

## Hormônios Tireóideos e Cirurgia Cardíaca \*

Elaine Rahal Rodas Messias<sup>1</sup>, Maria José Carvalho Carmona, TSA<sup>2</sup>, José Otávio Costa Auler Júnior, TSA<sup>3</sup>

Messias ERR, Carmona MJC, Auler Jr JOC - Hormônios Tireóideos e Cirurgia Cardíaca

Messias ERR, Carmona MJC, Auler Jr JOC - Thyroid Hormones in Cardiac Surgery

UNITERMOS - CIRURGIA: Cardíaca; HORMÔNIOS: tireóideos

KEY WORDS - HORMONES: thyroids; SURGERY: Cardiac

Os hormônios tiroxina ( $T_4$ ) e triiodotironina ( $T_3$ ) são formados dentro da glândula tireóide, sendo o  $T_4$  transformado em  $T_3$ , o hormônio ativo, nos tecidos periféricos. Os hormônios tireóideos exercem importantes efeitos no sistema cardiovascular. O hipotireoidismo crônico é associado a alterações cardiovasculares, como diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica. O hipotireoidismo agudo, denominado síndrome eutireóidea, ocorre em várias situações clínicas, sendo as mais frequentes a morte cerebral, a septicemia, a insuficiência cardíaca congestiva e a circulação extracorpórea (CEC). Esta condição caracteriza-se por diminuição da concentração sérica de  $T_3$ , sem alterações da concentração sérica de tireotrofina (TSH). Nessas condições clínicas ocorrem importantes alterações hemodinâmicas.

Este artigo de revisão analisa os principais estudos experimentais e clínicos que avaliam o tratamento de reposição hormonal em cirurgia cardíaca.

### HORMÔNIOS DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO-TIREOIDIANO

A síntese dos hormônios tireóideos ocorre dentro da glândula tireóide e envolve: a captação de iodo para dentro da glândula tireóide, a iodinação das tirosinas ligadas à tireoglobulina, uma glicoproteína de alto peso molecular, o acoplamento das iodotirosinas para formar iodotironinas e a liberação dos hormônios. A tirosina ligada à tireoglobulina recebe uma molécula de iodo e forma monoiodotirosina, ou duas moléculas

de iodo, formando diiodotirosina. O acoplamento destas duas moléculas produz a triiodotironina, ou  $T_3$  em pequenas quantidades, sendo que apenas 30% deste hormônio ocorre dentro da glândula tireóide. A ligação de duas moléculas de diiodotirosina produz a tetraiodotironina, ou  $T_4$ , sendo este produzido exclusivamente dentro da glândula<sup>1</sup>. A glândula tireóide é responsável também por pequena parte da produção de triiodotironina reversa ( $T_{3r}$ ), um hormônio biologicamente inativo<sup>2</sup>.

A maior parte da produção de  $T_3$  e  $T_{3r}$  ocorre nos tecidos periféricos (70%), principalmente renal e hepático. Duas enzimas periféricas fazem a monodesiodação do  $T_4$ : a 5'-monodesiodase converte o  $T_4$  em  $T_3$  (3,5,3'- $T_3$ ), o hormônio ativo, enquanto a 5-monodesiodase converte o  $T_4$  em  $T_3$  reverso (3,3',5'- $T_3$ ), uma molécula biologicamente inativa. Tais enzimas são encontradas no fígado, cérebro, coração, placenta, rins, músculos, leucócitos, tireóide e hipófise. O  $T_3$  possui afinidade 10 vezes maior pelo receptor celular, sendo portanto três a quatro vezes mais potente que o  $T_4$ . Este é considerado efetivamente um pró-hormônio, encontrado dentro das células em pequena quantidade. O  $T_3$  reverso é biologicamente inerte<sup>3,4</sup>.

A meia-vida do  $T_4$  é de sete a 10 dias e a do  $T_3$  é de 36 horas. Estes hormônios ligam-se às proteínas plasmáticas, sendo as mais importantes a tireoglobulina (TBG), a pré-albumina e a albumina. Apenas 0,03% do  $T_4$  e 0,2 a 0,3% do  $T_3$  estão sob a forma livre no plasma e são responsáveis pela atividade biológica. O  $T_4$ , porém, possui maior afinidade pela TBG e pela pré-albumina em relação ao  $T_3$  e liga-se quase que exclusivamente à TBG, sendo portanto a concentração sérica de  $T_4$  diretamente proporcional à quantidade desta proteína circulante. Quando há diminuição da concentração de tireoglobulina circulante, este hormônio liga-se à albumina e à pré-albumina. O  $T_3$  possui menor afinidade por estas proteínas e, portanto, há maior fração livre circulante<sup>5</sup>.

A concentração sérica de  $T_4$  apresenta grande variabilidade de acordo com a idade do indivíduo, sendo alta no recém-nascido e declina até os 10 anos, quando atinge o limite superior de normalidade para os adultos. Entre os 20 e 90 anos, ela se estabiliza e permanece na faixa de 4,5 a 12,5  $\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$ . A concentração sérica de  $T_3$ , cujo valor normal é de 0,8 a 2,0  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , apresenta também grande variabilidade entre as diferentes faixas etárias. Na primeira infância valores ao redor de 2,7  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  são considerados normais, e na idade

\* Estudo realizado junto à Disciplina de Anestesiologia do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

1. Anestesiologista do Instituto do Coração da FMUSP  
2. Supervisora do Serviço de Anestesiologia do Instituto do Coração da FMUSP  
3. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP e Diretor do Serviço de Anestesiologia do Instituto do Coração

Apresentado em 10 de maio de 1999  
Aceito para publicação em 04 de agosto de 1999

Correspondência para Dra. Elaine Rahal Rodas Messias  
Rua Paulo III, 41 - Morumbi  
05657-070 São Paulo, SP

