



A Interleucina-6 bloqueia a ativação da tiroxina e aumenta a inativação dos hormônios tireoidianos induzindo a Síndrome do T3 baixo



A. L. Bueno, S. M. Wajner, I. M. Goemann, P.R.Larsen, A. L. Maia

Setor de Tireóide, Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

INTRODUÇÃO

A Síndrome do T3 baixo refere-se à diminuição dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos em pacientes criticamente enfermos. A redução dos níveis do T3 correlaciona-se com aumento da mortalidade. As desidases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2) são enzimas responsáveis pela conversão do T4 em T3, enquanto a tipo 3 (D3) inativa os hormônios tireoidianos. Estas enzimas necessitam de um cofator, provavelmente um thiol, o qual permanece desconhecido. A Interleucina-6 (IL-6) eleva-se como resposta generalizada à doença e pode estar envolvida na patogênese da Síndrome.

OBJETIVO

Avaliar o efeito da IL-6 sobre a atividade das desidases em um modelo que mimetiza as condições fisiopatológicas da Síndrome do T3 baixo.

RESULTADOS

A IL-6, em doses tipicamente encontradas em pacientes criticamente doentes (500ng/L), inibiu a produção de T3 pela D1 e D2 em células intactas e aumentou a atividade da D3. De forma interessante, paradoxalmente, a IL-6 aumentou os níveis do RNAm das 3 enzimas, sugerindo que a IL-6 interferiu diretamente na função enzimática, provavelmente através da depleção do cofator. A adição de N-acetilcisteína (NAC), um potente antioxidante que restaura o GSH intracelular, reverteu completamente o efeito da IL-6.

MÉTODOS

Foram determinados os efeitos da IL-6 sobre a D1, D2 e D3 em cultura de células, as quais foram cultivadas sob concentrações variáveis de rT3, IL-6 e hormônios tireoidianos, afim de reproduzir as condições fisiológicas da Síndrome. Estimou-se a atividade enzimática em células intactas a partir da quantidade de 125I produzido ou por cromatografia. Real time PCR foi utilizado para determinação do RNAm.

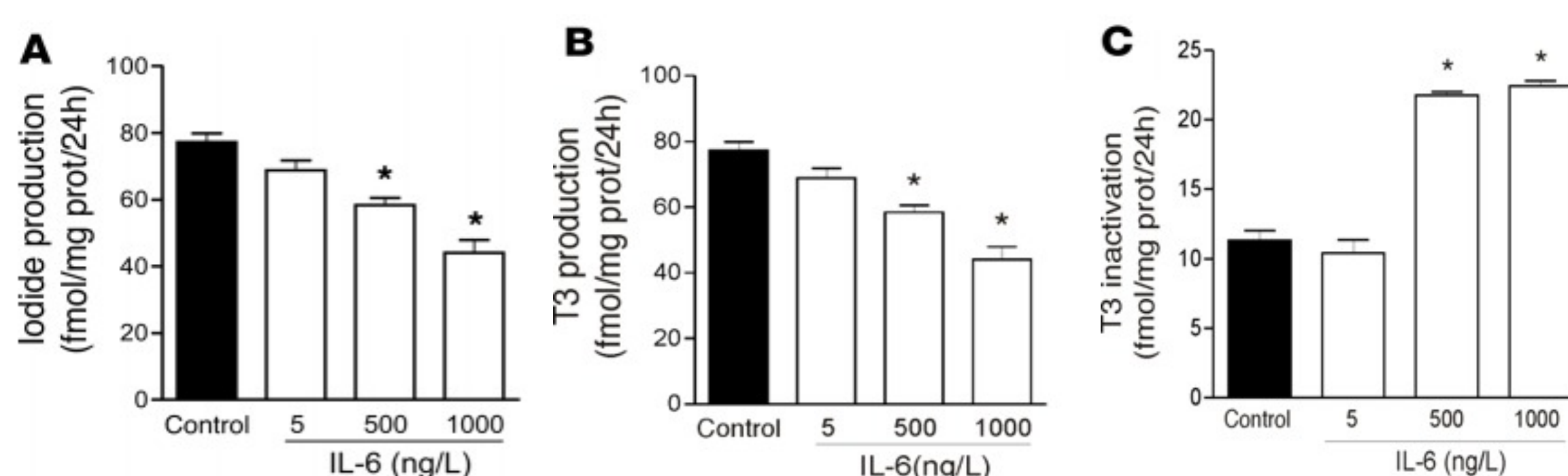


Figura 1 Incubação com IL-6 inibiu a produção de T3 em células expressando a D1 (A) e a D2 (B) e aumentou a inativação de T3 em células expressando a D3 (C)

