

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Estresse Oxidativo Gerado pela Citocina IL-6 Mimetiza as  
Alterações Observadas na Expressão das Iodotironinas  
Desiodases na Síndrome do Doente Eutireoideo**

Simone Magagnin Wajner

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Luiza Maia

Porto Alegre, outubro de 2010

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Estresse Oxidativo Gerado pela Citocina IL-6 Mimetiza as Alterações Observadas na Expressão das Iodotironinas Desiodases na Síndrome do Doente Eutireoideo**

Simone Magagnin Wajner

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Luiza Maia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, outubro de 2010

**Z145e** Wajner, Simone Magagnin

Estresse oxidativo gerado pela citocina IL-6 mimetiza as alterações observadas na expressão das iodotironinas desidases na síndrome do doente eutireoideo / Simone Magagnin Wajner ; orient. Ana Luiza Maia. – 2010.

71 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Síndromes do eutireóideo-doente 2. Estresse oxidativo 3. Citocinas 4. Iodeto peroxidase I. Maia, Ana Luiza Silva II. Título.

NLM: WK 200

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA



## **Agradecimentos**

À Profa. Dra. Ana Luiza Maia, minha orientadora, pela paciência, competência, determinação e amizade.

Aos amigos e colegas do Grupo de Tireóide: Débora Siqueira, Erika Meyer, Iuri Goeman, Leonardo Leiria, Luciele Ceolin, Miriam Romitti, Nadja Zennig, por proporcionarem tão agradável ambiente de trabalho.

À minha grande amiga Clarissa Capp pela inestimável amizade, colaboração e apoio incondicionais em todos estes anos.

Aos meus amigos e amigas, cuja paciência, compreensão e apoio foram essenciais para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, por terem me proporcionado chegar até aqui.

Aos meus padrinhos, Magnus e Jussara, por sempre estarem ao meu lado ao longo desta jornada e de toda minha existência, pelo inesgotável apoio e sua contagiante alegria de viver.

Aos meus filhos Carolina e Eduardo pela infindável fonte de amor, alegria e por me fazerem uma pessoa melhor.

Ao meu marido Moacir Wajner, por todo o seu amor, carinho, companheirismo, compreensão, dedicação, ajuda e presença.

A todas as pessoas e instituições que contribuíram direta ou indiretamente para que esta Tese fosse concluída.

Esta Tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de 2 manuscritos sobre o tema da Tese.

- Artigo de revisão: **Metabolismo Periférico dos Hormônios Tireoidianos: Implicações na Síndrome do T3 baixo**

- Artigo original: **Interleukin-6 mediated Oxidative Stress Mimics Changes in Deiodinase Expression Observed in the Nonthyroidal Illness Syndrome**; encaminhado para publicação em jornal científico de circulação internacional.

Os demais manuscritos desenvolvidos ao longo do período de doutorado e que estão relacionados ao tema “iodotironinas desiodases” encontram-se listados a seguir.

1. **Increased type 3 deiodinase expression in Human Papillary Thyroid Cancer.** Artigo em fase de finalização.
2. **Type 2 iodothyronine deiodinase levels are higher in slow twitch than fast twitch mouse skeletal muscle and are increased in hypothyroidism.** Artigo in press – Endocrinology.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	por cento; percentual
$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
APACHE II	Acute physiologic and chronic health evaluation
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
cDNA	DNA complementar
CREB	cAMP-response element-binding protein
D1	Iodotironina desiodase tipo 1
D2	Iodotironina desiodase tipo 2
D3	Iodotironina desiodase tipo 3
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DNA	Acido desoxiribonuicleico
DTT	Ditiotreitól
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ERK	Extracellular regulated kinase
ERT	Elementos responsivos ao hormônio tireoidiano
FBS	Soro bovino fetal
GH3	Linhagem celular hipófise roedor
GSH	Glutaciona
GSSH	Glutaciona oxidada
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
HCL	Ácido Clorídrico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HEK-293	Linhagem celular embrionária de rim humano
HepG2	Linhagem celular hepatoma humano
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance

IL1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IL-6	Interleucina 6
JAK	Janus Kinase
LPS	Endotoxina lipopolissacarídeo
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MCT	Transportadores monocarboxilados
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i> ; ácido ribonucleico mensageiro
MSTO-211H	Linhagem celular mesotelioma humano
Nac	N-acetyl-L-cysteína
NaOH	Hidróxido de sódio
NCLP6E	Linhagem celular hepatocarcinoma de macaco
NTCP	Polipeptídeos cotransportadores Na/tauroclorato
NTIS	<i>Nonthyroidal Illness Syndrome</i> Síndrome do eutireoideo doente
OATP	Polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos independentes de Na
PE	Tampão sódio/fosfato
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i> Espécies reativas de nitrogênio
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> Espécies reativas de oxigênio
rT3	T3 reverso
RXR	Receptor retinóide X
SB203580	Inibidor via p38 MAPK
SBP2	SECIS binding protein 2
SNC	Sistema nervoso central
SRC-1	Receptor nuclear coativador-1 de esteróides
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
T3	3,5,3' -triiodotironina
T4	Tiroxina
TCA	Ácido tricloroacético
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TR	Receptor hormônio tireoidiano
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TRX	Tioredoxina



TSH	Hormônio Tireoestimulante
TSH	Thyroid-stimulating hormone; hormônio estimulador da tireóide
TT	Linhagem celular carcinoma medular de tireóide humano
U0126	Bloqueador via ERK da MAPK
UFRGS	Universidade Federal do Rio grande do Sul

## CONTEÚDO

**Parte I** - Artigo de revisão: Metabolismo Periférico dos Hormônios Tireoidianos:  
Implicações na Síndrome do T3 baixo \_\_\_\_\_10

## **Parte I**

### **Metabolismo Periférico dos Hormônios Tireoidianos: Implicações na Síndrome do T3 baixo**

## **Metabolismo Periférico dos Hormônios Tireoidianos: Implicações na Síndrome do T3 baixo**

Simone Magagnin Wajner, Iuri Martin Goemann e Ana Luiza Maia

Seção de Tireóide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Palavras-chave: hormônio tireoidiano, iodotironinas desiodases, stress oxidative, IL-6,  
síndrome do T3 baixo.

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho  
Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Apoio a  
Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Correspondencia: Dra. Ana Luiza Maia

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350.

CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brasil.