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

avançada encontra-se concentração sérica de  $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$  em pessoas híidas<sup>6</sup>. A concentração sérica de TSH permanece dentro da faixa de normalidade no idoso, pois a metabolização deste hormônio está diminuída nesses pacientes. A secreção de hormônios pela glândula tireóide é controlada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário. O TSH é uma glicoproteína produzida pelo tirótrofo hipofisário e consiste de duas unidades: sub-unidades  $\alpha$  e  $\beta$ . A sub-unidade beta confere ao hormônio especificidade biológica e imunitária, o que possibilita sua medida por método imunométrico, altamente sensível. Assim, a dosagem de TSH, quando apresenta valores entre  $0,3$  a  $5,0 \mu\text{UI.ml}^{-1}$ , exclui doença tireóidea<sup>3</sup>. O TSH age em receptores específicos existentes na membrana das células foliculares da glândula tireóide. A estimulação dessas células resulta em captação de iodo, produção e liberação de  $T_3$  e  $T_4$  pela glândula tireóide. É secretado por mecanismo de retroalimentação negativa, sendo a hipófise sensível aos níveis de hormônios tireóideos circulantes livres. A concentração sérica de TSH torna-se elevada com a diminuição da concentração sérica de  $T_3$  e  $T_4$ , pela remoção do mecanismo de retroalimentação negativa, e concentrações extremamente elevadas de TSH são encontradas quando há disfunção primária da glândula tireóidea<sup>7</sup>. A figura 1 ilustra o mecanismo de síntese e regulação dos hormônios tireóideos.

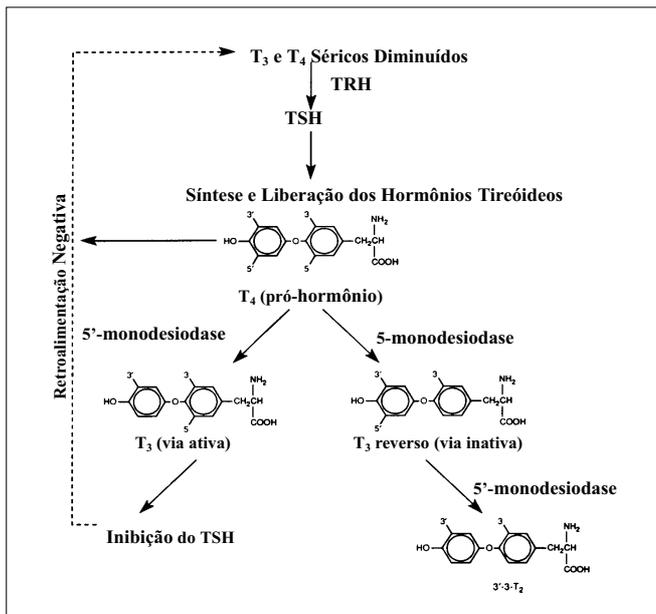


Figura 1 - Regulação e Síntese dos Hormônios Tireóideos ( $T_3$  = Triiodotironina;  $T_4$  = Tiroxina; TSH = Tireotrofina; TRH = Hormônio Liberador da Tireotrofina).

O controle hipotalâmico ocorre por meio da secreção de hormônio liberador da tireotrofina (TRH) que possui papel dominante na regulação da síntese e da secreção do TSH. O TRH inicia seu efeito biológico por meio de interação com a membrana celular do tireótrofo na hipófise e sua ação se dá por influxo de cálcio extracelular. O estímulo do TRH sobre o TSH é bloqueado quando a concentração sérica dos hormônios tireóideos livres está elevada. A resposta do TSH ao TRH também pode ser bloqueada por hormônios esteróides<sup>1</sup>.

## AÇÃO DO HORMÔNIO TIREÓIDEO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os efeitos fisiológicos dos hormônios tireóideos, tanto  $T_3$  como  $T_4$ , se estendem a praticamente todos os órgãos e sistemas do organismo humano. De maneira similar aos hormônios esteróides, exercem suas funções dentro das células e, mais especificamente, no núcleo celular. O efeito biológico dos hormônios tireóideos é a alteração da taxa metabólica basal e a despeito de controvérsias sobre seu modo de ação, a atividade desses hormônios estimula o consumo de oxigênio e a utilização de substratos<sup>8</sup>.

As alterações da função cardíaca ocasionadas pelo hormônio tireóideo foram reconhecidas há mais de 150 anos. Em 1785, Caleb Parry, um médico inglês da cidade de Bath, relatou a associação entre edema da região onde se localiza a glândula tireóide e sintomas de insuficiência cardíaca. Ele narrou que havia assistido cinco pacientes com uma alteração que ele acreditava ser um aumento da glândula tireóide associado a um aumento da área cardíaca. Cinquenta anos mais tarde, em 1835, Robert Graves descreveu três casos de palpitações violentas em mulheres com tireotoxicose. Muitos estudos importantes foram realizados nos anos subsequentes a respeito das alterações cardíacas decorrentes da doença tireóidea, porém estudos detalhados sobre a base bioquímica de tais alterações só surgiram nas duas últimas décadas (Parry, 1785 apud Dillman, 1990; Graves, 1835 apud Dillman, 1990)<sup>9</sup>.

Muitos estudos demonstram que o  $T_4$  é um pró-hormônio e o  $T_3$  é o hormônio biologicamente ativo, pois os receptores nucleares são os mesmos para o  $T_3$  e para o  $T_4$  nos tecidos, mas a afinidade destes receptores é maior para o  $T_3$ , que inibe competitivamente a ligação do  $T_4$ . As ações sobre a função cardíaca podem resultar dos efeitos diretos do  $T_3$  nas células do miocárdio, e/ou dos efeitos indiretos que causam variações hemodinâmicas no sistema vascular periférico e alteram secundariamente a função do miocárdio<sup>10</sup>.

Em relação aos efeitos do hormônio tireóideo no tecido cardíaco, é preciso considerar que os miócitos constituem apenas um terço do número total de células do miocárdio. Porém, contêm a maioria das proteínas cardíacas e do ácido ribonucleico existentes no coração e são responsáveis por 75% do volume total do miocárdio. As proteínas cardíacas responsivas ao hormônio tireóideo estão presentes nos miócitos, não havendo investigações sobre outras células do miocárdio como células endoteliais e fibroblastos neste aspecto. O primeiro evento que ocorre para a ação do hormônio na célula cardíaca é seu transporte através da membrana plasmática dos miócitos e, posteriormente, através da membrana nuclear da célula, sendo este transporte específico e dependente de energia em ambas as membranas<sup>11</sup>.

