características do procedimento cirúrgico e tempo de coleta das amostras.....	29
<b>Tabela 5.</b> Concentrações ao longo dos tempos de coleta em todos os pacientes do estudo (n=58).....	31
<b>Tabela 6.</b> Concentrações de T <sub>3</sub> , rT <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> livre, T <sub>4</sub> total e TSH e a relação ao longo dos tempos de coleta nos três grupos.....	34
<b>Tabela 7.</b> Variação de rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub> , T <sub>3</sub> , rT <sub>3</sub> , TSH, T <sub>4</sub> total e T <sub>4</sub> livre na raiz da aorta (AO) e seio coronário (SC) na coleta Pré-CEC.....	37
<b>Tabela 8.</b> Variação de rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub> , T <sub>3</sub> , rT <sub>3</sub> , TSH, T <sub>4</sub> total e T <sub>4</sub> livre na raiz da aorta (AO) e seio coronário (SC) na coleta Pós-CEC.....	39
<b>Tabela 9.</b> Marcadores de inflamação e de necrose miocárdica nos diferentes grupos.....	41

*Resumo*

---

Paolino BS. *Variação transcárdica da concentração dos hormônios tireoidianos induzida por hipóxia miocárdica em pacientes submetidos à circulação extracorpórea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

As doenças cardíacas são a principal causa de morte em todo o mundo. Os hormônios tireoidianos desempenham um papel chave no metabolismo miocárdico e na fisiologia do sistema cardiovascular. A doença cardíaca aguda ou crônica promove uma queda sistêmica da concentração dos hormônios tireoidianos que se associa a um prognóstico pior da doença e aumento da sua mortalidade. Essa redução dos hormônios tireoidianos pode ocorrer na presença de função normal da tireóide, entidade clínica conhecida por síndrome da doença não-tireoidiana ou síndrome do enfermo eutireoideo (SEE). A participação do músculo cardíaco na patogênese da SEE é desconhecida. O entendimento do papel do músculo cardíaco na SEE é essencial para o tratamento das doenças cardíacas. Este estudo se propõe a avaliar a variação dos hormônios tireoidianos promovida pelo metabolismo cardíaco nos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com diferentes graus de isquemia miocárdica aguda, bem como estudar os principais mecanismos envolvidos nessa variação. Para avaliar a variação sistêmica de hormônios tireoideanos induzida pela cirurgia cardíaca com e sem circulação extracorpórea (CEC), 35 pacientes com estenose aórtica grave e doença coronariana submetidos à cirurgia com CEC e 12 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC tiveram as concentrações sistêmicas dos hormônios tireoidianos dosadas no início do procedimento cirúrgico, imediatamente antes do clampeamento da aorta, 3 minutos após o desclampeamento da aorta, 6 e 24h após o procedimento. Além disso, a avaliação da participação isolada do coração foi feita pela dosagem dos hormônios tireoidianos na raiz da aorta e no seio coronário antes e após a isquemia miocárdica aguda induzida pelo clampeamento da aorta. Foram ainda quantificadas, em amostras do tecido miocárdico colhidas após a CEC, a expressão do gene das desidases, enzimas responsáveis pela conversão dos hormônios tireoidianos nos tecidos periféricos. Essas medidas sanguíneas foram comparadas, bem como a expressão das desidases presentes no músculo cardíaco, relacionando a sua expressão à variação transcárdica dos hormônios tireoidianos.



O estudo demonstrou uma queda significativa de 37,6% da concentração periférica de T<sub>3</sub> associada a uma elevação de 261,6% do rT<sub>3</sub> e manutenção das concentrações séricas de T<sub>4</sub> livre ao longo do acompanhamento perioperatório nos três grupos. Os resultados não mostraram diferença da variação periférica dos hormônios tireoidianos entre os grupos. Nas amostras centrais, observou-se uma redução transcardíaca de 4,6% de T<sub>3</sub> com incremento de 6,9% do rT<sub>3</sub>, sem alterações do T<sub>4</sub> total no grupo estenose aórtica antes do início da CEC. Esse comportamento, no entanto, não foi visto nos pacientes com doença arterial coronariana antes da CEC. Após cerca de 3 minutos de reperfusão miocárdica depois do término da CEC, as variações de concentração de T<sub>3</sub> e de rT<sub>3</sub> entre a aorta e o seio coronário se perderam. A análise do mRNA do tecido miocárdico indicou expressão significativa da desidase tipo III com ausência de expressão da desidase tipo II nos três grupos, sem diferença significativa entre elas. Dessa forma, pode-se concluir que as cirurgias cardíacas com CEC ou sem CEC estão associadas ao desenvolvimento da SEE e que a intensidade desse distúrbio metabólico é similar nos três tipos de procedimento, independente da CEC. Em relação à contribuição do coração para este fenômeno, a expressão das enzimas relacionadas à síndrome no tecido cardíaco foi observada em todos os grupos estudados, mas somente o grupo estenose aórtica demonstrou variação hormonal transcardíaca pré-CEC, com a isquemia miocárdica possivelmente neutralizando esse efeito após a CEC. É possível que a isquemia crônica provavelmente devido à hipertrofia miocárdica, e não a isquemia aguda causada pela CEC, tenha uma capacidade de modificar as concentrações dos hormônios tireoidianos.

Descritores: síndromes do eutireóideo doente; cirurgia torácica; isquemia miocárdica; estenose aórtica; doença artéria coronariana; hormônios tireóideos; desidase iodotironina tipo II; desidase iodotironina tipo III.

*Summary*

---

Paolino BS. *Transcardiac thyroid hormone variation induced by myocardial hypoxia in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. Sao Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Heart diseases are the main cause of death over the world and thyroid hormones are key elements in myocardial metabolism and cardiovascular physiology. In heart disease patients, low thyroid hormone levels lead to a worse prognosis and increase in the mortality, even with regular thyroid function, in a condition known as Euthyroid Sick Syndrome (ESS). There is no evidence that myocardial tissue is involved in ESS pathophysiology. The better understanding of heart role might be important to optimal treatment of heart disease. The current study aims to evaluate thyroid hormones variation induced by myocardial metabolism in patients submitted to several acute myocardial ischemic intensities and study the main mechanisms associated to this condition. To reach this objective, 35 stable severe aortic stenosis coronary artery disease submitted to in-pump cardiac surgery and 12 patients submitted to off-pump myocardial revascularization surgery were analyzed at the procedure beginning, before aortic clamping, 3 minutes after aortic cross-clamp release, six and 24h after procedure by measuring thyroid hormones concentration in systemic circulation. Therefore, cardiac metabolism was evaluated alone by the thyroid hormones concentration measurement in aortic root and coronary sinus just before and after myocardial ischemia induced by aortic clamping, as well the gene expression of thyroid hormones metabolism related enzyme in myocardial tissue samples.

There was a significant 37.6% reduction in  $T_3$  systemic concentration, a 261.6% elevation in  $rT_3$  and no variation in free  $T_4$  systemic values during the observation time in three groups. However, there were no statistically differences among the groups. Central analysis showed a 4.6% significant reduction in  $T_3$  and 6.9% increase in  $rT_3$  in coronary sinus, compared to aortic root, in aortic stenosis group before cardiopulmonary bypass. The same behavior was not observed in coronary artery disease before aortic cross clamping. After cardiopulmonary bypass, no differences were seen in any group. However, Deiodinase Type III, which is responsible for the  $T_3$  concentration decrease, gene RNA-m expression was detected in all myocardial tissue biopsies, and the Deiodinase Type II, which produces  $T_3$  from  $T_4$ , was absent in myocardial tissue during

the heart surgery. In conclusion, in- or off-pump heart surgeries are associated to similar systemic ESS intensities and to ESS-enzyme related gene expressions in myocardial tissue. However, myocardial metabolism in aortic stenosis patients is able to change thyroid hormones concentrations, probably due to myocardial hypertrophy and chronic ischemia assault, which were not observed in coronary disease patients.

Descriptors: euthyroid sick syndromes; thoracic surgery; myocardial ischemia, aortic valve stenosis; coronary artery disease; thyroid hormones, iodothyronine deiodinase type II; iodothyronine deiodinase type III.

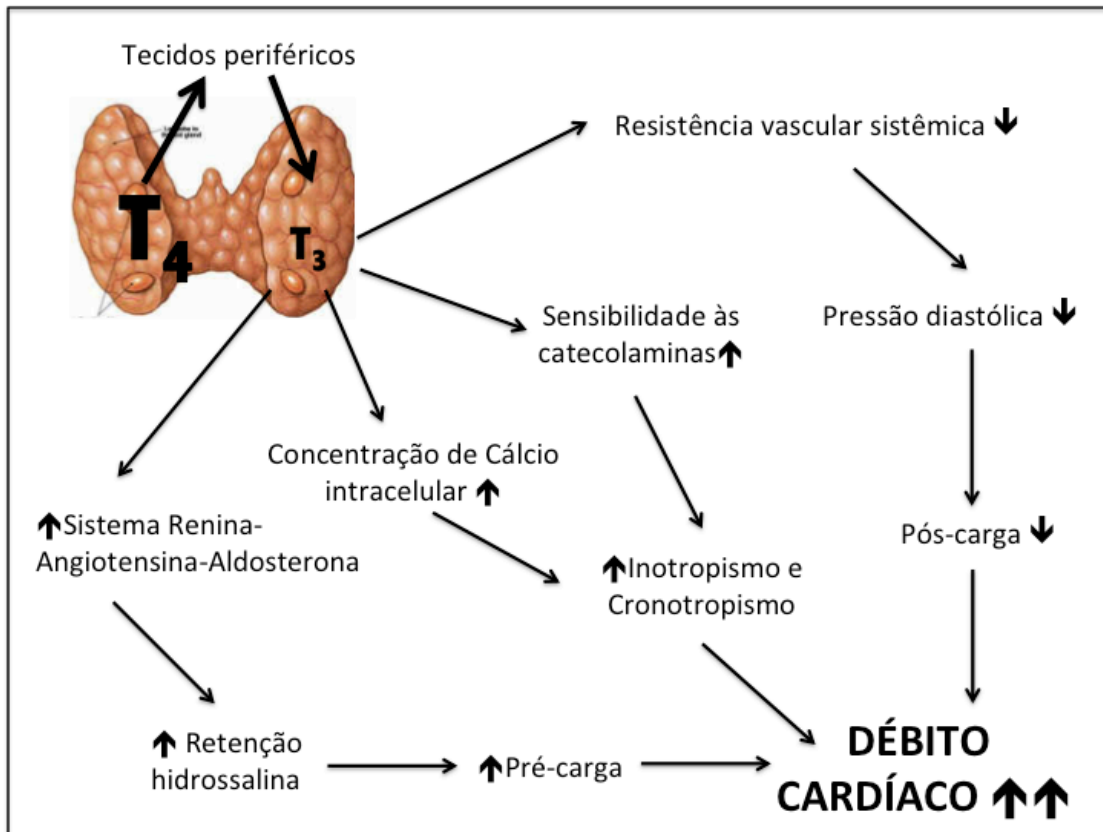
## ***1. Introdução***

---

Os hormônios tireoidianos são elementos chave na regulação da atividade celular, induzindo a aceleração do seu metabolismo<sup>1</sup>. A ação desses hormônios é particularmente importante nos tecidos de alta atividade metabólica, como o coração. Nas células miocárdicas, os hormônios tireoidianos aumentam a sensibilidade às catecolaminas circulantes através da expressão de receptores  $\beta$ -adrenérgicos na superfície celular e da síntese do peptídeo natriurético atrial<sup>2</sup>. Além disso, promovem aumento da força contrátil da fibra muscular esquelética cardíaca por meio da estimulação da síntese de cadeias pesadas de miosina e incremento da concentração de cálcio no citosol. A elevação do cálcio citosólico é fundamental na regulação aguda da força de contração cardíaca e acontece pelo aumento dos seus canais iônicos nas membranas intracelulares ou pela redução da síntese de proteínas que diminuem a disponibilidade do íon no citosol, particularmente a fosfolamban<sup>3</sup>. Desta forma, os hormônios tireoidianos atuam sobre o cardiomiócito promovendo um aumento do cronotropismo e do inotropismo cardíaco. Além de atuarem sobre o coração, os hormônios da tireóide também tem ação direta sobre o sistema vascular<sup>4</sup>. A triiodotironona (T<sub>3</sub>) e a tiroxina (T<sub>4</sub>) diminuem a resistência vascular sistêmica e ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, respectivamente reduzindo a pós-carga e elevando a pré-carga, promovendo, assim, um aumento do débito cardíaco (Figura 1). Dessa forma, os hormônios tireoidianos exercem uma ação regulatória decisiva sobre todo o sistema cardiovascular.

A redução dos níveis séricos de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> está associada à desaceleração da frequência cardíaca, redução da força de contração do miocárdico e do seu consumo de oxigênio, inibição da atividade do sistema renina-angiotensina e vasoconstrição

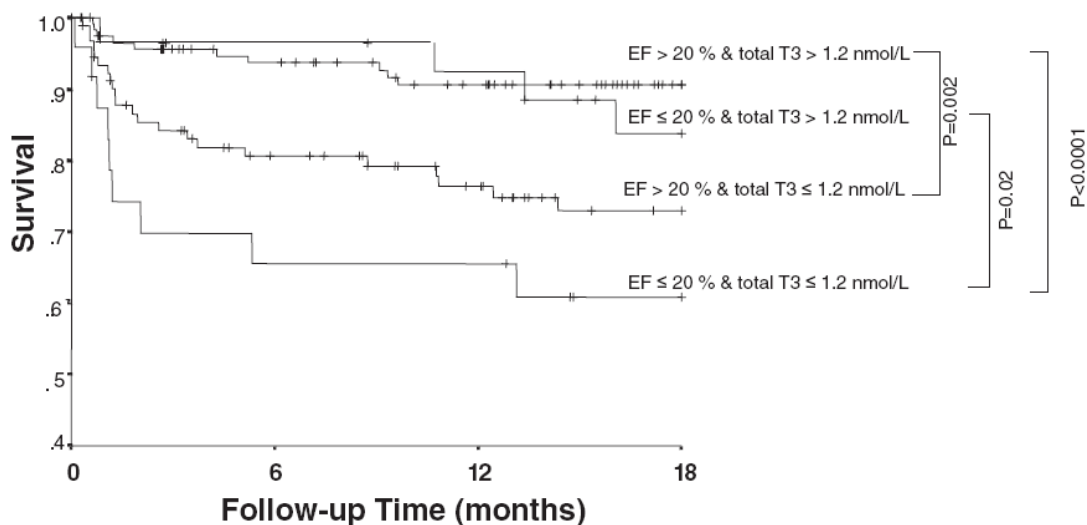
periférica. A combinação dos efeitos cardíacos e vasculares associadas ao hipotireoidismo promove reduções dramáticas do débito cardíaco que podem chegar de 30 a 50% dos valores basais<sup>5</sup>.



**Figura 1 - Efeitos cardiovasculares dos hormônios tireoidianos.** O  $T_3$  é o principal hormônio tireoidiano metabolicamente ativo. Sintetizado predominantemente nos tecidos periféricos a partir do  $T_4$ , o  $T_3$  promove vasodilatação arterial sistêmica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, diminuindo a pós-carga e aumentando o retorno venoso. Essas alterações vasculares associadas ao seu efeito inotrópico e cronotrópico positivo sobre o coração, promovem significativo incremento do débito cardíaco.