Phone: 55- 51- 33310207

E-mail: almaia@ufrgs.br

## **Resumo**

A Síndrome do T3 baixo se refere a alterações nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, observado em pacientes criticamente doentes, na ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Os indivíduos afetados apresentam baixos níveis de T3, elevação do T3 reverso (rT3), T4 normal ou baixo e TSH inapropriadamente normal ou baixo. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são pouco conhecidos. No entanto, diversas alterações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos são observadas nesta síndrome, destacando-se a redução da conversão de T4 em T3. Em seres humanos, 80% da conversão periférica do T3 provem da desiodação do pro-hormônio T4 pelas enzimas iodotironinas tipos 1 e 2 (D1 e D2). A iodotironina desiodase tipo 3 (D3), por sua vez, catalisa exclusivamente a inativação hormonal. Essas isoenzimas parecem ter sua regulação alterada na síndrome do T3 baixo. Dentre os mecanismos envolvidos, está o aumento das citocinas inflamatórias, principalmente da interleucina-6 (IL-6), que ocorre como resposta ao estado inflamatório e se correlaciona negativamente com os níveis de T3 plasmático. Essa revisão discute os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações dos hormônios tireoidianos na síndrome do T3 baixo com ênfase no funcionamento das iodotironinas desiodases.

## **Abstract**

The Low T3 Syndrome refers to changes in serum levels of thyroid hormones observed in critically ill patients in the absence of primary dysfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid. Affected individuals have low levels of T3, rT3 elevated T4 and inappropriately normal TSH. The pathophysiological mechanisms are poorly understood. However, several changes in peripheral metabolism of thyroid hormones are seen in this syndrome, emphasizing the reduction of the conversion of T4 to T3. In humans, 80% of the peripheral conversion of T3 comes from pro-hormone T4 deiodination, catalyzed by the group of enzymes iodothyronine types 1 and 2 (D1 and D2). The iodothyronine deiodinase type 3, in turn, catalyzes exclusively hormone inactivation. These enzymes seem to have an altered regulation in low T3 syndrome. Among the mechanisms involved, is the increase in inflammatory cytokines, mainly interleukin-6 (IL-6), which occurs in response to the inflammatory state and is negatively correlated with serum T3 levels. This review discusses the pathophysiological mechanisms involved in the alterations of thyroid hormones in low T3 syndrome with emphasis on the functioning of the iodothyronine deiodinases.

## A Síndrome do T3 baixo

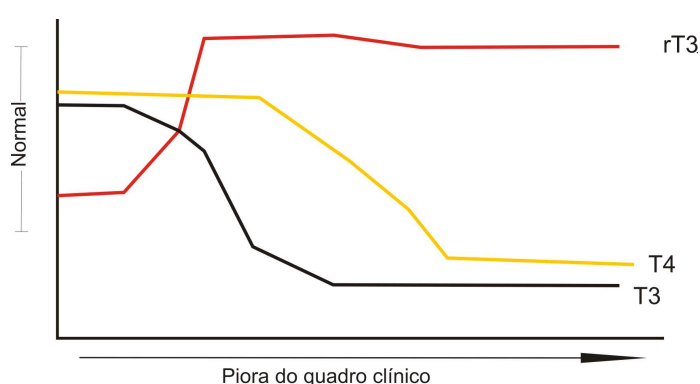
A Síndrome do T3 baixo ou síndrome do eutireoideo doente é caracterizada por baixos níveis de 3,5,3' -triiodotironina (T3), T3 reverso (rT3) normal ou elevado, tiroxina (T4) normal ou baixa e níveis inapropriadamente normais ou baixos do hormônio tireoestimulante (TSH) (1, 2). São descritas alterações no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e nos mecanismos periféricos de ativação/inativação dos hormônios tireoidianos, por sua vez inversamente correlacionados com os índices de mortalidade (1, 3-6). Até o presente momento, não está claro se essas alterações correspondem a um mecanismo adaptativo com a finalidade de diminuição do gasto energético, ou se constituem em uma forma de hipotireoidismo secundário e passivo de tratamento (7, 8).

A relação entre as alterações nos parâmetros dos hormônios tireoidianos e a severidade da doença constitui-se em um *continuum* que parece depender não do tipo de enfermidade, mas da gravidade e prognóstico da doença de base (Figura 1). Com a progressão da doença, o T3 sérico permanece em queda até níveis extremamente baixos, com concomitante aumento do rT3. As alterações no T4 são mais complexas. Nas formas leves, o T4 tende a ser normal, e a queda é observada apenas em casos muito graves (9). A diminuição dos níveis de T3 pode ser observada em até 70% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva, enquanto a diminuição do T4 ocorre em até 50% dos casos (1, 9, 10).

Sabe-se que a redução das concentrações séricas de T3 e T4 está associada com aumento da mortalidade: níveis séricos de T4 abaixo de 3µg/dL foram relacionados com mortalidade superior a 50%, enquanto níveis séricos maiores que 5µg/dL apresentam mortalidade associada de 15% (11). Outro estudo que avaliou pacientes criticamente doentes demonstrou que, enquanto a mortalidade dos pacientes com T3 baixo e T4 normal

foi 22% maior que aquela de pacientes sem alterações nos hormônios tireoidianos, a mortalidade com T4 baixo foi 30% maior, com um aumento de mais de 10 dias de internação em unidade de terapia intensiva quando comparada ao grupo com T4 normal (12). Em uma coorte de 247 pacientes criticamente enfermos observou-se que aqueles com diminuição concomitante de T3 e T4 apresentavam um índice de mortalidade 45,8% maior do que os pacientes eutireoidianos (13).

O conjunto dos dados disponíveis na literatura sugere que a diminuição nos



**Figura 1:** Parâmetros de diminuição dos Hormônios Tireoidianos de acordo com a piora do quadro clínico de pacientes criticamente doentes.

níveis dos hormônios tireoidianos um indicador de severidade da doença mais acurado do que o próprio escore APACHE II (14). O aumento do rT3, bem como a diminuição da relação T3/rT3 também são propostas como fatores prognósticos em pacientes

criticamente doentes desde o primeiro dia de internação em unidade intensiva (15).

Ainda que os mecanismos responsáveis pelas alterações nos hormônios tireoidianos sejam pouco conhecidos, o papel das citocinas pró-inflamatórias como o TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 tem sido alvo de interesse na fisiopatologia da Síndrome do T3 baixo. As citocinas iniciam a resposta inflamatória, desencadeando a produção de proteínas de fase aguda como um mecanismo de resposta generalizada a doença (16). A associação entre a diminuição dos níveis circulantes de T3 e aumento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6, está descrita na literatura tanto em animais como em pacientes sépticos e em pacientes com resposta inflamatória sistêmica (17-20). Estudos em roedores,



que avaliaram a resposta dos hormônios tireoidianos ao aumento da IL-6, após a administração de LPS, observaram uma elevação nos níveis circulantes da citocina que se correlacionaram com a diminuição do T3 plasmático (16). De forma interessante, animais knock-out para IL-6 não apresentavam queda acentuada do T3 após administração de LPS (endotoxina lipopolissacarídeo), sugerindo que a IL-6 esteja diretamente envolvida na patogênese da Síndrome do T3 baixo (21).

