

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Efeito da N-Acetilcisteína sobre os Níveis Séricos dos Hormônios
Tireoidianos na Síndrome do T3 baixo**

Josi Vidart

Orientadoras: Prof^{as}. Dr^{as}. Ana Luiza Maia e Simone Magagnin Wajner

Porto Alegre, janeiro de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Vidart, Josi

Efeito do uso de N-Acetilcisteína sobre os Níveis Séricos dos Hormônios Tireoidianos na Síndrome do T3 baixo / Josi Vidart. -- 2014.

56 f.

Orientador: Ana Luiza Maia.

Coorientador: Simone Magagnin Wajner.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Síndrome do T3 baixo. 2. Estresse oxidativo. 3. Infarto Agudo do Miocárdio. I. Maia, Ana Luiza , orient. II. Magagnin Wajner, Simone, coorient. III. Título.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Efeito do uso de N-Acetilcisteína sobre os Níveis Séricos dos
Hormônios Tireoidianos na Síndrome do T3 baixo**

Josi Vidart

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia

Orientadoras: Prof.^{as}. Dr.^{as}. Ana Luiza Maia e Simone Magagnin Wajner

Porto Alegre, janeiro de 2014

Agradecimentos

Às Prof^{as}.Dr^{as}. Ana Luiza Maia e Simone Magagnin Wajner pela paciência, compreensão e apoio.

Aos amigos e colegas do Grupo de Tireóide e do CTI do Hospital de Clínicas, pela amizade e colaboração.

Aos meus pais, pelo amor incondicional.

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	por cento; percentual
α	alfa
β	beta
AMI	<i>Acute myocardial infarction</i> ; infarto agudo do miocárdio
APACHE II	Acute physiologic and chronic health evaluation
ATP	Adenosina 5-trifosfato
D1	Iodotironina desiodase tipo 1
D2	Iodotironina desiodase tipo 2
D3	Iodotironina desiodase tipo 3
DNPH	Dinitrofenilhidrazina
DNA	Acido desoxiribonuicleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FT4	<i>Free T4</i>
FT3	<i>Free T3</i>
GSH	Glutaciona
GHRH	Hormônio liberador de hormônio do crescimento
H2O2	Peróxido de hidrogênio
HCL	Ácido Clorídrico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HHT	Hipotálamo-hipófise-tireoide
HPT	Hypothalamus-pituitary-thyroid
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICU	<i>Intensive care unit</i> ; unidade de cuidados intensivos
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor</i> ; Fator de crescimento semelhante a insulina
IL-6	Interleucina 6
LPS	Endotoxina lipopolissacarídeo
MCT	Transportadores monocarboxilados

mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i> ; ácido ribonucleico mensageiro
NAC	N-acetyl-L-cysteina
NTCP	Polipeptídeos cotransportadores Na/tauroclorato
NTIS	<i>Nonthyroidal Illness Syndrome</i> Síndrome do eutireoideo doente
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OATP	Polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos independentes de Na
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i> ; Intervenção coronariana percutânea
PO2/FiO2	Relação da pressão parcial de oxigênio sanguíneo e fração inspirada de oxigênio
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
T3	3,5,3' –triiodotironina
T3L	T3 livre
T4	Tiroxina
T4L	T4 livre
TAS	<i>Total antioxidant status</i> ; estado antioxidante total
TBG	Globulina ligadora de tiroxina
TCA	Ácido tricloroacético
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i> ; Trombólise no infarto agudo do miocárdio
TNF α	Fator de necrose tumoral α
TR	Receptor hormônio tireoidiano
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TRX	Tireoredoxina
TSH	Thyroid-stimulating hormone; hormônio estimulador da tireóide
UFRGS	Universidade Federal do Rio grande do Sul
UTI	Unidade de terapia intensiva

CONTEÚDO

Parte I - Artigo de revisão: Síndrome do T3 baixo: aspectos fisiopatológicos e clínicos_____ 7

Parte II - Artigo Original: N-Acetylcysteine Corrects Serum Thyroid Hormone Alterations
Observed in the Acute Myocardial Infarction_____ 35

Parte I

Síndrome do T3 baixo: aspectos fisiopatológicos e clínicos

Síndrome do T3 baixo: aspectos fisiopatológicos e clínicos

Josi Vidart, Simone Magagnin Wajner e Ana Luiza Maia

Seção de Tireoide, 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, estresse oxidativo, IL-6, síndrome do T3 baixo.

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 refere-se a alterações nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, observado em pacientes criticamente doentes, na ausência de disfunção primária do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. 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. Essa revisão discute os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações dos hormônios tireoidianos na síndrome do T3 baixo e as alterações clínicas e prognósticas associadas.

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. This review discusses the pathophysiological mechanisms involved in the alterations of thyroid hormones in low T3 syndrome and its clinical alterations and prognosis.

Síndrome do T3 baixo: aspectos fisiopatológicos e clínicos

1. Introdução

Os hormônios da tireoide (HT) são essenciais para o metabolismo energético, o crescimento e a diferenciação celular. A tireoide produz tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) sob o controle do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT). A hipófise anterior secreta o hormônio estimulante da tireoide (TSH), em resposta ao hormônio hipotalâmico liberador de tireotrofina (TRH), produzido no núcleo paraventricular, enquanto que a regulação da produção hormonal ocorre por mecanismo de retroalimentação negativa pelos níveis circulantes de T3 (1,2). Embora o T4 seja o principal produto da tireoide, o T3 é o hormônio biologicamente ativo. A maior parte da produção e inativação do T3 (80-90 %) ocorre nos tecidos periféricos através da ação das iodotironinas desidases tipos 1, 2 e 3 (D1, D2 e D3). Mais de 99% do T4 e T3 circulam ligados a proteínas, sendo as mais importantes a globulina ligadora da tiroxina (TBG), a transtirretina e a albumina. Os hormônios da tireoide são transportados para o interior da célula por transportadores específicos e se ligam aos receptores nucleares capazes de ativar ou inibir a transcrição gênica (3). A ação não genômica, por mecanismos diretos, dos hormônios da tireoide é também descrita (4).

A síndrome do T3 baixo, também conhecida como doença não tireoidiana ou síndrome do eutiroideo doente, refere-se a alterações nos níveis séricos dos HT presentes em quase todas as formas de doença aguda e crônica (5). A fase aguda da doença grave é caracterizada por níveis baixos de T3 e T3 livre (T3L) e níveis elevados de T3 reverso (rT3). Os níveis séricos de T4 podem ser normais ou reduzidos. A redução dos níveis de T4 está associada com a gravidade da doença, enquanto níveis baixos de T3L são um marcador de mau prognóstico (6,7). Embora os níveis de TSH permaneçam dentro dos limites normais, o pico noturno de TSH observado no estado fisiológico normal é ausente (8). As alterações de fase aguda estão relacionadas ao metabolismo hormonal periférico, enquanto que a persistência da doença leva a alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário, sugerindo um papel central adicional ao periférico nos transtornos dos HT na doença crônica (9). As alterações hormonais observadas na síndrome do T3 baixo que ocorrem nas doenças aguda e crônica estão descritas na figura 1.

2. Fisiopatologia da Síndrome do T3 baixo

A fisiopatologia da síndrome do T3 baixo é complexa e pouco entendida. A figura 2 sumariza as alterações na economia dos HT descritas a seguir.

2.1. Diminuição da circulação de proteínas carreadoras dos HT

A concentração plasmática total dos HTs é dependente das proteínas carreadoras, uma vez que, em condições normais, menos de 0,05 % de T4 e 0,3 % de T3 circulam sob a forma livre. As principais proteínas carreadoras são também proteínas de fase aguda, isto é, as suas concentrações caem acentuadamente em várias doenças, como consequência da síntese deficiente, do aumento da degradação e do movimento para o espaço intersticial (10). Dessa forma, as alterações nas concentrações totais dos HT são, em parte, relacionadas a mudanças na ligação a proteínas de fase aguda do plasma (11, 12, 13).

Simultaneamente à diminuição da disponibilidade de proteínas do plasma, ocorre prejuízo à sua capacidade de ligação. Demonstrou-se que leucócitos polimorfonucleados geram um produto de clivagem da TBG, levando a mudanças de conformação, redução da função e afinidade de ligação da proteína (14). Em pacientes com doença crônica, uma forma de TBG dessializada é produzida no fígado, resultando numa menor afinidade de ligação (15). Apesar de um inibidor específico da proteína de ligação de T4 não ter sido identificado no soro de pacientes com síndrome do T3 baixo (16), sabe-se que drogas de uso comum, como furosemida, carbamazepina e salicilatos, competem pelo sítio de ligação dos HTs, mesmo em concentrações terapêuticas.

2.2. Alterações nos transportadores de membrana

O transporte dos HTs pela membrana celular ocorre de forma ativa, através de transportadores dependentes de adenosina 5-trifosfato (ATP). Apenas três transportadores com elevada especificidade e afinidade foram identificados: o polipeptídeo transportador de anions orgânicos OATP 1C1, o transportador monocarboxilase MCT 8 e MCT10 (17).

Apesar de estudos demonstrarem redução do transporte de HT para os tecidos na síndrome do T3 baixo, a associação com a diminuição da expressão de transportadores é controversa (18,19). A regulação dos transportadores parece estar alterada tanto na doença aguda quanto na crônica. Em um estudo realizado em modelo animal de doença crítica prolongada, observou-se aumento dos níveis de expressão gênica de MCT8 e MCT10 no fígado e no músculo esquelético em comparação com controles saudáveis (20). A expressão do gene MCT8 mostrou-se inversamente correlacionada com os níveis séricos de T4 e T3 neste modelo. No entanto, estes resultados não foram replicados em pacientes críticos com doença prolongada, que apresentaram elevação exclusiva da expressão MCT8 no fígado e no músculo esquelético, em comparação com pacientes submetidos a estresse cirúrgico agudo (20). Estudo que avaliou pacientes com choque séptico e doença crítica prolongada observou uma diminuição na expressão do MCT8 no tecido adiposo subcutâneo, mas não no músculo esquelético, quando comparados com indivíduos saudáveis. Os autores concluem que as alterações observadas provavelmente são patologia e tecido-específicas e ocorrem como consequência e não causa das alterações na concentração sérica dos HTs (21).

Outros mecanismos, como a depleção de ATP do fígado e a presença de substâncias plasmática que dificultam ou impedem a absorção, também podem ser responsáveis pela redução dos níveis dos HT observada na síndrome do T3 baixo. A análise cinética dos hormônios em humanos saudáveis durante restrição calórica mostrou uma inibição de 50 % do transporte hepático de T4, valor semelhante à queda de 40 % na produção de T3 sérica (22). Observou-se que, nesta situação, a conversão de T4 para T3 no fígado não foi afetada, o que sugere um papel limitante do transporte T4 hepático na produção de T3 sérica (22). Estudos em modelos animais e em seres humanos demonstraram que a inibição do transporte de T4 está associada com a depleção de ATP, uma vez que a infusão de frutose, que esgota o ATP, também provoca uma redução no transporte hepático de T4 (23). Adicionalmente, em um modelo de células incubadas com o soro de pacientes criticamente doentes, o acúmulo de ácidos graxos, bilirrubina, sulfato de indoxil e outros metabólitos foi capaz de reduzir o transporte de TH por competição com o sítio de ligação (24).

2.3. Alterações na expressão dos receptores nucleares

O T3 exerce os seus efeitos de transcrição ligando-se aos receptores dos HT e receptor de retinóide X (RXR). Três isoformas funcionais dos receptores foram identificados: TR α 1, TR β 1 e 2. O TR α é predominantemente envolvido nos efeitos metabólicos dos HTs, enquanto o TR β é o regulador fundamental no equilíbrio do eixo HHT e responsável pelo estado eutiroideo. Sabe-se que isoformas inativas do receptor podem atuar como antagonistas do efeito dos HT, porém o seu papel fisiológico não está completamente definido (25, 26).