A interação entre os hormônios tireoidianos e o sistema cardiovascular é clara. As doenças do coração exercem uma ação reguladora sobre a concentração sistêmica dos hormônios da tireóide e o grau de queda desses hormônios reflete o prognóstico da doença cardíaca. Cerca de 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

apresentam baixas concentrações séricas de T<sub>3</sub>. Nesse caso, as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos servem de marcadores do risco da doença miocárdica, inclusive a mortalidade (Figura 2)<sup>6,7</sup>. A redução de hormônios tireoidianos também foi evidenciada em portadores de doença arterial coronariana<sup>8</sup> e, novamente, as concentrações de hormônios tireoidianos ajudam a prever a morbimortalidade na coronariopatia<sup>9,10,11</sup>. Até mesmo em pacientes submetidos a transplantes cardíacos os hormônios tireoidianos são marcadores de pior prognóstico no período pós-transplante precoce, seja para prever a mortalidade, a rejeição precoce, as infecções ou a necessidade de reintervenções<sup>12</sup>. Essas observações destacam a profunda interação entre os hormônios tireoidianos e a doença cardíaca, destacando a importância dos estudos que aprofundam esse conhecimento.



**Figura 2 - Níveis séricos de T<sub>3</sub> e a fração de ejeção (EF) do ventrículo esquerdo como preditores da mortalidade global na insuficiência cardíaca.** Os níveis de T<sub>3</sub> ajudam a estratificar o risco de morte em portadores de disfunção ventricular. A redução na concentração sérica de T<sub>3</sub> (≤ 1,2 nmol/L) indica um risco aumentado de morte em portadores de insuficiência cardíaca independente da EF. Retirado de Pingitore A, *et al.* Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-6.



A regulação das concentrações sérica e intracelular dos hormônios da tireóide é bastante complexa, pois depende do funcionamento do tecido tireoidiano, seu estímulo pela hipófise e, principalmente, da conversão dos pró-hormônios em formas metabolicamente ativas pelo tecido periférico. A tireóide produz, em sua maioria, o pró-hormônio  $T_4$ , cuja afinidade pelo receptor nuclear de hormônios tireoidianos é, pelo menos, 10 vezes menor que a das formas ativas<sup>13</sup>. A forma biologicamente ativa  $T_3$ , corresponde a, apenas, 15% de toda a produção hormonal da tireóide<sup>14</sup>. O  $T_4$  sintetizado pela tireóide, no entanto, é transformado em  $T_3$  em alguns tecidos periféricos, principalmente o fígado. O  $T_3$  formado à distância é responsável por 80% de todo o  $T_3$  que irá atuar no núcleo celular das células-alvo<sup>15</sup>. Assim, a maior parte da atividade sistêmica dos hormônios tireoidianos é resultado da produção de  $T_3$  pelos tecidos periféricos, que funcionam como uma verdadeira glândula na síntese desses hormônios. A participação do coração na transformação do pró-hormônio  $T_4$  na forma ativa  $T_3$  é bastante controversa, principalmente em corações humanos, como será descrito adiante.

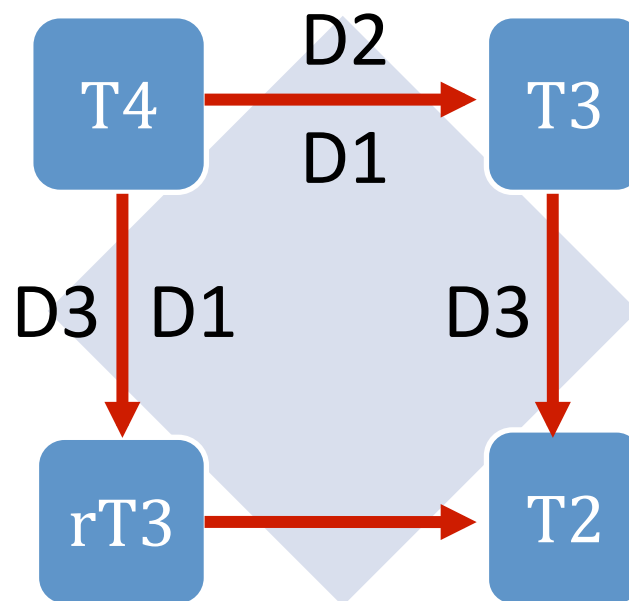
O hormônio tireoidiano formado periféricamente poderá atuar sobre o próprio tecido que o produziu ou à distância, após sua liberação na circulação sanguínea. Apesar de tanto o hormônio sintetizado localmente quanto o hormônio circulante serem importantes para a regulação do metabolismo celular, a produção local parece ser a principal determinante da carga intracelular total de  $T_3$  e, portanto, do efeito hormonal<sup>16</sup>. Assim, a potencial conversão de  $T_4$  em  $T_3$  pelo tecido miocárdico pode ser essencial para a manutenção da homeostase metabólica e contrátil do coração. Como descrito anteriormente, sabe-se que algumas doenças que afetam o coração estão associadas a uma redução dos níveis séricos de  $T_3$ . É possível que isso ocorra por uma interferência com a formação das formas ativas dos hormônios tireoidianos no próprio coração,

afetando o seu funcionamento. A capacidade do cardiomiócito em transformar  $T_4$  em  $T_3$  foi descartada em neonatos<sup>17</sup> e ainda não foi descrita em adultos saudáveis. Assim, o conhecimento da participação dos cardiomiócitos na conversão periférica dos hormônios tireoidianos e de potenciais doenças capazes de interferir nesse processo é essencial para se entender o comportamento fisiológico do coração em determinadas condições, propondo-se terapêuticas específicas.

A conversão periférica dos hormônios tireoidianos é feita por um grupo de enzimas celulares chamado de desidases. Essas enzimas, descritas pela primeira vez por Gross e Pitty-Rivers em 1951<sup>18</sup>, promovem a conversão de  $T_4$  para  $T_3$  e para o metabólito inativo  $T_3$ -reverso ( $rT_3$ ), e destes para o catabólito final diiodotironina ( $T_2$ ). As desidases atuam através da remoção dos grupos iodina dos compostos precursores. Existem três tipos principais de desidases identificadas atualmente. Cada uma delas tem uma ação específica sobre o metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos (Figura 3).

A desidase tipo I, ou D1, foi a primeira isoenzima a ser identificada. Em humanos, a D1 é encontrada no fígado, rins, tireóide e hipotálamo, mas está ausente no restante do sistema nervoso central<sup>19</sup>. Esta desidase produz  $T_3$  ou  $rT_3$  através da deiodinação do anel externo ou interno do  $T_4$  respectivamente<sup>20</sup>. Parte do suprimento de  $T_3$  celular é fruto da conversão do  $T_4$  feita pela D1<sup>21</sup>. A desidase tipo II, ou D2, foi a última desidase a ser identificada. Ela é a principal responsável pela conversão periférica de  $T_4$  em  $T_3$ <sup>22</sup>. Sua atividade é alta na tireóide, músculo esquelético e placenta, mas baixa nos rins e pâncreas. A D2 também é particularmente importante no tecido cerebral, onde é a única desidase capaz de converter  $T_4$  em  $T_3$ <sup>23</sup>. Por fim, a desidase tipo III, ou D3, é a enzima responsável por diminuir as concentrações de  $T_3$ ,

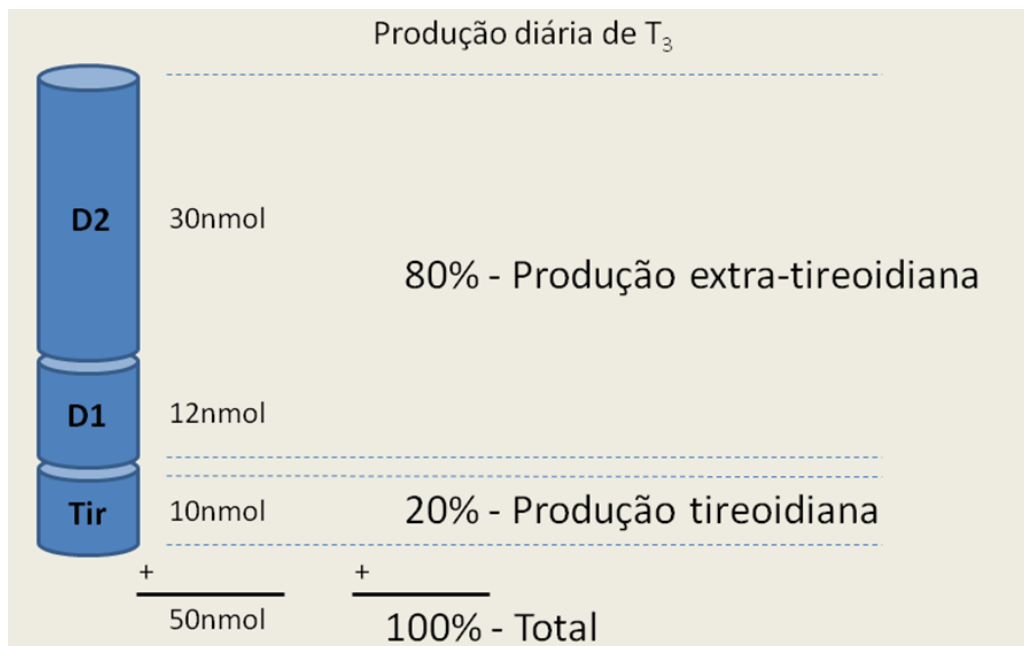
desviando o metabolismo de  $T_4$  para a produção de  $rT_3$  e aumentando o catabolismo de  $T_3$  em  $T_2$ . Alta atividade enzimática de D3 é comprovada na placenta e no útero durante a gravidez, e em poucos tecidos adultos, como no sistema nervoso central, nos adipócitos marrons e em alguns tumores vasculares<sup>24,25</sup>. Ainda hoje, não há estudos que comprovem a existência da D3 ativa no miocárdio humano.



**Figura 3 - Conversão periférica dos hormônios tireoidianos pelas desidases.** A desidase tipo I (D1) metaboliza o  $T_4$  em  $T_3$  e  $T_3$  reverso. A D2 é a principal enzima responsável pelo aumento dos níveis de  $T_3$ , desviando o metabolismo do  $T_4$  para a produção de  $T_3$ . A D3, ao contrário, é responsável por diminuir os níveis de  $T_3$ , ao desviar o metabolismo do  $T_4$  para a produção de  $T_3$  reverso e acelerar o catabolismo de  $T_3$  para  $T_2$ . D1 – Desidase tipo I, D2 – Desidase tipo II, D3 – Desidase tipo III.

As células tem a capacidade de autorregular a expressão das diversas isoenzimas da desidase. Assim, a depender da necessidade metabólica celular, poderá haver expressão maior de um tipo específico de desidase, dirigindo a síntese e inativação da forma ativa  $T_3$ . Em indivíduos saudáveis, a D2 é a principal responsável pela síntese do hormônio  $T_3$  (Figura 4) e, com exceção de um ciclo circadiano mínimo,

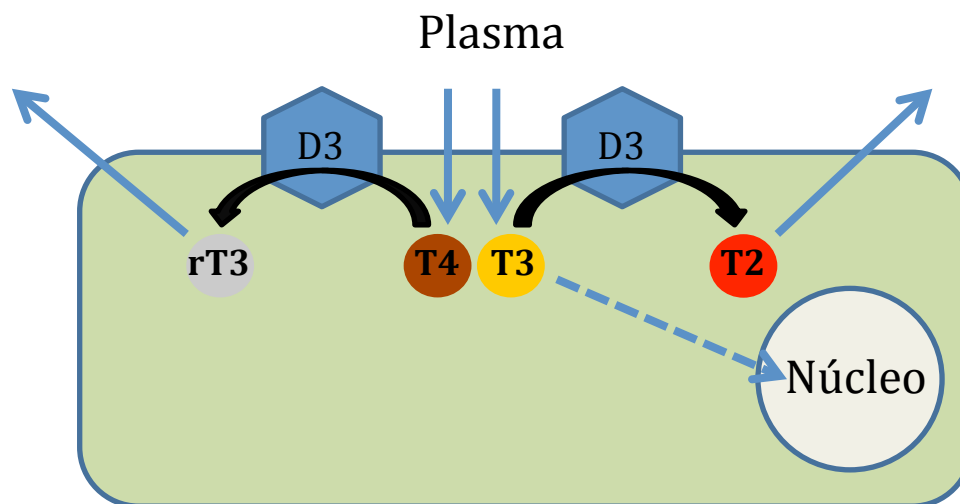
a concentração de T<sub>3</sub> é estável por longos períodos de tempo<sup>26</sup>. Em condições patológicas específicas, como durante períodos de estresse metabólico e hipóxia, há uma resposta adaptativa do organismo com o objetivo de diminuir o gasto de energia e o consumo de oxigênio. Essa condição clínica caracterizada pela redução dos níveis séricos de T<sub>3</sub> é conhecida por síndrome da doença não tireoidiana, síndrome do T<sub>3</sub> baixo ou síndrome do enfermo eutireoideo (SEE). A alteração metabólica verificada na SEE parece ocorrer por um aumento da conversão de T<sub>4</sub> em rT<sub>3</sub> associado ao catabolismo do T<sub>3</sub> em T<sub>2</sub> nos tecidos secundário a um aumento da ação intracelular da D3, conforme mostra o esquema da figura 5. É importante destacar-se que a SEE não é produzida por uma alteração da produção hormonal tireoidiana, mas por uma mudança na conversão periférica do T<sub>4</sub>. No paciente crítico, há ativação do gene da D3, que passa a expressá-la em grandes concentrações no fígado e nos músculos esqueléticos<sup>27</sup> estimulada por agentes inflamatórios, como a IL-6<sup>28,29,30</sup> e IL-1<sup>31,32</sup>.



**Figura 4 - Produção diária de  $T_3$  em adultos saudáveis.** A conversão periférica dos hormônios tireoidianos é responsável por 80% de todo o  $T_3$  produzido pelo organismo. A maior parte dessa conversão é feita pela desidase tipo II (D2). A desidase do tipo I (D1) e a tireóide (Tir) contribuem com parcelas decrescentes.

Alguns estudos estimam que a SEE possa estar presente em até 75% dos pacientes hospitalizados<sup>33</sup>. Os insultos miocárdicos agudos produzidos por hipóxia tecidual, como a síndrome coronária aguda ou a circulação extracorpórea, podem levar à SEE, com a característica inversão dos níveis de  $T_3$  e  $rT_3$  e manutenção dos níveis de  $T_4$  nas amostras de sangue periférico<sup>34</sup>. Além disso, na doença cardíaca, a queda sistêmica de  $T_3$  é proporcional à gravidade do quadro<sup>35</sup>. Alguns estudos experimentais em modelos de ratos com infarto agudo do miocárdio por ligadura do tronco de coronária esquerda demonstram queda de até 35% dos níveis teciduais de  $T_3$  por aumento da atividade da D3 no miocárdio<sup>36</sup>. Durante a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, há uma queda de até 50% dos níveis periféricos de  $T_3$ <sup>37,38</sup>.

