



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADOS INTENSIVOS E PALIATIVOS
MESTRADO PROFISSIONAL

Giovana De Nardin

**O PERFIL DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS
ESTÁ RELACIONADO AO PROGNÓSTICO
NA DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE**

Florianópolis
2017

Giovana De Nardin

**O PERFIL DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS
ESTÁ RELACIONADO AO PROGNÓSTICO
NA DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon.

Florianópolis
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

De Nardin, Giovana

O perfil dos hormônios tireoidianos está
relacionado ao prognóstico na descompensação aguda da
cirrose / Giovana De Nardin ; orientador, Leonardo
de Lucca Schiavon, 2017.

51 p.

Dissertação (mestrado profissional) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Cuidados Intensivos e Paliativos, Florianópolis,
2017.

Inclui referências.

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Cirrose
. 3. Tireoide. I. Schiavon, Leonardo de Lucca. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos.
III. Título.

Giovana De Nardin

**O PERFIL DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS
ESTÁ RELACIONADO AO PROGNÓSTICO
NA DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

**Coordenadora do Mestrado Profissional:
Prof.^a Dra. Ana Maria Nunes De Faria Stamm**

**Professor Orientador:
Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon**

Florianópolis
2017



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADOS INTENSIVOS E
PALIATIVOS
MESTRADO PROFISSIONAL

“O PERFIL DOS HORMÔNIOS TIREIDIANOS ESTÁ
RELACIONADO AO PROGNÓSTICO NA DESCOMPENSAÇÃO
AGUDA DA CIRROSE”.

Giovana De Nardin

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE: MESTRE PROFISSIONAL EM
CUIDADOS INTENSIVOS E PALIATIVOS

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Cuidados Intensivos e Paliativos

Beila John Marques Steidle

Prof. Dra. Ana Maria Nunes de Faria Starbuck

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Cuidados Intensivos e Paliativos

Prof. Dr. Leila John Marques Steidle
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Cuidados Intensivos e Paliativos da UFSC
Portaria nº 1385/2016/GR

Banca Examinadora:

Leonardo de Lucca Schiavon
Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon (Presidente)

Alexandre Hohl
Prof. Dr. Alexandre Hohl (Membro)

Simone van de Sande Lee
Prof. Dra. Simone van de Sande Lee (Membro)

Emerson Leonildo Marques
Prof. Dr. Emerson Leonildo Marques (Membro)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, pelo incentivo, disponibilidade e competência durante a realização deste trabalho.

À equipe do Serviço de Endocrinologia do HU–UFSC pelo apoio, paciência e ensinamentos. Suas contribuições foram fundamentais para o meu crescimento como médica e pessoa.

Aos colegas e amigos, Carina Correa, Bruno da Silveira Colombo, Marcelo Ronsoni, Fernanda Rigon e Maiara Peixer, pela ajuda e por terem tornado essa jornada mais leve.

A todos os professores do Mestrado Profissionalizante, que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

Ao Laboratório de Biologia Molecular e Microbactérias, pela realização das dosagens laboratoriais e armazenamento das amostras de plasma.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram participar da pesquisa.

Aos meus familiares, em especial ao meu marido, pelo amor, compreensão e por sempre apoiar minha formação médica.

RESUMO

Introdução: Diversos padrões de anormalidades dos hormônios tireoidianos foram relatados em pacientes com cirrose e parecem correlacionar-se com a intensidade da disfunção hepática. Entretanto, dados sobre o seu significado prognóstico ainda são escassos.

Objetivo: Investigar o significado prognóstico dos níveis de TSH, T3I, T4I e da relação T3I/T4I em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.

Métodos: Estudo de coorte prospectiva que incluiu 119 pacientes. Todos os indivíduos foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial na admissão e foram seguidos por 90 dias. TSH, T3I, T4I foram medidos por quimioluminescência dentro das primeiras 24h de hospitalização.

Resultados: Maiores níveis de T4I e menores de T3I foram observados entre os pacientes Child-Pugh C e naqueles com Acute-on-chronic liver failure (ACLF). Menor relação T3I/T4I foi encontrada nos pacientes com ascite, infecção bacteriana, ACLF e Child-Pugh C. A mortalidade em 90 dias foi de 26,9% e foi independentemente associada com escore MELD e TSH mais altos, e menor relação T3I/T4I na análise multivariada. As AUROCs para MELD, T3I/T4I e TSH para prever mortalidade em 90 dias foram $0,847 \pm 0,041$; $0,841 \pm 0,039$ e $0,658 \pm 0,062$, respectivamente. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi de 89,5% em pacientes com $T3I/T4I \geq 1,38$ e 42,9% para pacientes com $T3I/T4I < 1,38$ ($P < 0,001$).

Conclusões: Maiores níveis de TSH e menores valores da relação T3I/T4I estão associados à pior evolução em pacientes com cirrose, e estes marcadores podem representar uma ferramenta promissora para avaliação prognóstica na prática clínica.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Descompensação aguda. Hormônios tireoidianos.

ABSTRACT

Background: Various patterns of thyroid hormone abnormalities have been reported in patients with cirrhosis and seem to correlate with the intensity of hepatic dysfunction. However, data about its prognostic significance is still lacking.

Aim: We sought to investigate the prognostic significance of TSH, fT3, fT4 and fT3/fT4 ratio in patients hospitalized for acute decompensation of cirrhosis.

Methods: Prospective cohort study that included 119 subjects. All subjects underwent clinical and laboratory evaluation at admission and were followed for 90 days. TSH, fT3, fT4 were measured by chemiluminescence within 24 hours of hospitalization.

Results: Higher fT4 and lower fT3 levels were observed among Child-Pugh C patients and in those with ACLF. Lower fT3/fT4 ratio was observed in those with ascites, bacterial infections, ACLF and in Child-Pugh C. Ninety-day mortality was 26.9% and it was independently associated with higher MELD score and TSH, and lower fT3/fT4 ratio in multivariate analysis. The AUROCs for MELD, fT3/fT4 ratio and TSH for predicting 90-day mortality were 0.847 ± 0.041 , 0.841 ± 0.039 and 0.658 ± 0.062 , respectively. The 90-day Kaplan-Meier survival probability was 89.5% in patients with $fT3/fT4 \geq 1.38$ and 42.9% for patients with $fT3/fT4 < 1.38$ ($P < 0.001$).

Conclusions: Lower fT3/fT4 ratio and higher TSH levels were associated with worse outcomes in patients with cirrhosis, and might represent a promising prognostic tool that can be incorporated in clinical practice.