A proporção da expressão de TR α 1/TR α 2 parece aumentar com a idade e com a gravidade da doença, indicando um possível mecanismo ainda desconhecido que pode aumentar a sensibilidade ao T3 em pacientes mais idosos e com doença crítica (27). Estudos com pacientes com choque séptico e não-séptico identificaram uma redução no TR α , TR β 1 e RXR no músculo esquelético, o que sugere que este padrão pode ser comum a todas as formas de síndrome do T3 baixo (21, 28).

2.4. Inibição do TRH e TSH

A ausência paradoxal de elevação do TSH em resposta à redução do T3 tem sido atribuída a alterações centrais do eixo. Uma das teorias propostas é que a redução do TRH e a estimulação inadequada do TSH sejam influenciadas por alterações locais na atividade das desidases. Análises *ex vivo* de tecidos hipofisários e hipotalâmicos de modelos animais e também em humanos fornecem algumas evidências de alterações da expressão da D1 e D2 nestes tecidos (29, 30). Vários fatores, tais como níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podem alterar a desidase no hipotálamo, levando a tireotoxicose local, a despeito da redução dos níveis plasmáticos de T3, evitando assim que o mecanismo de retroalimentação do TRH e TSH seja efetivo (31).

A supressão do TRH também pode ser responsável pela redução na secreção dos HT. Curiosamente, na análise *post-mortem* de tecidos de pacientes com doença prolongada, a transcrição de mRNA do TRH no núcleo paraventricular mostrou uma correlação positiva com o redução dos níveis séricos de T3 (32). A redução do TRH também pode ser observada em pacientes com um balanço energético negativo e diminuição dos níveis de leptina (33). Em estudos com roedores a leptina regula os níveis de TRH através do aumento da expressão de genes pró-TRH em neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo, provavelmente através

do sistema de melanocortina central (34, 35). A leptina estimula também a expressão do pró-hormônios convertases 1 e 2, que clivam pró-TRH para produzir TRH (36). Seres humanos com redução aguda dos níveis de leptina também têm anormalidades em seu eixo HHT. Estudo conduzido em homens com deficiência de leptina induzida pela inanição demonstrou que a reposição de leptina impediu as alterações induzidas pelo jejum na pulsatilidade do TSH e provocou aumento dos níveis de T4L, mas não afetou a queda dos níveis de T3, sugerindo um papel neuroendócrino de regulação, mas não no metabolismo periférico dos HTs (37). O balanço energético negativo também pode levar a mudanças na atividade TSH por glicosilação alterada (38). Fatores exógenos, como corticóides e dopamina podem afetar a secreção de TRH e TSH (39).

2.5. Expressão e atividade das desidases.

A desidatção é um passo crítico na regulação da disponibilidade periférica dos HTs, permitindo mudanças rápidas no perfil hormonal tireoidiano intracelular de um modo tecido-específico. As iodotironinas desidases - D1, D2 e D3 - constituem uma família de oxireductases que remove uma molécula de iodo do anel externo (tirosil) e / ou o interno (fenólico) dos HTs, levando à ativação e inativação dos mesmos, respectivamente. Assim, é possível controlar os níveis de T3 intracelulares independentemente dos níveis plasmáticos de T3 (40).

Na síndrome do T3 baixo, as alterações observadas nos parâmetros dos hormônios circulantes sugerem que a diminuição da conversão de T4 para T3 e o aumento da inativação de T4 em rT3 pelas desidases poderiam estar envolvidos no mecanismo da doença. A análise de tecidos obtidos de pacientes criticamente enfermos imediatamente após a morte documentam que as concentrações da D1 hepática estão reduzidas em comparação com controles saudáveis, enquanto sua atividade foi positivamente correlacionada com a relação T3/rT3 sérica (41). O papel de D2, que converte T4 em T3, é ainda indefinido na síndrome do T3 baixo, uma vez que a análise da atividade da D2 em humanos tem mostrado resultados contraditórios. Enquanto alguns estudos não encontraram diferença na atividade da D2 no músculo esquelético de pacientes graves comparados a controles saudáveis, outros estudos não identificaram atividade da D2 no músculo ou fígado na fase crônica da doença crítica (21, 41, 42). Outros autores, no entanto, identificaram um aumento da expressão e da atividade da D2 em biópsias de músculo esquelético

de pacientes com doença crítica prolongada (43). Esta grande variação nos resultados pode ser explicada por dificuldades na aferição da atividade da enzima.

Sob condições patofisiológicas associadas à doença grave, a atividade da D3, responsável pela inativação de T4, é induzida. Análise *post-mortem* de tecidos adultos documentou a reativação da D3 no fígado e no músculo esquelético de pacientes criticamente enfermos. Demonstrou-se que a atividade de D3 hepática está associada com os níveis séricos de rT3 e negativamente correlacionada com a relação T3 / rT3 (41, 44)

Um dos possíveis mecanismos está relacionado ao estresse oxidativo induzido por citocinas, uma vez que as três desidases requerem um cofator ainda não definido, provavelmente um tiol, que atua como um agente redutor, liberando iodo do resíduo da selenocisteína e regenerando a atividade enzimática (45). Recentemente, os efeitos das citocinas em concentrações fisiopatológicas, como observadas na síndrome do T3 baixo, foram investigados em um sistema de cultura de células humanas que simula o ambiente fisiológico de substrato e cofator endógeno das desidases (46). Observou-se que a IL-6 inibe a produção de T3 pela D1 e D2, enquanto provoca um aumento do mRNA das três desidases, sugerindo que a diminuição das reações enzimáticas estaria associada a alguma alteração do meio. A adição de N-acetilcisteína, um antioxidante que aumenta os níveis de glutathione (GSH) intracelular, impediu o efeito inibidor da IL6 sobre a conversão de T4 para T3 mediada pela D1 e D2, indicando que a IL-6 inibe a função de D1 e D2 através do aumento das espécies reativa de oxigênio, o que reduz o GSH ou cofatores endógenos dependentes de GSH. Em contraste, a IL-6 estimula a inativação do T3 mediada pela D3 endógena, o que provavelmente está relacionada à localização da D3 na membrana plasmática, que permite que esta enzima tenha acesso ao GSH extracelular.

3. Repercussão da Síndrome do T3 baixo na evolução e prognóstico

3.1. Efeitos clínicos da síndrome do T3 baixo em pacientes com doença cardiovascular

Cerca de 30-50 % dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentam níveis baixos de T3 (47, 48). Além disso, os baixos níveis de T3 têm valor prognóstico. Em uma coorte prospectiva de 86 pacientes pouco sintomáticos com disfunção ventricular idiopática, o valor do T3 foi capaz de prever a classe do *New York Heart Association* (NYHA), um marcador de gravidade da doença, em que o paciente se enquadraria (49). Evidências experimentais

indicam que alterações dos HTs, como as observadas na ICC, podem ter um impacto negativo sobre o remodelamento cardíaco e disfunção ventricular. Estudos em culturas de cardiomiócitos humanos demonstraram que a privação prolongada de T3 altera a arquitetura tecidual e a gestão de cálcio, podendo ser responsável por uma redução de até 50 % da expressão da enzima Ca²⁺-ATPase2a do retículo sarcoplasmático, que regula a atividade do cálcio citosólico, e por conseguinte, a função sistólica e diastólica (50, 51).

Observações clínicas mostraram que a presença da síndrome do T3 baixo está associada a um pior prognóstico em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), ICC e pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. Um estudo que envolveu 100 pacientes com IAM mostrou que baixas concentrações plasmáticas de T3L foram relacionadas com a extensão da lesão miocárdica em parâmetros ecocardiográficos, como a área assínrgica e índice de movimentação das paredes ventriculares (52). No mesmo estudo, baixos níveis séricos de T3L foram correlacionados com eventos clínicos, tais como a morte, reanimação após episódios de taquicardia/fibrilação ventricular e novo IAM (52). Outros estudos têm mostrado que as mudanças nos níveis de HT em pacientes com doença cardíaca foram associados com o aumento de eventos cardíacos adversos em 1 ano e foram um preditor independente de mortalidade (53, 54). Em um modelo de estratificação de risco para predição prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca, os níveis séricos de T3 foram capazes de adicionar informações a parâmetros cardíacos clínicos e funcionais convencionais, como idade, sexo, fração de ejeção e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (53, 54). Esses achados foram confirmados em um estudo de coorte que avaliou 3.121 pacientes consecutivos com doença cardíaca clinicamente estável, rotineiramente internados para avaliação. O perfil hormonal da tireoide foi aferido em todos os pacientes dentro de 2 a 5 dias de internação. As mortalidades cardíaca e geral foram avaliadas de acordo com o estado hormonal tireoidiano. A frequência de mortes por causas cardíacas e por todas as causas foi de 3,4% e 7,3% em eutireoideos e 6,5 % e 13,1% em pacientes com síndrome do T3 baixo, respectivamente. O risco de morte foi particularmente aumentado em pacientes com síndrome do T3 baixo e doença isquêmica cardíaca, quando comparada com outras patologias cardíacas (55).

Os hormônios tireoidianos têm um papel fundamental na regulação da função cardíaca e hemodinâmica, com efeito sobre o metabolismo cardíaco, função contrátil e elétrica, resistência vascular sistêmica e resposta ao estresse (56). Alterações na biodisponibilidade dos HTs são

frequentes em pacientes com doença cardiovascular. A doença cardíaca está associada a mudanças no metabolismo dos HTs por alterações da expressão das desidases e de receptores nucleares dos HTs, o que pode resultar em um estado de hipotireoidismo tecidual (57). Em modelos animais, o hipotireoidismo induziu um aumento acentuado na atividade da D2 (58, 59). Da mesma forma, a atividade da D3, indetectável no coração saudável, está induzida em vários modelos de insuficiência cardíaca (IC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (60,61). A expressão da D3 também foi associada com a progressão da doença em um modelo animal de hipertrofia ventricular direita induzida por sobrecarga de pressão (62). Já em humanos, um padrão anormal de expressão de receptores foi relatado na biópsia do miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (63). Neste estudo, a expressão do THR- α 1 estava reduzida, enquanto a expressão de THR- α 2, uma variante que inibe a resposta do receptor de HT, estava aumentada. Estes resultados foram correlacionados com uma diminuição na expressão do gene da cadeia pesada da α -miosina, contribuindo para a diminuição da função contrátil do miocárdio ventricular.

3.2. Prognóstico de pacientes com síndrome da doença não tireoidiana em outros cenários clínicos

Mudanças nos níveis circulantes de hormônios tireoidianos também estão associadas com a gravidade da doença e pior prognóstico em outras situações clínicas (64). Os níveis séricos de recuperação do TSH em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) foram capazes de diferenciar sobreviventes e não sobreviventes, e um escore de disfunção endócrina compreendendo T4, TSH e cortisol mostrou-se como preditor independente de mortalidade, com uma acurácia de 84% (65). A elevação do rT3, bem como a queda na proporção T3/rT3 foram capazes de identificar não-sobreviventes em uma coorte de pacientes criticamente enfermos (66). Demonstrou-se que a elevação de TSH no quinto dia de internação é um marcador precoce de recuperação, seguido por um aumento nos níveis de T4 e T3 em sobreviventes, o que sugere que a recuperação central precede à periférica e que a aferição seriada de TSH pode ter valor prognóstico (66).