Durante o período pós-operatório de cirurgia cardíaca, a redução dos níveis de  $T_3$  associada à SEE parece contribuir para o baixo desempenho sistólico cardíaco observado nesse período, principal causa de mortalidade precoce, principalmente nos pacientes idosos<sup>39</sup> ou com disfunção cardíaca prévia<sup>40</sup>. Clinicamente, observa-se uma diminuição da contratilidade miocárdica e do índice cardíaco, com queda da pressão arterial, aumento da mortalidade. A infusão venosa de  $T_3$  ou a administração oral de levotiroxina no período perioperatório de cirurgia cardíaca levou ao aumento significativo do índice cardíaco comparadas ao placebo<sup>41,42</sup>. Há evidências de que o tratamento do hipotireoidismo em pacientes com cardiomiopatia dilatada diminua a resposta neuro-humoral à doença cardíaca<sup>43</sup>.



**Figura 5 - Ação da D3 na síndrome do enfermo eutireoideo (SEE).** A partir da ativação da desiodase tipo 3 verificada na SEE, há diminuição dos níveis intranucleares de  $T_3$  pelo desvio do metabolismo de  $T_4$  para produção de  $rT_3$  e pela inativação de  $T_3$  em  $T_2$ .

A literatura é, no entanto, escassa em relação à participação do coração na SEE. Sabe-se que os cardiomiócitos podem expressar isoformas da desiodase. Pouco se conhece, no entanto, sobre o seu comportamento em condições patológicas de isquemia miocárdica ou hipertrofia ventricular esquerda. Acredita-se que variações no balanço

dessas enzimas possam alterar a síntese local dos hormônios tireoideanos, contribuindo para a perda da homeostase metabólica e funcional do coração observada em condições de isquemia<sup>44</sup>. Esse fato parece ser particularmente importante em um órgão de alto metabolismo dependente das concentrações locais de hormônios tireoidianos, como o coração.

O entendimento do papel das desidases na etiopatogenia da síndrome do enfermo eutireoideo é fundamental para a proposição de ações que visem reduzir a sua morbimortalidade. Pesquisas que visem compreender a SEE no coração poderão dar subsídios para o desenvolvimento de tratamentos que diminuam os seus efeitos deletérios. Em alguns estudos, a infusão venosa de T<sub>3</sub> ou a administração oral de levotiroxina ou a infusão de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> no período perioperatório de cirurgia de troca valvar e revascularização miocárdica levaram ao aumento significativo do índice cardíaco e à reversão da disfunção miocárdica, comparadas ao placebo<sup>45,46</sup>. A infusão rotineira do hormônio tireoideano é, entretanto, controversa, sem evidência substancial em relação ao benefício sobre desfechos clínicos, como diminuição da mortalidade ou resistência vascular periférica e necessidade de drogas vasoativas<sup>47,48</sup>. A compreensão mais detalhada do metabolismo cardíaco dos hormônios tireoidianos na SEE induzida por cirurgia cardíaca pode ajudar na definição prognóstica dos pacientes e na proposta de tratamentos específicos.

## **2. Objetivos**

---



Os objetivos desse estudo foram:

1. Avaliar a resposta sistêmica do metabolismo tireoidiano à cirurgia cardíaca, ou seja, avaliar se os procedimentos cirúrgicos de revascularização miocárdica e troca de válvula aórtica são capazes de desencadear o aparecimento da SEE;
2. Comparar a resposta do metabolismo tireoidiano entre portadores de doença coronária submetidos à revascularização miocárdica com e sem circulação extra-corpórea e pacientes com estenose aórtica submetidos à troca valvar;
3. Avaliar se o coração é capaz de produzir alterações dos hormônios tireoidianos compatíveis com a SEE em portadores de estenose aórtica (isquemia crônica) e doença arterial coronária (sem isquemia) submetidos a procedimento cirúrgico;
4. Avaliar o impacto da isquemia miocárdica aguda sobre o metabolismo tireoidiano no coração.
5. Identificar a presença das desidases tipo II e III no tecido cardíaco.

### **3. *Metodologia***

---

*População do estudo:*

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 80 anos, portadores de doença arterial coronária e estenose de válvula aórtica com indicação de cirurgia eletiva de revascularização miocárdica e troca de válvula aórtica, respectivamente. Os pacientes deveriam estar estáveis clinicamente. Os critérios de exclusão estão listados na tabela 1 e estão relacionados às doenças da glândula tireóidea ou agentes que interferem no seu metabolismo, pacientes com medicações que alteram a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas séricas ou ainda pacientes graves. A presença de doença tireoidiana prévia foi um critério de exclusão do estudo uma vez que esses pacientes apresentam uma resposta exacerbada em relação aos normais, com quedas mais significativas dos níveis periféricos dos hormônios tireoidianos<sup>49</sup>.

Os pacientes foram definitivamente confirmados no estudo somente depois do aceite do cirurgião responsável pelo procedimento, do médico assistente e da assinatura do consentimento livre e esclarecido pelo indivíduo ou seu responsável. Após assinarem o termo de consentimento, os pacientes tiveram as características de base colhidas. Foram registrados os dados epidemiológicos relacionados aos fatores de risco cardiovascular como idade, presença de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia ou história prévia de tabagismo, dados ecocardiográficos (fração de ejeção, dimensões do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo, septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo e presença de valvopatias) e laboratoriais (hemoglobina, creatinina e coagulograma, além dos hormônios tireoidianos).

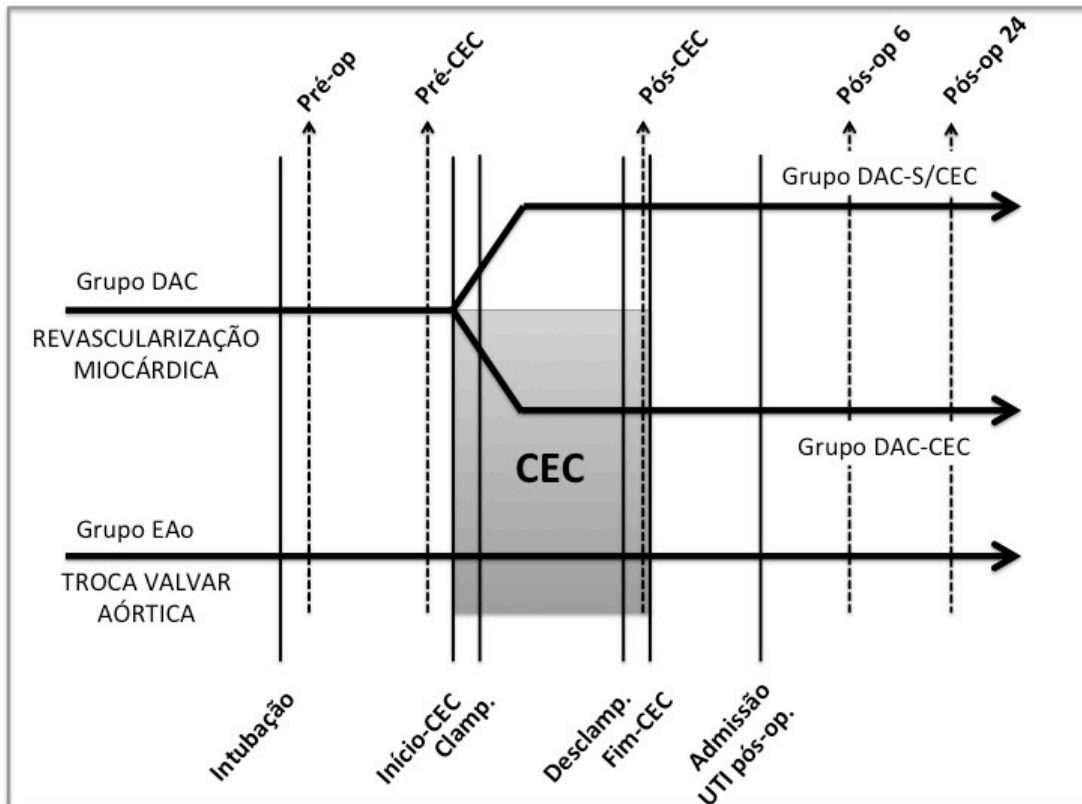
**Tabela 1** – Critérios de exclusão ao estudo.

<b>Exclusão no estudo</b>	<b>Critério</b>
História prévia de doença tireoidiana	Diagnóstico e/ou tratamento atual ou prévio.
História prévia de radioterapia ou irradiação da cabeça ou pescoço	
Uso de amiodarona	Atual ou até 21 dias antes do procedimento
Uso de corticoide	Atual ou até 7 dias antes do procedimento
Insuficiência renal crônica	Creatinina >1,5mg/dL ou ClCr < 30mL/min.
Insuficiência hepática	Bilirrubina > 2mg/dL ou Albumina < 2,8g/dL.
Disfunção miocárdica moderada ou grave	FEVE > 45% ou instabilidade hemodinâmica
Procedimentos combinados	Troca valvar associada à revascularização miocárdica.
Cirurgia de urgência/emergência	Síndrome Coronária Aguda ou Insuficiência Cardíaca.

*Desenho do estudo:*

O desenho do estudo é apresentado na Figura 6. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a doença cardíaca de base: A) Grupo Estenose Aórtica (EAo), constituídos de portadores de estenose aórtica grave com indicação de cirurgia de troca valvar aórtica (sempre realizada com o apoio da CEC); e B) Grupo Doença Arterial Coronariana (DAC), constituído de pacientes com DAC grave estável e indicação de revascularização miocárdica. A partir da decisão do cirurgião cardíaco de realizar a cirurgia de revascularização com ou sem CEC, o grupo DAC foi dividido em dois subgrupos: B1) DAC-CEC, constituído de pacientes com DAC estável submetidos à revascularização miocárdica com CEC; e B2) DAC-S/CEC, constituído de indivíduos

com DAC estável submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC. A decisão sobre a necessidade de realização da CEC foi tomada, na maioria das vezes, durante o procedimento cirúrgico. Dessa forma, os grupos foram escolhidos para avaliar o efeito de diferentes graus de isquemia miocárdica sobre o metabolismo cardíaco dos hormônios tireoidianos. O grupo EAo incluiu os pacientes supostamente com maior carga isquêmica, uma vez que cursam com hipertrofia ventricular associada, apresentam carga isquêmica crônica e sobrecarga isquêmica aguda mais intensa induzida pela CEC. O subgrupo DAC-CEC tem uma intensidade moderada de isquemia gerada pelo procedimento uma vez que normalmente apresentam menor espessura da parede ventricular. Por fim, o subgrupo DAC-S/CEC tem uma intensidade ainda menor de agressão causada pela cirurgia realizada sem o pinçamento da aorta.



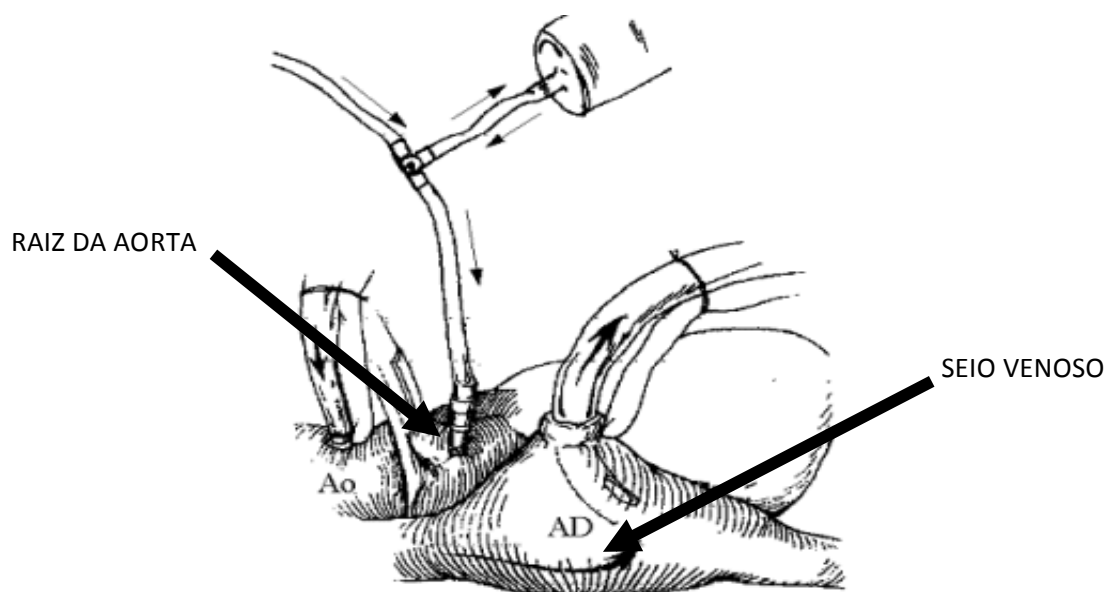
As linhas verticais contínuas demonstram os tempos das cirurgias. As linhas verticais tracejadas demonstram os tempos de coleta das amostras sanguíneas.

**Figura 6 -** Desenho do estudo.

#### *Amostras sanguíneas centrais*

Para se avaliar as alterações de hormônios tireoidianos ocorridas no coração pela ação das desidases do tecido miocárdico nas diversas condições estudadas, foram coletadas amostras de sangue do óstio coronariano e do seio venoso coronariano (Figura 7). As amostras do óstio coronariano (AO), na raiz da aorta, avaliaram a concentração de hormônios tireoidianos antes da interferência do metabolismo cardíaco. As amostras do seio venoso coronariano (SC), ponto de drenagem do sangue que circulou pelo coração, avaliam as concentrações dos diversos hormônios da tireoide depois da ação das desidases cardíacas sobre os hormônios que cruzaram o coração. A coleta das

amostras de sangue dos óstios coronarianos foi feita pelo aspirador terceiro, cateter utilizado na CEC e posicionado na aorta ascendente, em direção à sua porção proximal, que tem o objetivo de infundir a solução cardioplégica na raiz da aorta junto aos óstios coronarianos, bem como extrair o ar das cavidades cardíacas esquerdas. No grupo DAC-S/CEC, no entanto, as amostras AO foram colhidas pelo cateter da artéria radial do paciente, pois a cirurgia sem CEC não utiliza rotineiramente a abertura do seio aórtico e a coleta deste ponto poderia aumentar o risco do procedimento cirúrgico. A obtenção das amostras de sangue do seio coronário foi realizada por meio de sua punção, seja diretamente ao seio com uma agulha ou por punção indireta, através do átrio direito, por uma agulha ou um cateter de veia profunda. A técnica de abordagem do seio coronário e coleta das amostras SC foi decidida pelo cirurgião que realizou o procedimento.



A raiz da aorta e o seio coronário são os pontos de coleta das amostras centrais que avaliam a variação transcoronariana de hormônios tireoidianos. Ao: Aorta. AD: Átrio Direito.

**Figura 7 -** Ponto da coleta das amostras centrais.

Todas as amostras centrais foram coletadas pelo operador em dois momentos cirúrgicos: 1. imediatamente antes do clampeamento da aorta e, portanto, antes do início do insulto isquêmico causado pela CEC; e 2. após 3 minutos da abertura da pinça de oclusão da aorta, quando o miocárdio é reperfundido e consegue-se avaliar o efeito "isolado" da isquemia sobre o metabolismo dos hormônios tireoidianos. No subgrupo DAC-S/CEC, as amostras foram colhidas antes e depois da revascularização miocárdica.