O efeito direto do hormônio tireóideo nas células cardíacas pode ser de natureza nuclear ou extranuclear. Os efeitos de natureza nuclear não são imediatos e têm início entre 30 minutos a algumas horas, pois necessitam de síntese proteica. Ocorrem através da ligação do hormônio tireóideo aos receptores nucleares específicos. Os efeitos extranucleares

ocorrem em aproximadamente 30 segundos após sua administração, logo após a ligação do hormônio aos receptores da membrana plasmática ou receptores do retículo sarcoplasmático e não dependem da ligação ao receptor nuclear específico. Este efeito é mediado por aumento da atividade da enzima cálcio-ATPase, ativação da adenilciclase e aumento do influxo de íons cálcio para o citosol<sup>9</sup>.

O mecanismo de ação nuclear influencia a formação de proteínas contráteis por meio do aumento da transcrição gênica, determinando quais espécimes de ácido ribonucléico mensageiro (ARNm) deixam o núcleo e vão para o citoplasma. O receptor livre age como um inibidor da transcrição dos genes responsivos ao  $T_3$  e a ocupação do receptor acarreta mudanças em sua conformação, permitindo a expressão gênica. Nos miócitos há aumento da transcrição do gene para a enzima miosina  $V_1$  e diminuição da transcrição para a enzima miosina  $V_3$ .

A holoenzima miosina consiste de duas miosinas de cadeia pesada e quatro miosinas de cadeia leve. A miosina  $V_1$  consiste de duas miosinas de cadeia pesada, enquanto a miosina  $V_3$  contém duas miosinas de cadeia pesada. A miosina  $V_1$ , que contém maior atividade de ATPase que a miosina  $V_3$ , leva ao rápido movimento desse filamento ao redor do filamento fino, a actina, resultando em aumento da velocidade de contração dos miócitos. A indução do aumento da produção da miosina de cadeia pesada pelo  $T_3$  e o aumento da velocidade de contração do músculo cardíaco são o resultado da ação direta do  $T_3$  sobre o músculo cardíaco, independentemente de sua ação no sistema vascular periférico. Entretanto, tal mecanismo foi demonstrado somente em animais<sup>12</sup>.

O  $T_3$  causa também aumento da velocidade de relaxamento diastólico das fibras miocárdicas, por indução da codificação do ácido ribonucléico mensageiro (ARNm) para a proteína cálcio-ATPase, levando ao aumento do número de unidades de bomba de cálcio-ATPase no retículo sarcoplasmático. A cálcio-ATPase é uma bomba iônica responsável pela remoção do íon cálcio do citosol e seqüestro desse íon nas estruturas membranosas do retículo sarcoplasmático durante a diástole permitindo, desta forma, o relaxamento adequado do músculo cardíaco neste período<sup>9</sup>.

O mecanismo de ação nuclear ocorre em um intervalo de tempo mais prolongado e várias evidências sugerem que, em conjunto com este mecanismo, há também ação extranuclear do  $T_3$ , de ocorrência imediata. A administração do hormônio aumenta agudamente a contratilidade de miócitos isolados. O mecanismo extranuclear ocorre através do estímulo do sarcolema do miócito e da atividade da enzima cálcio-ATPase do retículo sarcoplasmático, com efeito direto sobre a atividade dos canais de sódio, potássio e cálcio<sup>13</sup>.

O débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica são parâmetros hemodinâmicos interligados, tornando difícil a distinção entre os efeitos cardíacos diretos do hormônio tireóideo e as variações reflexas mediadas por alterações no tono vascular periférico. A despeito de muitas controvérsias sobre o exato mecanismo de ação, os hormônios tireóideos estimulam o consumo celular de oxigênio e a utilização de

substratos. Assim, o sistema cardiovascular tem necessidade de aumentar a oferta de oxigênio e substratos para os tecidos periféricos, para remover maior quantidade de calor, o que necessita de aumento do débito cardíaco. A resposta cardiovascular mais precoce à administração de hormônio tireóideo é a diminuição da resistência vascular sistêmica e especula-se que a respiração celular aumentada levaria à liberação local de vasodilatadores<sup>14</sup>.

Estudo realizado com artérias de resistência do sistema muscular esquelético de ratos demonstra que tanto o  $T_3$  como o  $T_4$  têm efeito vasodilatador periférico, sendo o  $T_3$  mais potente que o  $T_4$ . Este efeito pode ou não ser mediado pelo endotélio, pois persiste após sua retirada mecânica, embora em menor grau. O tratamento prévio das artérias com bloqueador  $\beta$ -adrenérgico (propranolol) não altera a vasodilatação mediada pelo  $T_3$ <sup>15</sup>. A figura 2 ilustra as ações do  $T_3$  sobre o sistema cardiovascular.

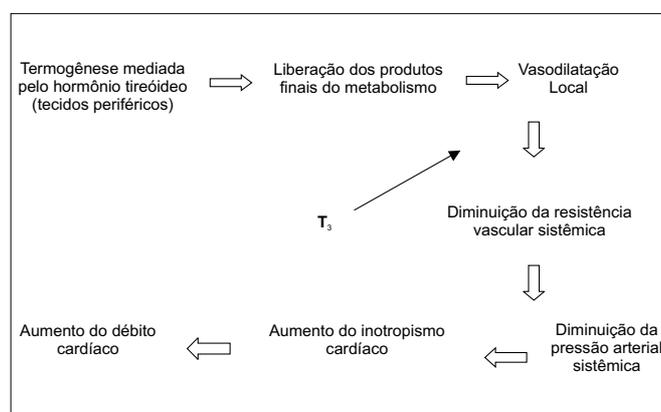


Figura 2 - Ações do  $T_3$  Sobre o Sistema Cardiovascular

Entretanto, outro estudo realizado com excessos e sobras de enxertos de artéria torácica interna e veia safena demonstrou que o tratamento dessas artérias e veias com doses fisiológicas de  $T_3$  não causa nenhum efeito vasomotor, e que apenas o tratamento desses segmentos com doses suprafarmacológicas do hormônio dilata as artérias e veias<sup>16</sup>. Todas as evidências sugerem que as alterações mediadas pelo  $T_3$  no miocárdio e no músculo vascular liso são as explicações bioquímicas para seu efeito inotrópico positivo e vasodilatador, o que contrasta com os efeitos deletérios do hipertireoidismo sobre o músculo cardíaco. Provavelmente neste estado o ATP é dissipado em forma de calor e apenas uma pequena porcentagem é utilizada para o processo contrátil. Esta utilização ineficiente de energia poderia explicar a falência cardíaca após hipertireoidismo de longa duração<sup>17</sup>.