Curiosamente, um estudo com 480 pacientes de uma UTI clínica que avaliou o valor prognóstico dos HTs, demonstrou que apenas o nível sérico de T3L foi preditor independente de

mortalidade (7). Sua adição ao APACHE II melhorou significativamente a capacidade de prever os resultados preliminares. Em uma população similar, a diminuição dos níveis de T4 livre foi observada entre os pacientes não sobreviventes à sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sendo também consistente com a idéia de que os HTs podem ser classificados como marcadores de gravidade da doença ou de desfecho (67).

O valor prognóstico da síndrome do T3 baixo em pacientes internados em UTI por insuficiência respiratória foi investigada em um estudo prospectivo. Observou-se que os níveis plasmáticos de T3L nas primeiras 24 horas após a admissão estavam correlacionados com o estado clínico e disfunção das trocas gasosas, avaliada pelo escore Acute physiologic and chronic health evaluation (APACHE II) e a relação PO_2 / FiO_2 , respectivamente (68). A associação da síndrome do T3 baixo com ventilação mecânica prolongada em pacientes criticamente enfermos também foi examinada retrospectivamente (69). Neste estudo, os pacientes foram avaliados por um período de 72 meses, mas realizaram dosagem hormonal somente se suspeita clínica de disfunção tireoidiana. Dos 264 pacientes analisados, 78% apresentavam baixos níveis séricos de T3L, compatíveis com a síndrome do T3 baixo. Este grupo mostrou uma maior duração do tempo de ventilação mecânica e de internação na UTI e mortalidade mais elevada em comparação com aqueles com níveis hormonais normais. Como limitação, destaca-se o fato de que apenas os pacientes com suspeita clínica de disfunção tireoidiana foram avaliados, o que corresponde a menos de 5% dos pacientes internados durante este período. Infelizmente, nenhum dos estudos foi capaz de determinar se a síndrome do T3 baixo contribui para o desenvolvimento e manutenção da insuficiência respiratória.

A tabela 1 resume os resultados de estudos observacionais sobre a relação entre os níveis alterados de hormônios tireoidianos e a evolução dos pacientes criticamente enfermos.

5. Tratamento na síndrome do T3 baixo

Considerando-se a observada piora clínica e prognóstica associada à síndrome do T3 baixo, várias intervenções terapêuticas com o objetivo de corrigir essas anomalias, acelerar a recuperação e melhorar a sobrevida têm sido investigadas (Tabela 2).

O tratamento de pacientes criticamente enfermos com T4 foi associado à normalização dos níveis de T4, redução das concentrações de TSH e recuperação tardia dos níveis séricos de

T3. Não houve diferenças na mortalidade entre os grupos, com a possibilidade de atraso na recuperação da função da tireoide no grupo tratado (75). Considerando a possibilidade de que a administração de T3 e T4 desregula o eixo HHT e atrasa a recuperação da função hipotalâmica, estudou-se a resposta à administração de hormônios liberadores hipotalâmicos (TRH e GHRH) em pacientes criticamente enfermos em fase crônica da doença (85). Neste estudo, os pacientes não tratados apresentaram uma redução na secreção pulsátil de TSH, prolactina e GH e baixos níveis séricos de T3, T4 e *insulin-like growth factor 1* (IGF -1). A infusão isolada de TRH aumentou os níveis basais de TSH, T3 e T4. A infusão combinada de TRH e GHRH, além de otimizar a secreção pulsátil de TSH, impediu o aumento da rT3. Além da normalização da função hormonal, houve uma melhoria dos parâmetros metabólicos (85). No entanto, não existem estudos que avaliem desfechos duros como mortalidade ou tempo de internação em pacientes críticos.

Em estudos experimentais, a administração de HTs ou de seus análogos melhorou a contratilidade cardíaca e o remodelamento dos miócitos, estimulou o pré-condicionamento isquêmico, aumentou o fluxo coronário e estimulou a angiogênese. No entanto, as evidências em humanos são ainda derivadas de estudos pequenos, com resultados modestos e contraditórios (86, 87, 88, 89). O efeito da reposição de T4 foi avaliado em 20 pacientes com ICC e NYHA classe II e III sem instabilidade clínica, que foram hospitalizados por pelo menos 2 semanas. A administração de levotiroxina por uma semana melhorou a tolerância ao exercício, reduziu a resistência vascular periférica e aumentou o débito cardíaco (77). A reposição de T3 também foi avaliada em um ensaio clínico randomizado com 20 pacientes com cardiomiopatia dilatada, sem instabilidade clínica. Neste estudo, os pacientes que receberam T3 durante três dias apresentaram aumento do volume diastólico final e índice de volume de ejeção ventricular esquerda, sem efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos (79). Em pacientes submetidos à terapia de reperfusão do miocárdio, a utilização de HT condicionou o miocárdio e aumentou a tolerância a danos de isquemia- reperfusão, com reduzida necessidade de inotrópicos e melhoria do índice cardíaco (90). Contrariamente a estes resultados, um ensaio clínico randomizado multicêntrico de fase II, que incluiu 87 pacientes com ICC e utilizou um análogo de HT (ácido 3,5-Diidotiropropionico) foi interrompido precocemente devido à intolerância à medicação. Embora tenha havido uma melhora em alguns parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, houve uma piora na avaliação global do paciente e nos sintomas clínicos (80).

6. Considerações Finais

Os mecanismos da síndrome do T3 baixo são complexos e compreendem todas as fases de produção e metabolismo hormonal. Estudos clínicos têm demonstrado que as alterações hormonais descritas na síndrome são comuns a diferentes tipos de doença e associadas a um pior prognóstico. As mudanças no metabolismo dos hormônios tireoidianos que ocorrem na fase aguda da doença crítica já foram consideradas como adaptativas, pois poderiam reduzir o gasto energético e o consumo de proteínas. No entanto, o aumento da morbidade e mortalidade associadas à síndrome do T3 baixo e a persistência de alterações na fase crônica da doença, em que o catabolismo é deletério, tem colocado em dúvida o caráter adaptativo das alterações e estimulado estudos e o desenvolvimento de novos tratamentos. Se essas mudanças são apenas um marcador de gravidade de doença ou parte do ciclo fisiopatológico que mantém os danos sistêmicos, levando assim a um aumento da morbidade e mortalidade, ainda é uma questão de debate. Dada a evidência disponível, e devido a lapsos na compreensão dos mecanismos patofisiológicos da síndrome do T3 baixo, não existe evidência de tratamento para este conjunto de distúrbios dos hormônios da tireoide.

Referências Bibliográficas

- 1 Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.52.
- 2 Hollenberg AN. Regulation of thyrotropin secretion. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.197
- 3 Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.97
- 4 Davis PJ, Davis, FB. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. In: Braverman, LE. Diseases of the Thyroid (Contemporary Endocrinology). 2 ed. Human Press, 2002. Cap 2, pg 18-37
- 5 Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay IA. “Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders” in Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2008;499–442
- 6 Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do Thyroid Function Tests Independently Predict Survival in the Critically Ill? Thyroid 1992; 2(2): 119-123
- 7 Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. Critical Care 2012, 16:R11
- 8 Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. J Clin Endocrinol Metab 1990;70(1):35 –42

- 9 Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;25(5):745-57.
- 10 Gabay C, Kushner I. Acute-phase Proteins. *Encyclopedia of Life Sciences*, 2001. Nature Publishing Group
- 11 Afandi B, Vera R, Schussler GC, Yap MG. Concordant Decreases of Thyroxine and Thyroxine Binding Protein Concentrations During Sepsis. *Metabolism* 2000; 149(6): 753-754
- 12 Afandi B, Schussler GC, Arafeh A *et al.* Selective consumption of thyroxine binding globulin during cardiopulmonary bypass surgery. *Metabolism* 2000; 49: 270–274
- 13 Brinker M, Joosten KFM, Visser TJ, Hop WCJ *et al.* Euthyroid Sick Syndrome in Meningococcal Sepsis: The Impact of Peripheral Thyroid Hormone Metabolism and Binding Proteins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(10):5613–5620
- 14 Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG, Drew H, Josephson A & Michl J 2000 A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85 3996–3999
- 15 Reilly CP & Wellby ML Slow thyroxine binding globulin in the pathogenesis of increased dialysable fraction of thyroxine in nonthyroidal illnesses. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 1983; 57: 15–18.
- 16 Mendel CM, Laughton CW, McMahon FA, Cavalieri RR. Inability to Detect an Inhibitor of Thyroxine-Serum Protein Binding in Sera From Patients With Nonthyroid Illness. *Metabol* 1991;40(5): 491-502
- 17 Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Thyroid Hormone Transporters: The Knowns and the Unknowns. *Molecular Endocrinology* 2011; 25: 1–14
- 18 Hennemann G, Docter R, Friesema EC *et al.* Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocrine Reviews* 2001 Aug; 22(4): 451–476.
- 19 Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW *et al.* Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Molecular Endocrinology* 2008 Jun; 22(6): 1357–1369.

- 20 Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, Ellger B, Langouche L, D’Hoore A, Darras VM, Visser TJ, Van den Berghe G. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161: 243–250
- 21 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)* 2008;68:821–827
- 22 Hennemann G, Krenning EP, PolhuysMet al. Carrier-mediated transport of thyroid hormone into rat hepatocytes is rate-limiting in total cellular uptake and metabolism. *Endocrinology* 1986; 119(4): 1870–1872.
- 23 de Jong M, Docter R, Bernard BF et al. T4 uptake into the perfused rat liver and liver T4 uptake in humans are inhibited by fructose. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 1): E768–E775
- 24 Lim CF, Docter R, Visser TJ et al. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5): 1165–1172.
- 25 Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:193
- 26 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.
- 27 Thijssen-Timmer DC, Peeters RP, Wouters P et al. Thyroid hormone receptor isoform expression in livers of critically ill patients. *Thyroid* 2007; 17(2): 105–112
- 28 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. *European Journal of Endocrinology* (2010) 163 765–773
- 29 Boelen A, Kwakkel J, Thijssen-Timmer DC, Alkemade A, Fliers E, Wiersinga WM. Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J Endocrinol* 2004; 182(2): 315–323

- 30 Lechan RM, Fekete C. Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis. *Acta Biomed* 2007;78:84–98
- 31 Lechan RM & Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004;27 105–119
- 32 Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4032–4036.
- 33 Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest.* 2000;105(7):859–861
- 34 Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM, et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000;105:1005-11.
- 35 Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569-76.
- 36 Sanchez VC, Goldstein J, Stuart RC, Hovanesian V, Huo L, Munzberg H, et al. Regulation of hypothalamic prohormone convertases 1 and 2 and effects on processing of prothyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 2004;114:357-69.
- 37 Chan JL, Heist K, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111(9):1409–21.
- 38 Weintraub BD, Gesundheit N, Taylor T, Gyves PW. Effect of TRH on TSH glycosylation and biological action. *Ann NY Acad Sci* 1989. 553:205-213.
- 39 Van den Berghe G, de 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. *Critical Care Medicine* 1996 Apr; 24(4): 590–595
- 40 St. Germain D, Galton VA, Hernandez A. Defining the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges. *Endocrinology* 2009;150: 1097–1107

- 41 Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3202–3211.
- 42 Peeters RP, van der Geypen S, Wouters PJ et al. Tissue Thyroid Hormone Levels in Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6498–6507.
- 43 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* 2007; 92(8): 3330–3333.
- 44 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* 2005; 90(8): 4559–4565
- 45 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*.1988;122(5):1860–1868.
- 46 Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia ALIL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1834–1845
- 47 Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;16: 91–95
- 48 Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid* 2002;12:511-5.
- 49 Pingitore A, Iervasi G, Barison A et al. Early activation of an altered thyroid hormone profile in asymptomatic or mildly symptomatic idiopathic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2006; 12:520–526.
- 50 Forini F, Paolicchi A, Pizzorusso T et al. 3, 5, 30-Triiodothyronine deprivation affects phenotype and intracellular [Ca²⁺]_i of human cardiomyocytes in culture. *Cardiovasc Res* 2001; 51:322–330.
- 51 Muller A, Simonides WS. Regulation of myocardial SERCA2a expression in ventricular hypertrophy and heart failure. *Future Cardiol* 2005; 1:543–553