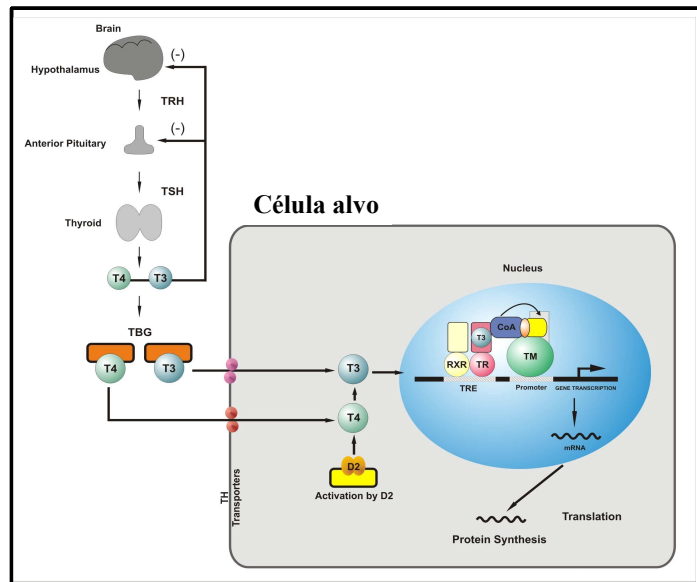
Estudos adicionais em pacientes criticamente doentes demonstraram uma associação direta entre a queda do T3 plasmático e níveis elevados de IL-6, demonstrando que aproximadamente 28% da queda do T3 estaria diretamente relacionada com o aumento da IL-6 (18). Em outro estudo com 270 pacientes internados em unidade de terapia intensiva foram medidas as concentrações séricas de T3, T4 e IL-6 e se observou novamente uma correlação negativa entre os níveis de T3 e T4 com os de IL-6, demonstrando que esta citocina é um dos fatores associados com a diminuição dos níveis de hormônios tireoidianos circulantes (19). De acordo com esses resultados, voluntários sadios quando submetidos à infusão de IL-6 desenvolvem alterações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos semelhante àquela observada em pacientes criticamente doentes (22). Por outro lado, esse efeito não é observado em situações que apresentam níveis baixos de IL-6 e de outras citocinas, como cirurgias eletivas (23). O mecanismo de ação das citocinas sobre o metabolismo dos hormônios tireoidianos, no entanto, ainda não foi determinado.

### **Mecanismos de controle da função tireoidiana**

A manutenção do eutireoidismo é dependente de uma sincronia complexa entre hipotálamo, hipófise anterior e tireóide (Figura 2). O hormônio hipotalâmico

hipófisiotrófico TRH regula a secreção de TSH pela hipófise anterior, enquanto os hormônios tireoidianos circulantes regulam, de acordo com o status tireoidiano, a expressão gênica do TRH hipofisiotrófico, sem efeito sobre outros grupos neuronais hipotalâmicos (24), o que estabelece uma correlação inversa entre a biossíntese hormonal e a secreção hipofisiotrófica do TRH.

A captação celular de T4 e T3 ocorre através de sítios transportadores de alta afinidade e depende de energia, temperatura e gradiente de Na<sup>+</sup>, com resultante translocação do hormônio pela membrana. Em sítios de baixa afinidade, no entanto, o



**Figura 2:** Diagrama esquemático sintetizando o mecanismo de regulação e síntese do hormônio tireoidiano. Adaptado de Wagner et al, MRT, 2009 (27).

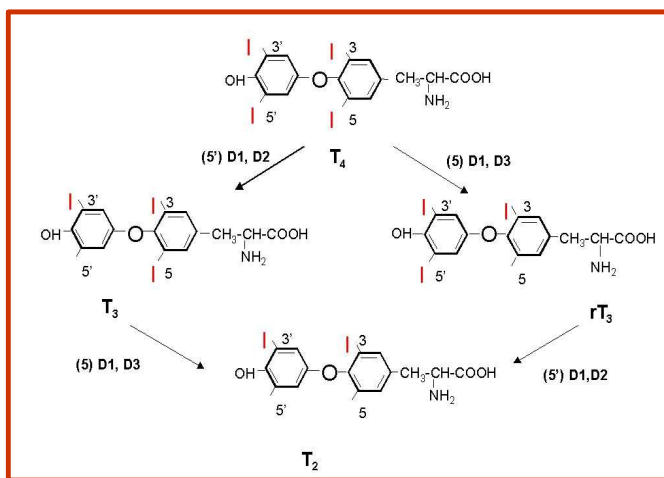
transporte hormonal é feito através da ligação do hormônio a proteínas carreadoras específicas da membrana, independente de gradiente, temperatura ou energia (25). Os tipos principais de transportadores tecido-específicos para os hormônios tireoidianos são polipeptídeos cotransportadores Na/tauroclorato (NTCP), polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos independentes de Na (OATP) e os transportadores monocarboxilados (MCTs), dentre os quais o MCT8 é específico para o hormônio tireoidiano, com maior afinidade pelo T3 do que pelo T4 (26).

O primeiro passo na ativação do pró-hormônio tiroxina (T4) é a sua 5'-monodesiodação para formação da triiodotironina (T3), reação catalisada pelas iodotironinas desiodases. As iodotironinas desiodases tipos 1, 2 e 3 (D1, D2 e D3)

constituem uma família de oxireductases que removem uma molécula de iodo do anel externo (D1 e D2, ativação) e do anel interno (D3, inativação) dos hormônios tireoidianos (28). Estas enzimas são proteínas integrais de membrana e contém o raro aminoácido selenocisteína em seu sítio ativo, um resíduo essencial para sua atividade catalítica eficiente (29). Recentemente, as iodotironinas foram identificadas como membros da superfamília das tioredoxinas (TRX)-fold (30).

Inicialmente, acreditava-se que a D1, presente em altas concentrações no fígado e rim seria a maior fonte de T3 circulante. No entanto, recentes análises dos padrões de expressão da D2, juntamente com resultados obtidos em culturas de células, sugerem que essa enzima também contribua de forma significativa para o T3 plasmático em seres humanos eutireoidianos (31).