#### Amostras sanguíneas periféricas

Além das amostras centrais, também foram coletadas amostras de sangue periférico através da via proximal do cateter venoso profundo. As amostras periféricas foram colhidas para se avaliar as alterações sistêmicas dos hormônios tireoidianos induzidas pela cirurgia cardíaca em diferentes cenários clínicos e operatórios. As amostras periféricas foram colhidas pelo pesquisador executante ou pelo anesthesiologista nos momentos descritos abaixo:

1. antes do procedimento cirúrgico;
2. após indução anestésica ( Pré-op);
3. simultaneamente às coletas coronárias (Pré-CEC e Pós-CEC)
4. com 6h de pós-operatório (Pós-op 6) e;
5. após 24h do término da cirurgia (Pós-op 24).

Em todas as amostras colhidas, centrais e periféricas, foram dosadas as concentrações de toda a gama de hormônios tireoidianos e o correspondente estimulante hipofisário: TSH, T<sub>4</sub> total e livre, T<sub>3</sub> total e rT<sub>3</sub>.



A medição da resposta inflamatória e isquêmica relacionada ao procedimento cirúrgico é muito importante para traduzir o grau de agressão a que o coração foi submetido. Assim, as variações de marcadores inflamatórios e, principalmente, dos marcadores de necrose miocárdica, guardam correlação muito próxima com a magnitude da agressão ao tecido miocárdio. Nesse sentido, para se correlacionar a intensidade da isquemia miocárdica à variação dos hormônios tireoidianos, foram dosadas a troponina I e a fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) pelo método de massa nas coletas Pós-CEC 6 e Pós-CEC 24. A resposta inflamatória induzida pelo estresse cirúrgico foi medida por meio das dosagens de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e Proteína C-Reativa (PCR), feitas na coleta Pós-CEC do seio venoso e Pós-op 24. Os tempos de coleta de cada marcador estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2** – Tempo de coleta dos hormônios tireoidianos e marcadores inflamatórios e de necrose cardíaca.

	<b>Pré-op</b>	<b>Pré-CEC</b>	<b>Pós-CEC</b>	<b>Pós-op 6</b>	<b>Pós-op 24</b>
T <sub>3</sub>	X	X	X	X	X
rT <sub>3</sub>	X	X	X	X	X
T <sub>4</sub> total	X	X	X	X	X
T <sub>4</sub> livre	X	X	X	X	X
TSH	X	X	X	X	X
Troponina				X	X
CK-MB				X	X
PCR			X		X
IL-6			X		X
TNF- $\alpha$			X		X

*Biópsias miocárdicas:*

Além das amostras sanguíneas, uma biópsia do apêndice atrial direito foi colhida por visão direta do cirurgião, logo após o período de circulação extracorpórea e depois da reperfusão miocárdica pós-isquêmica. O apêndice atrial direito apresenta uma porção muscular bastante ampla que sofre um processo isquêmico comparável ao ventricular. A similaridade isquêmica em relação ao ventrículo e a facilidade de obtenção de uma amostra apreciável de tecido determinaram a sua escolha para a análise do tecido miocárdico. A topografia do átrio direito torna o risco de complicações relacionadas à biópsia, como perfuração ou sangramento, muito remota, mesmo com o paciente sob heparinização plena. Além disso, se houvesse alguma complicação na retirada do tecido, a visão direta do cirurgião permitiria o diagnóstico e tratamento precoce. Os fragmentos de tecido cardíaco colhidos foram imediatamente colocados em um recipiente com nitrogênio líquido e armazenados em uma temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ . Os fragmentos foram enviados para o processamento descrito abaixo em dois momentos.

*Procedimento cirúrgico*

Ao todo, 7 cirurgias cardíacas participaram do projeto. Por não haver diferenças de prognóstico entre as cirurgias com ou sem CEC<sup>50</sup> e entre hipotermia ou normotermia durante a CEC<sup>51</sup>, a técnica cirúrgica utilizada foi escolhida pela equipe cirúrgica. A via de acesso ao coração foi a esternotomia mediana. Após a abertura do pericárdio e, no grupo DAC, a preparação dos enxertos, os pacientes selecionados para a cirurgia com CEC tiveram cânulas instaladas no átrio direito para as veias cava superior e inferior. A cânula arterial foi colocada na aorta ascendente em todos os pacientes. A máquina para a circulação extracorpórea utilizada foi o modelo fabricado pela Divisão de Bioengenharia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo e os oxigenadores de membrana eram descartáveis. Como perfusato, foi utilizada a solução de Ringer lactato, associando concentrado de hemácias baseado nos limites de hemodiluição ( $Ht < 23\%$  em CEC). A proteção miocárdica foi realizada pela técnica de pinçamento intermitente ou com hipotermia moderada a  $28^{\circ}\text{C}$  induzida pela CEC associada à cardioplegia do tipo Saint Thomas 2 modificada pela Farmácia do Hospital das Clínicas da FMUSP, com a seguinte composição: cloreto de magnésio 1,6g, cloreto de potássio 596,0mg, cloreto de procaína 136,0mg e veículo q.s.p. 10,0mL. Na primeira injeção foi utilizada uma ampola de solução cardioplégica diluída em 500mL de Ringer simples resfriado à temperatura de  $4^{\circ}\text{C}$ . Durante o procedimento cirúrgico, foram observados os tempo de CEC, de anóxia (entre o clampeamento e o desclampeamento da aorta), além dos tempos das coletas Pré-op, Pré-CEC (calculadas em relação à intubação) e Pós-CEC (calculada em relação ao desclampeamento da aorta). A decisão pela não realização da CEC no grupo DAC foi tomada pelo próprio cirurgião durante o procedimento baseada em critérios técnicos e anatômicos do paciente.

#### *Processamento das amostras*

As amostras de sangue foram coletadas e armazenadas em tubos de ensaio contendo ácido etilenodiamino-tetra-acético (EDTA) e levados para o Laboratório de Análises Clínicas do Instituto do Coração (LAC-InCor). Todas as dosagens séricas no laboratório foram automatizadas. As determinações de  $T_3$ ,  $T_4$  total,  $T_4$  livre e TSH foram realizadas pelo método de imunoensaio por quimioluminescência no equipamento *Immulite 2000* (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Alemanha). As dosagens de IL-6 e  $\alpha$ -TNF também foram feitas através de imunoensaio por quimioluminescência, mas em equipamento *Immulite 1000* (Siemens Medical

Solutions Diagnostics, Los Angeles, EUA). A PCR foi quantificada por anticorpos monoclonais pela imunonefelometria em equipamento *BN II Systems*, utilizando o kit *CARDIO PHASE® hs-CRP* (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Alemanha). A troponina I foi dosada por imunoensaio, utilizando quimioluminescência direta com o kit *ADVIA Centaur TnI-Ultra* (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, EUA) em equipamento da mesma marca. A determinação da CKMB massa foi obtida por imunoensaio por quimioluminometria direta com o kit *ADVIA Centaur CKMB* (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, EUA) em equipamento da mesma marca.

Parte das amostras de soro foi armazenada em refrigeradores -80C e enviada ao Laboratório Fleury para que fossem medidas as concentrações de rT<sub>3</sub>. O hormônio foi dosado pela Mayo Clinic através da Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas em tandem em um equipamento *API 3000 tandem mass spectrometer* (SCIEX, Toronto, Canada).

As biópsias miocárdicas foram processadas para quantificar a expressão do RNA mensageiro (RNAm) dos genes das desidases II e III, através da técnica de reação da polimerase em cadeia quantitativa em tempo real. O RNA total foi extraído das amostras de tecido do apêndice atrial direito utilizando o mini-kit *RNeasy Fibrous Tissue* (Qiagen, Dusseldorf, Alemanha), de acordo com as especificações do fabricante. O RNA extraído foi quantificado em um espectrofotômetro *NanoDrop 2000* (Thermo Scientific, Wilmington, EUA) e 1,0µg do RNA total foi submetido à transcrição reversa para DNA complementar (DNA-c) utilizando o Kit *First Strand cDNA Synthesis Kit for RT-PCR (AMV)* (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suíça). O gene da desidase III foi medido pela técnica da reação da polimerase em cadeia no equipamento *StepOnePlus*

*Real-Time PCR Detection System* (Applied Biosystems) utilizando reagentes *Taqman*, do mesmo fabricante. Os resultados da quantificação do RNA-m das desidases II e III em cada grupo foram expressos em relação ao RNA ribossomal 18S (18S), um gene de controle interno que possui expressão muito semelhante e relativamente constante em todos os tecidos, sob condições normais ou patológicas, o que o faz ser considerado referência. O coeficiente da correlação ( $r^2$ ) foi maior que 0,97 em todas as curvas e a eficácia da amplificação variou entre 90 e 130%.

*Análises estatísticas:*

O cálculo amostral determinou que os grupos deveriam ter 10 pacientes para que o estudo pudesse detectar uma queda de 35% e de 22 indivíduos para uma queda de 15% nos valores de  $T_3$  obtidos em amostras pareadas, com um poder maior de 90% e erro tipo I de 5%. Para as comparações entre as amostras centrais e as biópsias miocárdicas entre os grupos, o tempo e os locais de coleta, foi utilizado o método de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. Quando foi detectada uma diferença significativa entre os valores, utilizou-se o método de Bonferroni para identificar a diferença entre os valores individualmente. As variações entre AO e SC nas amostras centrais dentro do mesmo grupo foram comparadas pelo teste t de Student pareado. Nas comparações das análises periféricas, foi utilizado o método ANOVA, para variáveis quantitativas, e o qui-quadrado, para variáveis categóricas. Os tempos e medidas não paramétricas foram comparadas pelos métodos Cruskal-Wallis (quando foram comparadas mais de dois valores) e Mann-Whitney (na comparação de dois valores). Os valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

## ***4. Resultados***

---

Entre abril de 2012 e maio de 2014, 64 pacientes foram selecionados para o estudo. Destes, seis pacientes foram excluídos por hipotireoidismo subclínico previamente desconhecido (4), uso intraoperatório de amiodarona (1) e dificuldades técnicas de coleta das amostras durante a cirurgia (1). Dos 58 pacientes incluídos na análise, 23 eram portadores de estenose aórtica grave e foram submetidos à troca valvar por bioprótese (Grupo EAo) e 35 eram portadores de doença arterial coronariana com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica (Grupo DAC). No grupo DAC, 23 pacientes foram submetidos à revascularização miocárdica com CEC (subgrupo DAC-CEC) por indicação do cirurgião, e 12 pacientes realizaram revascularização sem CEC (subgrupo DAC-S/CEC).

#### *Características populacionais e dos procedimentos cirúrgicos*

As características basais dos pacientes estão listadas na Tabela 3. A média de idade foi de, aproximadamente, 60 anos nos dois grupos e 43% dos pacientes eram do sexo feminino. Os pacientes do grupo EAo apresentavam aumento significativo da espessura do septo interventricular ( $12,8 \pm 2,5$  vs.  $10,3 \pm 1,7$ mm;  $p < 0,001$ ) e da parede posterior do ventrículo esquerdo ( $12,0 \pm 2,1$  vs.  $9,9 \pm 1,6$ mm,  $p < 0,001$ ) em relação aos pacientes do grupo DAC. O diâmetro diastólico ventricular também foi maior no grupo EAo ( $53,7 \pm 8,3$  vs.  $49,5 \pm 5,1$ mm,  $p = 0,045$ ). Apesar disso, não houve diferenças da fração de ejeção ( $62,2 \pm 8,3$  vs.  $58,9 \pm 8,6\%$  para os grupos EAo e DAC, respectivamente;  $p = 0,16$ ) e do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ( $34,7 \pm 7,3$  vs.  $33,4 \pm 5,3$ mm;  $p = 0,471$ ). Eles também foram similares em relação às demais características demográficas e laboratoriais, exceto pela menor incidência de dislipidemia (26,1 vs.

88,6%;  $p < 0,001$ ) e de tabagismo ativo ou pregresso (26,1 vs. 48,4%;  $p = 0,021$ ) no grupo EAo.

**Tabela 3** - Características basais demográficas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes.

Característica	DAC (n=35)	EAo (n=23)
Idade (anos)	61,2±8,3	60,0±13,2
Sexo feminino (%)	42,9	43,5
Hipertensão (%)	82,9	65,2
Diabetes(%)	45,7	36,4
Dislipidemia (%)	88,6	26,1
Tabagismo (%)	48,6	26,1%
Hemoglobina (g/dL)	13,9±1,8	13,9±1,7
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,2	1,1±0,2
FEVE (%)	58,9±8,6	62,2±8,3
SIV (mm)	10,3±1,7	12,8±2,5
PPVE (mm)	9,9±1,6	12,0±2,1
AE (mm)	38,2±6,1	41,2±4,1
DDVE	49,5±5,1	53,7±8,3
DSVE	33,4±5,3	34,7±7,3

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. SIV: Septo interventricular. PPVE: Parede posterior do ventrículo esquerdo. AE: Átrio esquerdo. DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

O tempo médio de coleta das amostras periféricas e centrais, assim como as demais características relacionadas ao procedimento cirúrgico são apresentados na Tabela 4. O tempo médio desde a intubação até a coleta da amostra basal pré-operatória foi de, aproximadamente, 30 minutos em ambos os grupos. O tempo entre o desclampamento da aorta, depois de concluída a revascularização miocárdica ou a troca valvar aórtica, e a coleta das amostras sanguíneas Pós-CEC foi de cerca de 6 minutos, sem diferença entre os grupos. Igualmente, os tempos médios de CEC (92,1±24,5 vs. 96,3±29,8 minutos, respectivamente, para os grupos EAo e DAC-CEC;



$p=0,555$ ) e de anóxia, entre o clampeamento e o desclampeamento da aorta, ( $69,7\pm 23,2$  vs.  $77,0\pm 29,9$  minutos;  $p=0,447$ ) foram similares. Todavia, o tempo entre a intubação e a coleta das amostras Pré-CEC foi maior no grupo DAC em comparação ao grupo EAo ( $181,2\pm 34,6$  vs.  $131,6\pm 53,2$  minutos;  $p<0,001$ ), pela preparação dos enxertos empregados no procedimento. Nos subgrupos submetidos à revascularização miocárdica, os pacientes que fizeram o procedimento com CEC implantaram uma média de  $3,2\pm 0,7$  enxertos, número maior que os submetidos à revascularização sem CEC, que tiveram uma média de  $2,5\pm 0,9$  enxertos implantados ( $p=0,019$ ).