#### SÍNDROME EUTIREÓIDEA E CIRURGIA CARDÍACA

Embora seja reconhecido de longa data que o hipotireoidismo crônico produz várias alterações deletérias no sistema cardiovascular, a constatação de que as alterações agudas

do metabolismo dos hormônios tireóideos também são deletérios a este sistema é recente. O termo síndrome eutireóidea foi adotado para descrever os distúrbios no metabolismo tireóideo associados a doenças não relacionadas a esta glândula e ao eixo hipotalâmico-hipofisário. A síndrome eutireóidea manifesta-se por anormalidades da concentração sérica dos hormônios tireóideos com diminuição da concentração sérica de  $T_3$ ; aumento do  $T_3$ ;  $T_4$  diminuído ou normal; ausência de resposta hipofisária, com TSH normal. Não ocorre aumento fisiológico da produção de TSH e  $T_4$  em resposta à diminuição da concentração sérica de  $T_3$ , um fenômeno ainda não completamente esclarecido<sup>7</sup>.

Sabe-se que as alterações agudas do metabolismo dos hormônios tireóideos são uma das manifestações da resposta ao estresse, em conjunto com ativação de complemento, produção de citocinas e liberação de mediadores inflamatórios. A síndrome eutireóidea pode ser iniciada por várias condições clínicas, como insuficiência cardíaca congestiva, morte cerebral, neoplasias malignas, sepsis e queimadura grave, infarto agudo do miocárdio e circulação extracorpórea. É observada em até 70% dos pacientes internados em Unidade de Tratamento Intensivo<sup>18</sup>.

Após o início da circulação extracorpórea (CEC) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca ocorre diminuição aguda da concentração sérica de  $T_3$ <sup>19</sup>. A CEC pode resultar em resposta inflamatória sistêmica, similar àquela que ocorre na sepsis<sup>20</sup>. Porém, sua participação no desencadeamento da síndrome eutireóidea ainda é objeto de estudo. A ocorrência da síndrome foi confirmada por diversas pesquisas, cujos resultados mostraram até 75% de redução da concentração sérica de  $T_3$  e aumento de três vezes do  $T_3$ r, que persistiram por 24 horas ou mais após a cirurgia cardíaca<sup>21-23</sup>.

A concentração sérica de  $T_4$  em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca diminui no final da CEC e retorna aos valores pré-operatórios após 24 horas. Essa diminuição temporária é atribuída à hemodiluição da CEC. Em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca não ocorrem alterações da concentração sérica de  $T_4$ <sup>24</sup>.

Os resultados quanto ao nível sérico de TSH são conflitantes. Pode haver diminuição de  $T_3$  e aumento importante do  $T_3$ r sem alterações de TSH<sup>22</sup>, enquanto outros estudos demonstram diminuição do TSH<sup>18,23</sup>. Todas as alterações características da síndrome podem ser encontradas<sup>21</sup>, porém com aumento do nível sérico de TSH.

Bremner e cols<sup>19</sup> estudaram quatro grupos de pacientes, sendo dois grupos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, um grupo submetido à cirurgia não cardíaca de grande porte e um grupo sob tratamento clínico para embolia pulmonar. Após observar que todos os grupos tinham diminuída concentração sérica de  $T_3$  sem aumento esperado do TSH, administraram TRH para verificar a resposta da glândula hipófise destes pacientes. A resposta ao estímulo com TRH não foi favorável e não houve o aumento de TSH que era esperado em pacientes não portadores de anormalidades da glândula tireóide. Os autores inferem que talvez a concentração sérica normal de  $T_4$  livre nestes pacientes possa ter inibido a hipófise, apesar dos valores diminuídos de  $T_3$ . Porém é sabido

que a hipófise possui receptores mais sensíveis ao  $T_3$  que ao  $T_4$ .

Não há resposta da glândula hipófise à diminuição da concentração sérica de  $T_3$  e  $T_4$  em pacientes submetidos à CEC, mesmo após estímulo com TRH. Provavelmente, o estresse intenso associado à cirurgia cardíaca estimula a secreção de cortisol pela glândula adrenal, sendo o responsável pela inibição da hipófise<sup>18</sup>. Discute-se a possibilidade que o emprego de CEC com fluxo não pulsátil seja responsável pela ausência de resposta hipofisária. A glândula hipófise libera o hormônio estimulante da tireóide ou tireotrofina em pulsos, e a CEC não diminui a frequência dos pulsos, entretanto diminui sua amplitude.

O modo pelo qual a CEC altera a função tireóidea permanece sob investigação. Os mecanismos propostos têm sido a hipotermia, a hemodiluição, a alteração da concentração da tireoglobulina e a ação de fármacos como a amiodarona, a dopamina e a heparina.

As alterações da concentração sérica hormonal persistem após CEC, sendo o declínio mais acentuado no primeiro dia de pós-operatório, normalizando-se entre o terceiro e quinto dia. Isto sugere que a hemodiluição não é o único fator responsável pelo aparecimento da síndrome eutireóidea<sup>19,21</sup>. Estudos correlacionando as concentrações séricas de  $T_3$ , tireoglobulina e hematócrito não demonstraram nenhuma associação entre estes fatores, excluindo a hemodiluição como fator responsável pela diminuição da concentração sérica hormonal<sup>23</sup>.