Keywords: Liver cirrhosis. Acute decompensation. Thyroid hormones.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLF	Acute-on-Chronic Liver Failure
AUROC	Area Under Receiver Operating Characteristics
CI	Confidence Interval
DA	Descompensação Aguda
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
OR	Odds Ratio
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
PCR	Proteína C-Reativa
RNI	Relação Normalizada Internacional
ROC	Receiver Operating Characteristics
SED	Síndrome do Eutireoideo Doente
T3I	Triiodotironina Livre
T4I	Tiroxina Livre
TSH	Hormônio Tireoideo Estimulante

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da casuística	30
Tabela 2 - Coeficiente de correlação de Spearman entre TSH, T3I, T4I, relação T3I/T4I e variáveis numéricas.....	33
Tabela 3 - Fatores associados com a mortalidade em 90 dias nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose	33

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade durante o período de acompanhamento de acordo com a relação T3I/T4I..... 36
- Figura 2 - Taxa de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com MELD 37
- Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade durante o período de acompanhamento de acordo com as categorias de combinação de escore MELD e relação T3I/T4I..... 37

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO	21
1 INTRODUÇÃO.....	23
2 MATERIAIS E MÉTODOS	26
2.1 PACIENTES	26
2.2 MÉTODOS	26
2.3 NÍVEIS SÉRICOS DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS..	27
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
3 RESULTADOS	30
3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA	30
3.2 RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E AS VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	31
3.3 HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E PROGNÓSTICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE.....	34
4 DISCUSSÃO.....	38
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICES.....	46
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	46
ANEXOS	50
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	50
ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA <i>HORMONE AND METABOLIC RESEARCH</i>	51

ARTIGO CIENTÍFICO

TÍTULO: O perfil dos hormônios tireoidianos está relacionado ao prognóstico na descompensação aguda da cirrose

Artigo submetido à revista *Hormone and Metabolic Research*

1 INTRODUÇÃO

A cirrose é um diagnóstico histopatológico caracterizado por fibrose difusa, ruptura grave do fluxo arterial e venoso intra-hepático, hipertensão portal e, finalmente, insuficiência hepática [1]. Na Europa, a cirrose hepática é responsável por cerca de 170.000 mortes anuais, e mais de 5.500 transplantes são realizados a cada ano [2]. A história natural da cirrose é geralmente caracterizada por uma longa fase de doença compensada, quando o risco de morte associado à cirrose é baixa, seguido de uma fase de descompensação, quando a mortalidade aumenta significativamente com o desenvolvimento de complicações como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva por varizes esofágicas e infecções bacterianas [3]. O risco anual de morte nesses pacientes varia de 1% até 57%, dependendo da presença de hipertensão portal clinicamente relevante, número e o tipo de complicações [3].

O fígado tem um papel central no metabolismo dos hormônios tireoidianos, estando envolvido na conjugação, excreção, deiodinação periférica e síntese da globulina ligadora da tiroxina (T4) [4]. Portanto, várias anormalidades tireoidianas já foram descritas em pacientes com doença hepática crônica, variando de alterações morfológicas a alterações no metabolismo e regulação dos hormônios [6]. A alteração mais comum descrita dos hormônios da tireoide na cirrose foi o padrão triiodotironina (T3) baixo, também conhecido como Síndrome do Eutireoideo Doente (SED), provavelmente como resultado da diminuição da conversão periférica do T4 para T3 [7,8].

A SED ocorre em pacientes com doença aguda sem alteração prévia dos hormônios tireoidianos e é tipicamente caracterizada por T3 baixo com hormônio tireoideo estimulante (TSH) normal, e aumento dos níveis de triiodotironina reverso [9]. A redução da relação T3 livre para T4 livre (T3l/T4l) também é descrita na SED e recentemente demonstrou ser capaz de diferenciar o hipotireoidismo central do SED em crianças e adolescentes [10]. Embora o padrão T3 baixo tenha sido relacionado ao pior desfecho em algumas séries prévias em pacientes com cirrose [11,12], não há dados sobre a relação a T3l/T4l nesse cenário. Como o fígado é um importante local de conversão do T4 para T3, nossa hipótese é de que a combinação de ambos os hormônios na relação T3l/T4l refletirá melhor a magnitude do desequilíbrio dos hormônios tireoidianos na cirrose hepática. Nosso objetivo neste estudo foi investigar a relação entre os níveis de T3l, T4l TSH e T3l/T4l e o prognóstico de pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PACIENTES

Este estudo é parte de um projeto que tem como objetivo seguir uma coorte de pacientes adultos (≥ 18 anos) admitidos na emergência de um hospital terciário no Brasil devido à descompensação aguda da cirrose hepática. Detalhes sobre a metodologia foram previamente publicados [5] e serão apresentados brevemente a seguir.

Todos os pacientes admitidos entre janeiro de 2011 e novembro de 2013 na emergência do hospital onde foi realizado o estudo foram avaliados para inclusão. Os pacientes nas seguintes situações foram excluídos: admissão não relacionada a complicações da cirrose hepática, carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão, doença tireoidiana conhecida no momento da admissão, aqueles que faziam uso de medicações que afetam a função tireoidiana (interferon, lítio e amiodarona) [13] e diagnóstico duvidoso de cirrose hepática. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou pela combinação de dados clínicos, de imagem e achados laboratoriais em pacientes com evidências de hipertensão portal.

O protocolo de estudo cumpre os princípios éticos da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

2.2 MÉTODOS

Todos os pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose, definida por desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite volumosa, hemorragia gastrointestinal, infecção bacteriana ou qualquer combinação destes, foram selecionados. Os pacientes foram avaliados dentro das primeiras 24h da admissão por um dos pesquisadores envolvidos no estudo, e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, raça, etiologia da cirrose, história prévia de descompensação, complicações atuais e alcoolismo ativo. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação laboratorial na admissão, e os seguintes exames foram realizados nesse estudo: leucócitos totais, sódio sérico, creatinina, relação normatizada internacional (RNI), albumina, Proteína C-Reativa (PCR) e bilirrubina total.

Alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio global de 21 ou mais doses por semana para homens e 14 ou mais doses por semana para as mulheres, durante as quatro semanas anteriores à

inclusão no estudo (uma dose padrão equivale a 12g de álcool absoluto) [14]. Os pacientes foram seguidos durante sua internação e a mortalidade em 90 dias foi avaliada por telefonema, no caso de alta hospitalar. A taxa de mortalidade em 90 dias foi estimada sem a inclusão dos pacientes que receberam transplante hepático (pacientes que receberam transplante hepático foram considerados perda no seguimento).