- 52 Ceremuzyński L, Górecki A, Czerwosz L, Chamiec T, Bartoszewicz Z, Herbaczyńska-Cedro K. Low serum triiodothyronine in acute myocardial infarction indicates major heart injury. *Kardiol Pol.* 2004; 60(5):468-80
- 53 Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. Low-T3 Syndrome : A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation* 2003, 107:708-713
- 54 Pingitore A, Landi P, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *The American Journal of Medicine* 2005; 118, 132-136
- 55 Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, L'Abbate A, Pingitore A. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1526-1532
- 56 Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501–509.
- 57 Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? *Heart Fail Rev* 2011; 16:79–96
- 58 Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-triiodo-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing doses of the hormone. Which are the regulatory mechanisms? *Biochimie* 1999; 81:453–462
- 59 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; 31:541–550
- 60 Olivares EL, Marassi MP, Fortunato RS, et al. Thyroid function disturbance and type 3 iodothyronine deiodinase induction after myocardial infarction in rats: a time course study. *Endocrinology* 2007; 148:4786–4792.
- 61 Gereben B, Zavacki AM, Ribich A, Kim B, Huang SA, Simonides WS, Zeold A, Bianco AC. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine Reviews* 2008; 29(7):898–938
- 62 Wassen FW, Schiel AE, Kuiper GG, Kaptein E, Bakker O, Visser TJ, Simonides WS. Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. *Endocrinology* 2002; 143: 2812–2815

- 63 Kinugawa K, Minobe WA, Wood WM, et al. Signaling pathways responsible for fetal gene induction in the failing human heart: evidence for altered thyroid hormone receptor gene expression. *Circulation* 2001; 103:1089–1094
- 64 Nyle´n ES, Seam N, Khosla R. Endocrine Markers of Severity and Prognosis in Critical Illness. *Crit Care Clin* 22 2006; 161– 179
- 65 Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med.* 1995;23(1):78-83
- 66 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* 2005; 90(8): 4559–4565.
- 67 Meyer S, Schuetz P, Wieland M, Nusbaumer C, Mueller B, Crist-Crain M. Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis? *Endocr* 2011; 39:167–174
- 68 Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151 557–560
- 69 Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, Bianchi A, Marinis L, Antonelli M. Nonthyroidal Illness Syndrome and Prolonged Mechanical Ventilation in Patients Admitted to the ICU. *Chest* 2009;135;1448-1454
- 70 Leon-Sanz M, Lorente JA, Larrodera L, Ros P, Alvarez J, Esteban AE & Landin L. Pituitary–thyroid function in patients with septic shock and its relation with outcome. *European Journal of Medical Research* 1997; 2: 477–482
- 71 Türe M, Memiş D, Kurt I, Pamukçu Z. Predictive value of thyroid hormones on the first day in adult respiratory distress syndrome patients admitted to ICU: comparison with SOFA and APACHE II scores. *Ann Saudi Med.* 2005 Nov-Dec;25(6):466-72.
- 72 Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *Eur J Endocrinol* 2004;151:557–60

- 73 Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schflmerich J, Wrede CE. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;56: 239– 244
- 74 Gangemi EN, Berchiolla FGP, Martinese M, Arecco F, Orlandi F, Stella M. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients. *Burns* 2008; 34: 817 – 824
- 75 Brent GA, Hershmann JM. Thyroxine Therapy in Patients with Severe Nonthyroidal Illnesses and Low Serum Thyroxine Concentration. *JCEM* 1986; 63: 1-8
- 76 Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995;333:1522– 7.
- 77 Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG et al. Usefulness of L-thyroxine to improve cardiac and exercise performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73:374– 378.
- 78 Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.*1996;101:461– 467
- 79 Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L’abbate A, Mariotti R, Iervasi G. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1351–1358
- 80 Goldman S, McCarren M, Morkin E et al. DITPA (3,5-diiodothyropropionic acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure: phase II trial veterans affairs cooperative study. *Circulation* 2009; 119:3093–3100
- 81 Choi YS, Kwak YL, Kim JC, Chun DH, Hong SW, Shim JK. Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia* 2009; 64: (8) 871–877
- 82 Acker CG, Singh AR, Flick RP, et al. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 2000;57:293– 8
- 83 Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JJ, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;81:443– 447

- 84 Malik FS, Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Van Meter CH. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail.* 1999;5:31–37.
- 85 Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC et al. Neuroendocrinology of Prolonged Critical Illness: Effects of Exogenous Thyrotropin-Releasing Hormone and Its Combination with Growth Hormone Secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 309–319.
- 86 Henderson KK, Danzi S, Paul JT, Leya G, Klein I, Samarel AM. Physiological replacement of T3 improves left ventricular function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:243–252.
- 87 Liu Y, Wang D, Redetzke RA, Sherer BA, Gerdes AM. Thyroid hormone analog 3,5-diiodothyropropionic acid promotes healthy vasculature in the adult myocardium independent of thyroid effects on cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 May; 296(5): H1551–H1557.
- 88 Pantos CI, Malliopolou VA, Mourouzis IS, Karamanoli EP, Paizis IA, Steimberg N, Varonos DD, Cokkinos DV. Long-Term Thyroxine Administration Protects the Heart in a Pattern Similar to Ischemic Preconditioning. *Thyroid* 2002;12: 4
- 89 Thomas TA, Kuzman JA, Anderson BE, Andersen SM, Schlenker EH, Holder MS, Gerdes AM. Thyroid hormones induce unique and potentially beneficial changes in cardiac myocyte shape in hypertensive rats near heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H2118–H2122
- 90 Sirlak M, Yazicioglu L, Inan MB et al. Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:720–725

Tabela 1. Estudos demonstrando associação entre função tireoidiana e desfecho em pacientes de UTI

Desenho	População	Grupos comparados	Medidas hormonais	Desfecho	Resultados	ref
Coorte prospectiva	480 pacientes de UTI	Sobreviventes vs. não-sobreviventes	T3, T4, T3L, T4L, TSH and T3/rT3	Mortalidade	T3L prediz mortalidade e melhorou a habilidade preditiva do escore APACHE II	7
Coorte prospectiva	264 pacientes críticos em VM	T3L baixo vs perfil hormonal normal	T3L, T4L, TSH	Tempo de VM	ST3B é um fator de risco para VM prolongada	36
Coorte prospectiva	103 pacientes sépticos e não-sépticos em UTI	Sobreviventes vs. não-sobreviventes	T3 e T4L	Mortalidade	T3 e T4L na admissão não predizem prognóstico. A redução do T4L no seguimento indica pior prognóstico.	70
Coorte prospectiva	206 pacientes com SARA	Sobreviventes vs. não-sobreviventes	T3L, T4L, TSH	Mortalidade	T3L baixo prediz mortalidade, com poder discriminatório adicional aos escores APACHE II e SOFA	71
Coorte prospectiva	32 pacientes com insuficiência respiratória	-	T3L, T4L, TSH	Função tireoidiana	T3L baixo associado a pior PO2/FiO2	72
Retrospectivo	247 pacientes de UTI clínica	Euthyroid, low FT3, low FT3 and FT4	T3L, T4L and TSH	Mortalidade, tempo de internação e VM	Redução dos níveis de T4L aumentou mortalidade	73
Retrospectivo	314 pacientes queimados	Sobreviventes vs. não-sobreviventes	FT3, FT4 and TSH	Mortalidade	Níveis baixos de T3L estão associados a pior prognóstico	74

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score. SARA: Síndrome da angustia respiratória aguda. VM: ventilação mecânica. PO2/FiO2: razão da pressão arterial de oxigênio no sangue arterial e da fração inspirada de oxigênio. SOFA: sequential Organ Failure Assessment

Tabela 2: Estudos com tratamento hormonal na ST3B

Desenho	População	Intervenção	Desfecho	Resultados	Efeitos adversos	Ref.
randomizado, controlado por placebo	23 pacientes em UTI clínica com níveis séricos de T4 < 5 µg/dL	1.5µg/kg/d de T4 EV por 2 semanas	Mortalidade	Níveis séricos de T4 e T4L aumentaram no terceiro dia e normalizaram no quinto dia	Inibição da secreção de TSH	75
randomizado, controlado por placebo	142 pacientes de alto risco submetidos a CRM	Bolus de 0.8 µg/kg de T3 EV + infusão contínua de 0.113 µg/kh/h por 6hs	Performance cardiovascular	Aumento do IC 6 hs após cirurgia	Não	76
randomizado, controlado por placebo	20 pacientes com ICC crônica (NYHA II-IV)	T4 100 µg/d por 1 semana	Efeitos a curto prazo	Melhora na performance cardíaca e tolerância a exercício	Não	77
randomizado, controlado por placebo	20 pacientes com ICC crônica (NYHA II-IV)	T4 100 µg/d por 3 meses	Efeitos a médio prazo	Melhora do DC em repouso e durante exercício e na capacidade funcional. Redução da RVS e DDVE	Não	78
randomizado, controlado por placebo	20 pacientes estáveis com ICC isquêmica e não-isquêmica	T3 20 µg/m ² de área corporeal EV por 3 d	Status clínico, função do VE e perfil neuroendócrino	Melhora do perfil neuroendócrino e performance ventricular	Não	79
randomizado, controlado por placebo	86 pacientes com ICC (NYHA II-IV)	DITPA 2x ao dia, em incrementos de 90 mg a cada 2 semanas, até 360 mg	Segurança e eficiência	Melhora do IC (em 18%), RVS (em 11%) e parâmetros metabólicos	Piora dos sintomas clínicos	80
randomizado, controlado por placebo	50 pacientes de alto risco submetidos à cirurgia valvar	T3 20 µg a cada 12 h por 24 hs	Concentração hormonal e desfecho clínico	Redução no uso de vasopressores no primeiro dia de pós-operatório	Não	81
randomizado, controlado por placebo	59 pacientes críticos com IRA	T4 150 µg a cada 12 hs por 2d	Mortalidade	Sem efeito no curso da IRA	Supressão dos níveis de TSH e maior mortalidade	82
Prospectivo	23 pacientes com ICC grave (FEVE média 0.22)	T3 0.15–2.7 µg/kg Bolus ± infusão contínua (6–12 h)	Segurança e efeito hemodinâmico	Aumento do DC e redução da RVS	Não	83
Prospectivo	10 pacientes com choque cardiogênico sem resposta aotratamento convencional	T4 20 µg/h EV por 36 hs	Perfil hemodinâmico	Melhora do IC, POAP e PAM em 24 e 36 hs	Não	84

CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. DC: débito cardíaco. DDVE: dimensão diastólica do ventrículo esquerdo. IC: índice cardíaco. ICC: Insuficiência cardíaca congestiva. IRA: injúria renal aguda. EV: endovenoso PAM: pressão arterial média. POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar. RVS: resistência vascular sistêmica. FEVE: fração de ejeção do Ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo

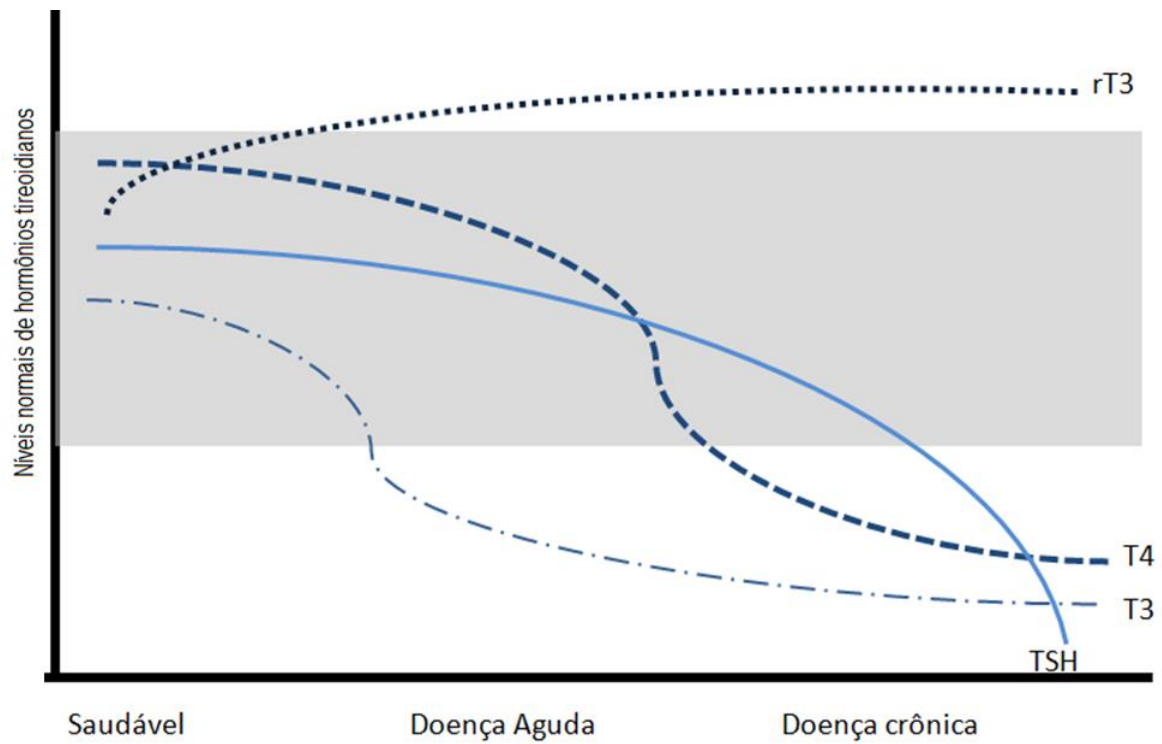


Figura 1: Alterações dos hormônios tireoidianos na síndrome do T3 baixo, nas fases aguda e crônica de doença.

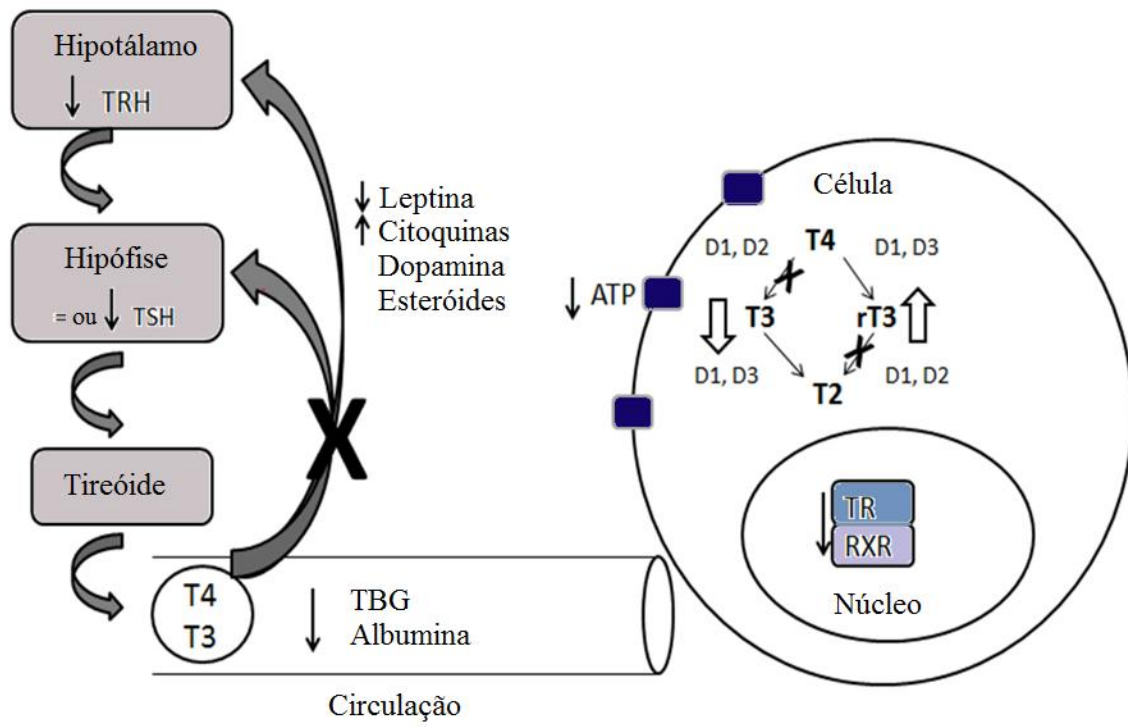


Figura 2: Alterações fisiopatológicas na síndrome do T3 baixo

Parte II

N-Acetylcysteine Corrects Serum Thyroid Hormone Alterations Observed in the Acute Myocardial Infarction

N-Acetylcysteine Corrects Serum Thyroid Hormone Alterations Observed in the Acute Myocardial Infarction

Josi Vidart, Simone Magagnin Wajner, Beatriz D. Schaan, Rogério Sarmiento Leite, Andre Manica, PR
Larsen, Ana Luiza Maia.

¹Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.² ³Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Key words: thyroid hormone, oxidative stress, nonthyroidal illness syndrome, acute myocardial infarction

Grant support: 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), FIPE, Brazil.

Correspondence: 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

ABSTRACT

Background: Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) is marked by low 3,5,3' triiodothyronine (T3) and high serum reverse T3 (rT3) and affects up to 75% of critically ill patients. NTIS is an independent marker of poor prognosis during acute myocardial infarction. Oxidative stress has been implicated as one of the causative factors in the disturbed peripheral thyroid hormone levels in a culture cell model. Here, we investigate whether N-acetylcysteine (NAC), a potent intracellular antioxidant, can prevent the NTIS in patients with acute myocardial infarction. **Methods and Results:** This was a randomized, multicenter clinical trial. Sixty-seven patients were eligible and randomized to receive NAC or placebo during 48 hours. Baseline characteristics and blood samples for thyroid hormones and oxidative parameters were collected. Primary outcome was the variation of serum T3 and rT3 levels. Baseline characteristics were similar between groups (all $p > 0.05$). T3 levels decreased in the placebo group at 12h of follow up ($p = 0.0018$) but not in NAC-treated patients ($p = 0.1$). Baseline rT3 levels were elevated in both groups and decreases in the NAC-treated patients ($p = 0.003$) but were stable in the control group ($p = 0.75$) in the time course. FT4 and TSH levels were virtually identical between the groups through the study period ($p > 0.05$). Measurement of total antioxidant status (TAS) and total carbonyl content demonstrated that oxidative balance was deranged in acute myocardial infarction patients and that NAC administration was able to correct these alterations. **Conclusions:** NAC administration corrects the derangement in thyroid hormone levels in the acute phase of myocardial infarction and supports the statement that oxidative stress is directly involved in the pathophysiology of NTIS.

Introduction

Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) refers to characteristic changes in thyroid hormone levels that occur during acute and chronic severe illnesses. The acute phase of critical illness is characterized by low triiodothyronine (T3) and free T3 (FT3) as well as high reverse T3 (rT3) levels. Serum thyroxine (T4) may be normal or reduced (1, 2). Although TSH values remains in the normal range, the nocturnal surge of TSH observed in the normal physiological state is absent (3). In the initial phase of illness, the alterations occur primarily in the peripheral metabolism of thyroid hormones, whereas neuroendocrine abnormalities predominate in prolonged illness (4, 5). NTIS occurs in 30 to 90% of patients with myocardial infarction (AMI) (6, 7, 8). Low T3 levels are an independent marker of myocardial damage and poor prognosis during this clinical situation, being associated with increased morbidity and mortality in the short, medium and long term (6, 9, 10).

The pathophysiology of NTIS is complex and poorly understood. One of the putative mechanisms of changes in the thyroid hormone levels refers to derangements in iodothyronine deiodinases function (D1, D2 and D3) (11, 12). These enzymes are a group of oxireductases that catalyze peripheral thyroid hormone metabolism. D1 and D2 convert T4 to the active hormone T3 being responsible for up to 80% of the biologically active thyroid hormone (13, 14). D3 inactivates both T4 and T3. All 3 deiodinases require an as-yet undefined cofactor, probably a thiol, which acts as a reducing agent releasing iodine from the selenocysteine residue and regenerating the active enzyme. We have recently shown that changes in the intracellular redox state can impair the thyroid hormone economy through direct altering the peripheral T3/T4 activation/inactivation process (15). These alterations were prevented by the addition of N-acetylcysteine (NAC), an antioxidant that increases intracellular cysteine and glutathione (GSH) levels, thus restoring the redox equilibrium. NAC re-established the activity of the deiodinases protein by restoring intracellular cysteine levels and/or replenishing the enzyme thiol cofactor, perhaps GSH (15, 16).

Several studies have proposed an essential role of reactive oxygen species (ROS) generation in the pathogenesis of ischemia–reperfusion injury in acute myocardial infarction (17, 18). Recently, some small clinical studies have shown that NAC could be of benefit in acute myocardial infarction by decreasing the infarct size and preserving left ventricular function (19).

Here we aim to investigate whether NAC administration would prevent the changes in thyroid hormone levels observed in patients with myocardial infarction.

Subjects and Methods

Eligibility and study Design

This was a randomized, prospective, multicenter study (Clinical Trials NCT01501110) to evaluate whether NAC can prevent the thyroid hormone variations as seen in NTIS. Consecutively patients admitted to the emergency and intensive care units of two tertiary hospitals in the south of Brazil were recruited. Patients with a diagnosis of acute myocardial infarction within 12 hours of evolution who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) were eligible. Myocardial infarction was defined by persistent electrocardiographic (ECG) ST elevation in >2 leads with or without Q-wave formation and subsequent release of biomarkers of myocardial necrosis. Patients who met the following criteria were excluded: (a) age younger than 18 or older than 80 yr old; (b) history of primary thyroid disease; (c) chronic use of corticosteroids; (d) chronic renal failure requiring hemodialysis; (e) severe hepatic insufficiency, defined as class C category in Child-Pugh score or a score > 15 in the Model for End-Stage Liver Disease; (e) severe immunosuppression, defined as marrow or solid organ transplantation, severe leukopenia (white blood cell count <1000/mm³), hematologic malignancy and immunodeficiency syndromes; (f) pregnant women or women undergoing estrogenic therapy. Ten healthy subjects were included for baseline comparison of oxidative stress measurements.

The study was approved by the Ethics Committee. A written informed consent before randomization was obtained from each patient.

Study protocol

Study participants were randomly assigned to the use of NAC or placebo on the basis of a random number generator. Patients selected for the intervention group received five doses of 1200 mg of NAC by intravenous route, the first dose being administered prior to cardiac catheterization and every 12 hours for 48 hours after the procedure (total dose 6000 mg). This protocol was similar to studies that evaluated the use of NAC for the prevention of contrast-

induced nephropathy in patients with AMI, with no significant adverse effects (20, 21). Patients randomized to the control group received the same amount (12 mL) of normal saline intravenous, every 12 hours, for 48 hours. All other aspects of patient care were carried out at the discretion of the treating clinicians.