O efeito da hipotermia durante CEC sobre a função dos hormônios tireóideos tem sido intensamente investigado. Constatou-se que as alterações características da síndrome eutireóidea ocorrem de forma similar em pacientes resfriados a 20 °C ou a 28 °C, durante este período<sup>25</sup>. A comparação entre pacientes operados a 26 °C com aqueles mantidos em normotermia (35 °C) durante a CEC comprovou as alterações características da síndrome eutireóidea nos dois grupos de pacientes<sup>26</sup>.

A heparina utilizada para anticoagulação durante a CEC, na dose de 400 UI.kg<sup>-1</sup>, eleva a concentração sérica de  $T_4$  livre 15 minutos após a instalação da CEC, que declina a seguir. Provavelmente este fármaco desloca a ligação celular do  $T_3$  e  $T_4$  e aumenta a concentração sérica desses hormônios na forma livre, que então inibem a liberação de TSH e bloqueiam a resposta compensatória do eixo hipotalâmico-hipofisário<sup>19</sup>. Esta elevação transitória pode perpetuar o efeito inibidor da hipófise, mesmo após o término da CEC e da cirurgia<sup>27</sup>. A administração de  $T_3$  após períodos de isquemia da célula miocárdica leva ao aumento da contratilidade da célula, porém a resposta ao tratamento é menor quando a heparina é utilizada durante o período de isquemia. Este fármaco interfere com a ação hormonal dentro da célula miocárdica, provavelmente no meio extranuclear<sup>28</sup>.

Uma grande variedade de fármacos pode interferir na conversão periférica de  $T_4$  em  $T_3$ , como propranolol, glicocorticóides, catecolaminas (epinefrina e dopamina) e amiodarona. A dopamina inibe a resposta do TSH ao TRH, e a inibição é dose dependente, podendo ser revertida com a interrupção

da administração ou com a utilização de altas doses de TRH exógeno<sup>29</sup>. A amiodarona se opõe à ação do hormônio por meio de ligação aos receptores de T<sub>3</sub> nas células do miocárdio. A concentração sérica de T<sub>3</sub> pode ou não se alterar, mas nas células do miocárdio observa-se um estado de hipotireoidismo<sup>30</sup>.

O mecanismo mais aceito como responsável pela inibição da conversão periférica de T<sub>4</sub> para T<sub>3</sub>, com aumento do T<sub>3</sub>r, o metabólito inativo, é a alteração funcional das monodesiodases<sup>18,21,31</sup>. A alteração funcional das enzimas envolvidas na monodesiodação do T<sub>4</sub> ocorre provavelmente por excesso de catecolaminas endógenas circulantes, que agem nos diferentes tecidos ativando a enzima 5-monodesiodase, a qual converte o T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>r, ou pela inibição da enzima 5'-monodesiodase, que converte o T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> ativo<sup>32,33</sup>.

A diminuição da concentração sérica dos hormônios tireóideos, em especial do T<sub>3</sub>, torna a concentração sérica de TSH elevada por mecanismo de retroalimentação negativa e esta é extremamente alta no hipotireoidismo primário. Em pacientes com doença não tireóidea e concentração sérica de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> diminuída, seria esperada alta concentração sérica de TSH no soro. A constatação de concentração sérica normal de TSH levou a denominação desta síndrome de eutireóidea. O controle da secreção de TSH nestas circunstâncias pode estar influenciado por forças opostas, sendo que o estresse seria inibitório, enquanto a concentração sérica de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> diminuída seria estimulante. Esta oposição de forças resultaria em concentração falsamente normal de TSH e os pacientes permaneceriam em estado de hipotireoidismo fisiológico<sup>7</sup>.

Embora tenha valor preditivo de mortalidade, as conseqüências funcionais da síndrome eutireóidea não estão completamente esclarecidas. Não se sabe se a síndrome é patológica, ou apenas seria útil como um marcador da gravidade da doença, ou uma resposta adaptável à doença grave<sup>34</sup>.

#### UTILIZAÇÃO DE TRIIODOTIRONINA EM CIRURGIA CARDÍACA

A hipótese de que o T<sub>3</sub> melhora a contratilidade miocárdica está fundamentada em uma série de estudos experimentais, nos quais o tecido miocárdico foi submetido à isquemia por períodos variáveis e depois tratado com T<sub>3</sub>. A suplementação hormonal melhora invariavelmente a contração do tecido miocárdico após o período de isquemia<sup>13,35</sup>. O mecanismo pelo qual o hormônio exerce este efeito tem sido o foco de inúmeros estudos<sup>36</sup>. Sabe-se que o T<sub>3</sub> age pela ligação a receptores nucleares específicos, estimulando a expressão de genes responsivos ao hormônio. Assim, há alteração da expressão das isoformas de miosina, com a conversão da forma V<sub>3</sub> para a forma V<sub>1</sub> e aumento da velocidade de contração do miócito. Adicionalmente, a ligação a receptores do retículo sarcoplasmático aumenta a atividade da enzima cálcio-ATPase e a disponibilidade de íons cálcio no citosol do miócito.

A utilização de T<sub>3</sub> tem sido recomendada para melhorar a função ventricular esquerda após período isquêmico, au-

mentando a disponibilidade de fosfatos de alta energia para o miocárdio<sup>37</sup>. Estudo experimental em porcos submetidos à CEC foi realizado para testar esta hipótese<sup>33</sup>. A contratilidade do ventrículo esquerdo retorna ao normal após 90 minutos de reperfusão no grupo tratado com T<sub>3</sub>, mas os níveis de adenosina trifosfato permanecem iguais nos dois grupos, com valores entre 50 a 60% dos valores basais. O exame da ultra-estrutura do retículo sarcoplasmático e da mitocôndria realizado no mesmo estudo demonstrou melhor preservação dessas organelas no grupo tratado com T<sub>3</sub>. O autor concluiu que a suplementação hormonal aumenta a contratilidade do ventrículo esquerdo após período de isquemia, e que o mecanismo não é a preservação dos fosfatos de alta energia.