**Tabela 4** –Características do procedimento cirúrgico e tempo de coleta das amostras.

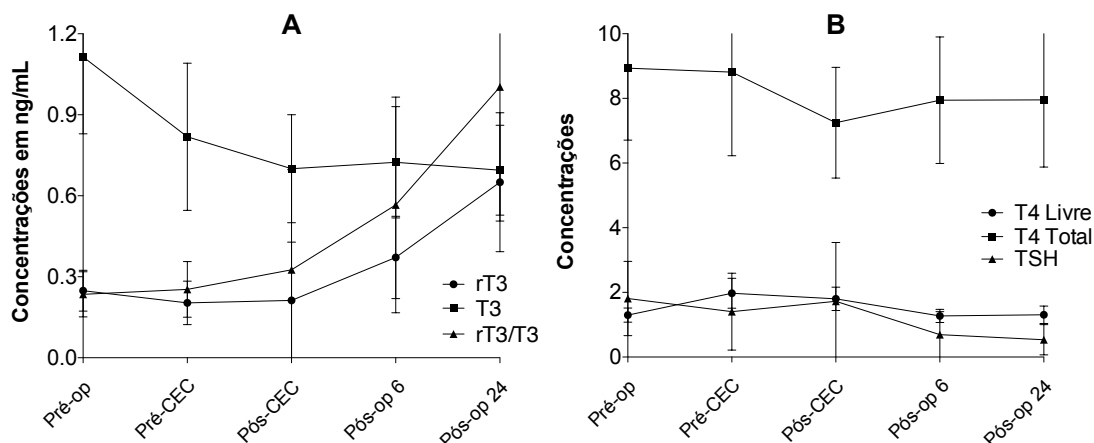
	DAC-S/CEC	DAC-CEC	EAo	p
Pré-op (pós-intubação)		$30,0\pm 16,8$	$30,3\pm 16,2$	0,937
Coleta Pré-CEC (pós-intubação)		$181,2\pm 34,6$	$131,6\pm 53,2$	<0,001
Pós-CEC (após desclampeamento)	N/A	$6,1\pm 2,5$	$6,0\pm 1,9$	0,746
Tempo de CEC	N/A	$96,3\pm 29,8$	$92,1\pm 24,5$	0,555
Tempo de anóxia	N/A	$77,0\pm 29,9$	$69,7\pm 23,2$	0,447
Número de pontes	$2,5\pm 0,9$	$3,2\pm 0,7$	N/A	0,019

Valores dos tempos de coleta expressos em minutos. Até o início da revascularização miocárdica, os pacientes dos grupos DAC-S/CEC e DAC-CEC formam um grupo único.

*Análise das amostras periféricas*

As curvas das concentrações periféricas dos hormônios tireoidianos na população global do estudo (n=58) são apresentadas na Figura 8 e os seus valores expressos na Tabela 5. A concentração sérica de  $rT_3$  elevou-se de  $0,25\pm 0,08$  ng/mL na amostra pré-operatória para  $0,65\pm 0,26$  ng/mL depois de 24 horas do procedimento cirúrgico ( $p<0,001$ ) (Figura 8A). Ao contrário, o  $T_3$  periférico reduziu-se de  $1,11\pm 0,28$  ng/mL para  $0,69\pm 0,17$  ng/mL durante o mesmo intervalo de tempo ( $p<0,001$ ). A relação  $rT_3/T_3$ , empregada para caracterizar o desvio da conversão do  $T_4$  em  $T_3$  para  $rT_3$ , típico da síndrome do enfermo eutireoideo, sofreu elevação durante o período de seguimento ( $0,23\pm 0,08$  para  $1,00\pm 0,51$ ;  $p<0,001$ ). Essa mudança de comportamento parece ser bastante precoce, aparecendo ainda durante o procedimento cirúrgico.

A concentração plasmática de TSH sofreu queda de  $1,81\pm 1,15$   $\mu$ UI/mL na amostra pré-operatória para  $0,54\pm 0,47$   $\mu$ UI/mL ao final do seguimento de 24 horas ( $p<0,001$ ) (Figura 8B). De maneira similar, porém menos intensa, o  $T_4$  total reduziu-se de  $8,94\pm 2,22$   $\mu$ g/dL até  $7,96\pm 2,08$   $\mu$ g/dL nesse mesmo intervalo de tempo ( $p<0,001$ ). Ao contrário, as concentrações pré- e pós-operatória de  $T_4$  livre não sofreram alterações ( $1,30\pm 0,22$  para  $1,31\pm 0,27$  ng/dL;  $p=0,956$ ), a despeito de uma elevação temporária durante o período transoperatório ( $p<0,001$ ).



Valores expressos nas seguintes unidades: rT<sub>3</sub> e T<sub>3</sub> em ng/mL, T<sub>4</sub> livre em ng/dL, T<sub>4</sub> total em µg/dL, e TSH em µUI/mL.

**Figura 8** – Concentrações dos hormônios tireoidianos na população global (n=58) ao longo do acompanhamento. A. Concentrações de T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub> e relação rT<sub>3</sub>/T<sub>3</sub>. B. Concentrações de T<sub>4</sub> livre, T<sub>4</sub> total e TSH.

**Tabela 5** – Concentrações ao longo dos tempos de coleta em todos os pacientes do estudo (n=58).

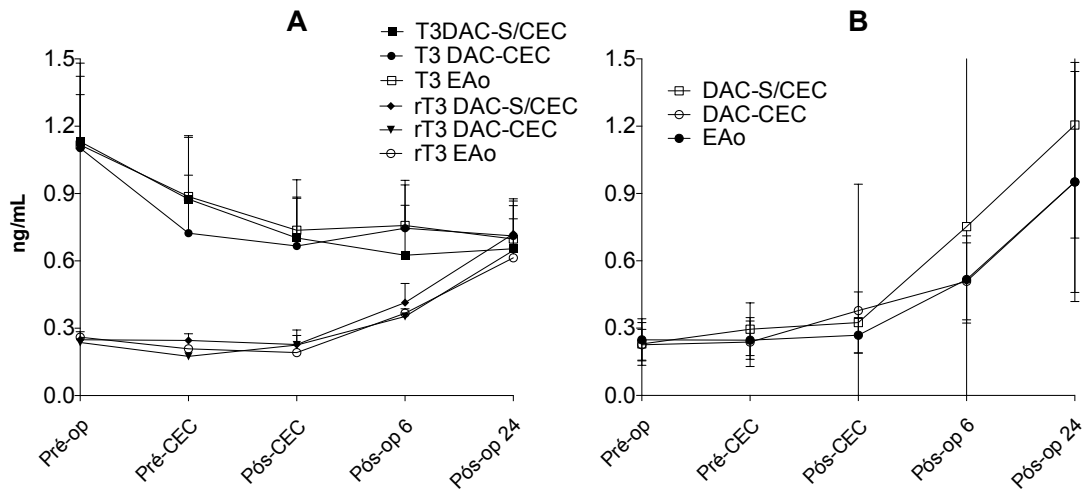
	Pré-op	Pré-CEC	Pós-CEC	Pós-op 6	Pós-op 24	P
rT <sub>3</sub>	0,25±0,08	0,25±0,10	0,33±0,37	0,37±0,15	0,65±0,26	<0,001
T <sub>3</sub>	1,11±0,28	0,82±0,27	0,70±0,20	0,72±0,21	0,69±0,17	<0,001
rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub>	0,23±0,08	0,20±0,08	0,21±0,22	0,57±0,40	1,00±0,51	<0,001
T <sub>4</sub> livre	1,30±0,22	1,98±0,47	1,80±0,36	1,27±0,20	1,31±0,27	0,956
T <sub>4</sub> total	8,94±2,22	8,81±2,58	7,25±1,71	7,94±1,96	7,96±2,08	<0,001
TSH	1,81±1,15	1,40±1,19	1,73±1,83	0,69±0,72	0,54±0,47	<0,001

O valor de p calculado pela comparação entre as amostras Pré-op e Pós-op 24. Valores expressos nas seguintes unidades: rT<sub>3</sub> e T<sub>3</sub>: ng/mL, T<sub>4</sub> livre: ng/dL, T<sub>4</sub> total: µg/dL, TSH: µUI/mL.

A análise isolada dos três subgrupos, ou seja, DAC-S/CEC, DAC-CEC e EAo, mostra comportamento similar ao da população global, sem diferenças entre os grupos (Figuras 9 e 10). A relação rT<sub>3</sub>/T<sub>3</sub> variou de 0,23±0,10 na amostra Pré-op para

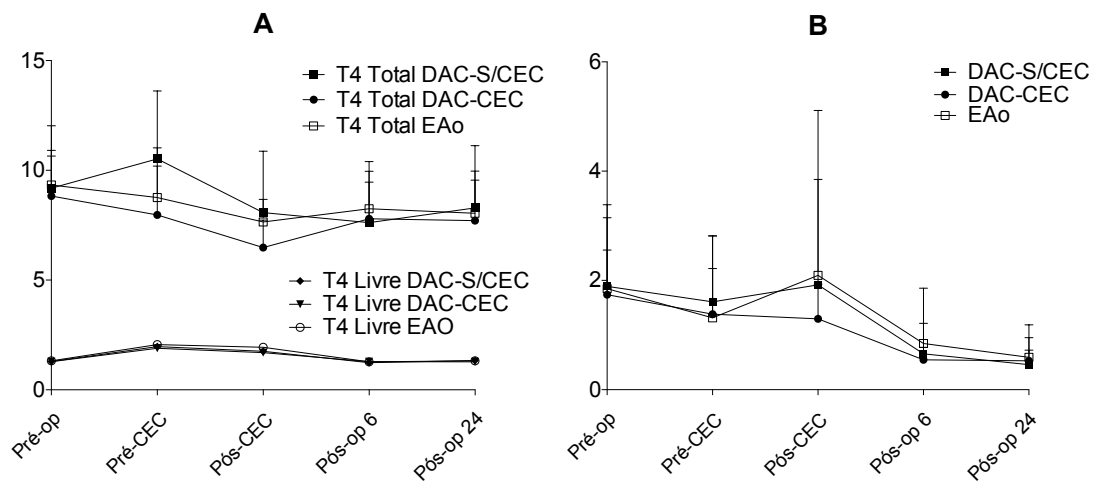
1,20±0,50 na amostra Pós-op 24 no subgrupo DAC-S/CEC, de 0,23±0,07 para 0,95±0,49 no subgrupo DAC-CEC e entre 0,25±0,09 e 0,95±0,53 no grupo EAo, com diferença estatística significativa entre os tempos de coleta ( $p<0,001$ ), mas sem diferenças significativas de comportamento das curvas entre os grupos ( $p=0,644$ ). As concentrações de  $T_4$  livre, por sua vez, não mudaram significativamente entre as amostras Pré-op e Pós-op 24, variando de 1,29±0,26ng/dL para 1,34±0,34ng/dL no grupo DAC-S/CEC, mantendo-se estável em 1,28ng/dL para o grupo DAC-CEC e em 1,32ng/dL para o grupo EAo ( $p=0,824$ ). Não houve diferença significativa no comportamento das curvas entre os grupos em relação ao  $T_4$  livre ( $p=0,426$ ),  $T_4$  total ( $p=0,793$ ) e TSH ( $p=0,256$ ). Os valores das concentrações dos hormônios tireoidianos em cada momento da cirurgia são apresentados na Tabela 6.

O comportamento das variações entre os grupos nos diversos momentos de coleta das amostras é similar para o  $rT_3$  ( $p=0,225$ ),  $rT_3/T_3$  (0,335), e TSH ( $p=0,256$ ), além do comportamento das curvas de  $T_3$  para todos os momentos, exceto no momento Pós-op 6 do grupo DAC-S/CEC ( $p=0,029$ ). Os valores das concentrações dos hormônios tireoidianos em cada momento da cirurgia são apresentados na Tabela 6.



Valores de T<sub>3</sub> e rT<sub>3</sub> expressos ng/mL.

**Figura 9** - Variação das concentrações séricas dos hormônio tireoidianos nos três grupos. A. Concentrações de T<sub>3</sub> e rT<sub>3</sub>. B. Relação rT<sub>3</sub>/T<sub>3</sub>.



Valores expressos nas seguintes unidades: T<sub>4</sub> total: µg/dL, T<sub>4</sub> livre: ng/dL, TSH: µUI/mL.

**Figura 10** - Variação das concentrações séricas dos hormônio tireoidianos nos três grupos. A. Concentrações de T<sub>4</sub> total e T<sub>4</sub> livre. B. Concentrações de TSH.

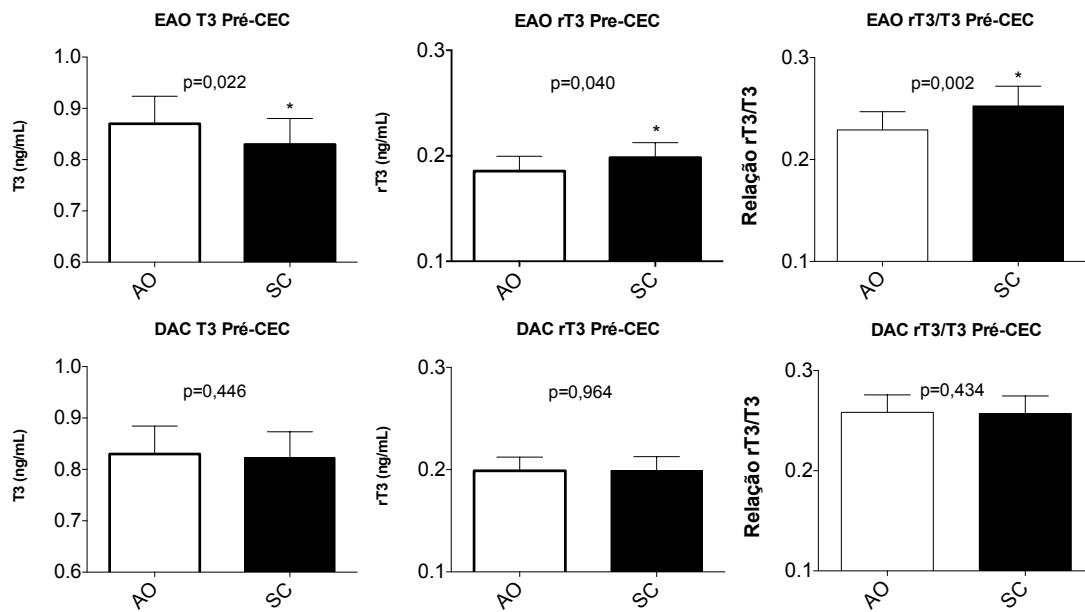
**Tabela 6** – Concentrações de T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> livre, T<sub>4</sub> total e TSH e a relação ao longo dos tempos de coleta nos três grupos.

