ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HORMÔNIOS

SILMARA BERTAGNON

SÍNDROME DO EUTIROIDIANO DOENTE

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

2011

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HORMÔNIOS

SILMARA BERTAGNON

SÍNDROME DO EUTIROIDIANO DOENTE

Artigo apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia, como requisito para a conclusão do curso de pós-graduação em Hormônios.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2011

AGRADECIMENTO

Ao autor da vida, Deus, que sempre me ajudou a tornar as conquistas possíveis, mesmo quando estive sozinha.

À minha família, porque formaram a pessoa que sou hoje.

Ao meu esposo, Paulo de Tarso, que em vários momentos esteve presente.

Ao professor Dr. Marco Antonio Fernandes, pela transmissão entusiamada de conhecimentos, impulsionando a aprendizagem.

A todas as pessoas da AC&T, pela estrutura e apoio dado aos alunos e também à equipe do transporte, Rosangela, Junior e Sr. Armando, pela paciência e dedicação em todos os momentos.

Às cinco alunas do quarto 32 do Flat Siqueira Campos, pelo companheirismo, alegria, propiciando leveza a essa jornada.

À diretoria do Métodos Laboratório, pelo apoio financeiro e disponibilidade em ceder dias de trabalho para os meus estudos e conhecimento.

Às colegas bioquímicas do Métodos, que durante minha ausência se disponibilizaram a realizar meu trabalho com dedicação e boa vontade.

Em especial, agradeço às minhas lideradas, Evelyn, Susanna, Tereza e Andressa, pois, cada uma à sua maneira, se desdobrou e dedicou para que nada saísse errado durante minha ausência, mostrando competência, compromisso e, principalmente, carinho comigo.

Enfim, agradeço a todos que me desejaram boa viagem, torceram pelo meu sucesso e crescimento profissional.

RESUMO

A síndrome do eutireoidiano doente (SED) ou síndrome do T3 (3,5,3' triiodotironina) baixo é caracterizada pela redução dos níveis de T3, aumentando a conversão de T4 (tiroxina ou 3,5,3' tetraiodotironina) para T3 reverso (rT3 ou 3,3',5' triiodotironina), que é uma forma inativa de hormônio tireoidiano, podendo este estar normal ou elevado. Já o T4 pode encontrar-se normal ou baixo e o TSH (tireotrofina ou hormônio estimulante da tireóide) em níveis inapropriadamente normais ou baixos, com ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. A grande questão que tem desafiado os pesquisadores é entender se as alterações correspondem a um mecanismo adaptativo com a finalidade de diminuição de gasto energético ou se constituem um hipotireoidismo secundário, passivo de tratamento. A síndrome tem sido relatada, principalmente na sepsis, infarto do miocárdio, desnutrição, jejum prolongado, cirurgias, transplante de medula óssea, neoplasias, mas pode ocorrer, potencialmente, em todas as doenças sistêmicas graves. A prevalência é maior em idosos, podendo ocorrer em neonatos. Em pacientes criticamente enfermos, os níveis de T4 baixos estão diretamente relacionados à mortalidade. Vários resultados diferentes e conflitantes têm sido obtidos com o tratamento, mas parece claro que, se a opção for tratar, ela deve ser feita com T3 ou com uma associação de T3+T4, mas nunca com T4 Livre (T4L) isoladamente. Isso é compreensível, já que o sistema está sintonizado para desviar T4 para T3 reverso e, nesse caso, administrar mais T4 é alimentar esta via de degradação.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 5

2. REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO FISIOLÓGICA DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS CENTRAL E PERIFÉRICO 6

2.1 Classificação das Deiodinases 7

3. A SÍNDROME DO EUTIREOIDIANO DOENTE (SED) OU DO T3 BAIXO 8

4. INTERVIR OU NÃO? COMO DECIDIR? 13

5. CONCLUSÃO 14

REFERÊNCIAS 15

1. INTRODUÇÃO

Iniciando pelo nome, esta é uma situação clínica diferente sob vários aspectos, mas, certamente, bastante freqüente para ser ignorada. Se estivermos falando de um doente "eutireoidiano", estamos já definindo que a condição tireoidiana deste paciente é normal, o que não é verdade. Ao menos em um bom número de casos, a síndrome foi descrita e caracterizada no início da década de 70.