A via da desiodação é um passo crítico na ativação e inativação do hormônio da tireóide, permitindo rápidas modificações no status tireoidiano intracelular de uma forma tecido-específica, sem afetar as concentrações circulantes dos mesmos. Dessa forma, é



**Figura 3:** Reações de desiodação catalisadas pelas enzimas iodotironinas desiodases tipo 1 (D1), tipo 2 (D2) e tipo 3 (D3).

determinado tecido, tais como a variação do status dos hormônios tireoidianos circulantes (32). Deste modo, no hipotireoidismo, a atividade da D1 está diminuída, enquanto a

possível controlar a concentração e a atividade intracelular de T3 independentemente dos níveis de T3 sérico (29). A atividade das desiodases é regulada por um processo complexo, e várias situações fisiopatológicas podem

alterar a desiodação em um

atividade da D2 está aumentada, preservando os níveis teciduais de T3 apesar da hipotiroxinemia. Alterações opostas são observadas no hipertireoidismo. Essas mudanças parecem ser coordenadas de forma a manter os níveis circulantes e intracelulares de T3 dentro da faixa de normalidade.

A D1 e D2 diferem uma da outra em suas propriedades cinéticas, especificidade pelo substrato, suscetibilidade à inibição por várias drogas como 6n-propil-tiouracil (PTU) e aurotioglicose, e resposta a mudanças no status do hormônio tireoidiano (Tabela 1). A D2 é uma desidase exclusiva de anel externo que converte T4 em T3 e rT3 em T2. Ao contrário, a D1 pode promover a desidatação tanto do anel externo quanto do anel interno. O Km estimado (T4) para a D2 é de aproximadamente  $2-4 \times 10^{-9}M$ , enquanto para D1, é em torno de  $2 \times 10^{-6}M$  (33-35) (Tabela 1). Os níveis mais elevados de atividade da D1 são encontrados na tireóide, fígado e rim, enquanto a D2 está mais amplamente expressa em tecidos humanos sendo encontrado na hipófise, cérebro, tireóide, pele, músculos esquelético e cardíaco e aparelho reprodutor masculino (36-38).

A selenoenzima D3 catalisa fundamentalmente atividade de desidatação do anel interno da T4, catalisando a conversão de T4 a rT3 e a conversão de T3 a 3,3'-T2, ambos produtos biologicamente inativos. A D3

**Tabela 1.** Principais características das iodotironinas desidases.

Características	D1	D2	D3
Localização do gene	Cr. 1p32-p33	Cr. 14q24.3	Cr. 14q32
Peso molecular (kDa)	27	30	31
Papel fisiológico	Fornece T3 para o plasma	Fornece T3 para o espaço intracelular	Inativa T3 e T4
Localização	Fígado, rim, tireóide	Hipófise, cérebro, tecido adiposo marrom, placenta, tireóide, músculos cardíaco e esquelético	Útero, placenta, tecidos fetais, pele, cérebro e hipófise
Preferência pelo substrato	rT3 >> T4 > T3	T4 > T3	T3 > T4
Sítio de desidatação	Anel interno e externo	Anel externo	Anel interno
Sensibilidade ao propiltiouracil (PTU)	Sensível	Resistente	Resistente
Efeito dos hormônios tireoidianos na atividade	Aumenta	Diminui	Aumenta

Meyer ELS, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2007 (48)

contribui para a homeostase do hormônio da tireóide protegendo os tecidos de um excesso de hormônio tireoidiano. A D3 foi identificada em uma linhagem de células de

hepatocarcinoma de macacos (NCLP6E), e os primeiros estudos fisiológicos mais amplos foram realizados no sistema nervoso central (SNC) de ratos (39). Além do SNC, a D3 está presente na pele e placenta de ratos, e no útero de ratas grávidas, assim como no fígado humano embrionário, pele, SNC e placenta (40), embora sua maior atividade tenha sido encontrada em hemangiomas humanos (41). A D3 é a principal enzima inativadora de T3 e T4, pois a D1 possui um Km 1000 vezes maior para T3 e T4 e uma velocidade de degradação muito menor (28). A distribuição tecidual também difere entre estas duas enzimas. Entretanto, pouco se sabe a respeito da eficiência catalítica da reação catalisada pela D3 em concentrações fisiológicas de cofator e do hormônio tireoidiano, assim como pouco se sabe sobre os mecanismos que regulam a degradação da D3.

As três desiodases necessitam de um cofator tiólico local para a reação de desiodação. Tal cofator, ainda não identificado, representando a maior lacuna no conhecimento atual sobre este processo. Estudos feitos com a D1 sugerem a glutathione (GSH) ou a Tio-redoxina (TRX) como possíveis candidatos, visto que ambos se mostraram efetivos em promover a catálise da enzima *in vitro* (42-44). Pouco se sabe sobre quais seriam os cofatores para D2 e D3, embora o GSH tenha sido sugerido como potencial candidato (42). Utilizando-se o cofator artificial ditioneitol (DTT), os mecanismos cinéticos das três desiodases parecem diferir. Enquanto a D1 apresenta cinética em ping-pong, (45), a D2 e D3 funcionam através de um processo seqüencial, no qual a enzima, cofator e substrato formam um complexo catalítico (46-47). Esses resultados podem indicar que a utilização do cofator tiólico artificial DTT possa alterar as propriedades catalíticas das desiodases, alterando, dessa forma, os resultados obtidos através de experimentos *in vitro* (44).

O hormônio tireoidiano ativo T3 exerce seus efeitos através da transcrição gênica, a partir da ligação aos receptores do hormônio tireoidiano (TRs) e receptores retinóide X (RXRs). Esses membros da superfamília de receptores nucleares são fatores de transcrição dependentes do ligante e atuam uma vez ligados a região promotora dos genes-alvo em regiões específicas do DNA chamadas ERTs (elementos responsivos do hormônio tireoidiano). Na ausência do hormônio, os TRs se ligam ao DNA na forma de monômeros, homodímeros e, preferencialmente, como heterodímeros com o receptor RXR. Quando o ligante (T3) une-se ao receptor nuclear, ocorre uma modificação conformacional, remoção de co-repressores, recrutamento de co-ativadores e proteínas acessórias e indução da transcrição gênica (48, 49).