Indivíduos com suspeita de infecção bacteriana na admissão hospitalar foram submetidos a exame clínico para confirmar esse diagnóstico e estabelecer a principal fonte primária da infecção. O diagnóstico da infecção foi realizado de acordo com os critérios do Centro de Controle de Doenças [15]. Paracentese diagnóstica foi realizada em todos os pacientes com ascite no momento da internação. Peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada quando a contagem de neutrófilos do líquido ascítico foi ≥ 250 neutrófilos/mm³ na ausência de fonte intra-abdominal de infecção, independentemente de cultura negativa [16].

Todos os pacientes com PBE receberam antibiótico e albumina endovenosa ajustada ao peso, no primeiro e terceiro dia após o diagnóstico. A encefalopatia hepática foi graduada conforme os critérios de West-Haven [17] e, caso presente, um fator precipitante era investigado. A lactulose era iniciada com doses ajustadas conforme a necessidade. Todos os pacientes com sangramento varicoso agudo receberam octreotida endovenoso, um antibiótico (norfloxacino via oral ou ceftriaxone endovenoso) e foram submetidos à terapêutica endoscópica de urgência após a estabilização. A gravidade da doença hepática foi estimada pela classificação de Child-Pugh [18] e pelo Model for End-Stage Liver Disease (MELD) [19], calculados com base em testes de laboratório realizados na admissão. *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF) foi definido conforme critérios do Consórcio EASL – CLIF [20].

2.3 NÍVEIS SÉRICOS DOS TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA

Níveis dos testes tireoidianos foram medidos em amostras de soro colhidas no período de até 24 horas desde a admissão, usando quimioluminescência por micropartículas (ADVIA Centaur XP®. Immunoassay Sistem, Siemens Healthcare, Munich, Germany). Os limites superiores e inferiores da normalidade foram 4,00 μ IU/mL e 0,4 μ IU/mL para TSH; 4,2 pg/mL e 1,80 pg/mL para T3I; e 1,76 ng/dL e 0,89 ng/dL para T4L.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação da distribuição das variáveis quanto à normalidade foi determinada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. A correlação entre as variáveis numéricas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste 't' de Student, no caso de uma distribuição normal, ou pelo teste de Mann-Whitney, nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Após verificar a multicolinearidade entre possíveis preditores independentes, a análise de regressão logística múltipla (*forward stepwise*) foi utilizada para investigar os fatores associados de forma independente à mortalidade em 90 dias.

Com base curvas ROC, foram escolhidos os melhores pontos de corte para prever a mortalidade. A curva de sobrevida foi calculada usando o método de Kaplan-Meier e diferenças entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank. Todos os testes foram realizados pelo software SPSS, versão 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA

As características dos pacientes incluídos estão apresentadas na Tabela 1. O estudo incluiu 119 pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose. A idade média foi $53,54 \pm 12,13$ anos; 63,9% eram caucasianos, e uma predominância do sexo masculino foi observada (71,4%). A história prévia de descompensação da cirrose foi observada em 61,3% da amostra e 35,3% dos indivíduos reportaram alcoolismo ativo durante o mês anterior. A média do escore MELD foi de $16,23 \pm 6,42$; e 38,7% foram classificados como Child-Pugh C.

Na admissão, a hemorragia digestiva alta foi observada em 56,3% dos casos, ascite em 46,2%, encefalopatia hepática em 55,5%, infecção bacteriana em 22,7% e ACLF em 23,5%.

Tabela 1 - Características da casuística

(continua)

	Pacientes (n = 119)
Idade; anos, média \pm DP	53,54 \pm 12,13
Caucasianos, n (%)	76 (63,9)
Sexo masculino, n (%)	85 (71,4)
Etiologia da cirrose, n (%)	
Álcool	43 (36,1)
Hepatite C	48 (40,3)
Hepatite B	5 (4,2)
Criptogênica	8 (6,7)
Outras	15 (12,6)
Descompensação Prévia, n (%)	73 (61,3)
Alcoolismo Ativo, n (%)	42 (35,3)
Complicações na Avaliação, n (%)	
Ascite	55 (46,2)
Encefalopatia Hepática	66 (55,5)
Sangramento Gastrointestinal	67 (56,3)
Infecção Bacteriana	27 (22,7)
ACLF	28 (23,8)

Tabela 1 - Características da casuística

(conclusão)

Pacientes (n = 119)	
Dados Laboratoriais	
Contagem de Leucócitos ($\times 10^9$), mediana	7,25
Sódio (meq/L), média \pm DP	135,54 \pm 6,16
Creatinina (mg/dl), mediana	1,00
RNI, mediana	1,43
Albumina (g/dL), média \pm DP	2,35 \pm 0,64
PCR (mg/L), mediana	10,10
Bilirrubina total (mg/dL), mediana	1,9
Classificação Child-Pugh, n (%)	
A	15 (12,6)
B	58 (48,7)
C	46 (38,7)
Escore MELD, média \pm DP	16,23 \pm 6,42
Testes da Função Tireoidiana	
TSH (μ IU/mL), mediana	1,26
T3l (pg/mL), média \pm SD	1,99 \pm 0,79
T4l (ng/dL), média \pm SD	1,12 \pm 0,23
Relação T3l/T4l, média \pm SD	1,87 \pm 0,92

DP = Desvio Padrão; ACFL = Acute-on-chronic liver failure; RNI = Relação Normalizada Internacional; PCR = Proteína C-Reativa; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; TSH = Thyroid stimulating hormone; T3l = triiodotironina livre; T4l = tiroxina livre.

Fonte: dados da pesquisa (2017).

3.2 RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DOS TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA E AS VARIÁVEIS ESTUDADAS

A mediana de TSH e a média de T3l e T4l estão expostas na (Tabela 1). Níveis de TSH maiores que 4,0 μ IU/mL ou menores que 0,4 μ IU/mL foram observados em 12% e 16% dos pacientes, respectivamente. T3l abaixo de 1,8 pg/mL foi observado em 45% dos pacientes e T4l abaixo de 0,89 ng/dL em 4% dos indivíduos. Nenhum paciente apresentou T3l ou T4l maior do que o limite superior da normalidade.

Correlações entre os testes tireoidianos e as variáveis numéricas de interesse estão apresentadas na Tabela 2. Níveis de TSH foram positivamente correlacionados com T4I e PCR. Mediana significativamente maior de TSH foi observado nos pacientes Child-Pugh C ($1,63 \mu\text{IU/mL}$ vs. $1,00 \mu\text{IU/mL}$, $P = 0,021$), e níveis menores foram observados naqueles com hemorragia digestiva alta ($0,71 \mu\text{IU/mL}$ vs. $2,54 \mu\text{IU/mL}$, $P < 0,001$).