A rápida resposta, de aproximadamente 30 segundos, do miócito tratado com T<sub>3</sub> em grande variedade de modelos experimentais exclui a possibilidade de ser o mecanismo nuclear o responsável pelo aumento da contratilidade após isquemia, já que a expressão gênica após estímulo com T<sub>3</sub> demora algumas horas. Portanto, o hormônio tireóideo tem potente efeito extranuclear e rapidamente altera a contratilidade miocárdica, o que é de particular importância para a cirurgia cardíaca. A suplementação com T<sub>3</sub> altera a voltagem dos canais de cálcio na membrana do retículo sarcoplasmático, o qual regula a liberação de cálcio desta organela. Há também efeito sinérgico, independente e aditivo, entre o T<sub>3</sub> e fármacos -adrenérgicos que resulta em aumento do AMPcíclico e aumento da concentração intracelular de cálcio<sup>13</sup>.

Estudo experimental com miócitos isolados de porcos tratados com T<sub>3</sub> demonstra que a incubação das células em normotermia aumenta em 30% a velocidade de contração das fibras miocárdicas, comparado aos miócitos não tratados com T<sub>3</sub>. Este aumento persiste até duas horas após o tratamento. A incubação com cardioplegia fria e posterior reaquecimento diminui a velocidade de contração da fibra miocárdica em relação ao grupo tratado com normotermia, porém no grupo tratado com T<sub>3</sub> a diminuição é menor em relação aos grupos normotérmicos. Observa-se também que o pré-tratamento dessas células com T<sub>3</sub> aumenta a resposta ao tratamento subsequente com fármacos -adrenérgicos. Conclui-se que o pré-tratamento dos miócitos com T<sub>3</sub> aumenta a velocidade de contração da fibra miocárdica e a resposta ao tratamento posterior com -adrenérgicos, em maior ou menor grau, dependendo da exposição dessas células à normotermia ou à hipotermia<sup>35</sup>.

A contratilidade de miócitos isolados de ratos aumenta 30 segundos após tratamento com T<sub>3</sub>, mas não com T<sub>4</sub>, e a resposta contrátil ao isoproterenol é similar à do T<sub>3</sub>, porém necessita mais tempo. O pré-tratamento dos miócitos com propranolol diminui a resposta ao isoproterenol, mas não ao T<sub>3</sub>. O isoproterenol aumenta a produção de AMPcíclico, mas não o T<sub>3</sub>. Conclui-se que o T<sub>4</sub> não possui os mesmos efeitos que o T<sub>3</sub> e que a ação do T<sub>3</sub> independe dos -receptores e da produção de AMPcíclico<sup>38</sup>.

O hormônio tireóideo, ao aumentar a contratilidade, pode aumentar também o consumo de oxigênio pelo miocárdio, sendo portanto este efeito colateral de particular relevância.

Estudo realizado em tecido miocárdico de cães demonstra que há aumento da contratilidade sem alteração da relação entre curva de pressão-volume e consumo de oxigênio, diferente do que ocorre com a estimulação dos receptores -adrenérgicos. Há significativo aumento do fluxo sanguíneo coronariano, pois há vasodilatação em resposta ao aumento da contratilidade e da demanda de oxigênio pelo miocárdio. Observa-se também que a administração de T<sub>3</sub> ao miocárdio normal não aumenta a contratilidade. Neste aspecto, o T<sub>3</sub> seria similar ao milrinone, um inibidor da fosfodiesterase que exerce um efeito inotrópico apenas após isquemia e reperfusão miocárdicas<sup>40</sup>.

As similaridades entre a síndrome eutireóidea e os pacientes hipotireóideanos em relação à diminuição da concentração sérica de T<sub>3</sub>, baixo débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica, juntamente com as evidências recentes de que o T<sub>3</sub> age como fármaco inotrópico e vasodilatador têm orientado a investigação dos efeitos da administração de T<sub>3</sub> para pacientes submetidos à circulação extracorpórea. A disfunção ventricular esquerda e a instabilidade hemodinâmica podem ser graves após cirurgia cardíaca, mesmo em pacientes com função ventricular preservada no período pré-operatório<sup>41</sup>. A administração de T<sub>3</sub> a pacientes com dificuldade de término da CEC, embora com suporte inotrópico máximo e utilização de suporte mecânico com balão intra-aórtico, resulta em melhora de todos os parâmetros hemodinâmicos e término da CEC após o tratamento<sup>24</sup>.

Outros estudos realizados para verificar os efeitos da administração de T<sub>3</sub> em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor que 30%, submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, demonstraram menor necessidade de fármacos inotrópicos em relação ao grupo tratado com placebo. Em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo maior que 40%, o grupo tratado com T<sub>3</sub> demonstra melhor índice cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica. Apesar dos excelentes resultados obtidos com este tratamento não são relatados o tempo de internação hospitalar e a incidência de mortalidade nos grupos<sup>32</sup>. Muitos estudos obtiveram resultados diferentes, e a administração venosa de T<sub>3</sub> após CEC, em pacientes com má função ventricular, não resultou em efeitos importantes sobre as variáveis hemodinâmicas em relação ao grupo tratado com placebo. A dose de fármacos inotrópicos e a necessidade de suporte mecânico com balão de contrapulsção aórtico foi a mesma nos dois grupos estudados. O tempo de permanência na Unidade de Tratamento Intensivo e a permanência hospitalar também foram similares nos dois grupos<sup>42</sup>. Os resultados clínicos contrastam com a excelente resposta ao tratamento com T<sub>3</sub> obtida em estudos com animais de experimentação<sup>37-39</sup>.

Estudo subsequente em 142 pacientes com má função ventricular não demonstrou vantagens no tratamento com T<sub>3</sub> durante cirurgia com CEC. O grupo tratado com T<sub>3</sub> obteve melhor índice cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica em relação ao grupo tratado com placebo. Entretanto não se observa diferença entre os grupos em relação a necessidade de fármacos inotrópicos. A morbidade e a mortali-

dade pós-operatórias também são similares. Os autores não recomendam a administração rotineira de T<sub>3</sub> em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e não identificam os grupos de pacientes que este tratamento poderia beneficiar. Porém, o estudo demonstrou que a suplementação com T<sub>3</sub> é segura e desprovida de efeitos colaterais<sup>43</sup>. Os mesmos resultados foram obtidos por outros autores<sup>42,44,45</sup>.