Outros nomes são encontrados na literatura, tais como: "doença não tireoidiana" que novamente implica em ausência de comprometimento da função tireoidiana e "síndrome do T3 baixo", que deveria ser usada quando não há doença de base. Esses termos podem ser usados como sinônimos. Em 1982, Wartofsky e Burman utilizaram pela primeira vez o termo "síndrome do doente eutireóideo", que até hoje é usado.

A grande questão que desafia os pesquisadores é entender se as alterações correspondem a um mecanismo adaptativo com a finalidade de diminuição de gasto energético como defesa do organismo ou se constituem um hipotireoidismo secundário passivo de tratamento. Este artigo tem por objetivo abordar essas questões.

2. REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO FISIOLÓGICA DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS CENTRAL E PERIFÉRICO

O TRH (hormônio liberador de tireotrofina) liberado no hipotálamo controla o inicio da secreção dos hormônios tireoidianos. Este TRH atua sobre os tireótrofos da adenohipófise, estimulando a produção do TSH (hormônio tireotrófico), que atua na célula tireoidiana, produzindo T4 e T3. Como já foi falado, o T3 é o hormônio metabolicamente ativo e o T4 atua como um pró-hormônio. O sistema de regulação em nível de tireótrofos-hipofisários é realizado pela conversão local de T4 para T3, realizado por enzimas deiodinases. Embora T4, T3 e rT3 sejam gerados dentro da glândula tireóide, o T4 é, quantitativamente, o maior produto secretório. Todo T4 encontrado na circulação é gerado na tireóide, a menos que tenha ocorrido administração exógena. Já a produção de T3 e de rT3 dentro da tireóide é muito pequena, comparada à produção periférica.

> O T4 circula ligado a uma globulina transportadora (TBG) e, em menor proporção, ligado a uma pré-albumina (TBPA ou transtirretina) e albumina. Estima-se que 0,03% a 0,05% do T4 circulante está sob a forma livre, ou seja, sob a forma metabolicamente ativa T4 L. Com relação ao T3, 85% dele é produzido perifericamente e é o hormônio ativo. Liga-se, na circulação, à TBPA e à albumina sendo a fração livre a metabolicamente ativa. Esta fração livre corresponde a 10% do T3 total circulante. Tanto a hipófise quanto o Sistema Nervoso Central são capazes de produzir T3 a partir de T4 (deiodinase tipo II), de modo que a regulação nessas estruturas não depende do T3 circulante. Sob condições normais, acredita-se que 50% da produção diária de T4 é transformada em rT3, que, além de ser um composto inativo, parece inibir a atividade da 5'-deiodinase, dificultando a formação de T3. Kohrle (1988 apud DAMIANI, 2011).
>
> O metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos é crítico para o impacto que eles têm sobre a função intracelular. Enquanto se discutem bastante as formas de hipotireoidismo primário (por falta de produção tireoidiana de hormônios tireoidianos) ou secundário/terciário (falta de produção de TSH/TRH), pouco se discute com relação ao metabolismo periférico desses hormônios, vitais para a função celular adequada. Prioritariamente o fígado e secundariamente os rins desempenham importante papel no metabolismo periférico de hormônios tireoidianos. A maior parte do T3 é gerado em tecidos periféricos e esta é a forma metabolicamente ativa dos hormônios tireoidianos. Também nos tecidos periféricos é gerado o inibidor competitivo do T3, chamado T3 reverso (rT3). A transformação posterior para T2 e para T1 também ocorre quase exclusivamente em tecidos periféricos. Kohrle (1988 apud DAMIANI, 2011).
>
> Vários processos são responsáveis pelo metabolismo periférico de hormônios tireoidianos, dentre os quais a deiodinação (que ocorre preferencialmente no fígado e nos rins), que se constitui na maior via de metabolismo periférico de hormônios tireoidianos, gerando tanto metabólitos ativos (T3) quanto inativos (rT3). A conjugação com sulfato ou com ácido glicurônico (processo que ocorre preferencialmente no fígado) acaba por fazer a biotransformação de T4 e T3. Os metabólitos resultantes são marcados para eliminação e são considerados relativamente inativos. Deaminação e descarboxilação, que produzem os análogos