Os receptores nucleares para o hormônio tireoidiano são compostos por duas isoformas principais: TR $\alpha$  e TR $\beta$ , codificados por dois genes distintos (*c-erbA $\alpha$*  e *c-erbA $\beta$* , respectivamente) (48, 50). Como resultado de *splicing* alternativo existe uma heterogeneidade adicional do transcrito de mRNA que leva à codificação de nove isoformas diferentes do peptídeo (TR $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3,  $\Delta$   $\alpha$ 1,  $\Delta$   $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 e  $\Delta$   $\beta$ 3) sendo que, dessas, apenas três contém tanto a porção funcional do ligante quanto o domínio de ligação do DNA. As três isoformas funcionais foram identificadas como TR $\alpha$ 1, TR $\beta$  1 e TR $\beta$  2 e são os receptores nucleares verdadeiros que induzem a transcrição gênica (48). Sabe-se que, enquanto o TR $\alpha$  está predominantemente envolvido com os efeitos metabólicos dos hormônios tireoidianos, o TR $\beta$  é o regulador chave no balanceamento do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e o responsável pelo estado eutireoideo (51). As isoformas não funcionantes do receptor podem atuar como antagonistas dos receptores autênticos de T3, mas seu papel fisiológico ainda não foi totalmente definido (48). A regulação de cada um dos receptores varia conforme a isoforma, o tecido e o estágio de desenvolvimento.

Atualmente se sabe que as isoformas dos receptores para o hormônio tireoidiano podem exercer funções diferentes em porções distintas dos ERTs, aumentando ainda mais a complexidade e a abrangência da resposta fisiológica ao T3 (52).

## **Anormalidades no metabolismo dos hormônios tireoidianos na síndrome do T3 baixo**

### ***1. Eixo Hipotálamo-Hipófise***

Com base na regulação fisiológica normal, é paradoxal que a queda nos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos na síndrome do T3 baixo não resulte em um aumento compensatório do TSH. Aparentemente, essa redução é interpretada como um estado de hipotireoidismo central, orquestrado a partir do aumento dos níveis circulantes de endotoxinas, citocinas e também da diminuição da ingesta calórica (53-55). Sucintamente, essas alterações resultariam em uma diminuição do TRH, secundária a diminuição da expressão de genes específicos localizados nos neurônios do núcleo paraventricular que promovem o sinal para secreção do TSH, perpetuando assim a diminuição do sinal hipofisário (2, 55).

Os resultados obtidos com estudos em roedores e coelhos com Síndrome do T3 baixo, referentes ao funcionamento da D2 no sistema nervoso central têm demonstrado um aumento significativo na expressão dessa enzima no hipotálamo mediobasal e na hipófise em condições de sepse e trauma. De forma bastante intrigante, o significativo aumento na expressão do mRNA e atividade da D2 na hipófise é dissociado da diminuição dos hormônios tireoidianos circulantes na periferia. Esses efeitos poderiam implicar em uma inibição local na liberação do TSH pelo aumento local do T3 e explicar a condição de hipotireoidismo central uma vez que o T3 produzido seria utilizado localmente, alterando

também a regulação da resposta hipotalâmica (56-60). Esses estudos, no entanto, não determinaram a concentração tecidual do T3 para comprovar essa hipótese.

## ***2. Metabolismo Periférico***

### ***2.1 Transportadores dos hormônios tireoidianos***

O papel do transporte e da distribuição dos hormônios tireoidianos tem sido amplamente investigado em situações de Síndrome do T3 baixo. A avaliação da cinética dos hormônios tireoidianos nesses pacientes demonstrou que, enquanto a produção do T3 encontra-se diminuída, os mecanismos de degradação estão inalterados (3, 9). Nesse sentido, Kaptein e cols. determinaram uma diminuição de 50% nos níveis de T3 livre, com uma redução de 83% na produção desse hormônio. Esse estudo documenta uma redução drástica na disponibilidade de T4 e T3 para os tecidos periféricos (61). Outro estudo evidenciou uma diminuição próxima a 30% no transporte do T4 (62).

Apesar das evidências de que o transporte transmembrana do hormônio da tireóide para os tecidos possa estar diminuído, os resultados de estudos que avaliaram alterações nesse sistema têm produzido resultados controversos. Mebis e colaboradores descreveram que a expressão do MCT8, transportador seletivo para o hormônio tireoidiano, estava aumentada tanto em doentes críticos agudos como crônicos (63). Em contraste com essas observações, outros autores observaram que a expressão do MCT8 estava seletivamente diminuída no tecido adiposo, mas não no tecido muscular, de pacientes com choque séptico (64). A expressão do MCT8 no tecido muscular não foi diferente entre controles e pacientes criticamente doentes com resposta inflamatória sistêmica com Síndrome do T3 baixo (20), sugerindo alterações tecido e patologia específicos e que talvez sejam consequência, e não causa, das alterações na concentração dos hormônios tireoidianos circulantes.



## ***2.2 Iodotironinas Desiodases***

Diversos estudos conduzidos tanto em modelos animais como em humanos têm evidenciado que as alterações observadas nos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos na síndrome do T3 baixo podem ser decorrentes de alterações na expressão e atividade das iodotironinas desiodases. Considerando-se que cerca de 80% do T3 plasmático é derivada da conversão periférica do T4, a redução dos níveis de T3, ao menos em parte, parece ser devida à diminuição da conversão periférica do T4 pelas isoenzimas D1 e/ou D2. A elevação do rT3, por sua vez, pode ser devida à diminuição da atividade da D1, assim como ao aumento da atividade da D3, determinando um incremento na degradação hormonal (15, 65).

Estudos com roedores e coelhos tem demonstrado uma diminuição da atividade da D1 após injeção de LPS ou turpentina (21, 66, 67). Em pacientes criticamente doentes a medida da atividade da D1 em biópsias de tecido hepático e muscular confirmou a diminuição da atividade dessa enzima (64, 65). De forma interessante, os autores relatam uma forte correlação entre a diminuição da atividade da D1 e o aumento dos níveis de rT3 (15, 65).

A análise da medida da atividade da D2 na síndrome do T3 baixo, tanto em modelos animais, como em seres humanos, tem produzido resultados conflitantes. Em alguns estudos, a atividade dessa enzima está aumentada, como no tecido muscular de ratos após injeção de turpentina (66). Em contraste, outros autores não identificam a presença de atividade da D2 em modelos animais (67, 69). Essa mesma controvérsia ocorre em pesquisas em seres humanos. Enquanto alguns estudos não identificaram a atividade da D2 no tecido muscular de pacientes criticamente doentes, outros estudos demonstraram uma

atividade mensurável normal (15, 64, 65) ou ainda aumentada, também medida no tecido muscular de pacientes criticamente doentes (70).

Em tecidos de animais, identificou-se aumento da atividade da D3 após injeção com turpentina (66, 67). De forma semelhante, a medida da expressão e atividade da D3 em biópsias de tecido hepático e muscular de pacientes criticamente doentes também está aumentada (64, 65), bem como foi evidenciada uma correlação positiva entre os níveis de rT3 e a atividade aumentada da D3 nesses tecidos. Tais achados não são observados em indivíduos saudáveis. Nesses estudos, a atividade da D3, mas não da D1, encontrava-se correlacionada com os baixos níveis de T3 plasmáticos (15, 65).