Níveis de T3I foram positivamente correlacionados com sódio, albumina, e relação T3I/T4I. Uma correlação negativa foi observada entre T3I e T4I, RNI, bilirrubina total, PCR, MELD e creatinina. Níveis significativamente menores de T3I foram encontrados nos pacientes Child-Pugh C ($1,50 \pm 0,59 \text{ pg/mL}$ vs. $2,29 \pm 0,75 \text{ pg/mL}$, $P < 0,001$), naqueles com ascite ($1,63 \pm 0,65 \text{ pg/mL}$ vs. $2,29 \pm 0,78 \text{ pg/mL}$, $P < 0,01$), ACLF ($1,48 \pm 0,58 \text{ pg/mL}$ vs. $2,14 \pm 0,79 \text{ pg/mL}$, $P < 0,001$) e infecção bacteriana na admissão ($1,53 \pm 0,63 \text{ pg/mL}$ vs. $2,12 \pm 0,79 \text{ pg/mL}$, $P = 0,001$).

Níveis de T4I foram correlacionados positivamente com TSH, idade, RNI, PCR, bilirrubina total e escore MELD. Uma correlação negativa foi encontrada entre níveis de T4I e T3I, relação T3I/T4I, sódio e albumina. Níveis de T4I significativamente maiores foram encontrados nos pacientes Child-Pugh C ($1,23 \pm 0,24 \text{ ng/dL}$ vs. $1,05 \pm 0,23 \text{ ng/dL}$, $P < 0,001$) e ACLF ($1,24 \pm 0,22 \text{ ng/dL}$ vs. $1,08 \pm 0,23 \text{ ng/dL}$, $P = 0,001$). Níveis mais baixos de T4I foram observados em pacientes com hemorragia digestiva alta ($1,02 \pm 1,02 \text{ ng/dL}$ vs. $1,24 \pm 0,23 \text{ pg/mL}$, $P < 0,001$).

A relação T3I/T4I foi positivamente correlacionada com sódio, albumina, T3I. Correlação negativa foi encontrada com T4I, RNI, bilirrubina, PCR, MELD e creatinina. Valores mais baixos de T3I/T4I foram encontrados em pacientes Child-Pugh C ($1,26 \pm 0,55$ vs. $2,27 \pm 0,89$, $P < 0,001$), naqueles com ascite ($1,47 \pm 0,67$ vs. $2,23 \pm 0,96$; $P < 0,001$), encefalopatia hepática ($1,64 \pm 0,83$ vs. $2,17 \pm 0,95$, $P = 0,002$), ACLF ($1,24 \pm 0,58$ vs. $2,07 \pm 0,92$, $P < 0,001$) e infecção bacteriana na admissão ($1,37 \pm 0,67$ vs. $2,02 \pm 0,93$, $P < 0,001$). Valores significativamente mais altos de T3I/T4I foram observados em pacientes com hemorragia digestiva alta ($2,23 \pm 0,88$ vs. $1,42 \pm 0,76$, $P < 0,001$).

Tabela 2 - Coeficiente de correlação de Spearman entre TSH, T3I, T4I, relação T3I/T4I e variáveis numéricas

Variável	TSH		T3I		T4I		T3I/T4I	
	r	P	r	P	r	P	r	P
TSH	-	-	-0,27	0,773	0,263	0,004	-0,137	0,144
T3I	-0,027	0,773	-	-	-0,248	0,007	0,908	<0,001
T4I	0,263	0,004	-0,248	0,007	-	-	-0,603	<0,001
T3I/T4I	-0,137	0,144	0,908	<0,001	-0,603	<0,001	-	-
Idade	0,175	0,061	0,005	0,954	0,188	0,041	-0,066	0,478
Contagem de Leucócitos	-0,006	0,952	-0,139	0,133	0,061	0,515	-0,130	0,162
Creatinina	0,104	0,267	-0,298	0,001	0,179	0,053	-0,316	<0,001
Bilirrubina Total	0,098	0,299	-0,393	<0,001	0,401	<0,001	-0,483	<0,001
Albumina	-0,117	0,218	0,473	<0,001	-0,202	0,032	0,467	<0,001
RNI	0,052	0,581	-0,464	<0,001	0,190	0,040	-0,465	<0,001
Sódio	-0,162	0,083	0,385	<0,001	-0,290	0,001	0,435	<0,001
PCR	0,301	0,001	-0,382	<0,001	0,348	<0,001	-0,434	<0,001
MELD	0,157	0,092	-0,530	<0,001	0,435	<0,001	-0,612	<0,001

RNI = Relação Normalizada Internacional. PCR = Proteína C-Reativa. MELD = Model for End-Stage Liver Disease

Fonte: dados da pesquisa (2017).

Tabela 3 - Fatores associados com a mortalidade em 90 dias nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

	Sobreviventes (n = 87)	Mortes (n = 32)	P
Idade (anos), média ± DP	51,83 ± 11,58	58,19 ± 12,57	0,011
Sexo Masculino, n (%)	63 (72,4)	22 (68,8)	0,695
Etiologia da cirrose, n (%)			
Álcool	30 (34,5)	13 (40,6)	0,536
Hepatite C	39 (44,8)	09 (28,1)	0,100
Hepatite B	3 (3,4)	2 (6,3)	0,610

(continua)

Tabela 3 - Fatores associados com a mortalidade em 90 dias nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

	(conclusão)		
	Sobreviventes (n = 87)	Mortes (n = 32)	P
Criptogênica	5 (5,7)	3 (9,4)	0,442
Outras	10 (11,5)	5 (15,6)	0,544
Descompensação Prévia, n (%)	52 (59,8)	21 (65,6)	0,561
Alcoolismo Ativo, n (%)	30 (34,5)	12 (37,5)	0,760
Complicações na Admissão, n (%)			
Ascite	28 (32,2)	27 (84,4)	< 0,001
Encefalopatia Hepática	43 (49,4)	23 (71,9)	0,029
Sangramento Gastrointestinal	60 (69,0)	7 (21,9)	<0,001
Infecção Bacteriana	16 (18,4)	11 (34,4)	0,065
ACLF, n (%)	9 (10,3)	19 (59,4)	< 0,001
Dados Laboratoriais			
Contagem de Leucócitos ($\times 10^9$), mediana	7,14	7,57	0,290
Sódio (meq/L), média \pm DP	136,59 \pm 5,21	132,69 \pm 7,58	0,010
Creatinina (mg/dl), mediana	1,00	1,65	< 0,001
RNI, mediana	1,38	1,54	0,028
Albumina (g/dL), média \pm DP	2,47 \pm 0,63	2,03 \pm 0,53	0,001
PCR (mg/L), mediana	7,9	24,1	0,003
Bilirrubina Total (mg/dL), mediana	1,35	3,7	< 0,001
Child-Pugh C, n (%)	22 (25,3)	24 (75,0)	< 0,001
MELD score, média \pm DP	14,07 \pm 4,92	22,12 \pm 6,32	< 0,001
Hormônios Tireoidianos			
TSH (μ IU/mL), mediana	1,10	2,63	0,009
T3l (pg/mL), média \pm DP	2,19 \pm 0,78	1,44 \pm 0,52	< 0,001
T4l (ng/dL), média \pm DP	1,07 \pm 0,22	1,26 \pm 0,22	< 0,001
Relação T3l/T4l, média \pm DP	2,14 \pm 0,91	1,17 \pm 0,45	<0,001

DP = Desvio Padrão; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; RNI = Relação Normalizada Internacional; PCR = Proteína C Reativa; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; TSH = *Thyroid stimulating hormone*; T3l = triiodotironina livre; T4l = tiroxina livre.