Laboratory Measurements

Venous blood samples were obtained at admission, in the 6th, 12th, 48th hours and on the 5th day or before hospital discharge, if this occurs before the 5th day, for thyroid hormones, oxidative stress and inflammatory markers evaluation. Measurements of T3, T4, FT4 and TSH were performed by electrochemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur XP – Siemens). Measurement of rT3 was performed by radioimmunoassay. Carbonyl content and total antioxidant capacity (TAS) were measured in serum for assessment of oxidative stress and response to treatment with NAC. For carbonyl measurement, duplicate aliquots of plasma (containing approximately 0.3 mg of protein) of each sample were incubated with 500 μ L of 10 mM 2,4-dinitrophenylhydrazine or 1.0 mL of 2 M HCl (blank tube). After 30 min, 250 μ L of 50% trichloroacetic acid was added. The samples were centrifuged at 8,000 g for 30 min to obtain the protein pellets, which were immediately washed with ethanol-ethyl acetate 1:1 (v/v). The final protein pellets were diluted in 500 μ L of 8 M urea buffer and incubated at 50°C for 90 min. The difference between the DNPH-treated and HCl-treated samples (blank) was used to calculate the carbonyl content determined at 370nm [30]. Carbonyl (CO) content was calculated using the millimolar absorption coefficient of hydrazone ($\epsilon_{370 \text{ nm}} = 21,000,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), and the results were expressed in nmol of carbonyl /mg protein which was evaluated by the Bradford method. The quantitative determination of the total antioxidant status in serum was performed using the RANDOX (County Antrim, UK) kit at 600 nm. Briefly, 2,2'-azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid is incubated with a peroxidase and H₂O₂ to generate the cation 2,2'-azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid +, a relatively stable blue compound. The antioxidants present in the sample inhibit this reaction, producing a decrease in the color intensity, which is proportional to the total antioxidant concentration.

Outcome measures

The primary outcome measure was the variation in plasma thyroid hormones. Secondary outcome measure was reduction in markers of oxidative stress.

Statistical Analysis

The study was originally designed to enroll 68 patients. On the basis of previous data, sample size was calculated to provide a statistical power of 90% to detect an absolute difference between the two groups of 20% in T3 levels, assuming a two-sided alpha level of less than 0.05. Categorical data are presented as frequencies and their differences were analyzed using the χ^2 or Fisher's exact test. Quantitative data with normal distribution are presented as mean \pm SD, and their differences were analyzed using the Student's *t* test. Nonparametric variables are presented as median \pm interquartile range (P25-P75) and analyzed by Mann-Whitney's *U* test or repeated-measures ANOVA. Outcomes were analyzed according to the intention-to-treat principle. Within each group, changes (Δ) in oxidative markers were calculated by subtracting the baseline values from the values measured after the intervention. Between-group differences were calculated by subtracting the change observed in the NAC group from the change observed in the placebo group. A $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Patients

Participants were recruited during the period of July 2011 to September 2012. Eighty-three patients were assessed for eligibility. Thirteen patients met exclusion criteria (4 patients presented renal failure, 7 presented thyroid disease and 2, immunosuppression) and 2 patients were unwilling to provide consent. Thus, 68 patients were randomly assigned to one of the two treatment groups: 34 to NAC treatment and 34 to placebo. One patient in the placebo group was lost during initial evaluation. Therefore, study data comprehended 67 patients (Figure 1). The baseline characteristics and thyroid hormone serum levels at admission did not differ between the groups (Table 1). Mean age was 57.2 ± 9 years and 78% of the patients were men. Clinical parameters related to the acute myocardial infarction were similar between groups, with a mean time from symptoms onset to diagnosis of 6.3 ± 3 hours and a predominance of low risk patients with a TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) risk score for ST-elevation ≤ 3 in 53% of patients.

NAC prevents the decrease in serum T3 levels

When compared to baseline, the levels of serum T3 decreased in the placebo group at 6h (98.6 ± 21.8 vs. 88.6 ± 21.7 mcg/dL $p=0.001$) and 12h (98.6 ± 21.8 vs. 86.8 ± 20.7 mcg/dL $p=0.001$) of follow up, as expected for the NTIS. Interestingly, the T3 descendent curve was attenuated at 6h (100.4 ± 16.6 vs. 94.18 ± 18.8 mcg/dL $p=0.08$) and 12h (100.4 ± 16.6 vs. 97 ± 20.1 mcg/dL $p=0.396$) in NAC-treated patients (Figure 1A). Similar serum T3 levels were observed in both groups at 48hs and on the 5th day of randomization (Figure 1A). Serum FT4 levels were similar at baseline (1.12 ± 0.3 vs. 1.1 ± 0.22 mcg/dL $p=0.77$). Interestingly, although not significant, the levels of FT4 were slightly augmented in the NAC group at 6h (1.11 ± 0.21 vs. 1.25 ± 0.29 mcg/dL $p=0.06$) and 12h (1.16 ± 0.2 vs. 1.27 ± 0.24 mcg/dL $p=0.056$). No differences were observed in the FT4 levels at 48h (1.12 ± 0.21 vs. 1.13 ± 0.20 mcg/dL $p=0.8$) (Figure 1B).

Serum levels of rT3 are diminished in NAC-treated patients

Levels of rT3 were elevated at baseline in both groups when compared to healthy subjects. In the control group, rT3 levels were persistently elevated from baseline (55.22 ± 18.1 vs. 57.5 ± 18 vs. 58.4 ± 25.8 vs. 48.5 ± 25.8 ng/dL baseline, 6, 12 and 48h respectively, $p=0.75$, Figure 1C). Interestingly, in the NAC group, the levels of rT3 diminished in a time dependent fashion (52.67 ± 16.1 vs. 43.8 ± 23 vs. 33.7 ± 11.8 vs. 29 ± 7.4 ng/dL, baseline, 6, 12 and 48h respectively, $p=0.003$; Figure 1C). When comparing both groups at 6, 12 and 48h, we observed that the levels of serum rT3 in the NAC group were diminished in the follow-up at 6h (57.5 ± 18 vs. 43.8 ± 23.2 mcg/dL $p=0.09$ and highly reduced at 12h of follow up (58.4 ± 25.9 vs. 33.7 ± 11.8 mcg/dL $p=0.003$); (Figure 1C). Levels of rT3 remained diminished in the NAC group at 48h of follow up (48.52 ± 25.8 vs. 29.02 ± 7.5 mcg/dL $p=0.05$).

NAC treatment does not interfere with the central feedback mechanism

Serum TSH levels shown an elevation at 48 hours when compared to baseline. Levels of TSH increased from baseline in the control group (1.6 ± 1.2 vs. 2.5 ± 2 vs. 3.9 ± 2.43 mcU/ml at baseline, 48h and on the 5th day, $p>0.05$) and also in the NAC group (1.66 ± 1.25 vs. 2.3 ± 1.5 vs. 4 ± 2.6 mcU/ml at baseline, 48h and on the 5th day, $p>0.05$). Interestingly, values were virtually identical between the two groups (Figure 1D), further suggesting that the observed NTIS

alterations in the acute phase of myocardial infarction occurred primarily in the peripheral thyroid hormone metabolism.

NAC administration restores the oxidative parameters in acute myocardial infarction patients

Total antioxidant status (TAS) were lower in both control and NAC-treated groups when compared with healthy subjects (1.8 ± 0.29 vs 1.64 ± 0.74 vs 2.9 ± 0.04 mmol/mg.prot, respectively, $p=0.0002$). After 6h, however, TAS was higher in the NAC group (2.08 ± 0.07 vs 2.85 ± 0.47 mmol/mg.prot $p=0.008$) as well as in 12h (1.78 ± 0.32 vs 2.27 ± 0.7 mmol/mg.prot $p=0.03$).

We also measured total carbonyl content, a parameter of protein oxidation. Although both groups were similar at baseline, carbonyl content were higher in both control and NAC groups than in healthy subjects (1.32 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.74 vs 0.49 ± 0.29 nmol/mg.prot, respectively, $p=0.01$). However at 6h (1.34 ± 0.7 vs 0.6 ± 0.3 nmol/mg.prot, $p=0.0002$) and 12h (1.3 ± 0.6 vs 0.78 ± 0.34 nmol/mg.prot, $p=0.004$), total carbonyl content was lower in the NAC group than in controls. Interestingly, at 48h the NAC group remained with the lower levels of carbonyl content (0.85 ± 0.6 vs 0.48 ± 0.3 nmol/mg.prot, $p=0.03$).

Discussion

The present study is the first clinical trial designed to investigate the effect of NAC on the correction of acute NTIS. Here, we demonstrated that the administration of NAC can prevent the characteristic thyroidal hormone alterations of NTIS, probably through the improvement of oxidative stress parameters in patients with acute myocardium infarction.

NTIS encompasses a number of changes in thyroid hormone physiology, among them, the most striking alterations are the low T3 and high rT3 levels observed in a variety of illness situations. The decrease in circulating T3 levels reflects the severity of illness and inversely correlates with mortality (22). Oxidative stress, due to augmented ROS or reactive nitrogen species (RNS) generation is observed in many diseases that are associated with NTIS (23). Patients usually have reduced plasma and intracellular levels of antioxidant scavenging molecules, including GSH, as well as decreased activity of the antioxidant enzymatic system involved in ROS detoxification (24).

Despite the importance of thyroid hormones homeostasis for cardiac function and the poor prognosis associated with NTIS in patients with ischemic heart disease, hormonal treatment has never been tested on humans after acute myocardial infarction. The experience with hormone replacement in other cardiac pathologies is controversial. Studies in patients undergoing cardiac surgery and in patients with severe congestive heart failure have demonstrated hemodynamic benefit, with reduced need for inotropic agents (25-30). Critics to the research methods and the lack of benefit in the long-term outcomes associated with possible complications, such as increased myocardial demand, arrhythmias and suppression of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, make these treatments await further studies. In this context, a better understanding of the physiopathological changes that occur in acute illness and the development of therapies addressing causative factors would be advisable.

In NTIS patients, the serum T3 levels present a characteristic early decline after the onset of a severe physical stress. Indeed, these alterations are observed from the first hours of the disease and are among of the last to recover (31-33). In accordance with previous studies that have described changes in circulating thyroid hormone levels in patients with acute myocardial infarction (34-36), we showed that these patients presented a decrease in T3 circulating levels already observed in the 6th hour of onset of disease, which was attenuated in the NAC-treated group. This observation has a potential clinical relevance, since low T3 levels are a marker of poor outcome in acute and long term regarding cardiovascular events (6, 37). The preserved T3 levels could contribute to myocardial recovery. In fact, several studies with experimental rat models using cardiac cells and isolated perfused hearts have shown that thyroid hormones promoted cell growth, differentiation and increased cardiac myocytes survival upon stress (38-41). Other studies using human ventricular tissue from failing hearts also showed that normal thyroid hormone levels in the ischemic myocardium were able to prevent the fetal-like pattern of contractile proteins expression, normalize ventricular wall tension, and optimize cardiac chamber geometry (42-44). Moreover, recent studies demonstrated that T3 also has the ability to predict survival in critical ill patients (45-46). A prospective observational study involving 480 unselected intensive care unit (ICU) patients conducted to assess the prognostic value of the thyroid hormonal panel demonstrated that FT3 was the most powerful and the only independent predictor of ICU mortality (22).

Here we have also observed that the rT3 levels were augmented from the first hours of acute myocardial infarction. Interestingly, as observed with T3, the treatment with NAC was able to reverse the hormonal alterations seen in patients with acute myocardial infarction, with an observed decrease in rT3 levels in the NAC treated group from the 12th hour. Not only the fall on T3 but also the rise on rT3 circulating levels that occurs uniformly in sick patients as a mark of NTIS is attributed, at least in part, to changes in the peripheral metabolism of thyroid hormones, more specifically, to the alterations on deiodinase function. Indeed, previous studies performed with critically ill patients demonstrated a down-regulation of the hepatic D1 activity as well as an induction in liver and skeletal muscle D3 activity. These alterations were correlated with the diminished serum T3 and the augmented rT3 levels (47-49).