A desidase tipo 3 também está relacionada com o processo de defesa do organismo contra infecções (61, 68). Nesse sentido, estudos avaliando fígado e pulmão de roedores com síndrome do T3 baixo induzida demonstraram aumento da atividade da D3 nos leucócitos presentes nos sítios de infecção (68). Os mesmos autores, utilizando animais knockout para a D3 observaram que esses animais apresentavam diminuição dos níveis de T3 circulantes e um aumento expressivo no crescimento bacteriano quando comparado a controles, reforçando um possível papel dessa enzima nos mecanismos de defesa contra infecções bacterianas (60).

O potencial papel das citocinas sobre as desidases tem sido foco de estudos de diversos autores (71-75). Estudos com roedores têm produzido resultados contraditórios com relação ao efeito das citocinas sobre a atividade das desidases. Alguns achados evidenciaram um efeito transcripcional da IL-1 e da IL-6 de bloqueio do aumento da expressão da D1 induzido pelo T3. Esse efeito seria devido a uma alteração funcional do receptor coativador-1 de esteróides (SRC-1), o que resultaria na diminuição da expressão da D1 (71, 72). Outros estudos, no entanto, utilizando células hepáticas de roedores

demonstraram um aumento da atividade da D1 após tratamento com  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{IL-6}$ , sendo esse aumento observado após duas horas de incubação, com pico em 12h (73-75). Os autores sugerem um aumento funcional da enzima, ainda que sem definir o mecanismo pelo qual tal fenômeno ocorreria (74).

Os estudos com foco nos efeitos das citocinas sobre a atividade da D2 são escassos e controversos. Enquanto em células hipofisárias GH3 ocorre um aumento da atividade da D2 após incubação com  $\text{TNF}\alpha$  e  $\text{IL-6}$  (76), células derivadas de músculo esquelético mostram uma diminuição da atividade dessa enzima com concentrações elevadas de  $\text{TNF}\alpha$  (77).

### ***2.3 Receptores dos hormônios tireoidianos***

A diminuição da expressão do  $\text{TR}\alpha$  e  $\text{TR}\beta$  após administração de LPS já foi relatada (78, 79). A análise desses receptores em roedores demonstrou que o mRNA do  $\text{TR}\beta$  diminuiu rapidamente após a administração de LPS (80). No entanto, animais knockout para o  $\text{TR}\beta$  com síndrome do T3 baixo apresentam as mesmas alterações nos hormônios tireoidianos que os controles, sugerindo que a ausência desse receptor parece não ter qualquer efeito no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos na doença crítica (80). Por outro lado, estudos em roedores deficientes para  $\text{TR}\alpha$  demonstraram que a falta desse receptor parece atenuar a diminuição dos hormônios tireoidianos circulantes, tornando a doença menos severa nesses animais (81).

A análise da expressão dos receptores para hormônios tireoidianos em situações de síndrome do T3 baixo em seres humanos tem produzido resultados controversos. Enquanto alguns autores relatam não haver diferença na expressão dos receptores entre controles e pacientes criticamente doentes (82), outros descrevem uma diminuição da

expressão do TR $\beta$ 1 no músculo esquelético, e do TR $\alpha$ 1 no tecido adiposo de pacientes com choque séptico e também em pacientes com resposta inflamatória sistêmica (20, 64). Existe ainda o relato de aumento da expressão das isoformas do TR $\alpha$  de acordo com a severidade do quadro (83). Da mesma forma, a expressão do TR $\beta$ 1 estava aumentada em células musculares após 48 e 72h de incubação com o soro de pacientes com Síndrome do T3 baixo com resposta inflamatória sistêmica (20). As conseqüências funcionais dessas alterações, no entanto, ainda não foram esclarecidas.

### **Tratamento da Síndrome do T3 baixo: um dos grandes dilemas da prática médica**

Ainda que os pacientes com Síndrome do T3 baixo sejam avaliados como eutireoideos considerando-se apenas os níveis de TSH sérico, diversos autores têm considerado a possibilidade de que esses pacientes poderiam vir a se beneficiar de tratamento de reposição com hormônios tireoidianos (84). A base teórica seria o fato de que o hipotireoidismo tecidual levaria a exacerbação da própria patologia de base. No entanto, esse manejo continua foco de muita controvérsia.

Os primeiros estudos visando o tratamento da Síndrome do T3 baixo utilizaram a reposição com T3 administrada via intravenosa durante cirurgia de revascularização do miocárdio, mas, apesar da normalização dos níveis circulantes de T3, não houve alteração na morbi-mortalidade dos pacientes. Também não foram observados quaisquer alterações nos índices de complicações, duração da internação em unidade de terapia intensiva ou uso de drogas inotrópicas (85, 86). Estudos posteriores corroboraram que a reposição de T3 poderia inclusive exercer efeitos negativos sobre o metabolismo de proteínas e gorduras, bem como sobre os níveis de catecolaminas (87, 88). Também não houve efeito benéfico do tratamento em pacientes em hemodiálise ou em grandes queimados (89, 90).

A reposição com T4 isoladamente também não obteve resultados positivos, uma vez que os pacientes respondiam apenas com diminuição do TSH, sem benefícios clínicos (91). 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 (15).

Outro estudo, avaliando o efeito da infusão contínua de TRH mais um secretagogo do GH em pacientes criticamente doentes, demonstrou normalização dos níveis periféricos dos hormônios tireoidianos desde o primeiro dia de tratamento, adicionada da diminuição do catabolismo protéico, o que levou os autores a inferir que talvez este tratamento fosse uma alternativa mais segura do que a reposição com T3 ou T4 (92).

O dilema sobre tratar ou não com hormônio tireoidiano os pacientes com síndrome do T3 baixo permanece em aberto, mas progressos no entendimento da fisiopatologia de cada uma das doenças que resultam na queda dos hormônios tireoidianos circulantes em pacientes criticamente doentes são fundamentais na busca de uma terapia adequada para essa patologia.