Fonte: dados da pesquisa (2017).

3.3 TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA E PROGNÓSTICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE

A mortalidade global em 90 dias foi de 26,9%. Apenas dois pacientes foram submetidos ao transplante hepático dentro de 90 dias da admissão. A mortalidade em 90 dias associou-se na análise bivariada com idade mais avançada (58,19 \pm 12,57 vs. 51,83 \pm 11,58, P = 0,011),

ascite (84,4% vs. 32,2%, $P < 0,001$), encefalopatia hepática (71,9% vs. 49,4%, $P = 0,029$), Child-Pugh C (75,0% vs. 25,3%, $P < 0,001$), ACLF na admissão (59,4% vs. 10,3%, $P < 0,001$) e maior escore MELD ($22,12 \pm 6,32$ vs. $14,07 \pm 4,92$, $P < 0,001$). Mortalidade em 90 dias também foi relacionada a valores mais elevados de creatinina (1,65 mg/dL vs. 1,00 mg/dL, $P < 0,001$), RNI (1,54 vs. 1,38, $P = 0,028$), PCR (24,10 mg/L vs. 7,9 mg/L, $P = 0,003$), bilirrubina total (3,70 mg/dL vs. 1,35 mg/dL, $P < 0,001$), média menor de albumina ($2,03 \pm 0,53$ g/dL vs. $2,47 \pm 0,63$ g/dL, $P < 0,001$) e sódio ($132,69 \pm 7,58$ mEq/L vs. $136,59 \pm 5,21$ mEq/L, $P = 0,010$).

A respeito dos testes de função tireoidiana, pacientes que morreram apresentaram maior mediana de TSH (2,63 μ IU vs. 1,10 μ IU/mL, $P = 0,009$) e média de T4l ($1,26 \pm 0,22$ vs. $1,07 \pm 0,22$, $P < 0,001$); mediana mais baixa de T3l (1,44 pg/mL vs. 2,19 mcg/mL, $P < 0,001$) e menor média da relação T3l/T4l ($1,17 \pm 0,45$ vs. $2,14 \pm 0,91$, $P < 0,001$).

A análise de regressão logística foi realizada incluindo as seguintes variáveis com $P \leq 0,010$ na análise bivariada: Child-Pugh C, MELD, ACLF, sódio, PCR, TSH e relação T3l/T4l. Outras variáveis já incluídas nos modelos prognósticos (ascite, encefalopatia hepática, creatinina, bilirrubina total, albumina, T3l e T4l) não foram incluídas para evitar multicolinearidade. Nesta análise, a mortalidade em 90 dias foi independentemente associada ao escore MELD (OR 1,166, 95% CI 1,054 – 1,290, $P = 0,003$), relação T3l/T4l (OR 0,242, 95% CI 0,080 – 0,734, $P = 0,012$) e TSH (OR 1,337, 95% CI 1,045 – 1,710, $P = 0,021$).

O AUROC para MELD, T3l/T4l e TSH para predição de mortalidade em 90 dias foi de $0,847 \pm 0,041$, $0,841 \pm 0,039$ e $0,658 \pm 0,062$, respectivamente. Os melhores pontos de corte da relação T3l/T4l e do escore MELD para prever mortalidade em 90 dias foram escolhidos baseados na curva ROC. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi 89,5% em pacientes com $T3l/T4l \geq 1,38$ e 42,9% para os indivíduos com $T3l/T4l < 1,38$ ($P < 0,001$) (Figura 1). O melhor ponto de corte do escore MELD para prever mortalidade em 90 dias foi 17. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi 45,5% em pacientes com $MELD \geq 17$ e 89,3% dos indivíduos com $MELD < 17$. (Figura 2). A figura 3 mostra as curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade durante o período de acompanhamento de acordo com as categorias de combinação de escore MELD e relação T3l/T4l. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi 94,9% em pacientes com $MELD < 17$ e $T3l/T4l \geq 1,38$; 66,7% para aqueles com $MELD < 17$ e $T3l/T4l < 1,38$; 70,6% para aqueles com $MELD \geq 17$ e

$T1/T4I \geq 1,38$; e 29,6% para os pacientes com $MELD \geq 17$ e $T3I/T4I < 1,38$ ($P < 0,001$, teste de long-rank). Combinando o escore MELD e a relação $T3I/T4I$ os pacientes puderam ser classificados em três categorias de acordo com o risco de mortalidade em 90 dias: (1) baixo risco – nenhum fator desfavorável; (2) risco intermediário – um fator desfavorável; e (3) alto risco – dois fatores desfavoráveis.

Para prever a mortalidade em 90 dias, a relação $T3I/T4I$ em um corte de 1,38 mostrou sensibilidade de 75% e especificidade de 79%, um valor preditivo negativo de 90% e um valor preditivo positivo de 57%. O escore MELD em um ponto de corte de 17 apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 77%, um valor preditivo negativo de 89% e um valor preditivo positivo de 55%.

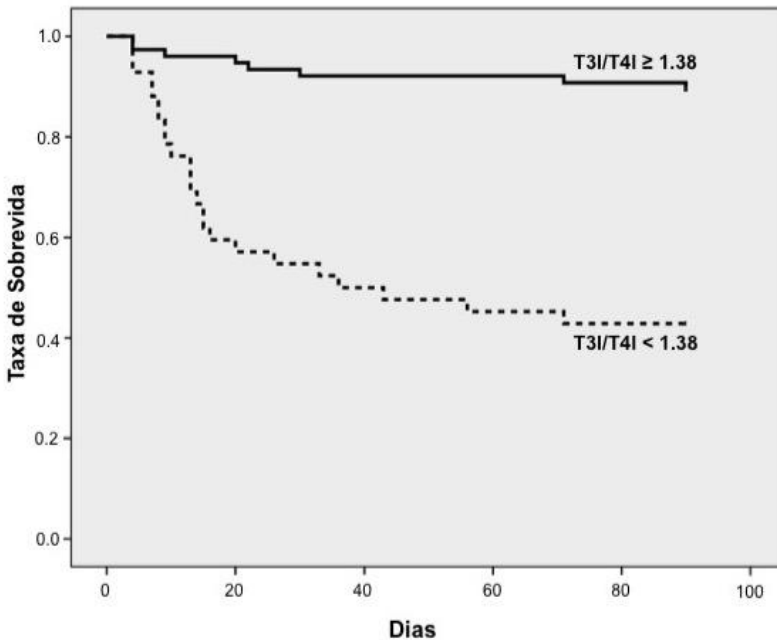


Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade durante o período de acompanhamento de acordo com a relação $T3I/T4I$

Fonte: dados da pesquisa (2017).