Since there is an important differentiation between a theoretical lack of T4 to be activated into T3 and a derangement in the T4-to T3 activation process, another point of concern here was the circulating FT4 levels. As we have demonstrated, FT4 serum levels were in the normal range at baseline and in all measures with no difference found between the groups. These observations corroborate the idea that the most probable mechanism responsible for acute NTIS is indeed the impaired T3 peripheral conversion and not the reduction in T4 availability (50).

Previous studies performed in rat models have shown that the administration of the endotoxin lipopolysaccharide (LPS), which has been used as a model for acute infection and induction of NTIS, selectively upregulated D2 activity in the mediobasal hypothalamus, causing local thyrotoxicosis (51). The local increased production of T3 could then lead to an inhibition of TRH gene expression, thereby contributing to the phenomenon of central down-regulation of the HPT axis associated with NTIS in animal models (51). Here we observed that the TSH levels were within the normal range from baseline to the 5th day of disease evolution, corroborating the concept that, at least in the first hours/days of acute myocardial infarction, the predominant derangement found in NTIS is within the peripheral metabolism. Importantly, our results also demonstrate that NAC did not interfere with central feedback, as TSH levels were similar in both groups. Moreover, both groups of patients showed a rise in TSH in the 5th day, which is in accordance with the idea that the regulation of neuroendocrine feedback control could be a marker of recovery from acute illness (49,52).

We have recently shown that changes in the intracellular redox state, as observed in critically ill patients, could derange the thyroid hormone economy through direct altering the

T3/T4 activation/inactivation mechanism (15, 53). In that culture cell model, the observed alterations in thyroid hormone metabolism were prevented by NAC, an antioxidant that increases intracellular glutathione levels and restores the redox equilibrium. Here we show that the carbonyl content, a marker of protein oxidative stress, was elevated at baseline in all AMI patients. However, those patients who received NAC had a reduction in the carbonyl content to levels similar to those of healthy volunteers, suggesting a protection against protein oxidative damage. Moreover, total antioxidant status (TAS) in the AMI patients of the NAC group was similar to healthy subjects, whereas diminished levels were observed in patients who did not receive NAC. These results demonstrate that the oxidative stress alteration occurred early in the course of AMI and were paralleled, in a timely fashion, with thyroid hormone alterations, suggesting that, at least in the acute phase of myocardial infarction, oxidative stress plays a pivotal role in NTIS pathophysiology.

In vitro studies have shown that both ROS and tissue hypothyroidism mediate myocardial injury secondary to ischemia and reperfusion, since ROS can act both directly, by damaging DNA, proteins and cell membranes, and indirectly, by induction of cellular apoptosis and necrotic cardiomyocyte autophagy (54, 55). Additionally, oxidative stress activates fibrogenic pathways that favor adverse ventricular remodeling and cardiac dysfunction (56, 57). Although there is compelling evidence that ROS are implicated in cardiac injury and development of heart failure, the use of antioxidant therapy for ischemic cardiovascular disease have produced controversial results so far. In a small study including 30 patients with acute myocardial infarction, the use of NAC as adjunctive therapy reduced oxidative stress markers and improved left ventricular function (58). However, in a clinical trial that evaluated 251 patients undergoing PCI, the use of NAC consistently reduced oxidative stress markers, although no clinical benefit was found with respect to myocardial reperfusion injury and contrast induced nephropathy (21). Potential reasons to these results could be related to the fact that doses, timing and duration of therapy are not yet established and that the treatment with a specific antioxidant may not suppress oxidative stress due to the redundant sources of ROS production. Our study was limited to the effect of NAC on the thyroid hormone economy and it was not designed to evaluate the clinical response to the use of NAC, as our population had low risk for complications and was followed for a short term.

Taken together, our results suggest that thyroid hormone alterations observed on AMI patients are mainly due to peripheral metabolism derangements and that NAC was able to prevent these alterations, advocating an unambiguous role for oxidative stress in the NTIS pathophysiology. Nevertheless, whether these findings are of clinical significance regarding heart tissue recovery and patient survival remains to be elucidated.

References

1. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay IA. Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. . In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2008:499-442.
2. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2007;36(3):657-672, vi.
3. Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(1):35 –42
4. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):745-57.
5. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2005;1;1-13.
6. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. Low-T3 Syndrome : A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation* 2003; 107:708-713
7. Kimura T, Kanda T, Kotajima N, Kuwabara A, Fukuruma Y, Kobayashi I. Involvement of circulating interleukin-6 and its receptor in the development of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 179-184
8. Pavlou HN, Kliridis PA, Panagiotopoulos AA, Goritsas CP, Vassilakos PJ. Euthyroid Sick Syndrome in Acute Ischemic Syndromes. *Angiology* 2002;. 53(6) : 699-707

9. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, L'Abbate A, Pingitore A. Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1526-1532
10. Adawiyah J, Norasyikin AW, Mat NH, Shamsul AS, Nor Azmi K. The non-thyroidal illness syndrome in acute coronary syndrome is associated with increased cardiac morbidity and mortality. *Heart Asia* 2010; 2:11-14
11. Boelen A, Wiersinga WM, Koehrlé J. Contributions of cytokines to nonthyroidal illness. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2006; 13:444–450
12. Torpy DJ, Tsigos C, Lotsikas AJ, Defensor R, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Acute and Delayed Effects of a Single-Dose Injection of Interleukin-6 on Thyroid Function in Healthy Humans. *Metabolism* 1998; 47:1289-1293
13. St. Germain D, Galton VA, Hernandez A. Defining the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges. *Endocrinology* 2009;150: 1097–1107
14. 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.
15. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1834–1845
16. 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.* 1988;122(5):1860–1868.
17. Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:122–127.
18. Ansley DM, Wang B. Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart. *J Pathol.* 2013; 229(2): 232–241
19. Dhalla NS, Golfman L, Takeda S, Takeda N, Nagano M. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review. *Can J Cardiol* 1999;15:587–593.

20. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, Bartorelli AL. N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty. *N Engl J Med* 354:2773-82, 2006.
21. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, Eitel I, Fuernau G, Erbs S, Nowak M, Desch S, Gutberlet M, Schuler G. Impact of High-Dose N-Acetylcysteine Versus Placebo on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Reperfusion Injury in Unselected Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *JACC* Vol. 55, No. 20, May 18:2201–9, 2010.
22. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Critical Care* 2012, 16:R11
23. Abiles J, de la Cruz AP, Castano J, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. *Crit Care*.2006;10(5):R146.
24. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*. 2001;30(11):1191-1212.
25. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995;333:1522– 7.
26. Choi YS, Kwak YL, Kim JC, Chun DH, Hong SW, Shim JK. Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia* 2009; 64: (8) 871–877
27. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG et al. Usefulness of L-thyroxine to improve cardiac and exercise performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73:374–378.
28. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med*.1996;101:461– 467
29. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'abbate A, Mariotti R, Iervasi G. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in

- patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1351–1358
30. Goldman S, McCarren M, Morkin E et al. DITPA (3,5-diiodothyropropionic acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure: phase II trial veterans affairs cooperative study. *Circulation* 2009; 119:3093–3100
 31. Chopra, I.J. Euthyroid sick syndrome: Abnormalities in circulating thyroid hormones and thyroid hormone physiology in nonthyroid illness (NTI). *Med. Grand Rounds* 1982; 1:201–212.
 32. Chopra, I.J.; Chopra, U.; Smith, S.R.; Reza, M.; Solomon, D.H. Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. *J. Clin. Metab.* 1975; 41:1043–1049.
 33. Michalaki, M.; Vagenakis, A.G.; Makri, M.; Kalfarentzos, F.; Kyriazopoulou, V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNF- α in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 4198–4205.
 34. Franklyn, J.A.; Gammage, M.D.; Ramsden, D.B.; Sheppard, M.C. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. *Clin. Sci. (Lond.)* 1984, 67, 585–590
 35. Friberg L, Werner S, Eggersten G, et al. Rapid downregulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1388- 1394.
 36. Ceremużyński L, Górecki A, Czerwosz L, Chamiec T, Bartoszewicz Z, Herbaczyńska-Cedro K. Low serum triiodothyronine in acute myocardial infarction indicates major heart injury. *Kardiol Pol.* 2004; 60(5):468-80
 37. Pingitore A, Landi P, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *The American Journal of Medicine* 2005; 118, 132-136
 38. Pantos CI, Malliopoulos VA, Mourouzis IS, Karamanoli EP, Paizis IA, Steimberg N, Varonos DD, Cokkinos DV. Long-Term Thyroxine Administration Protects the Heart in a Pattern Similar to Ischemic Preconditioning. *Thyroid* 2002;12: 4
 39. Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? *Heart Fail Rev* 2011;16:79– 96

40. Forini F, Paolicchi A, Pizzorusso T et al. 3, 5, 30-Triiodothyronine deprivation affects phenotype and intracellular $[Ca^{2+}]_i$ of human cardiomyocytes in culture. *Cardiovasc Res* 2001; 51:322–330.
41. Muller A, Simonides WS. Regulation of myocardial SERCA2a expression in ventricular hypertrophy and heart failure. *Future Cardiol* 2005; 1:543–553
42. Kinugawa K, Minobe WA, Wood WM, et al. Signaling pathways responsible for fetal gene induction in the failing human heart: evidence for altered thyroid hormone receptor gene expression. *Circulation* 2001;103:1089e94.
43. Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001;104:2923e31.
44. Izumo S, Lompre´ AM, Matsuoka R, et al. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac hypertrophy. Interaction between hemodynamic and thyroid hormone induced signals. *J Clin Invest* 1987;79:970e7.
45. Türe M, Memiş D, Kurt I, Pamukçu Z. Predictive value of thyroid hormones on the first day in adult respiratory distress syndrome patients admitted to ICU: comparison with SOFA and APACHE II scores. *Ann Saudi Med.* 2005;25(6):466-72.
46. Scoscia E, Baglioni S, Eslami A, Iervasi G, Monti S, Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151 557–560
47. 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.
48. 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.
49. 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
50. 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.
51. 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.
 52. De Marinis, L.; Mancini, A.; Masala, R.; Torlontano, M.; Sandric, S.; Barbarino, A. Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction. *J. Endocrinol. Invest.* 1985, 8, 507–511.
 53. Wajner, SM.; Maia, A.L. New insights toward the acute non thyroidal illness syndrome. *Front. Endocrinol.* 2012, 3, 1–7
 54. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DDY . The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther.* 2012; 133:230– 255
 55. Gurusamy N, Das DK. Autophagy, redox signaling, and ventricular remodeling. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11:1975–1988.
 56. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res.*2009; 81:482–490.
 57. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovascular Research* (2009) 81, 457–464
 58. Yesilbursa D, Serdar A, Senturk T, Serdar Z, Sağ S, Cordan J. Effect of N-acetylcysteine on oxidative stress and ventricular function in patients with myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2006 Jan;21(1):33-7.