> do ácido acético (ocorre preferencialmente no fígado), são reações que ocorrem na alanina da cadeia lateral do anel tirosil. Embora esses metabólitos sejam considerados ativos, pouco se conhece sobre as quantidades produzidas ou sobre sua contribuição à atividade hormonal em animais e humanos. A possibilidade de peroxidação lipídica e atuação de sistemas enzimáticos antioxidantes não fica clara no momento, nem em modelos animais , nem em humanos. Kohrle (1988 apud DAMIANI, 2011).

2.1 Classificação das Deiodinases

- Deiodinase tipo I (DI) – é encontrada no fígado, rins e músculo-esquelético e é responsável pela 5 e 5'-deioninação. É uma enzima dependente de selênio (seleocisteína no sítio ativo).

- Deiodinase tipo II (D2) - é encontrada no cérebro, hipófise e tecido adiposo marrom e, diferentemente da deiodinase tipo I, realiza apenas a 5'-deiodinação. Não é dependente de selênio.

- Deiodinase tipo III (D3) - é encontrada no sistema nervoso central e realiza apenas a 5-deiodinação, gerando rT3.

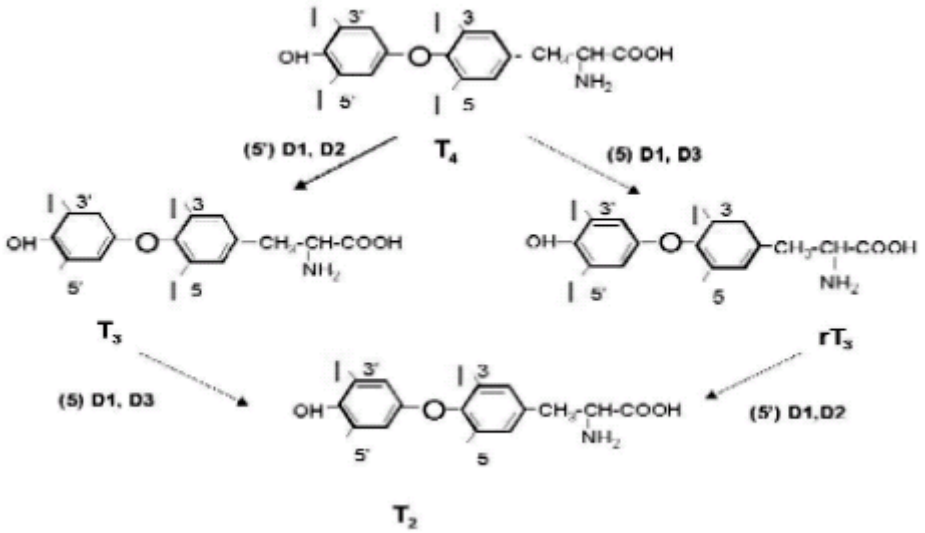

Figura 1: Reações de desiodação catalisadas pelas enzimas iodotironinas desiodases tipo 1 (D1), tipo2 (D2) e tipo 3 (D3).

Fonte: DAMIANI, 2011.

3. A SÍNDROME DO EUTIREOIDIANO DOENTE (SED) OU DO T3 BAIXO

A Síndrome caracteriza-se pela redução dos níveis de T3, aumentando a conversão de T4 para rT3. O rT3 é um metabólico sem atividade biológica, podendo estar 4 a 5 vezes mais alto que o valor normal. Já o T4 pode encontrar-se normal ou baixo e o TSH em níveis inapropriadamente normais ou baixos, com ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. A patogênese destas alterações hormonais ainda não está totalmente esclarecida, sabendo-se que esses doentes possuem uma inibição da 5'-desiodase ou deiodinase, enzima responsável tanto pela conversão periférica do T4 em T3 quanto pela degradação do rT3.