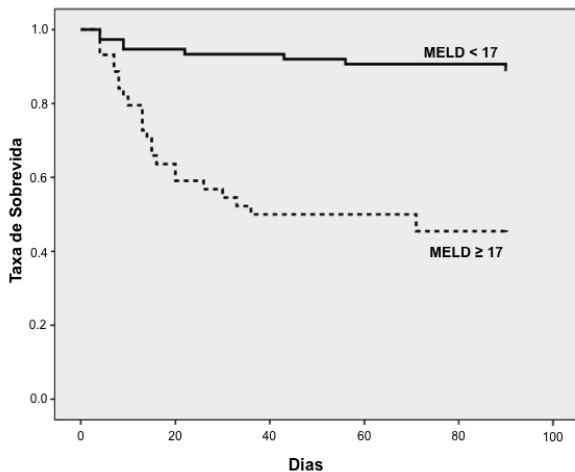


Figura 2 - Taxa de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com MELD
 Fonte: dados da pesquisa (2017).

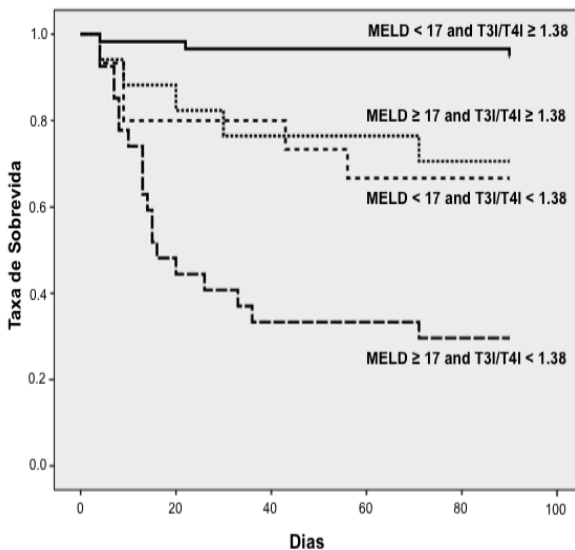


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade durante o período de acompanhamento de acordo com as categorias de combinação de escore MELD e relação T3I/T4I
 Fonte: dados da pesquisa (2017).

4 DISCUSSÃO

A história natural da cirrose hepática é muitas vezes pontuada por complicações com risco de morte que requerem hospitalização. Embora o fenótipo clínico destes episódios varie significativamente, as consequências sistêmicas tendem a ser semelhantes em todos os indivíduos, geralmente refletindo a gravidade da disfunção hepática ou do insulto agudo que precipitou a piora clínica [21]. Estudar essas anormalidades sistêmicas em pacientes com cirrose complicada pode ser útil para avaliar o prognóstico, já que os modelos mais específicos têm mostrado várias limitações [22, 23].

No presente estudo, níveis anormais de TSH foram observados em 28% dos pacientes. Além disso, TSH foi positivamente correlacionado com PCR e níveis mais altos de TSH foram encontrados em pacientes Child-Pugh C. Embora estudos prévios relataram resultados conflitantes a respeito do impacto da doença hepática nos níveis de TSH, a maioria dos dados indica TSH mais alto em pacientes com cirrose comparado com os controles [8,11,24]. Igualmente, o TSH parece aumentar em paralelo com grau de disfunção hepática [24,25].

T3l abaixo do valor de referência foi encontrado em 40% dos pacientes e correlacionado com diversas variáveis relacionadas com a gravidade da doença hepática. Além disso, T3l mais baixo também foi notado em pacientes com complicações graves, como infecções bacterianas, encefalopatia hepática e ACLF. Esses achados estão de acordo com diversos estudos prévios que demonstraram que o padrão T3 ou T3l baixo é a alteração tireoidiana mais comum na cirrose hepática [6,25-28]. Em cirróticos estáveis ambulatoriais isso ocorre provavelmente pela diminuição da conversão hepática de T4 para T3 como resultado da redução da atividade da deiodinase tipo 1 [29]. Entretanto, em cirróticos com descompensação aguda, um padrão de SED mais típico é esperado e múltiplos mecanismos são envolvidos na patogênese, incluindo alterações nas iodotironinas deiodinases, secreção do TSH, proteínas plasmáticas de ligação dos hormônios tireoideos, transporte dos hormônios tireoidianos nos tecidos periféricos e atividade do receptor desses hormônios [9].

No presente estudo, níveis de T4l estavam dentro dos valores normais em 96% dos pacientes. Entretanto, contrariamente ao T3l, valores de T4l foram significativamente maiores nos pacientes com evidência de doença hepática mais avançada e naqueles com ACLF. A influência da doença hepática nos níveis de T4l é menos clara. Burra et al. mostraram que mais da metade dos pacientes com cirrose tiveram

concentrações de T4I acima da faixa normal, mas não foi encontrada correlação entre T4I e qualquer exame de função hepática analisado [30]. Esse padrão T3I baixo e T4I alto foi também observado em outros estudos e é, pelo menos em parte, resultado da diminuição da conversão periférica do T4 para T3 [8, 29]. No presente estudo, complicações agudas em concomitância com a SED também podem ter influenciado os valores dos hormônios tireoidianos. Curiosamente, na SED os níveis de T4 total estão normais ou até aumentados em estágios iniciais, mas tendem a cair no curso da doença [9]. Contudo, T4I parece ser menos afetado e pode estar normal nos casos de SED [9].

Relação T3I/T4I também foi relacionada a marcadores de intensidade da disfunção hepática e à gravidade do evento precipitante da descompensação aguda. A relação T3I/T4I é considerada um indicador da atividade da deiodinase periférica [31] e relações T3I/T4I menores foram recentemente relacionadas à SED em uma população pediátrica [10]. Não há estudos a respeito da relação T3I/T4I em pacientes com cirrose, todavia, esse índice parece ser especialmente interessante nesta população, pois nossos dados mostram que T3I mais baixos e T4I mais altos foram associados com a gravidade da doença hepática.