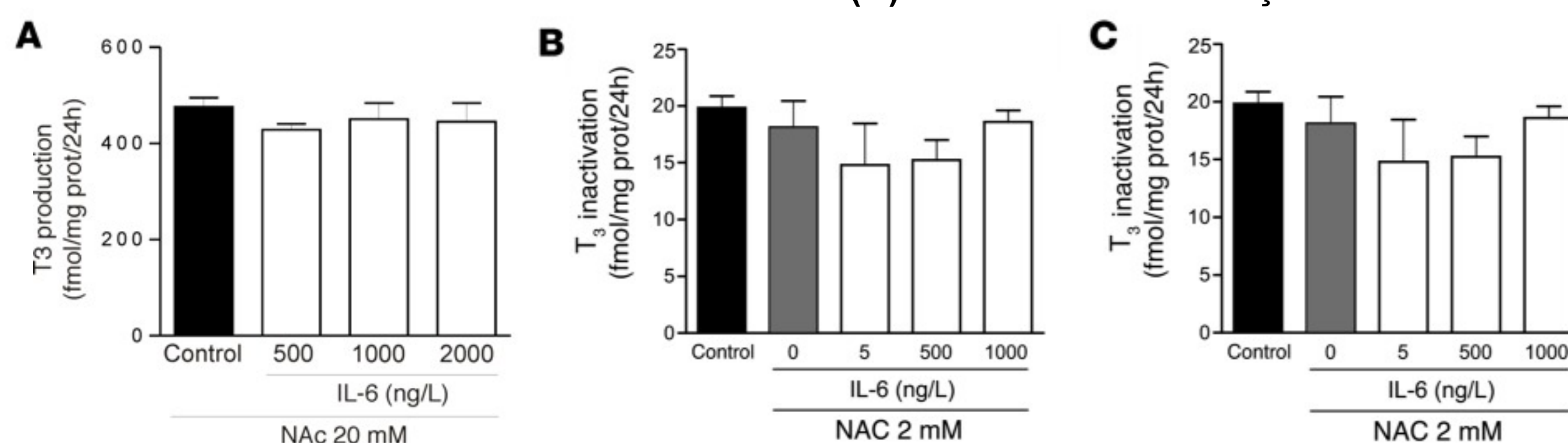


Figura 2 Incubação com NAC reverteu completamente o efeito da IL-6 nos níveis de T3 em células expressando a D1 (A), a D2 (B) e a D3 (C)

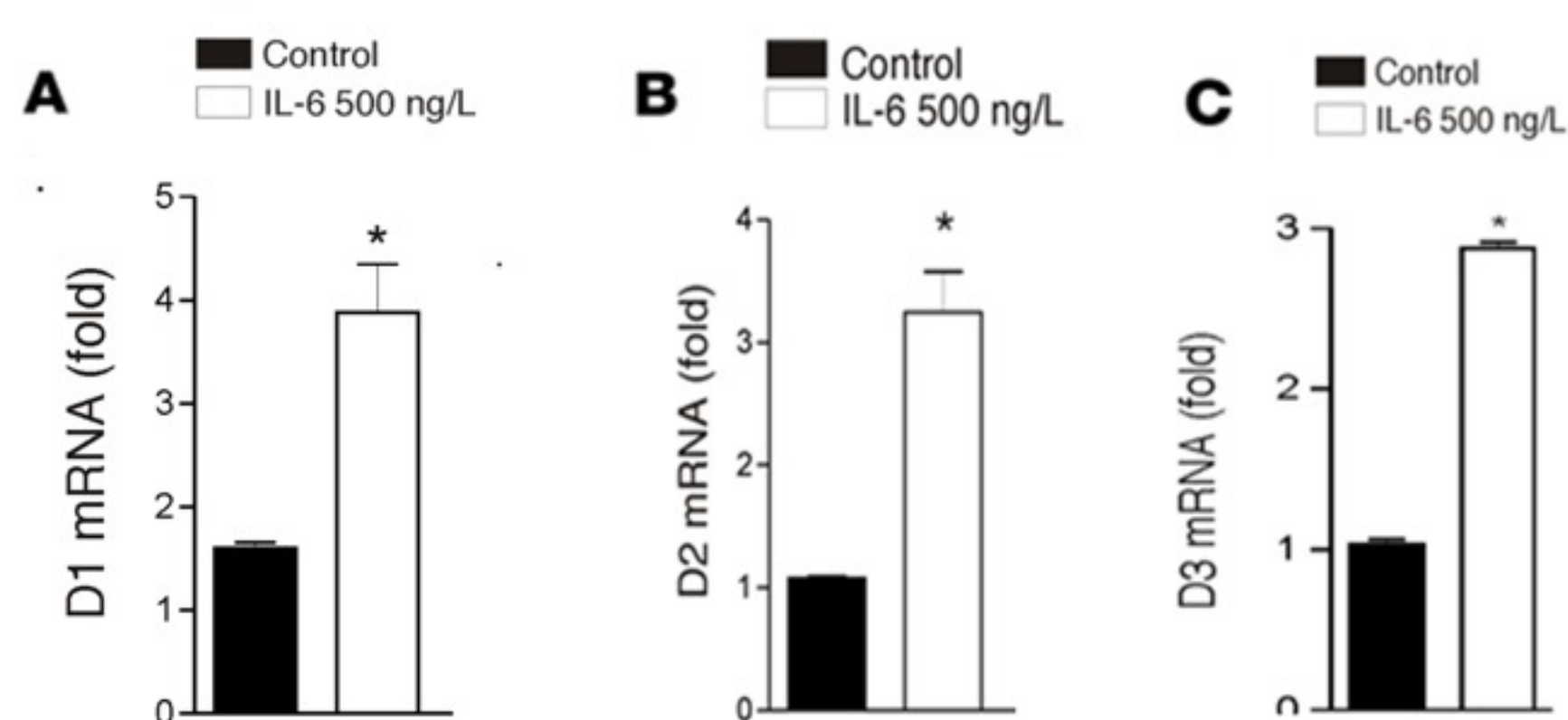


Figura 3 Incubação com IL-6 (500ng/L) induziu o aumento dos níveis de mRNA em células expressando a D1 (A), a D2 (B) e a D3 (C)