Nas doenças sistêmicas, há diminuição da síntese de T3 e acúmulo do rT3 na circulação e a diminuição de captação de T4 pelos tecidos, o que limitaria a disponibilidade de substrato e a secreção de citocinas. Além disso, a queda do T4 total sérico observada nesses pacientes é devida, provavelmente, à presença de fatores circulantes que competem com o T4 pela ligação à globulina ligadora de tiroxina (TBG), a principal proteína carregadora dos hormônios tireoidianos.

Ward; Maciel (1997) diz que "o significado fisiopatológico completo dessa diminuição da conversão periférica de T4 em T3, além da definição do real estado tireoidiano desses pacientes, são questões que ainda permanecem em aberto".

Isso faz com que a ação dos hormônios tireoidianos nas células-alvo possa ser regulada adequadamente, de acordo com as necessidades do organismo. Na realidade, a atividade dessas enzimas é controlada por fatores metabólicos e ambientais, como o estado nutricional do organismo, jejum prolongado, desnutrição, estresse, transplante de medula óssea, as doenças sistêmicas graves, como sepsemia, neoplasias, cirurgias de grande porte e a temperatura do ambiente.

> Acredita-se que a redução do T3 seja benéfica, uma vez que reduz o gasto energético, diminuindo a taxa metabólica e poupando o organismo, pois pesquisas demonstraram que o T4 é apenas um pró-hormônio e que T3 é realmente o hormônio metabolicamente ativo. Uma vez curada a doença de base, a função do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide retorna ao normal. (BRANDÃO, et al. 2004).

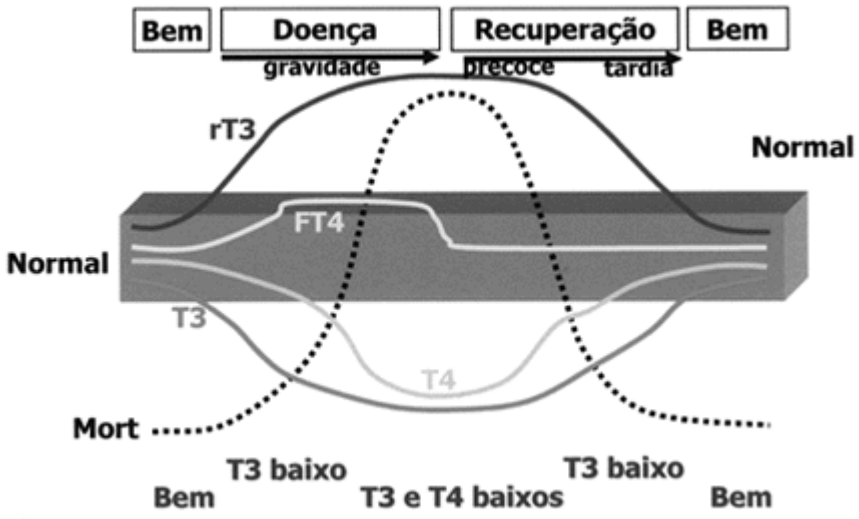

Figura 2 - Evolução das concentrações séricas de hormônios tireoidianos e sua relação com a mortalidade. (10)

Fonte: BRANDÃO, et al., 2004.

Há autores, como Silva (2007) e Damiani (2011), que dividem as apresentações da síndrome do eutireoidiano doente de acordo com a combinação de alterações apresentadas nos Hormônios Tireoidianos:

· Tipo I - evolui com T3 baixo, rT3 elevado e T4 normal. Esta é a forma mais freqüente, encontrada em 70% dos pacientes críticos;

· Tipo II - evolui com T3 e T4 baixos, rT3 elevado e TSH baixo. Responde por 15% a 20% dos pacientes críticos. Como se pode ver na Figura 2, há estreita correlação desta forma com a mortalidade (há forte correlação entre concentrações de T4 e mortalidade em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva); Resposta do TSH ao TRH esta reduzida.