No presente estudo, TSH mais alto e a relação T3I/T4I mais baixa, além do escore MELD, foram independentemente associados à mortalidade em 90 dias. Além disso, níveis mais altos de T4I foram associados com mortalidade na análise bivariada. Como mencionado acima, TSH mais alto foi relacionado à doença hepática mais avançada [24,25]. Entretanto, ao contrário do esperado, dados publicados até agora não encontraram associação entre TSH mais elevado e mortalidade na cirrose hepática [11,25,27,32]. Isso poderia ser explicado, pelo menos em parte, pela dinâmica dos hormônios tireoidianos na SED. Nas primeiras horas de uma doença grave, os níveis de T3 caem, mas os níveis de TSH permanecem normais ou elevados [33]. Com a progressão da doença, o TSH declina, como resultado da diminuição da liberação TRH pelo hipotálamo [33]. No nosso estudo todos os pacientes foram avaliados no início da hospitalização, portanto o impacto esperado das complicações agudas nos níveis de TSH é menor. Relatos prévios indicaram que T3 ou T3I baixo foram relacionados à mortalidade em pacientes com cirrose [27,32,34-36]. Há poucos dados com relação a T4I e sobrevida na cirrose. Contrariamente aos nossos achados, Tas et al. mostraram que T4I mais baixos foram associados com mortalidade em pacientes em unidade de terapia intensiva com cirrose [27]. Esta discrepância pode ser

justificada pelo perfil dos pacientes avaliados em ambos os estudos. Nós incluímos pacientes que foram admitidos em uma sala de emergência e o estudo citado avaliou apenas pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva, possivelmente com complicações mais graves e em estágios mais avançados da SED [27].

O presente estudo é o primeiro investigando a relação T3I/T4I como marcador prognóstico da cirrose. A combinação do T3I e do T4I em um índice foi capaz de maximizar o impacto prognóstico das variáveis individuais. Como resultado, encontramos que T3I/T4I teve AUROC semelhante em comparação com MELD, e ao combinar o escore MELD e relação T3I/T4I, os pacientes puderam ser classificados dentro de três categorias de riscos distintas, de acordo com a mortalidade em 90 dias.

Algumas limitações da presente análise merecem ser discutidas. As alterações dos testes tireoidianos nas complicações agudas de doenças crônicas são complexas e dinâmicas; portanto, seria importante dosar a função tireoidiana previamente e no seguimento do paciente com DA da cirrose. Destaca-se também que nesse não foram dosados os anticorpos tireoidianos e as frações dos hormônios tireoidianos ligadas às proteínas. Além disso, os diferentes métodos empregados para os testes da função tireoidiana podem explicar a variação nos resultados. Outra limitação que deve ser observada é a heterogeneidade e os cenários clínicos distintos da população incluída.

É possível concluir que, em pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose, maiores níveis de TSH e T4I e menores valores de T3I e relação T3I/T4I foram associados à variáveis relacionadas à gravidade da disfunção hepática. Níveis circulantes de TSH e a relação T3I/T4I foram associados de forma independente com o prognóstico em curto prazo. A combinação da relação T3I/T4I com o MELD foi capaz de discriminar três categorias de risco, e representa uma ferramenta promissora para a avaliação do prognóstico na descompensação aguda da cirrose.

REFERÊNCIAS

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013; 58: 593-608.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44: 217-231.
4. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95: 559-569.
5. Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, et al. Single- centre validation of the EASL- CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2014.
6. Eshraghian A, Taghavi SA. Systematic review: endocrine abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2014; 17: 713-721.
7. Jennings AS, Ferguson DC, Utiger RD. Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 1979; 64: 1614-1623.
8. Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983; 24: 631-636.
9. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol* 2016; 6: 1071-1080.
10. Nomura R, Miyai K, Kuge R, Okura T, Goto M, Hasegawa Y. Free T3 to free T4 ratio less than 2.0 suggests low T3 syndrome rather than central hypothyroidism from the age of two to eighteen years. *Endocr J* 2017; 64: 213-219.

11. Van Thiel DH, Udani M, Schade RR, Sanghvi A, Starzl TE. Prognostic value of thyroid hormone levels in patients evaluated for liver transplantation. *Hepatology* 1985; 5: 862-866.
12. D'Azzo G, Pinzello GB, Pace F, Garofalo P, Craxi A, Janni A. The prognostic value of thyroid function tests in predominantly non-alcoholic cirrhotic patients: a prospective investigation. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 331-336.
13. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010; 20: 763-770.
14. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, Ratziu V, McCullough A. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 344-353.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
16. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
17. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 537-547.
18. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; 52: 879-885.
19. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.

20. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V, Consortium CSIoT-E-C. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1421-1429.
21. Hernaez R, Sola E, Moreau R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; 66: 541-553.
22. Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008; 28: 606-613.
23. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 105-115.
24. Moustafa AH, Ali EM, Mohamed TM, Abdou HI. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 703-708.
25. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, Gatta A. Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998; 28: 115-121.
26. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 344-350.
27. Tas A, Koklu S, Beyazit Y, Kurt M, Sayilir A, Yesil Y, Celik H. Thyroid hormone levels predict mortality in intensive care patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2012; 344: 175-179.
28. Seehofer D, Steinmueller T, Graef KJ, Rayes N, Wiegand W, Tullius SG, Settmacher U, Neuhaus P. Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation. *Ann Transplant* 2002; 7: 32-37.

29. Nomura S, Pittman CS, Chambers JB, Jr., Buck MW, Shimizu T. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1975; 56: 643-652.
30. Burra P, Franklyn JA, Ramsden DB, Elias E, Sheppard MC. Severity of alcoholic liver disease and markers of thyroid and steroid status. *Postgrad Med J* 1992; 68: 804-810.
31. Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodriguez P, Garcia-Gonzalez MM, Reid J, Martinez-Pascual M, Mateos-Comeron F, de Zegher F, Ibanez L, Lopez-Bermejo A. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3717-3723.
32. Rink C, Siersleben U, Haerting J, Mende T, Nilius R. Development of the low-T3-syndrome and prognosis assessment in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol J* 1991; 51: 138-141.
33. Bello G, Ceachisciuc I, Silva S, Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 919-928.
34. Hepner GW, Chopra IJ. Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1117-1120.
35. Giudici Cipriani A, Marengo G, Artom A, Menardo G, Colombo P, Rembado R, Barbetti V. [The importance of thyroid hormone determination in the course of acute and chronic liver diseases]. *Minerva Med* 1981; 72: 2669-2674.
36. Kabadi UM, Premachandra BN. Serum T3 and reverse T3 levels in hepatic cirrhosis: relation to hepatocellular damage and normalization on improvement in liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 750-755.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa: *Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada*. Este projeto tem o objetivo de identificar dados da avaliação médica ou de exames laboratoriais que possam nos ajudar a identificar os pacientes com doença mais grave. Os resultados desta pesquisa poderão permitir a criação de ferramentas para a identificação rápida dos pacientes com doença mais grave, permitindo assim um tratamento mais adequado.