Entretanto, a administração de T<sub>3</sub> após CEC em pacientes com má função ventricular previne a ocorrência de taquiarritmias atriais no período pós-operatório, principalmente entre o 2º e o 4º dias. Dada a associação de tais arritmias ao aumento de morbidade, possível mortalidade e ainda ao aumento dos custos da hospitalização dos pacientes, recomenda-se a utilização do T<sub>3</sub> com esta finalidade<sup>46</sup>.

Outro estudo, realizado com 130 pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, observou maior índice cardíaco, menor incidência de infarto do miocárdio e menor dependência de fármaco inotrópico nos pacientes tratados com T<sub>3</sub> em relação ao grupo tratado com placebo. Cinco pacientes do grupo tratado com placebo necessitaram de suporte mecânico com balão intra-aórtico e dois pacientes faleceram. Nenhum paciente do grupo tratado com T<sub>3</sub> utilizou suporte mecânico e todos receberam alta hospitalar<sup>47</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A isquemia miocárdica incide, ainda nos dias atuais, sobre pacientes submetidos à anestesia e cirurgia sem complicações, com e sem auxílio da CEC e ocasiona elevados níveis de morbidade e mortalidade pós-operatórias. Procuram-se agora novas estratégias de tratamento para diminuir a morbidade e a mortalidade pós-operatórias, associadas a pacientes portadores de insuficiência vascular coronariana. Lowenstein<sup>48</sup> sugere como estratégia o estudo da utilização do hormônio triiodotironina.

Sabe-se que a disfunção do ventrículo esquerdo após CEC pode ocorrer em pacientes com boa função ventricular no período pré-operatório. O interesse na triiodotironina como potencial agente inotrópico em cirurgia cardíaca cresceu após ampla constatação na literatura de que a concentração sérica diminui acentuadamente após CEC, embora existam controvérsias a respeito das conseqüências clínicas das variações hormonais.

Ainda temos que considerar que o hipotireoidismo subclínico afeta 3% a 4% da população, acometendo principalmente os indivíduos após os 40 anos de idade e apresenta sintomas clínicos sutis, de difícil diagnóstico. Nesta condição, a anormalidade funcional da glândula tireóide é detectada exclusivamente pela elevação da concentração sérica de TSH, que atinge, em alguns casos, valores acima de 10 µUI/ml, sendo este o principal exame para a detecção de hipotireoidismo subclínico<sup>6,49</sup>. O prognóstico do hipotireoidismo subclínico a longo prazo ainda permanece sob investigação, mas há forte suspeita de que seja um importante fator de risco para doença das artérias coronárias<sup>50</sup>. Em pacientes submetido a cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, encon-

tram-se 11,2% dos pacientes com anormalidades na função tireóidea no período pré-operatório. Porém, não há alterações na morbimortalidade, apesar das alterações laboratoriais encontradas<sup>51</sup>.

Os efeitos inotrópicos agudos do T<sub>3</sub> após isquemia do miocárdio têm sido amplamente demonstrados em animais de experimentação e os possíveis mecanismos incluem síntese de proteínas contráteis e aumento do transporte iônico nas células do miocárdio. Em humanos, no entanto, não está comprovado que a diminuição da concentração sérica de T<sub>3</sub> possa contribuir para a disfunção ventricular após cirurgia cardíaca. Os estudos que investigam os efeitos da administração de T<sub>3</sub> em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca mostram resultados contraditórios.

A síndrome eutireóidea é entidade clínica bem definida e amplamente demonstrada na literatura. Porém, a despeito de inúmeros estudos experimentais, os estudos clínicos falharam em demonstrar os benefícios do tratamento de reposição com triiodotironina nos pacientes submetidos à CEC, mesmo na vigência da diminuição da concentração sérica hormonal. Os estudos são controversos e inúmeros autores, citados no decorrer deste estudo, não encontraram embasamento clínico suficiente para recomendar o emprego de T<sub>3</sub> na presença de alterações dos níveis hormonais, após revascularização miocárdica. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos quando a terapia foi empregada na dose inicial de 0,8 µg.kg<sup>-1</sup>, seguida de 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> nas primeiras horas de pós-operatório.