· Tipo III - forma menos frequente, que evolui com T4 e rT3 elevados, estando o T3 dentro da normalidade. Esta alteração é mais freqüentemente observada em pacientes psiquiátricos.

. Tipo IV – Forma mista nas quais podem ser encontradas combinações de anormalidades acima citadas. Existem evidências que os produtos derivados dos monócitos durante a infecção possam modular o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide.

> Com relação ao TSH, está na faixa de normalidade em 50% dos casos, levemente reduzido em 30% e, francamente, suprimido em 7%, especialmente em pacientes em uso de dopamina ou glicocorticóides. Pequenas elevações de TSH são vistas com a recuperação da doença de base, mas elevações de TSH da ordem de 20 a 30 mUI/L são fortemente sugestivas de hipotireoidismo primário. (Damiani, 2011).
>
> Quanto mais grave o estado do doente, menor o valor do T3 e do T4 circulantes, o que reflete, provavelmente, uma resposta imuno-endocrinológica ampla à doença ou à agressão. Esta relação inversa é tão consistente, de acordo com trabalhos da literatura, que os valores finais do T4 e do T3 deveriam ser utilizados como indicadores prognósticos no auxílio às decisões de conduta num paciente grave, como o emprego de suporte nutricional, a necessidade de intervenções invasivas ou até mesmo a alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). (WARD, MACIEL, 1997).

A tendência apresentada pelo T4 e T3 durante a evolução também poderia ser bastante importante. Doentes que mantém os valores de T4 estáveis evoluem bem, enquanto os que o T4 decresceram morreram. Os valores de T3 reverso não demonstram qualquer valor prognóstico

Já uma pneumocistose, infecção oportunista causada pelo Pneumocystis jiroveci, acomete com frequencia pacientes imunodeprimidos, principalmente, aqueles com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids).

O Pneumocystis jiroveci raramente produz doença em indivíduos imunocompetentes, mas causa pneumonia grave em indivíduos com uma variedade de condições clínicas debilitantes. Os achados laboratoriais para função tireoidiana, no caso do doente infectado pelo HIV, é uma particularidade da síndrome do eutiroidiano doente, já que o T3 e o t3 reverso estão baixos, diferenciando dos demais casos da síndrome do T3 baixo. Não se sabe por que isso acontece na Aids.

Segundo Salgado (2007), o hipercortisolismo pode inibir a síntese e a secreção de TSH e a resposta de TSH ao TRH (hormônio liberador de tireotrofina). Geralmente, os níveis de T4 total estão subnormais pela redução da TBG, mantendo os níveis de T4 livre adequados. Os Gicocorticoides diminuem a conversão de T4 em T3 e aumentam a síntese de T3 reverso. Apesar dessas alterações, manifestações de hipotireoidismo estão geralmente ausentes. Isso caracteriza a “Síndrome do T3 baixo” na Síndrome de Chusinhg.

Em relação à função tireoidiana, segundo Novis, Vaisman e Coelho (2001), na hepatite crônica viral, conclui-se que:

São frequentes as alterações no metabolismo dos hormônios tireoidianos na hepatopatia cônica por vírus;

- Há relação direta entre os níveis séricos baixos do T3 e elevados do rT3 com o grau de disfunção hepática;

- A "síndrome do T3 baixo" foi a manifestação prevalente dentre as alterações hormonais, sendo o T3 sérico o exame mais expressivo, gradativamente mais baixo quanto mais avançada a disfunção hepatocelular, diferenciando as classes funcionais entre si. Além do teste do TRH normal na maioria dos pacientes, as dosagens normais do T4 e T4 livre corroboram a hipótese de eutireoidismo;

- Resposta exagerada e prolongada ao teste do TRH foi observada principalmente em alguns pacientes com Cirrose Pós Hepatite-C todos apresentando elevação do TSH basal, além de T3 e T4 baixos. Estes achados podem estar relacionados com a gravidade da hepatopatia, embora não se possa descartar doença primária tireoidiana;

- A concomitância de níveis séricos mais altos de T3 e T4 nos pacientes com Cirrose Pós Hepatite-C, é indicativo de mau prognóstico a curto prazo.