## Referências Bibliográficas

1. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2007;36(3):657-672, vi.
2. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol.* Apr;205(1):1-13.
3. Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ, Wheeler WS, Nicoloff JT. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. *Clin Endocrinol (Oxf).* Jun 1982;16(6):565-574.
4. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA.* Jan 2 1981;245(1):43-45.
5. Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddow JE. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. *Am J Med.* Jan 1982;72(1):9-16.
6. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid.* Summer 1992;2(2):119-123.
7. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 1999;84(1):151-164.
8. Stathatos N, Wartofsky L. The euthyroid sick syndrome: is there a physiologic rationale for thyroid hormone treatment? *J Endocrinol Invest.* Dec 2003;26(12):1174-1179.
9. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* Nov 1993;39(5):499-518.
10. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med.* Sep 2002;28(9):1301-1308.
11. Nylen ES, Seam N, Khosla R. Endocrine markers of severity and prognosis in critical illness. *Crit Care Clin.* Jan 2006;22(1):161-179, viii.
12. Slag MF, Morley JE, Elson MK et al. Hypothyroxinemia in criotical ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA.* 1981; 245: 43-45.
13. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism.* Feb 2007;56(2):239-244.
14. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med.* Jan 1995;23(1):78-83.
15. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2005;90(8):4559-4565.
16. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Velluzzi F, Martino E. Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest.* Apr 1994;17(4):269-274.

17. Monig H, Arendt T, Meyer M, Kloehn S, Bewig B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases--implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med.* Dec 1999;25(12):1402-1406.
18. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 1993;77(6):1695-1699.
19. Davies PH, Black EG, Sheppard MC, Franklyn JA. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* Feb 1996;44(2):199-205.
20. Lado-Abeal J, Romero A, Castro-Piedras I, Rodriguez-Perez A, Alvarez-Escudero J. Thyroid hormone receptors are down-regulated in skeletal muscle of patients with Non-Thyroidal Illness Syndrome secondary to non-septic shock. *Eur J Endocrinol.* Aug 24, 2010.
21. Boelen A, Maas MA, Lowik CW, Platvoet MC, Wiersinga WM. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: a causal role of IL-6 in the development of the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *Endocrinology.* Dec 1996;137(12):5250-5254.
22. Torpy DJ, Tsigos C, Lotsikas AJ, et al. Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans. *Metabolism.* 1998;47(10):1289-1293.
23. 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.* Sep 2001;86(9):4198-4205.
24. Perello M, Friedman T, Paez-Espinosa V, Shen X, Stuart RC, Nillni EA. Thyroid hormones selectively regulate the posttranslational processing of prothyrotropin-releasing hormone in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Endocrinology.* Jun 2006;147(6):2705-2716.
25. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev.* Aug 2001;22(4):451-476.
26. Friesema EC, Docter R, Moerings EP, et al. Thyroid hormone transport by the heterodimeric human system L amino acid transporter. *Endocrinology.* Oct 2001;142(10):4339-4348.
27. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. Is there a role for thyroid hormone on spermatogenesis? *Microsc Res Tech.* 2009 Nov;72(11):796-808.
28. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* Feb 2002;23(1):38-89.
29. Gereben B, Zeold A, Dentice M, Salvatore D, Bianco AC. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: local action with general consequences. *Cell Mol Life Sci.* Feb 2008;65(4):570-590.
30. Callebaut I, Curcio-Morelli C, Mornon JP, et al. The iodothyronine selenodeiodinases are thioredoxin-fold family proteins containing a glycoside hydrolase clan GH-A-like structure. *J Biol Chem.* Sep 19 2003;278(38):36887-36896.

31. 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.* Sep 2005;115(9):2524-2533.
32. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* Oct 2006;116(10):2571-2579.
33. Moreno M, Berry MJ, Horst C, et al. Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. *FEBS Lett.* May 16 1994;344(2-3):143-146.
34. Sharifi J, St Germain DL. The cDNA for the type I iodothyronine 5'-deiodinase encodes an enzyme manifesting both high Km and low Km activity. Evidence that rat liver and kidney contain a single enzyme which converts thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine. *J Biol Chem.* Jun 25 1992;267(18):12539-12544.
35. Steinsapir J, Harney J, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase in rat pituitary tumor cells is inactivated in proteasomes. *J Clin Invest.* Dec 1 1998;102(11):1895-1899.
36. Kaplan MM, Yaskoski KA. Phenolic and tyrosyl ring deiodination of iodothyronines in rat brain homogenates. *J Clin Invest.* Sep 1980;66(3):551-562.
37. Wagner MS, Morimoto R, Dora JM, Benneman A, Pavan R, Maia AL. Hypothyroidism induces type 2 iodothyronine deiodinase expression in mouse heart and testis. *J Mol Endocrinol.* 2003;31(3):541-550.
38. Wajner SM, dos Santos Wagner M, Melo RC, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in germ cells of adult rat testis. *J Endocrinol.* 2007 Jul;194(1):47-54.
39. Sorimachi K, Robbins J. Metabolism of thyroid hormones by cultured monkey hepatocarcinoma cells. Nonphenolic ring deiodination and sulfation. *J Biol Chem.* Jul 10 1977;252(13):4458-4463.
40. Richard K, Hume R, Kaptein E, et al. Ontogeny of iodothyronine deiodinases in human liver. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 1998;83(8):2868-2874.
41. Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med.* Jul 20 2000;343(3):185-189.
42. St Germain DL. The effects and interactions of substrates, inhibitors, and the cellular thiol-disulfide balance on the regulation of type II iodothyronine 5'-deiodinase. *Endocrinology.* May 1988;122(5):1860-1868.
43. Goswami A, Rosenberg IN. Effects of glutathione on iodothyronine 5'-deiodinase activity. *Endocrinology.* Jul 1988;123(1):192-202.
44. Goemann IM, Gereben B, Harney JW, Zhu B, Maia AL, Larsen PR. Substitution of serine for proline in the active center of type 2 iodothyronine deiodinase substantially alters its in vitro biochemical properties with dithiothreitol but not its function in intact cells. *Endocrinology.* Feb;151(2):821-829.
45. Visser TJ, Kaplan MM, Leonard JL, Larsen PR. Evidence for two pathways of iodothyronine 5'-deiodination in rat pituitary that differ in kinetics, propylthiouracil sensitivity, and response to hypothyroidism. *J Clin Invest.* Apr 1983;71(4):992-1002.
46. Kuiper GG, Klootwijk W, Visser TJ. Substitution of cysteine for selenocysteine in the catalytic center of type III iodothyronine deiodinase reduces catalytic efficiency and alters substrate preference. *Endocrinology.* Jun 2003;144(6):2505-2513.