Table 1: Clinical Characteristics of Study Population

	NAC (n=34)	PLACEBO (n=33)	p
Age	56.9±9.4	57.4±8.4	0.8
Sex (%masculine)	80	75	0.56
Body mass index	26.8±4.4	27.1±3.5	0.88
Hypertension (%)	66	64	0.6
Diabetes (%)	39	32	0.61
Heart Failure (%)	6.6	9	0.67
Angina Pectoris (%)	50	42	0.62
Time of presentation (hs)	5.7±2.9	6.5±2.9	0.29
KILLIP 1-2 (%)	100	93	0.27
TIMI 0-3 (%)	53	53%	0.99
T3 (mcg/dL)	100.4±16.5	98.7±20.7	0.70
T4 (mcg/dL)	7.4±1.9	7.4±1.4	0.21
FT4 (ng/dL)	1.1±0.2	1.1±0.3	0.82
TSH (mcU/mL)	1.6±1.2	1.5±1.1	0.82

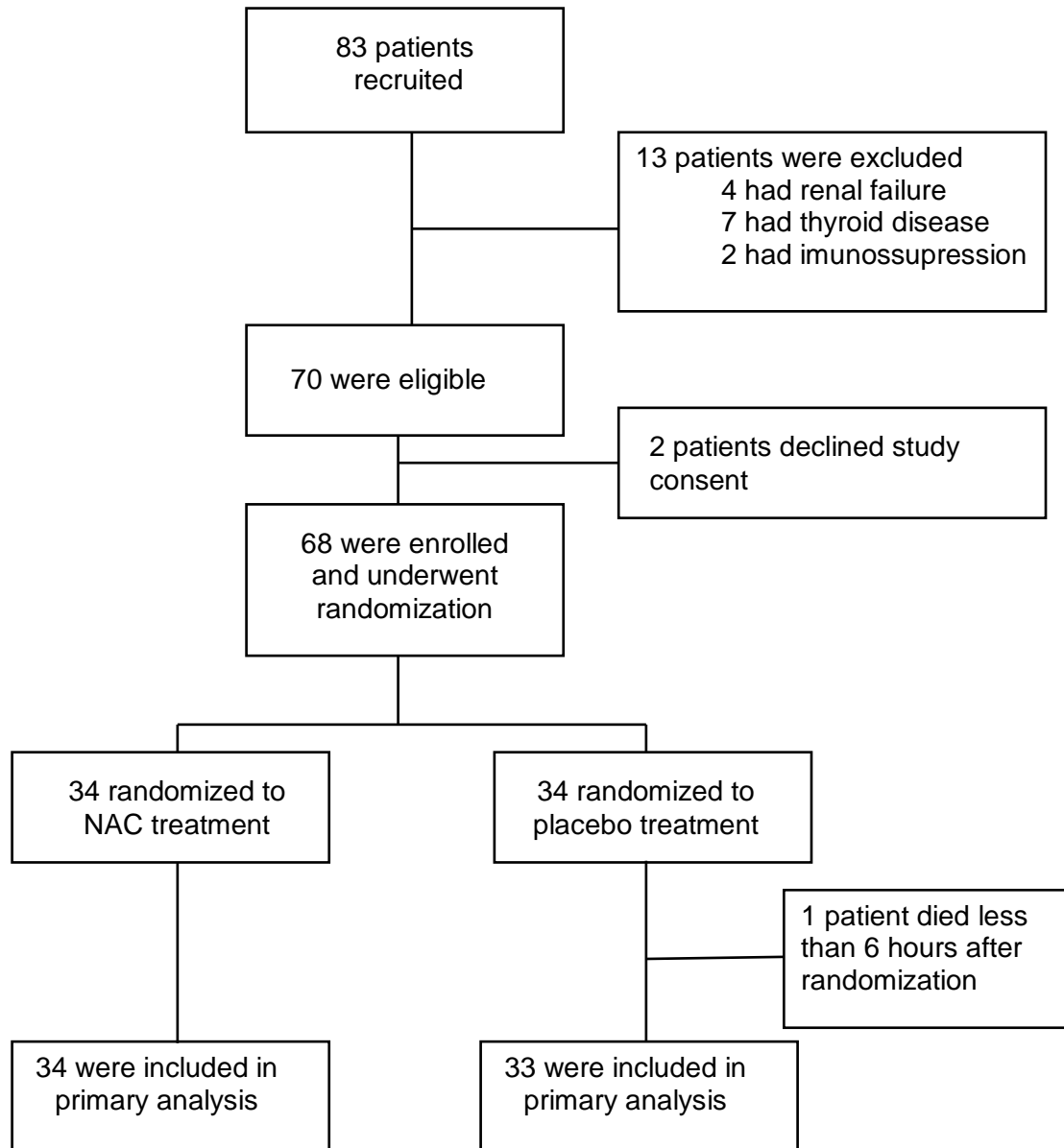


Figure 1: CONSORT diagram depicting subject flow

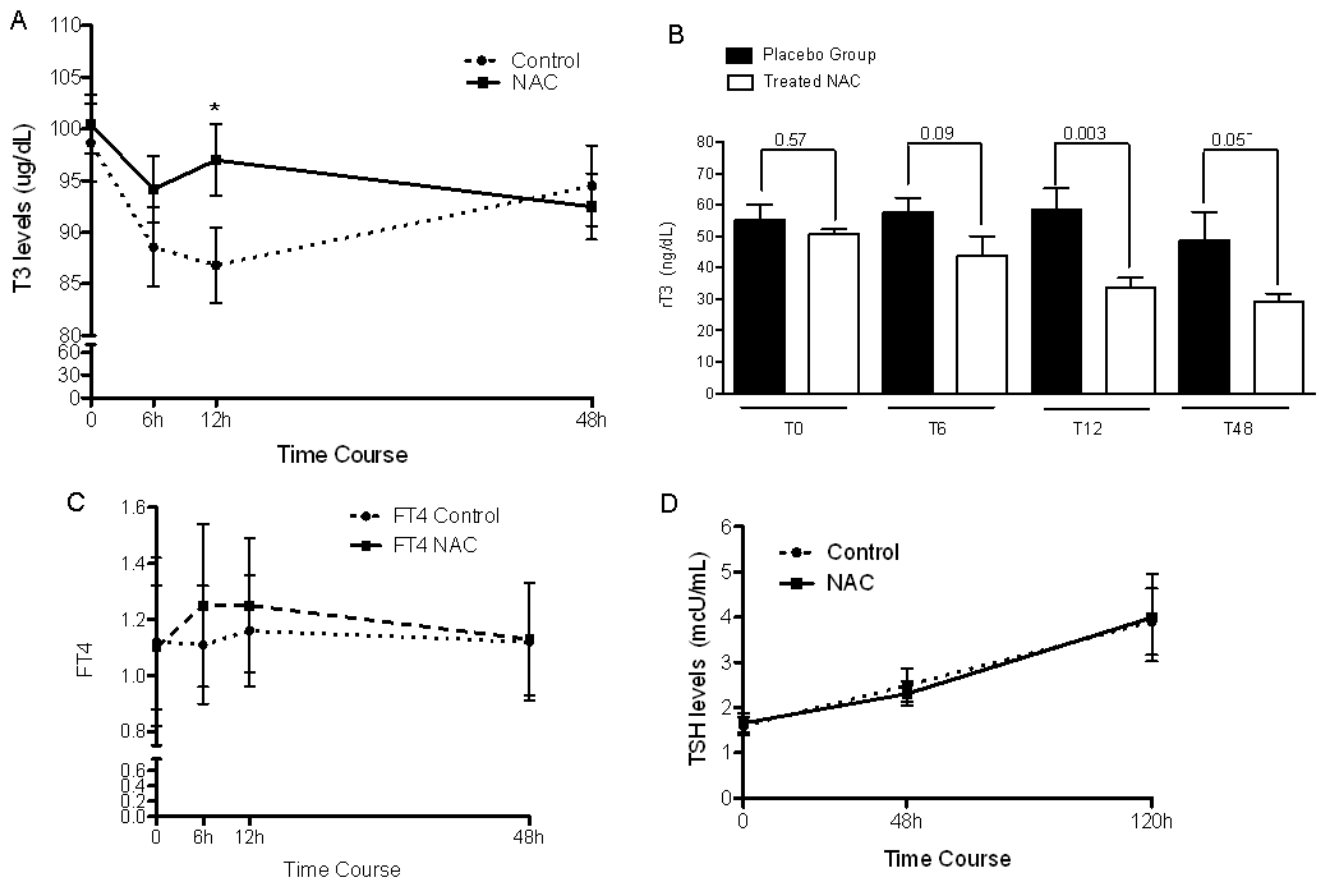


Figure 2: Thyroid hormone level profile in the study groups. NAC abolishes the T3 descend (A) while diminishes rT3 levels (B). FT4 levels were slightly higher in the NAC group (C). TSH levels remained virtually unchanged in both groups (D).

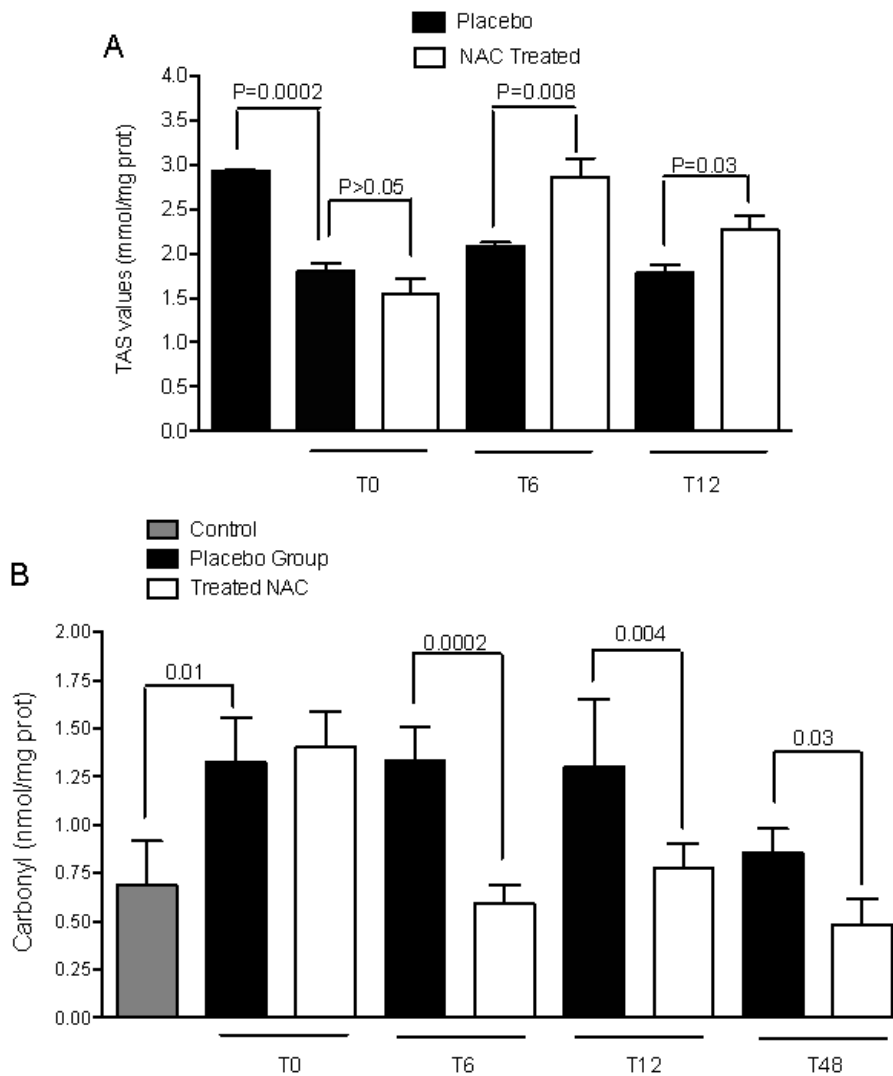


Figure 3: Oxidative stress markers in the study groups. NAC restored TAS levels to values similar to healthy individuals (A) and reduced protein carbonyl content from the sixth hour onwards