		<b>Pré-op</b>	<b>Pré-CEC</b>	<b>Pós-CEC</b>	<b>Pós-op6</b>	<b>Pós-op24</b>
rT <sub>3</sub> /T <sub>3</sub> *	<b>DAC-S/CEC</b>	0,23±0,10	0,29±0,12	0,33±0,14	0,75±0,77	1,20±0,50
	<b>DAC-CEC</b>	0,23±0,07	0,24±0,11	0,38±0,56	0,51±0,17	0,95±0,49
	<b>EAO</b>	0,25±0,09	0,25±0,09	0,27±0,08	0,51±0,19	0,95±0,53
T <sub>3</sub>	<b>DAC-S/CEC</b>	1,08±0,24	0,84±0,28	0,74±0,28 <sup>§</sup>	0,60±0,23 <sup>§</sup>	0,61±0,20
	<b>DAC-CEC</b>	1,08±0,23	0,71±0,26	0,66±0,22	0,75±0,20	0,71±0,15
	<b>EAO</b>	1,13±0,30	0,92±0,26	0,73±0,15	0,79±0,20	0,71±0,14
rT <sub>3</sub> *	<b>DAC-S/CEC</b>	0,25±0,13	0,23±0,10	0,22±0,14	0,41±0,33	0,68±0,23
	<b>DAC-CEC</b>	0,24±0,05	0,18±0,07	0,24±0,35	0,36±0,06	0,65±0,33
	<b>EAO</b>	0,26±0,08	0,21±0,07	0,19±0,05	0,38±0,10	0,63±0,21
TSH*	<b>DAC-S/CEC</b>	2,06±1,61	1,80±1,32	2,23±3,49	0,73±0,63	0,51±0,27
	<b>DAC-CEC</b>	1,69±0,83	1,41±1,51	1,26±0,63	0,54±0,23	0,55±0,45
	<b>EAO</b>	1,83±1,39	1,29±0,97	2,04±1,82	0,85±1,09	0,61±0,62
T <sub>4</sub> total*	<b>DAC-S/CEC</b>	9,19±2,84	9,88±2,60	8,00±3,12	7,13±2,60	7,57±2,59
	<b>DAC-CEC<sup>§</sup></b>	8,74±1,92	7,91±2,01	6,41±1,33	7,72±1,68	7,70±1,91
	<b>EAO<sup>§</sup></b>	9,55±1,45	9,02±2,13	7,62±1,08	8,44±1,73	8,22±1,91
T <sub>4</sub> livre*	<b>DAC-S/CEC</b>	1,29±0,26	1,97±0,34	1,76±0,31	1,24±0,20	1,34±0,34
	<b>DAC-CEC<sup>§§</sup></b>	1,28±0,17	1,90±0,47	1,70±0,31	1,29±0,17	1,28±0,25
	<b>EAO<sup>§§</sup></b>	1,32±0,25	2,06±0,52	1,94±0,40	1,28±0,24	1,32±0,26

Valores expressos nas seguintes unidades: rT<sub>3</sub> e T<sub>3</sub>: ng/mL, T<sub>4</sub> livre: ng/dL, T<sub>4</sub> total: µg/dL, TSH: µUI/mL. \* demonstra as hormônios que tiveram comportamento semelhante entre os grupos estudados em todos os momentos. <sup>§</sup> demonstra as médias que tiveram comportamento diferente dos demais grupos. <sup>§§</sup> demonstra os grupos que tem médias significativamente diferentes.

*Análises das amostras centrais*

As amostras centrais avaliam a participação isolada do coração sobre os hormônios tireoidianos e as diferenças das medidas transcárdicas indicam o efeito do metabolismo miocárdico sobre esses hormônios. A análise das medidas Pré-CEC na AO e SC nos grupos EAo e DAC são apresentadas na Figura 11 e Tabela 7. No grupo EAo, quando se comparou os valores da AO e do SC na coleta Pré-CEC e, portanto, antes do início do insulto isquêmico relacionado ao clampeamento da aorta, verificou-se uma redução significativa das concentrações de  $T_3$  de  $0,87 \pm 0,26 \text{ ng/mL}$  na AO para  $0,83 \pm 0,24 \text{ ng/mL}$  no SC ( $p=0,022$ ). No mesmo grupo, os níveis de  $rT_3$  sofreram aumento significativo da AO para o SC ( $0,18 \pm 0,07 \text{ ng/mL}$  vs.  $0,20 \pm 0,07 \text{ ng/mL}$ ;  $p=0,040$ ). Assim, a relação  $rT_3/T_3$  também apresentou aumento significativo de  $0,23 \pm 0,08$  para  $0,25 \pm 0,09$  ( $p=0,002$ ). Estas variações não se repetiram no grupo DAC para o  $T_3$  ( $0,83 \pm 0,32$  vs.  $0,82 \pm 0,30 \text{ ng/mL}$ ;  $p=0,446$ ) e  $rT_3$  ( $0,20 \pm 0,08$  vs.  $0,20 \pm 0,08 \text{ ng/mL}$ ,  $p=0,964$ ) ou para a relação  $rT_3/T_3$  ( $0,24 \pm 0,08$  vs.  $0,25 \pm 0,09$ ,  $p=0,434$ ), conforme mostra a Figura 10. Não houve variação dos outros hormônios tireoidianos durante a passagem pelo metabolismo cardíaco no momento Pré-CEC.



**Figura 11** - Variações de  $T_3$ ,  $rT_3$  e da relação  $rT_3/T_3$  na raiz da aorta (AO) e seio coronário (SC) na coleta Pré-CEC.



**Tabela 7 -** Variação de  $rT_3/T_3$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$ , TSH,  $T_4$  total e  $T_4$  livre na raiz da aorta (AO) e seio coronário (SC) na coleta Pré-CEC.

Pré-CEC		AO	SC	p
$rT_3/T_3$	<b>DAC</b>	0,24±0,08	0,25±0,09	0,434
	<b>EAO</b>	0,23±0,08	0,25±0,09	0,002
$T_3$	<b>DAC</b>	0,83±0,32	0,82±0,30	0,446
	<b>EAO</b>	0,87±0,26	0,83±0,24	0,022
$rT_3$	<b>DAC</b>	0,20±0,08	0,20±0,08	0,964
	<b>EAO</b>	0,18±0,07	0,20±0,07	0,040
TSH	<b>DAC</b>	1,38±1,26	1,43±1,34	0,067
	<b>EAO</b>	1,22±0,86	1,23±0,87	0,374
$T_4$ total	<b>DAC</b>	9,07±2,57	8,88±2,72	0,964
	<b>EAO</b>	8,62±2,23	8,65±2,05	0,412
$T_4$ livre	<b>DAC</b>	1,95±0,43	1,94±0,45	0,236
	<b>EAO</b>	2,07±0,58	2,04±0,58	0,083

Valores expressos nas seguintes unidades:  $rT_3$  e  $T_3$ : ng/mL, TSH:  $\mu$ UI/mL,  $T_4$  total:  $\mu$ g/dL,  $T_4$  livre: ng/dL.

Após a CEC, não houve uma variação significativa dos valores de  $rT_3/T_3$  em nenhum dos grupos na análise entre as amostras AO e SC, apesar de ter havido um aumento significativo de  $T_3$  do subgrupo DAC-S/CEC (0,75±0,29ng/mL na raiz da aorta para 0,85±0,31ng/mL no seio coronário; p=0,021). Este aumento não ocorreu nas amostras dos outros grupos, assim como não houve diferença significativa das concentrações de  $rT_3$  nos 3 grupos. Em relação do  $T_4$  total, houve um aumento das concentrações dos três braços do estudo, que foi significativo no grupo DAC-S/CEC (8,09±2,83 $\mu$ g/dL na amostra AO para 9,26±3,80 $\mu$ g/dL na amostra SC; p=0,010) e EAO (7,70±1,36 vs. 7,89±1,17 $\mu$ g/dL, respectivamente; p=0,048) e, mas não alcançou

significância estatística no subgrupo DAC-CEC ( $6,42 \pm 1,38$  vs.  $6,53 \pm 1,36$   $\mu\text{g/dL}$ ;  $p=0,093$ ). As amostras Pós-CEC estão demonstradas na tabela 8.

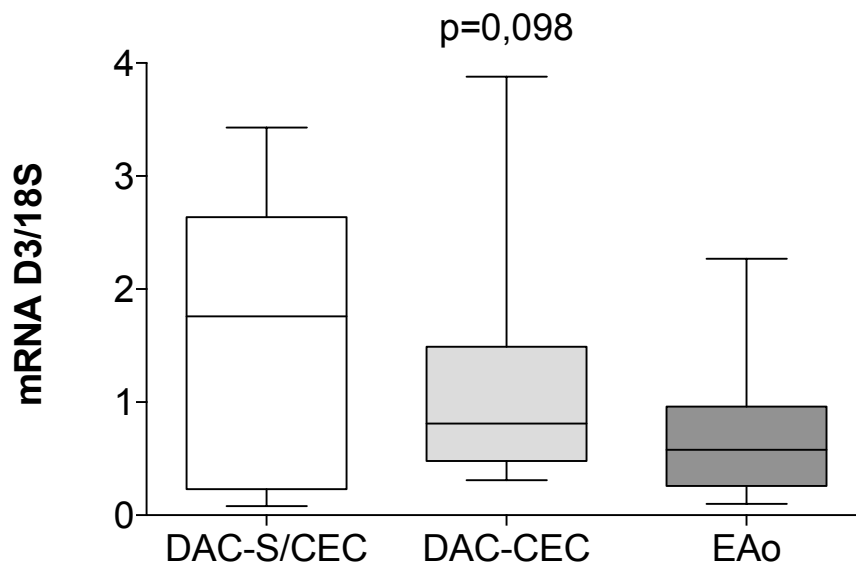
*Biopsias miocárdicas:*

As biópsias miocárdicas de 50 pacientes, coletadas após o estímulo isquêmico da CEC ou depois de completada a revascularização no grupo DAC-S/CEC, foram processadas e analisadas, incluindo todos do grupo EAo, 19 do grupo DAC-CEC e 8 do grupo DAC-S/CEC. O RNA-m do gene da desidase tipo II (D2), que transforma  $T_4$  em  $T_3$ , se mostrou indetectável em todos os grupos investigados, isto é, não houve amplificação do DNA-c do gene da D2 na PCR de todas as amostras. Dessa forma, pode-se dizer que não houve expressão desse gene nas amostras testadas. Em relação à desidase tipo III (D3), que transforma  $T_4$  em  $rT_3$  e  $T_3$  em  $T_2$ , houve amplificação do DNA-c de seu gene, demonstrando a ativa expressão do seu RNA-m no tecido miocárdico, conforme demonstrado na Figura 11. Nos três grupos estudados, houve a expressão do RNA-m do gene da D3, mas não houve diferença significativa da quantificação da expressão do gene entre os grupos, em relação ao gene controle 18S (Relação D3/18S  $0,68 \pm 0,55$  no grupo EAo,  $1,21 \pm 1,08$  no grupo DAC-CEC e  $1,57 \pm 1,23$  no grupo DAC-S/CEC;  $p=0,098$ ).

**Tabela 8 -** Variação de  $rT_3/T_3$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$ , TSH,  $T_4$  total e  $T_4$  livre na raiz da aorta (AO) e seio coronário (SC) na coleta Pós-CEC.

Pós-CEC		AO	SC	P
$rT_3/T_3$	<b>DAC-S/CEC</b>	0,29±0,13	0,27±0,12	0,200
	<b>DAC-CEC</b>	0,25±0,09	0,24±0,08	0,183
	<b>EAo</b>	0,23±0,08	0,26±0,08	0,386
$T_3$	<b>DAC-S/CEC</b>	0,75±0,29	0,85±0,31	0,021
	<b>DAC-CEC</b>	0,67±0,22	0,68±0,24	0,342
	<b>EAo</b>	0,75±0,14	0,74±0,13	0,335
$rT_3$	<b>DAC-S/CEC</b>	0,20±0,11	0,23±0,12	0,084
	<b>DAC-CEC</b>	0,15±0,03	0,15±0,03	0,074
	<b>EAo</b>	0,18±0,05	0,18±0,04	0,421
TSH	<b>DAC-S/CEC</b>	1,94±3,09	1,68±2,73	0,168
	<b>DAC-CEC</b>	1,29±0,65	1,27±0,58	0,213
	<b>EAo</b>	2,09±1,85	2,08±1,96	0,432
$T_4$ total	<b>DAC-S/CEC</b>	8,09±2,83	9,26±3,80	0,010
	<b>DAC-CEC</b>	6,42±1,38	6,53±1,36	0,093
	<b>EAo</b>	7,70±1,36	7,89±1,17	0,048
$T_4$ livre	<b>DAC-S/CEC</b>	1,70±0,31	1,68±0,33	0,526
	<b>DAC-CEC</b>	1,75±0,31	1,70±0,33	0,050
	<b>EAo</b>	1,91±0,35	1,86±0,37	0,232

Valores expressos nas seguintes unidades:  $rT_3$  e  $T_3$ : ng/mL, TSH:  $\mu$ UI/mL,  $T_4$  total:  $\mu$ g/dL e  $T_4$  livre: ng/dL.



**Figura 12** - Expressão do RNA-m do gene da D3 nas amostras miocárdicas em cada grupo. Valores expressos em relação à expressão do RNA ribossomal 18S.

#### *Marcadores inflamatórios e de necrose cardíaca*

Apesar da expectativa de uma menor concentração de mediadores inflamatório no pós-operatório dos pacientes submetidos a um procedimento sem a agressão inflamatória ocasionada pela CEC, os pacientes do subgrupo DAC-S/CEC apresentaram, 24h após a cirurgia, níveis séricos mais elevados de PCR quando comparados aos demais grupos submetidos à CEC ( $160,8 \pm 58,8 \text{ mg/L}$  para o grupo DAC-S/CEC,  $107,4 \pm 31,7 \text{ mg/L}$  para o grupo DAC-CEC e  $104,1 \pm 35,6 \text{ mg/L}$  para o grupo EAo;  $p < 0,001$ ). As médias do grupo DAC-S/CEC também foram maiores que as dos demais grupos após 24h dos procedimentos, mas sem alcançarem significância estatística, para o marcador inflamatório IL-6 ( $103,2 \pm 119,5$  vs.  $66,0 \pm 79,9$  vs.  $55,5 \pm 49,1 \text{ pg/mL}$ , respectivamente, para DAC-S/CEC, DAC-CEC e EAo;  $p = 0,372$ ). Em relação aos marcadores de necrose miocárdica, tanto a CK-MB ( $60,6 \pm 83,0$  vs.  $34,8 \pm 42,6$  vs.  $26,7 \pm 17,4 \text{ ng/mL}$ , respectivamente;  $p = 0,151$ ) quanto a troponina

( $14,7 \pm 20,3$  vs.  $7,5 \pm 11,1$  vs.  $7,5 \pm 7,1$  ng/mL;  $p=0,227$ ) mostraram a mesma tendência de elevação no grupo não submetido à CEC, porém, sem significância estatística. Os resultados dos marcadores de necrose miocárdica e de inflamação são demonstrados na Tabela 9.