47. Meyer ELS, Wagner MS, Maia AL. Expressão das Iodotironinas desiodases nas neoplasias tireoidianas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(5): 690-700.
48. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* Jul 2001;81(3):1097-1142.
49. Barra GB, Velasco LFR, Pessanha RP, et al. Molecular mechanism of thyroid hormone action. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Feb. 2004; 48(1):25-39.
50. Macchia PE, Takeuchi Y, Kawai T, et al. Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jan 2 2001;98(1):349-354.
51. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, et al. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. *Mol Cell Biol.* Jul 2001;21(14):4748-4760.
52. Velasco LFR, Togashi M, Walfish PG, et al. Thyroid hormone response element organization dictates the composition of active receptor. *J Biol Chem.* April 2007;282 (17): 12458-12466.
53. Sergeev V, Broberger C, Hokfelt T. Effect of LPS administration on the expression of POMC, NPY, galanin, CART and MCH mRNAs in the rat hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res.* Jun 20 2001;90(2):93-100.
54. Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol.* Aug-Sep 2007;28(2-3):97-114.
55. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 1982;54(6):1229-123
56. Lechan RM, Fekete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus. *Thyroid.* Aug 2005;15(8):883-897.
57. Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care.* 2009;13(5):R147.
58. Fekete C, Sarkar S, Christoffolete MA, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM. Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-induced type 2 iodothyronine deiodinase (D2) activation in the mediobasal hypothalamus (MBH) is independent of the LPS-induced fall in serum thyroid hormone levels. *Brain Res.* Sep 14 2005;1056(1):97-99.
59. Coppola A, Hughes J, Esposito E, Schiavo L, Meli R, Diano S. Suppression of hypothalamic deiodinase type II activity blunts TRH mRNA decline during fasting. *FEBS Lett.* Aug 29 2005;579(21):4654-4658.
60. Boelen A, Kwakkel J, Wieland CW, St Germain DL, Fliers E, Hernandez A. Impaired bacterial clearance in type 3 deiodinase-deficient mice infected with *Streptococcus pneumoniae*. *Endocrinology.* Apr 2009;150(4):1984-1990.
61. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. A noncompartmental analysis. *J Clin Invest.* Mar 1982;69(3):526-535.
62. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev.* Feb 1996;17(1):45-63.

63. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinology* . 2009; 161: 243-250.
64. Rodriguez-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)*. May 2008;68(5):821-827.
65. 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*. Jul 2003;88(7):3202-3211.
66. Kwakkel J, van Beeren HC, Ackermans MT, et al. Skeletal muscle deiodinase type 2 regulation during illness in mice. *J Endocrinol*. Nov 2009;203(2):263-270.
67. Devaveye Y, Ellger B, Mebis L, et al. Regulation of tissue iodothyronine deiodinase activity in a model of prolonged critical illness. *Thyroid*. May 2008; 18(5): 551-560
68. Boelen A, Boorsma J, Kwakkel J, et al. Type 3 deiodinase is highly expressed in infiltrating neutrophilic granulocytes in response to acute bacterial infection. *Thyroid*. Oct 2008;18(10):1095-1103.
69. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, et al. Effects of substitution and high dose thyroid hormone therapy on deiodination, sulfoconjugation and tissue thyroid hormone levels in prolonged critically ill rabbits. *Endocrinology*. Aug 2008;149(8):4218-28
70. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2007;92(8):3330-3333.
71. Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T3 and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome. *J Biol Chem*. 2000;275(49):38296-38301.
72. Jakobs TC, Mentrup B, Schmutzler C, et al. Proinflammatory cytokines inhibit the expression and function of human type I 5'-deiodinase in HepG2 hepatocarcinoma cells. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(4):559-566.
73. Fujii T, Sato K, Ozawa M, et al. Effect of interleukin-1 (IL-1) on thyroid hormone metabolism in mice: stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity (type I) in the liver. *Endocrinology*. Jan 1989;124(1):167-174.
74. Davies PH, Sheppard MC, Franklyn JA. Inflammatory cytokines and type I 5'-deiodinase expression in F1 rat liver cells. *Mol and Cell Endocrinol*. 1997;129: 191-198.
75. Osawa M, Sato K, Han CH, et al. Effect of tumor necrosis factor/cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. *Endocrinology*. 1988; 123: 1461-1467.
76. Baur A, Bauer K, Jarry H, Kohrle J. Effects of proinflammatory cytokines on anterior pituitary 5'-deiodinase type I and type II. *J Endocrinol*. Dec 2000;167(3):505-515.
77. Hosoi Y, Murakami M, Mizuma H, et al. Expression and regulation of type II iodothyronine deiodinase in cultured human skeletal muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3293-3300.
78. Feingold K, Kim MS, Shigenaga J, et al. Altered expression of nuclear hormone receptors and coactivators in mouse heart during the acute-phase response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286:E201-207.

79. Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Sick euthyroid syndrome is associated with decreased TR expression and DNA binding in mouse liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Jan 2003;284(1):E228-236.
80. Kwakkel J, Chassande O, van Beeren HC, Wiersinga WM, Boelen A. Lacking thyroid hormone receptor beta gene does not influence alterations in peripheral thyroid hormone metabolism during acute illness. *J Endocrinol.* Apr 2008;197(1):151-158.
81. Kwakkel J, Chassande O, van Beeren HC, Fliers E, Wiersinga WM, Boelen A. Thyroid hormone receptor {alpha} modulates lipopolysaccharide-induced changes in peripheral thyroid hormone metabolism. *Endocrinology.* Apr;151(4):1959-1969.
82. Williams GR, Franklyn JA, Neuberger JM, Sheppard MC. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid" syndrome. *Lancet.* Dec 23-30 1989;2(8678-8679):1477-1481.
83. Thijsen-Timmer DC, Peeters RP, Wouters P, et al. Thyroid hormone receptor isoform expression in livers of critically ill patients. *Thyroid.* Feb 2007;17(2):105-112.
84. Utiger UD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery - to treat or not to treat? *N Engl J Med.* Dec 1995; 333(23): 1562-1563.
85. 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. *JAMA.* Mar 6 1996;275(9):687-692.
86. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* Dec 7 1995;333(23):1522-1527.
87. Lim VS, Flanigan MJ, Zavala DC, Freeman RM. Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* Sep 1985;28(3):541-549.
88. Axelrod L, Halter JB, Cooper DS, Aoki TT, Roussell AM, Bagshaw SL. Hormone levels and fuel flow in patients with weight loss and lung cancer. Evidence for excessive metabolic expenditure and for an adaptive response mediated by a reduced level of 3,5,3'-triiodothyronine. *Metabolism.* Sep 1983;32(9):924-937.
89. Lim VS, Tsalikian E, Flanigan MJ. Augmentation of protein degradation by L-triiodothyronine in uremia. *Metabolism.* Dec 1989;38(12):1210-1215.
90. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med.* Dec 1982;10(12):870-875.
91. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 1986;63(1):1-8.
92. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, et al. Tissue deiodinase activity during prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone-releasing peptide-2. *Endocrinology.* Dec 2005; 146(12):5604-11.