Recém-nascidos com sepse apresentam sintomas clínicos e alterações laboratoriais por tempo e gravidade variáveis. A sepse neonatal pode comprometer diversos tecidos e modificar a ação das enzimas, incluindo a desiodase tipo I, responsável pela formação do T3 plasmático a partir do T4 nos tecidos periféricos. Além disso, em certos períodos da doença, pode haver uma ação reduzida do T4 em níveis teciduais.

> Em um estudo feito com recém nascidos a doença não tireoidiana esteve presente em mais da metade dos casos estudados com sepse, mais freqüente nos casos de sepse de prolongada duração. A síndrome do T3 baixo foi o padrão mais freqüente, porém sem elevação do T3 reverso; e a síndrome do T4 e T3 baixo só foi encontrada no choque séptico, embora sem relação com o mesmo. (SILVA, 2007)

Quadro 1 - Situações em que se encontram T3 ou T4 baixos na síndrome do doente eutireoidiano (Umpierrez)

O estado de T3 baixo

- Atividade reduzida da 5'-deiodinase
- Baixa concentração de proteínas ligadoras
- Inibidores séricos da ligação T3-proteínas
- Captação diminuída de T3 por tecidos periféricos
- Diminuição do TSH
- Hipercortisolismo
- Citocinas (IL-1,IL-6,TNF-α)
- Drogas (dopamina, glicocorticóides, propranolol)

O estado de T4 baixo

- Baixa concentração de proteínas ligadoras
- Inibidores séricos da ligação T4-proteínas
- Diminuída captação de T4 por tecidos periféricos
- Diminuição do TSH
- Hipercortisolismo
- Citocinas (IL-1,IL-6,TNF-α)
- Drogas (glicocorticóides, dopamina, amiodarona, salicilatos)

Fonte: DAMIANI, 2011.

4. INTERVIR OU NÃO? COMO DECIDIR?

"A administração de T4 a adultos criticamente enfermos não reduziu a mortalidade." (WARD, MACIEL, 1997).

> Parece lógico que o T4 não deve ser a droga de escolha, na eventualidade da opção pelo tratamento, já que a conversão de T4 a rT3 continuará a ser feita em ritmo elevado, pela ação da 5´-deiodinase. Com relação à suplementação de T3, há vários estudos controlados avaliando sua eficácia, porém poucos estudos documentando sua eficácia. Em pacientes submetidos a procedimentos de ponte coronariana, a administração de T3 melhorou o débito cardíaco e reduziu a resistência vascular sistêmica. Em estudo realizado em pacientes com revascularização cardíaca, houve melhora dos índices cardíacos e reduziu-se a necessidade de drogas inotrópicas, a isquemia pós-operatória, a mortalidade e o tempo de permanência no hospital. Em estudo de pacientes com sepse, a administração de T3 melhorou a função respiratória, a integridade histológica pulmonar e a produção de surfactante. [...] Por outro lado, há estudos mostrando que a administração de T3 em curto prazo trouxe pouco ou nenhum benefício. Em pacientes submetidos a revascularização miocárdica ou substituição de válvula, não houve mudança quanto à necessidade de drogas inotrópicas ou suporte mecânico. Também não houve aumento de efeitos colaterais com o uso de T3. (DAMIANI, 2011)

A reposição do T4 isoladamente também não obteve resultados positivos, uma vez que pacientes respondiam apenas com diminuição do TSH, sem benefícios clínicos aparentes.

Recente estudo envolvendo pacientes que evoluíram a óbito em unidade de terapia intensiva evidenciou que aqueles que receberam uma combinação de T3 mais T4 como terapia de reposição tinham níveis mais elevados de T3 no fígado e músculo esquelético do que o observado no plasma. Por outro lado, pacientes que não receberam terapia de reposição apresentavam uma diminuição dos níveis hormonais nos mesmos tecidos.

> Em vista desses resultados conflitantes, não é recomendável a administração de rotina de Hormônio Tireoidiano em pacientes com a síndrome do doente eutireoidiano; embora nenhum malefício tenha sido documentado, a evidência não apóia o uso de suplementação de Hormônio Tireoidiano para corrigir as anormalidades observadas. Umpierrez (2002 apud DAMIANI, 2011).