**Tabela 9** – Marcadores de inflamação e de necrose miocárdica nos diferentes grupos.

Marcador	Coleta	DAC-S/CEC	DAC-CEC	EAo	p
CK-MB (ng/mL)	<b>6h Pós-op</b>	55,0±65,3	55,9±56,8	45,6±33,7	0,722
	<b>24h Pós-op</b>	60,6±83,0	34,8±42,6	26,7±17,4	0,151
Troponina (ng/mL)	<b>6h Pós-op</b>	9,1±13,2	8,7±11,0	8,8±9,8	0,995
	<b>24h Pós-op</b>	14,7±20,3	7,5±11,1	7,5±7,1	0,227
IL-6 (pg/mL)	<b>Pós-CEC</b>	126,9±307,0	84,1±168,3	10,2±6,8	0,314
	<b>24h Pós-op</b>	103,2±119,5	66,0±79,9	55,5±49,1	0,372
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	<b>Pós-CEC</b>	7,3±2,4	9,3±10,7	9,1±4,5	0,787
	<b>24h Pós-op</b>	8,6±2,9	8,5±5,2	10,4±3,6	0,441
PCR (mg/L)	<b>Pós-CEC</b>	9,6±22,6	3,0±2,9	3,3±3,5	0,175
	<b>24h Pós-op</b>	160,8±58,8	107,4±31,7	104,1±35,6	<0,001

## **5. *Discussão***

---

Os resultados das amostras colhidas de sangue periférico em nosso estudo demonstram que a cirurgia cardíaca é capaz de induzir a síndrome do enfermo eutiroideo ou síndrome da doença não-tireoidiana, independentemente da doença cardíaca de base ou do procedimento cirúrgico realizado. Portadores de doença arterial coronária submetidos à revascularização miocárdica com ou sem circulação extracorpórea, assim como portadores de estenose aórtica tratados com substituição valvar, apresentam desvio do metabolismo dos hormônios tireoidianos com redução da concentração sérica de  $T_3$ , principal forma biologicamente ativa dos hormônios tireoidianos, e incremento da forma inativa  $rT_3$  característicos da síndrome do enfermo eutiroideo. Essa alteração de comportamento do metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos é mais claramente evidenciada pela relação  $rT_3/T_3$ , que se elevou em 426% desde o momento pré-operatório até 24 horas após o procedimento. Essa variação ocorreu às custas, principalmente, das concentrações de  $rT_3$ , que quase triplicaram no mesmo intervalo de tempo. O principal mecanismo envolvido nas variações hormonais de  $T_3$  e  $rT_3$  verificadas na fase aguda da síndrome da doença não-tireoidiana envolvem redução da atividade da D2, que sintetiza  $T_3$  a partir de  $T_4$ , combinada à ativação D3, que desvia a síntese de  $T_3$  para  $rT_3$  a partir do  $T_4$  nos tecidos extra-tireoidianos<sup>22</sup>.

Além das anormalidades descritas acima, observamos que as concentrações séricas de  $T_4$  livre, que refletem a fração hormonal disponível para conversão em  $T_3$ , não se alteraram depois da cirurgia em relação ao pré-operatório, sugerindo que a redução de  $T_3$  deveu-se mais a um desvio do metabolismo do  $T_4$  que a uma queda de concentração do seu substrato. É interessante notar-se que a concentração de  $T_4$  total, ao contrário de sua fração livre, sofreu redução significativa de cerca de 11% do início ao

final do estudo. Essa mudança típica da síndrome eutireoidea reflete uma redução da afinidade das proteínas ligantes ao  $T_4$ , como a albumina, deslocando-o para a sua forma livre<sup>52</sup> e a uma diminuição da produção de TSH, principalmente o pico noturno<sup>53</sup>. Essa queda de concentração do TSH, aliás, foi detectada nas amostras periféricas. Ao final de 24 horas de pós-operatório, a concentração de TSH reduziu-se a 30% dos valores iniciais, demonstrando uma forte inibição do eixo hipotálamo-hipofisário<sup>40</sup>.

O panorama da síndrome do enfermo eutireoideo no contexto da cirurgia cardíaca havia sido parcialmente delineado em alguns estudos realizados em pacientes submetidos a revascularização miocárdica com e sem CEC<sup>54,55</sup>, transplante cardíaco e correção de cardiopatia congênita, apontando distúrbios metabólicos similares aos descritos em nosso estudo. Essas análises, no entanto, foram limitadas por não incluírem um número maior de pacientes, por não apresentarem medidas repetidas dos hormônios tireoidianos ou por avaliarem de forma incompleta o conjunto de hormônios tireoidianos, restringindo-se à análise do  $T_3$ . Além disso, são escassos os relatos avaliando outras patologias cardíacas como a estenose aórtica e, principalmente, comparando os diversos tipos de cirurgia cardíaca. A despeito da desaceleração do metabolismo produzida pela baixa concentração das formas biologicamente ativas dos hormônios tireoidianos e de suas conseqüências prognósticas observadas na síndrome do enfermo eutireoideo, não há um consenso definitivo a respeito da necessidade de suplementação hormonal nesses casos.

Outra observação importante do nosso estudo é que a intensidade das alterações metabólicas sistêmicas dos hormônios tireoidianos parece ser bastante similar entre os grupos, independente da doença cardíaca primária ou do procedimento cirúrgico aplicado. O incremento da concentração de  $rT_3$  em relação ao  $T_3$  (relação  $rT_3/T_3$ )



T<sub>3</sub>) entre a medida pré-operatória e pós-operatória de 24 horas foi de, pelo menos, quatro vezes em todos os grupos cirúrgicos secundário a uma dramática elevação de rT<sub>3</sub>, assim como as medidas intermediárias, que também mostraram um comportamento muito similar entre os grupos ao longo de todo o procedimento cirúrgico e no período pós-operatório. Os resultados apresentados podem demonstrar que a cirurgia sem CEC não diminui de maneira significativa a agressão ao miocárdio - e a hipertrofia miocárdica, por outro lado, não a aumenta - ou reforçam que a intensidade da agressão isquêmica ao miocárdio relacionada à CEC não representa um papel decisivo na intensidade do fenômeno da SEE.

A ampla interferência da cirurgia cardíaca sem CEC sobre o metabolismo tireoidiano detectada em nosso estudo foi surpreendente, uma vez que a cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC, por não ter o clampeamento da aorta e consequente insulto isquêmico por ela promovido, tem sido tratada como uma cirurgia mais fisiológica, com menor insulto isquêmico e inflamatório, além de não ter as complicações associadas à CEC. Alguns dados de nossa análise, entretanto, parecem contradizer o baixo impacto metabólico da cirurgia sem CEC e justificar as sensíveis alterações dos hormônios tireoidianos circulantes. A elevada concentração pós-operatória de IL-6 e os níveis séricos significativamente mais altos de PCR em relação aos pacientes submetidos a CEC parecem confirmar o desenvolvimento de grandes alterações metabólicas induzidas pela cirurgia sem CEC. Outros estudos que analisaram diferentes aspectos metabólicos da cirurgia sem CEC já haviam indicado grandes alterações do metabolismo energético do músculo esquelético e da produção de prótons comparáveis às observadas na cirurgia com CEC<sup>56,57</sup>. A isquemia miocárdica localizada e o distúrbio da função endotelial observados na cirurgia sem CEC podem ser

responsáveis por parte dessas alterações metabólicas<sup>58</sup>. De fato, alguns dados das amostras periféricas apresentados no nosso estudo reforçam a teoria de que pacientes submetidos a cirurgias com ou sem CEC receberam a mesma intensidade de isquemia miocárdica, como as médias de marcadores de necrose miocárdica sem diferença estatisticamente significativa. Além disso, três pacientes (25% da amostra) receberam o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio perioperatório, com troponinas acima de 10 vezes o normal<sup>59</sup>, no subgrupo DAC-S/CEC, contra quatro pacientes (18,2%) em cada um dos outros 2 grupos. Dessa forma, parece que os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC, apesar de não apresentarem o clampeamento da aorta, tiveram cargas isquêmicas e inflamatórias significativas pelo menos tão importantes quanto os grupos com CEC.

De maneira similar, a cirurgia de troca valvar aórtica, considerado um procedimento de grande porte cardíaco que promove um grande insulto isquêmico, induziu mudanças que também não divergiram dos demais grupos. A inclusão de pacientes com alto grau de hipertrofia ventricular esquerda, característica da estenose aórtica e, portanto, com algum grau de isquemia basal, teve o objetivo de potencializar o insulto isquêmico promovido pela isquemia aguda da CEC, em comparação aos pacientes com massas miocárdicas menores. As alterações sistêmicas, no entanto, não se confirmaram e alguns motivos podem ser cogitados, como o início precoce da CEC no grupo EAo que ocorreu, em média, 50 minutos antes que no grupo DAC uma vez que, nas cirurgias de revascularização miocárdica, se faz necessário preparar os enxertos antes de iniciar a CEC. Portanto, uma intensidade semelhante de aumento da relação rT3/T3 em um momento mais precoce da cirurgia cardíaca pode demonstrar, na verdade, uma maior intensidade de variação. Outra importante observação foi o fato dos

tempos de CEC e de anóxia não serem diferentes em ambos os grupos tratados com a técnica, demonstrando que os dois procedimentos cirúrgicos podem não ser diferentes do ponto de vista inflamatório e isquêmico, como se pensava.

As análises centrais são o aspecto mais importante e inovador do nosso estudo porque indicam a participação direta do miocárdio na SEE ainda não avaliada até o momento. As análises periféricas, no entanto, foram essenciais para se estudar a magnitude da resposta tireoidiana sistêmica, incluindo todos os hormônios envolvidos no processo dar credibilidade às análises centrais. As medidas realizadas na AO e no SC, refletindo o efeito da circulação coronária sobre os hormônios tireoidianos, deixam claro o papel metabólico ativo do coração na SEE no grupo EAo, desviando a via de catabolismo do  $T_4$  para o  $rT_3$ , em detrimento da produção de  $T_3$ , e, conseqüentemente, aumentando a relação  $rT_3/T_3$  no seio venoso coronariano, quando comparada à raiz da aorta.

No momento Pré-CEC, houve uma diminuição das concentrações de  $T_3$  e aumento de  $rT_3$ , com conseqüente elevação de mais de 10% da relação  $rT_3/T_3$  entre a raiz da aorta e o seio coronário no grupo EAo. Essa variação transcárdica dos hormônios tireoidianos foi ocasionada pela interferência do metabolismo miocárdico. Essas alterações, associadas à manutenção das concentrações de  $T_4$  livre, caracterizam a SEE promovida pelo miocárdio nos pacientes com estenose aórtica submetidos à troca valvar, mas não se repetiram nos pacientes com coronariopatia submetidos à revascularização miocárdica. A diferença de comportamento entre os pacientes com estenose aórtica e os portadores de DAC antes da CEC pode estar relacionado à hipertrofia miocárdica verificada no grupo EAo e isquemia crônica, frequentemente associada à hipertrofia ventricular. O elevado metabolismo miocárdico basal, altamente

dependente dos hormônios tireoidianos, provavelmente induz certo grau de isquemia em pacientes com hipertrofia miocárdica, provavelmente induzindo síntese de desidase tipo III e promovendo a SEE. Em situações de hipóxia crônica, estudos experimentais com cardiomiócitos de ratos demonstraram aumento da desidase tipo III e diminuição da produção de  $T_3$ <sup>36</sup>. Assim, é provável que a hipóxia crônica associada à hipertrofia miocárdica seja a responsável pelas alterações relacionadas antes da hipóxia aguda da CEC nos pacientes com estenose aórtica.

A oferta reduzida de oxigênio ao miocárdio tem sido descrita por alterar a atividade de enzimas relacionadas com a produção e estoque de energia nas células<sup>60</sup>. Da mesma forma, enzimas endoteliais nos cardiomiócitos tem sido relacionadas com a queda significativa das suas atividades após a isquemia miocárdica<sup>61</sup>. A retomada do metabolismo "normal" após a CEC pode ser um processo mais lento com um período de latência mais longo. Assim, a coleta de amostras mais precoce como realizado em nosso estudo pode não ser uma tradução fiel do metabolismo miocárdico durante a isquemia. Um dado que corrobora esta hipótese é o aumento significativo do  $T_4$  total nas amostras do SC, em comparação à AO que não pode ser explicado pelo metabolismo miocárdico, uma vez que somente a tireoide consegue produzir este hormônio. Dessa forma, o aumento das concentrações de  $T_4$  que são retiradas do coração pode estar relacionado à liberação de  $T_4$  armazenado no citossol para a corrente sanguínea após a desorganização da membrana celular do cardiomiócito e a necrose miocárdica associada à CEC. Esta hipótese, contudo, não pode ser considerada definitiva de uma SEE no coração pós-isquêmico.

Os valores intraoperatórios do  $T_4$  livre incluídos nas análises centrais devem ser interpretados com cautela, pois as concentrações do hormônio podem estar

superestimadas pela reação da heparina com as proteínas ligadoras do  $T_4$ , que libera as proteínas ligadas ao hormônio aumentando artificialmente os valores da fração livre<sup>62,63</sup>. Apesar da heparina ter sido administrada antes da coleta Pré-CEC e revertida somente após a coleta Pós-CEC, pode haver variação das concentrações de heparina e, principalmente, do seu efeito in-vitro. Também por este motivo, as análises sistêmicas levaram em consideração somente os momentos pré- e pós-operatórios, quando não houve administração da medicação.

Os dados que sugerem de forma mais robusta que o tecido miocárdico pode ser capaz de produzir a SEE após o insulto isquêmico relacionado à CEC foram obtidos pelo processamento das amostras de tecido miocárdico. Através da análise da expressão das desidases em amostras de músculo cardíaco, pode-se demonstrar que a desidase tipo II, maior responsável pela produção intracelular de  $T_3$  nos tecidos periféricos, teve sua expressão inibida nos fragmentos analisados e a desidase tipo III, principal responsável pela redução das concentrações de  $T_3$  durante a SEE, teve sua expressão detectada nos três grupos. Dessa forma, existem algumas evidências de que o tecido miocárdico submetido a um insulto isquêmico possui a capacidade de reduzir a concentração intracelulares de  $T_3$  e, portanto, pode assumir uma participação efetiva na queda das concentrações periféricas dos hormônio tireoidianos nos momentos relacionados aos insultos isquêmicos. A ausência da expressão do RNAm da desidase tipo II pode ter ocorrido devido ao insulto isquêmico desencadeado pela cirurgia, uma vez que a atividade desta enzima já foi evidenciada em cardiomiócitos de ratos portadores de cardiomiopatia dilatada<sup>64</sup>. Da mesma forma, a expressão do RNAm da desidase tipo III também já foi descrita em modelos experimentais de culturas de células miocárdicas de ratos submetidas à hipóxia grave e prolongada ( $FiO_2$  1% por

24h)<sup>36</sup>, mas nunca haviam sido avaliadas em estudos com seres humanos e nas condições realizadas na cirurgia cardíaca, muito menos hostis que as realizadas em modelos experimentais<sup>65,66</sup>. Não há como, a partir dos resultados do processamento das amostras de tecido miocárdico, saber se as alterações ocorreram devidas à CEC, uma vez que não há biópsias anteriores ao clampeamento da aorta para comparação. Isso não foi feito, evidentemente, pelo risco de retirada de dois fragmentos de miocárdio, o que poderia trazer aumento do risco de complicações da cirurgia. A intensidade estatisticamente semelhante da atividade da D3 nas amostras miocárdicas dos pacientes submetidos à hipóxia aguda pela CEC, na comparação com os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC, pode ter as mesmas explicações já descritas acima em relação às variações semelhantes dos hormônios tireoidianos nas amostras periféricas.

Algumas limitações podem ser observadas no estudo. A primeira delas é o possível baixo poder do projeto em observar pequenas variações de hormônios tireoidianos promovidos pelo metabolismo miocárdico. O cálculo amostral, feito para detectar variações não inferiores a 15% de  $T_3$  entre as amostras AO e SC, foi uma suposição com certo grau de segurança, uma vez que os dados na literatura com valores periféricos demonstravam quedas de 50% e único dado real existente em amostras miocárdicas no início do projeto era uma variação de 35% das concentrações intracelulares de corações de ratos submetidos à hipóxia aguda. No entanto, a variação de  $T_3$  observada no grupo EAo no momento Pré-CEC foi de 4,6%, muito aquém do esperado. Dessa forma, o estudo deveria ter um número muito maior de pacientes para detectar variações como esta nos outros grupos.