A administração de T<sub>3</sub> após o término da CEC em pacientes com má função ventricular não altera a sobrevida ou a necessidade de cuidados no pós-operatório. Entretanto, em pacientes com má função ventricular, nos quais é impossível interromper a CEC, a despeito de máximo suporte inotrópico, os autores são unânimes em sugerir que o T<sub>3</sub> pode ser muito útil como terapia de resgate<sup>45</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Brown J, Chopra IJ, Hershman JM et al - Thyroid physiology in health and disease. *Ann Intern Med*, 1974;81: 68-81.
- De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G - *The Thyroid and its Diseases*, 6ª Ed, New York, Churchill Livingstone, 1996; 113-136.
- Schimmel M, Utiger RD - Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. *Ann Intern Med*, 1977;87,760-768.
- Dyke C - The use of thyroid hormone in cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol*, 1996;11:603-609.
- Sypniewski E - Comparative pharmacology of the thyroid hormones. *Ann Thorac Surg*, 1993; 56:S2-S8.
- Drinka PJ, Nolten WE - Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat? *Am J Med Sci*, 1988;295:125-128.
- Wartofsky L, Burman KD - Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocrinol Rev*, 1982;3:163-217.
- Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN - Advances in our understanding of thyroid hormone at the cellular level. *Endocr Rev*, 1987;8:288-308.
- Dillmann WH - Biochemical basis of thyroid hormone action in the Heart. *Am J Med*, 1990;88: 626-630.
- Samuels HH, Tsai JS - Thyroid hormone action in cell culture: demonstration of nuclear receptors in intact cells and isolated nuclei. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973;70:3488-3491.
- Oppenheimer JH, Schwartz HL - Stereospecific transport of triiodothyronine from plasma to cytosol and from cytosol to nucleus in rat liver, kidney, brain, and heart. *J Clin Invest*, 1985;75: 147-154.
- Schwartz K, Lecarpentier RY, Martin JL - Myosin isoenzyme distribution correlates with speed of myocardial contraction. *J Mol Cell Cardiol*, 1981;13:1017-1075.
- Walker JD, Crawford FA, Spinale FG et al - Direct effects of acute administration of 3,5,3'triiodo-L-thyronine on myocyte function. *Ann Thorac Surg*, 1994;58, 851-856.
- Klein I - Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*, 1990;88:638-641.
- Park KW, Dai HB, Ojamaa K et al - The direct effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*, 1997;85:734-748.
- Krasner LJ, Wendling WW, Cooper SC et al - Direct effects of triiodothyronine on human internal mammary artery and saphenous veins. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997;11: 463-466.
- Klemperer JD, Ojamaa K, Klein I - Thyroid hormone therapy in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 1996;38:329-336.
- Robusch G, Medici D, Fesani F et al - Cardiopulmonary bypass: "A low T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> syndrome" with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Horm Res*, 1986; 23:151-158.
- Bremner WF, Taylir KM, Baird S et al - Hypothalamo-pituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978;75:392-399.
- Edmonds LH - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998;66; S12-16.
- Holland FW, Brown PS, Weintraub BD et al - Cardiopulmonary bypass and thyroid function: A "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg*, 1992;52:46-50.
- Gotzsche LSB-H, Weeke J - Changes in plasma free thyroid hormones during cardiopulmonary bypass do not indicate triiodothyronine substitution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104:273-277.
- Reinhardt W, Mocker V, Jockenhovel F et al - Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters. *Horm Res*, 1997;47:1-8.
- Novitzky D, Cooper DKC, Swanepoel A - Inotropic effect of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in low cardiac output following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: an initial experience in patients undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1989;3:140-145.
- Taggart DP, Fraser W, GraY CE et al - The effects of systemic intraoperative hypothermia on the acute-phase and endocrine response to cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surgeon*, 1992;40: 74-78.
- Thrush DN, Austin D, Burdash N - Cardiopulmonary bypass temperature does not affect postoperative euthyroid sick syndrome? *Chest*, 1995;108:1541-1545.
- Scrofani R, Salati M, Santoli C - Effect of cardiopulmonary bypass on thyroid function. *Ann Thorac Surg*, 1995;59:1272-1278.
- Katz MG, Cohen AJ, Schwalb H et al - Interaction of thyroid hormone and heparin in postischemic myocardial recovery. *Ann Thorac Surg*, 1995;60:1215-1218.

29. Van den Berghe G, Zegher F, Vlasselaers D et al - Thyrotropin-releasing hormone in critical illness: from a dopamine-dependent test to a strategy for increasing low serum triiodothyronine, prolactin, and growth hormone concentrations. *Crit Care Med*, 1996;24:590-595.
30. Dillmann WH - Cardiac Function in thyroid disease: clinical features and management considerations. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:S9-S15.
31. Ho WM, Wang YS, Tsou CT et al - Thyroid function during isoflurane anesthesia and valvular heart surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth*, 1989;5:550-557.
32. Novitzky D, Cooper DKC, Barton CI et al - Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Cardiothorac Vasc Surg*, 1989;98:972-978.
33. Dyke CM, Ding M, Abd-Elfattah AS et al - Effects of triiodothyronine supplementation after myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:215-222.
34. Slag MF, Morley JE, Elson MK - Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA*, 1981;245:43-45.
35. Walker JD, Crawford FA, Spinale FG - Pretreatment with 3,5,3'triiodo-L-thyronine (T<sub>3</sub>). Effects on myocyte contractile function after hypothermic cardioplegic arrest and rewarming. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:315-327.
36. Ojamaa K, Klemperer JD, MacGilvray SS et al - Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinol*, 1996;137:802-808.
37. Novitzky D, Human PA, Cooper DKC - Effect of triiodothyronine on myocardial high-energy phosphates and lactate following ischemia and cardiopulmonary bypass- an experimental study in baboons. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988;96:600-607.
38. Ririe DG, Butterworth JF, Royster RL et al - Triiodothyronine increases contractility independent of  $\alpha$ -adrenergic receptors or stimulation of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate. *Anesthesiol*, 1995;82:1004-1012.
39. Klemperer JD, Zelano J, Helm RE et al - Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermic ischemia. *J Thorac and Cardiovasc Surg*, 1995;109:457-465.
40. Caldarone CA, Krukenkamp IB, Burns PG et al Ischemia-dependent efficacy of phosphodiesterase inhibition. *Ann Thorac Surg*, 1994;57:540-546.
41. Royster RL - Myocardial dysfunction following cardiopulmonary bypass: recovery patterns, predictors of inotropic need, theoretical concepts of inotropic administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993;7:19-25.
42. Benett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD et al - Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 1996; 275: 687-692.
43. Klemperer JD, Klein I, Gomez M et al - Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 1995;333:1522-1527.
44. Teiger E, Menasché P, Mansier B et al - Triiodothyronine therapy in open-heart surgery: from hope to disappointment. *European Heart Journal*, 1993;14:629-633.
45. Broderick TJ, Wechsler AS et al - Triiodothyronine in cardiac surgery. *Thyroid*, 1997;7:133-137.
46. Klemperer JD, Ojamaa K, Klein I et al - Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 1996;61:1323-1329.
47. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin SJ et al - Intravenous T<sub>3</sub> improves myocardial function and reduces morbidity after coronary bypass surgery: results of a double-blind randomized trial. In: *The American Association for Thoracic Surgery, 78<sup>th</sup> Annual Meeting Proceedings*. Boston, Massachusetts, 1998, 42.
48. Lowenstein E - Implications of triiodothyronine administration before cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:S43-47.
49. Franklyn J - "Subclinical hypothyroidism": to treat or not to treat, that is the question. *Clin Endocrinol*, 1995;43:443-444.
50. Althaus BU, Staub HB, Ryff-de-leche A et al - LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol*, 1988;28:157-163.
51. Jones TH, Hunte R SM, Price A et al - Should thyroid function be assessed before cardiopulmonary bypass operations? *Ann Thorac Surg*, 1994;58:434-436.