No entanto, no mesmo artigo, o mesmo autor volta a afirmar:

> Se hormônio tireoidiano for administrado na ESS não podemos utilizar T4 isoladamente. Para restabelecer as concentrações normais de T4 e T3, os pacientes devem ser tratados com uma combinação de T4 e T3. A dose recomendada de T3 é de 50 mcg/dia, em doses fracionadas. Durante o tratamento é recomendada monitorização a cada 48 horas dos níveis de T4 e T3 e as doses devem ser ajustadas, para permitir níveis de T3 na faixa normal baixa. (DAMIANI,2011).

5. CONCLUSÃO

A “Síndrome do T3 Baixo” é mais preocupante quando os portadores de doenças graves, agudas ou crônicas, internados em unidade de terapia intensiva encontram-se com níveis de T3 e T4 baixos, rT3 elevado e TSH baixo. Isso é um forte indicio de mortalidade.

Nesse contexto, os índices baixos de T4 tem maior correlação com a mortalidade do doente, pois a estabilidade deste indica um bom prognóstico da doença.

A patogênese destas alterações hormonais ainda não está totalmente esclarecida, mas seria um mecanismo de proteção biológica visando a diminuição da atividade metabólica celular e a poupança energética. Em várias doenças graves sistêmicas observou-se o quadro característico da síndrome do eutiroidiano doente. Sendo o doente infectado pelo vírus do HIV, a resposta tireoidiana é totalmente diferenciada para a Aids.

O grande problema é descobrir quais casos podem beneficiar-se de um tratamento de reposição e, nesse caso, parece que a reposição dever ser com T3 ou com a associação de T3 e T4, mas nunca com T4 isoladamente.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Maria Cristina Korbage de; SILVA, Maria Helena Baptista Nunes da; DINIZ, Edna Maria de Albuquerque; VAZ, Flávio Adolfo Costa. Função tireoidiana em recém-nascidos doentes. São Paulo, 2003.

BRANDÃO, Carmen Dolores Gonçalves. et. al. Avaliação funcional da tireóide na paracoccidioidomicose. **Revista brasileira de medicina**, Espírito Santo, 2004.

DAMIANI, Durval. Síndrome do doente eutireoidiano. **Revista brasileira de medicina**, São Paulo, p. 16 - 22, 2011.

NOVIS, Monica; VAISMAN, Mario; COELHO, Henrique Sérgio Moraes. Teste da função tireoidiana na hepatite crônica viral. **Arq. Gastroenterol**, São Paulo, 2001.

Osmar MONTE; ZYNGIER, Szulin; KIMURA, Edna T; BIANCO, Antonio C. Vias Dopaminérgicas e Somatostatinérgicas Diminuem o TSH Sérico em Ratos Portadores de Carcinoma Mamário Walker-256, 2004.

PIMENTEL, Rodrigo Caetano. CARDOSO, Gilberto Perez; ESCOSTEGUY, Claudia Caminha. Perfil dos Hormônios Tireoidianos nas Síndromes. Rio de Janeiro, 2005.

ROMANHOLI, Daniella J.P.C. SALGADO, Luiz Roberto. Síndrome de Cushing Exógena e Retirada de Glicocorticóides. São Paulo, 2007.

SILVA, Maria Helena Baptista Nunes da. Hormônios tireoidianos em recém-nascidos a termo com sepse neonatal. São Paulo. 2007.

VAISMAN, Mário; NETO, Leonardo Vieira. Como Diagnosticar e Tratar Hipotireoidismo Hypothyroidism. Revista brasileira de medicina, p. 117 - 125, 2011.

WARD, L.S.; MACIEL, R.M.B.. Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves. São Paulo. 1997.

WAJNER, Simone Magagnin. Estresse oxidativo gerado pela citocina IL-6 mimetiza as alterações observadas na expressão das iodotironinas desiodases na síndrome do doente eutireoideo, 2011.