Outra limitação ao estudo foi a utilização de diferentes cirurgiões e diferentes técnicas de cardioproteção nos procedimentos, como o pinçamento intermitente e a

solução cardioplégica. A ideia de utilizar vários cirurgiões para a inclusão foi, além de dar celeridade ao projeto e chegar mais próximo do mundo real da cirurgia cardíaca. Todos os cirurgiões que participaram do projeto foram apresentados ao projeto e discutiram as melhores estratégias, inclusive entre eles, homogeneizando ao máximo as estratégias e diminuindo os riscos de vieses.

Além disso, um importante questionamento do estudo é se a CEC, associada à cardioproteção feita pelo cirurgião, pode ser considerado um bom modelo de isquemia miocárdica. A CEC foi utilizada para simular a hipóxia tecidual miocárdica pois é o único modelo experimental em humanos que permitiria a coleta de sangue antes e depois do insulto isquêmico e, principalmente, ser feito durante a toracotomia, quando se pode individualizar o metabolismo miocárdico colhendo sangue na entrada e na saída da circulação coronariana. Porém, o tempo de CEC foi muito curto para a mudança dos hormônios tireoidianos. Parece confirmar esta hipótese os marcadores de necrose miocárdica em ambos os grupos com CEC não terem sido diferentes da cirurgia sem CEC, como se esperava.

A detecção de uma queda mais significativa das concentrações dos hormônios tireoidianos metabolicamente ativos associada à SEE é de grande importância, uma vez que a magnitude dessa resposta metabólica reflete a gravidade do procedimento e correlaciona-se ao prognóstico dos pacientes<sup>67,68</sup>, podendo, inclusive, ser adicionado às escalas tradicionais de gravidade nas unidades de terapia intensiva para aumento da acurácia destas<sup>69,70</sup>. Os resultados deste estudo podem contribuir para a prática clínica, na medida em que estudos antigos com reposição de hormônios tireoidianos em cirurgias com CEC tiveram resultados controversos na literatura e nenhum estudo demonstrou mudanças em desfechos clinicamente relevantes. Os resultados do nosso

estudo sugerem que existe sim uma participação do tecido miocárdico nas alterações características da SEE nas cirurgias cardíacas e, por conseguinte, a melhor maneira de intervir deve ser ainda buscada. Também ficou demonstrado que procedimentos cardíacos, apesar de apresentarem intensidades semelhantes da SEE do ponto de vista sistêmico, apresentam contribuições distintas do músculo cardíaco para o fenômeno e, portanto, podem se beneficiar de maneira diferente de uma possível reposição hormonal. A principal mensagem do estudo, portanto, é que existem perfis de doenças e de características clínicas que podem se beneficiar mais, pois a hipertrofia miocárdica e a hipóxia crônica dos pacientes com estenose aórtica parecem contribuir para as alterações do metabolismo miocárdico da SEE. É possível, por conseguinte, que esses pacientes possam ser mais beneficiados de tratamento com T<sub>3</sub> durante o procedimento. Além disso, ficou claro que a hipóxia crônica é também responsáveis, nas cirurgias cardíacas com e sem CEC, pela variação dos hormônios tireoidianos. Por isso, a reposição de T<sub>3</sub> realizada antes da CEC e prioritariamente nos pacientes com hipertrofia miocárdica, como os portadores de estenose aórtica e diferentemente dos protocolos dos estudos que avaliaram a reposição hormonal durante ou após a CEC, pode ser mais benéfica em prevenir desfechos desfavoráveis. Contudo, este estudo não pode responder estas novas suposições e outros estudos devem ser realizados para provar as novas teorias surgidas.



## ***6. Conclusão***

---

Os resultados do estudo levam às seguintes conclusões:

1. Os procedimentos cirúrgicos cardíacos com ou sem CEC promovem de maneira inequívoca a SEE em pacientes sem doença tireoidiana submetidos e com doença cardíaca com indicação cirúrgica;
2. Pacientes com estenose aórtica e com doença arterial coronariana apresentam variações sistêmicas de hormônios tireoidianos semelhantes quando são submetidos à troca valvar aórtica e à revascularização miocárdica com ou sem circulação CEC;
3. Pacientes com estenose aórtica, hipertrofia miocárdica e, conseqüentemente, isquemia miocárdica crônica submetidos à cirurgia cardíaca apresentam participação do metabolismo miocárdico na síndrome do enfermo eutireoideo, diferentemente dos pacientes com doença arterial coronária estáveis e, conseqüentemente, sem isquemia crônica;
4. A isquemia aguda promovida pela CEC não promoveu uma variação significativa dos hormônios tireoidianos gerada pelo metabolismo miocárdico.
5. Durante o insulto provocado pela cirurgia cardíaca, a expressão de enzimas relacionadas ao metabolismo dos hormônios tireoidianos no músculo cardíaco segue o padrão da SEE, isto é, expressão da D3 e ausência de expressão da D2.

## ***7. Referências***

---

- <sup>1</sup> Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631-7.
- <sup>2</sup> Ririe DG, Butterworth JF, Royster RL, MacGregor DA, Zaloga GP. Triiodothyronine increases contractility independent of  $\beta$ -adrenergic receptors or stimulation of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate. *Anesthesiology* 1995;82:1004-12.
- <sup>3</sup> Zarain-Herzberg A, Alvarez-Fernandez G. Sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase-2 gene: structure and transcriptional regulation of the human gene. *Scientific World Journal* 2002;2:1469-83.
- <sup>4</sup> Klein I. Clinical, metabolic, and organ-specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:415-27.
- <sup>5</sup> Holland II FW, Brown Jr OS, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "Euthyroid Sick Syndrome". *Ann Thor Surg* 1991; 52: 46-50.
- <sup>6</sup> Schmidt-Ott UM, Ascheim DD. Thyroid hormone and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2006; 3: 114-9.
- <sup>7</sup> Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005;118:132-6.
- <sup>8</sup> Lazzeri C, Sori A, Picariello C, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S. Nonthyroidal illness syndrome in ST-elevation myocardial infarction treated with mechanical revascularization. *Int J Cardiol* 2012;158(1):103-4.
- <sup>9</sup> Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125(1):41-8.

- 
- <sup>10</sup> Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148(11):880-1.
- <sup>11</sup> Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165(21):2451-2.
- <sup>12</sup> Kowalczyk-Wieteska, AM; Barańska-Kosakowska A, Zakliczyński, M; Lindon, S; Zembala, M. Do thyroid disorders affect the postoperative course of patients in the early post-heart transplant period? *Ann Transplant* 2011;16(3):77-81.
- <sup>13</sup> Lameson JL, Weetman AP, et al. 2006. Harrison's Principle of Internal Medicine. 16a ed. MacGraw Hill; 2012. Vol II.
- <sup>14</sup> 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;115:2524-33.
- <sup>15</sup> Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. *Ann Intern Med* 1977;87:760-8.
- <sup>16</sup> Oppenheimer JH. Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 1979;203:971-9.
- <sup>17</sup> Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, Lamers JM. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 1996;137:4235-42.
- <sup>18</sup> Gross J, Pitt-Rivers R. Unidentified iodine compounds in human plasma in addition to thyroxine and iodide. *Lancet* 1951; 2: 766-9.
- <sup>19</sup> Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116:1725-35.

- 
- <sup>20</sup> Campos-Barros A, Hoell T, Musa A, Sampaolo S, Stoltenburg G, Pinna G, Eravci M, Meinhold H, Baumgartner A. Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 81:2179-85.
- <sup>21</sup> Fekkes D, Hennemann G, Visser TJ. Evidence for a single enzyme in rat liver catalyzing the deiodination of the tyrosyl and the phenolic ring of iodothyronines. *Biochem J* 1982; 201: 673-676.
- <sup>22</sup> Bianco AC, Salvatore D, Gereben BZS, Berry MJ, Larsene PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23(1):38-89.
- <sup>23</sup> Geffner DL, Azukizawa M, Hershman JM. Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. *J Clin Invest* 1975;55:224-9.
- <sup>24</sup> 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;88:1384-8.
- <sup>25</sup> Crantz FR, Silva JE, Larsen PR. An analysis of the sources and quantity of 3,5,3\_-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology* 1982; 110:367-75.
- <sup>26</sup> Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol* 2014;81:633-41.
- <sup>27</sup> Wasco EC. Determinants of iodothyronine deiodinase activities in rodent uterus. *Endocrinology* 2003;144:4253-61.
- <sup>28</sup> Berry MJ, Kates AL, Larsen PR. Thyroid hormone regulates type I deiodinase messenger RNA in rat liver. *Mol Endocrinol* 1990;4:743-8.

- 
- <sup>29</sup> Maia AL, Harney JW, Larsen PR. Pituitary cells respond to thyroid hormone by discrete, gene-specific pathways. *Endocrinology* 1995;136:1488-94.
- <sup>30</sup> Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T<sub>3</sub> concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4198-205.
- <sup>31</sup> Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:657-72.
- <sup>32</sup> Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4198-205.
- <sup>33</sup> 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;88:3202-11.
- <sup>34</sup> Warner MH & Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinology* 2010;205:1-13.
- <sup>35</sup> Olivares EL, Marassi MP, Fortunato RS, Costa ESRH, Araujo IG, Mattos EC, Masuda MO, Mulcahey MA, Huang SA, Bianco AC, Carvalho DP. Thyroid function disturbance and type 3 iodothyronine deiodinase induction after myocardial infarction in rats a time course study. *Endocrinology* 2007;148:4786-92.
- <sup>36</sup> Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, Muller A, Zuidwijk MJ, Visser TJ, Wassen FWJS, Crescenzi A, Silva WS, Harney J, Engel FB, Obregon MJ, Larsen PR, Bianco AC, Huang SA. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest* 2008;118(3):975-83.

- 
- <sup>37</sup> Ho, TY; Lee, PC; Weng, ZC; Tsai, MC; Liang, CM; Lin, CY; Meng, CCL; Hwang, B. Euthyroid Sick Syndrome after Open Heart Surgery. *Acta Cardiol Sin* 2005;21:207-13.
- <sup>38</sup> Spratt DI, Frohnauer M, Cyr-Alves H, Kramer RS, Lucas FL, Morton JR, Cox DF, Becker K, Devlin JT. Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(1):E310-5.
- <sup>39</sup> Ko W, Krieger KH, Lazenby WD, Shin YT, Goldstein M, Lazzaro R, Isom OW. Isolated coronary artery bypass grafting in one hundred consecutive octogenarian patients: a multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:532-8.
- <sup>40</sup> Batra YK, Singh B, Chavan S, Chari P, Dhaliwal RS, Ramprabu K. Effects of cardiopulmonary bypass on thyroid function. *Ann Card Anaesth* 2000;3(2):3-6.
- <sup>41</sup> Novitzky D, Cooper DK, Human PA, Reichart B, Zuhdi N. Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient. *J Heart Transplant* 1988;7:370-6.
- <sup>42</sup> Magalhães AP, Gus M, Silva LB, Schaan BD. Oral triiodothyronine for the prevention of thyroid hormone reduction in adult valvular cardiac surgery. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(7):969-78.
- <sup>43</sup> Seol MD, Lee YS, Kim DK, Choi YH, Kim DJ, Park SH, Cho HJ, Cho WH. Dilated cardiomyopathy secondary to hypothyroidism: case report with a review of literatures. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22(1):32-5.
- <sup>44</sup> Novitzky D, Cooper DK. Thyroid hormone and the stunned myocardium. *J Endocrinol* 2014;223(1):R1-8.
- <sup>45</sup> Choi, Y. S., Kwak, Y. L., Kim, J. C., Chun, D. H., Hong, S. W. and Shim J. K.. Perioperative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia* 2009;64: 871-7.



- 
- <sup>46</sup> Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'abbate A, Mariotti R, Iervasi G. 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(4):1351-8.
- <sup>47</sup> Vohra HA, Bapu D, Bahrami T, Gaer JA, Satur CM. Does perioperative administration of thyroid hormones improve outcome following coronary artery bypass grafting? *J Card Surg* 2008; 23(1): 92-6.
- <sup>48</sup> Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Duke T3 study group. *J Am Med Assoc* 1996;275(9):687-92.
- <sup>49</sup> Reinhardt W, Mocker V, Jockenhövel F, Olbricht T, Reinwein D, Mann K, Sadony V. Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters. *Horm Res*. 1997; 47(1): 1-8.
- <sup>50</sup> Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeochea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366:1489-97.
- <sup>51</sup> Thrush DN, Austin D, Burdash N. Cardiopulmonary Bypass Temperature Does Not Affect Postoperative Euthyroid Sick Syndrome? *Chest* 1995;108:1541-5.
- <sup>52</sup> Chopra IJ, Solomon DH, Teco GN, Eisenberg JB. An inhibitor of the binding of thyroid hormones to serum proteins is present in extrathyroidal tissues. *Science* 1982; 215(4531): 407-9.
- <sup>53</sup> Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(1): 35-42.

- 
- <sup>54</sup> Velissaris T, Tang AT, Wood PJ, Hett DA, Ohri SK. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(1):148-54.
- <sup>55</sup> Cerillo AG, Sabatino L, Bevilacqua S, Farneti PA, Scarlattini M, Forini F, Glauber M. Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:82—7.
- <sup>56</sup> Chuah C, Kirkbride R, Alston R, Irons J. Hydrogen ion concentration and coronary artery bypass graft surgery with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:184.
- <sup>57</sup> Pojar M, Mand'ák J, Cibíček N, Lonský V, Dominik J, Palicka V, Kubíček J. Peripheral tissue metabolism during off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: the microdialysis study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(5):899-905.
- <sup>58</sup> Lockowandt U1, Owall A, Franco-Cereceda A. Myocardial outflow of prostacyclin in relation to metabolic stress during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:206 –11.
- <sup>59</sup> Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(3Supl.1):1-61.
- 60 Dolinsky VW, Dyck JRB. Role of AMP-activated protein kinase in healthy and diseased hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(6):H2557-69.
- 61 Giraldez RR, Panda A, Xia Y, Sanders SP, Zweier JL. Decreased nitric-oxide synthase activity causes impaired endothelium-dependent relaxation in the postischemic heart. *J Biol Chem* 1997;272(34):21420-6.

- 
- 62 Stockigt J.R., Lim C.F. Medications that distort in vitro tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:753–67.
- 63 Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(6): 745–62.
- 64 Wang YY, Morimoto S, Du CK, Lu QW, Zhan DY, Tsutsumi T, Ide T, Miwa Y, Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. Up-regulation of type 2 iodothyronine deiodinase in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2010;87:636–46.
- 65 Novitzky D, Human PA & Cooper DK. Inotropic effect of triiodothyronine following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass: an experimental study in pigs. *Annals of Thoracic Surgery* 1988;45:50–5.
- 66 Novitzky D, Human PA & Cooper DK 1988c Effect of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) on myocardial high energy phosphates and lactate after ischemia and cardiopulmonary bypass. An experimental study in baboons. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 96 600–7.
- 67 Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *J Am Med Assoc* 1981;245:43-5.
- 68 Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
- 69 Chinga-Alayo E, Villena J, Evans AT, Zimic M. Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005;31:1356-61.

---

<sup>70</sup> Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Critical Care* 2012;16:R11(1-9).