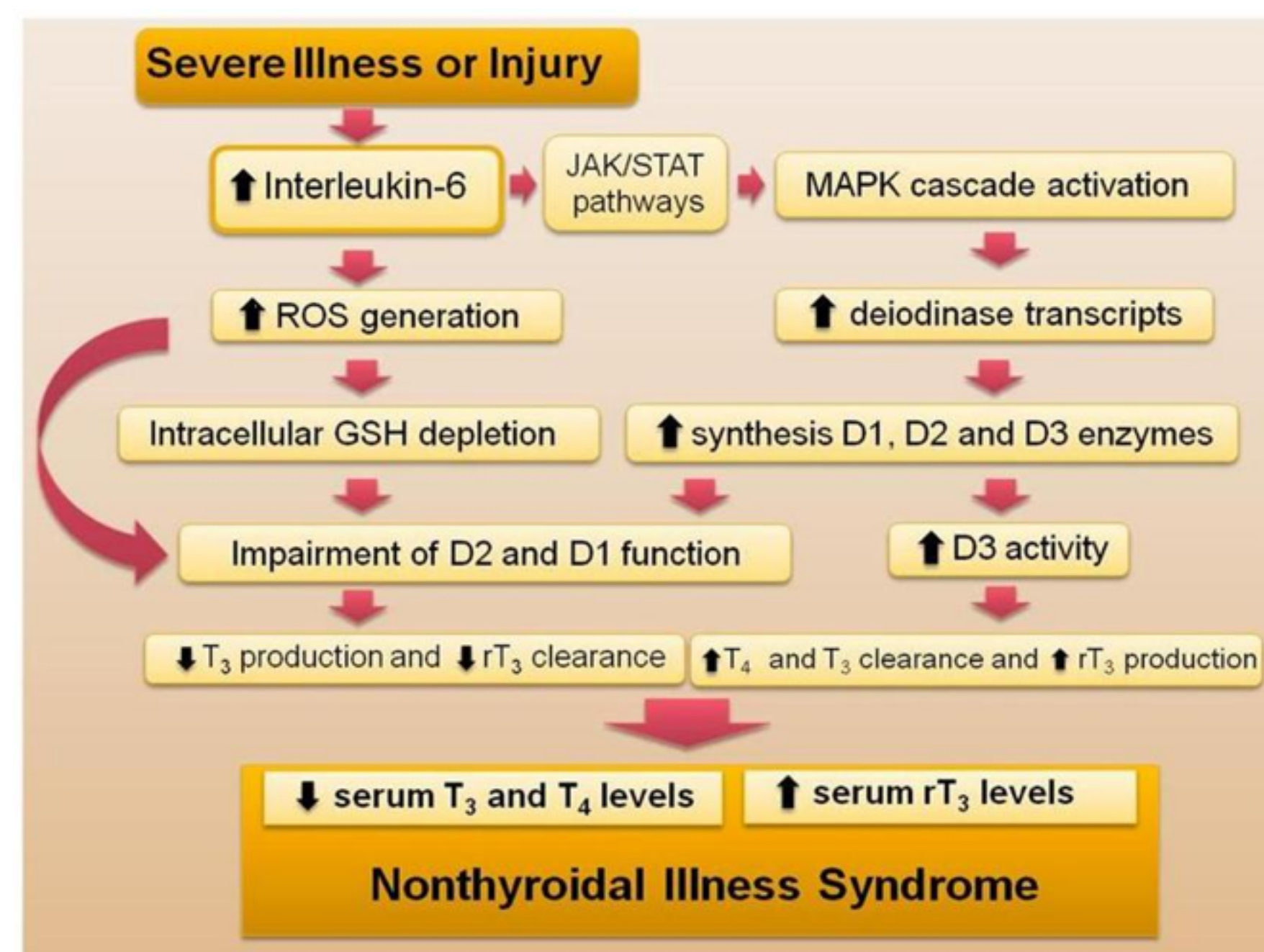


Figura 4 Mecanismo proposto para o efeito da IL-6 resultando na Síndrome do T3 Baixo

CONCLUSÃO

O estresse oxidativo induzido pela IL-6 reduz a função da D1 e da D2 e aumenta a da D3, inibindo, conseqüentemente, a produção de T3 e aumentando a inativação dos hormônios tireoidianos. Esses resultados esclarecem o mecanismo fisiopatológico da Síndrome do T3 baixo e podem ter implicações diretas no manejo clínico dos pacientes criticamente enfermos.