Caso você concorde em participar deste estudo, será feita uma avaliação clínica (entrevista e exame físico) no primeiro dia da sua internação e 48 horas depois. Além disso, uma coleta de sangue será realizada por punção periférica na veia do antebraço também nestes dois momentos. Parte do material será destinada aos exames de rotina (que são necessários para avaliação do seu caso durante a internação) e uma outra porção será armazenadas em freezer a -80° C para a posterior dosagem dos exames referentes a este estudo, que são: Anti-HEV IgG, procalcitonina, GST- α , neoepítomos da CK-18 e queratina 18 solúvel. Além disso, uma amostra de fezes será coletada para realização da dosagem de calprotectina.

Não existem riscos importantes relacionados a tais procedimentos, podendo ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local.

Não há benefício direto para o participante. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores envolvidos são o Dr. Marcelo Ronsoni, o Dr. Cesar Lazzarotto e o Dr. Leonardo de Lucca Schiavon que podem ser encontrados no endereço: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário/Campus Universitário – Trindade - Cep 88040-970 - Florianópolis – SC Fone (48) 37219149/37219014; e-mail: cesarlazzarotto@ig.com.br ou

marceloronsoni@terra.com.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Universidade Federal de Santa Catarina; Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis/SC; Tel: (48) 3721-9206.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, assim que os mesmos forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada”**.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do participante	Assinatura	Data
----------------------	------------	------

ou

Responsável legal	Assinatura	Data
-------------------	------------	------

Responsável pelo estudo	Assinatura	Data
-------------------------	------------	------

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE
ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 1822

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584 GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 1822

FR: 402205

TÍTULO: AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

AUTOR: Leonardo de Lucca Schiavon, Esther Baraglo Dantas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Barzo, Marcelo Ronsoni, César Lazzarotto

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

Coordenador do CEPSH/UFSC

ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA *HORMONE AND METABOLIC RESEARCH*

Information for Authors

Information for Authors

Hormone and Metabolic Research accepts manuscripts in English in the fields of endocrinology and metabolism from clinical and laboratory research, with a preference for experimental over observational studies. Reports dealing with effects of plant extracts and other chemicals on diabetes and other endocrine functions are not subjects covered by this journal. There is a special focus on manuscripts dealing with pituitary, adrenal, thyroid and bone disorders as well as on diseases of the endocrine pancreas. The manuscripts should not have been published elsewhere and the author must hold the copyright. The aim of the journal is to disseminate new and reliable experimental data from across the field of endocrinology and metabolism to researchers, scientists and doctors worldwide. With this in mind the Editors have agreed to process manuscripts and provide detailed reviews in as short time as possible. Correctly written manuscripts will ensure speedy publication. The Editors reserve the right to accept and reject manuscripts and to make necessary corrections or shortenings, where necessary, after communicating with the author.

These types of manuscripts will be accepted:

- Original Articles (Endocrine Care/Endocrine Research)
- Reviews and Mini Reviews
- Immediate Interest
- Hypotheses
- Commentaries
- Letters to the Editor
- Symposium Proceedings
- Editorials

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted exclusively via online submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/hmr>

Submissions of hardcopy manuscripts will not be accepted. Please refrain from sending manuscripts via e-mail. For submission of all manuscripts, please follow the instructions on the online submission system. Before submission, keep ready full metadata of all manuscripts (title, short running title, authors' names including affiliations and addresses, list of keywords and abstract). The author submitting the manuscript will be corresponding author.

Figures should be uploaded separately as *.tif, *.jpg, *.ppt, *.doc or *.xls files (resolution: colored and black-white bitmaps: 300 dpi; diagrams and line drawings: 600 dpi minimum). Tables should be uploaded in a separate Word file (not as a *.jpg file). The legends to the figure and table including Arabic numerals should be entered in the appropriate fields during the file upload. Please note that figures and tables should not be integrated into the main document, but a list with the legends of the figures and tables should be included here.

For each issue of *Hormone and Metabolic Research* a suitable color figure will be selected from the submitted work to appear as a frontispiece. Authors are responsible for the correctness of the manuscripts and the list of references. Nomenclature should follow the recommendations of the International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC) and the International Union for Biochemistry (IUB). All measurements must be in Systeme International (SI) units.

A. Original Articles

Original papers should deal with investigations and results of high scientific value which have not been published previously.

1. The original papers should not exceed 6 printed pages, i.e. 15 type-written double-spaced manuscript pages of 30 lines of 60 letters each, including references, tables, figures and legends. Please do not use more than one blank space between words and sentences. A maximum of 4 figures and 3 tables is allowed. **Longer manuscripts will be subject to editing and a page charge of € 160 per printed page (including 19% VAT) starting with the seventh printed page.**

2. Preparation of manuscripts

The authors are asked to follow the outline set below:

Page 1: a) title, b) short running title (limit: 40 characters), c) name of the author (no titles or academic grades) and address of the institute(s) where the investigations have been carried out. Should the address of the author at the time of publication differ from the one stated in the paper, the current address should be stated in a footnote. d) complete mailing address of corresponding author including telephone and telefax numbers and e-mail addresses. Page 2: a) an abstract containing not more than 250 words with no abbreviations, b) keywords (3–6 without repeating words in the title).

Page 3 and onwards: a) introduction also indicating the aim of the study, b) materials and methods, c) results: double presentation of data in the form of text, tables or figures should be avoided, d) discussion and conclusions, e) list of references, f) legends of tables and figures. Do not include your acknowledgements in the main document but use the appropriate textbox on the online submission system. They will be included in the manuscript upon acceptance for publication.

3. References

a) Text: Citations and references should be numbered consecutively using square brackets in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. Please do not number references under alphabetical order of authors. Do not use footnotes and hyperlinks. If authors are mentioned in the text, only the first author should be given followed by "et al." whenever the reference has three or more authors.

Example: "...protein concentrations were determined according to Lowry et al. [12].

b) List of References: References should be given as plain text. Do not use fields in MS Word, as these are difficult to process later. The references should be listed in numbered order according to the sequence they appear in the text. All authors or groups of authors of each publication should be mentioned. The name of the author(s) should be followed by the full title of the paper, name of the journal in which it has been published (abbreviations according to "World Medical Periodicals", published by the World Medical Association), year of publication, volume, first and last page. Abstracts and supplements have to be indicated. Chapters from books have to be cited as follows: author(s), title of chapter, title of book, editor(s), place of publication, publisher, year of publication, first and last page of the chapter.

Examples:

⁹ Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265–275

¹⁰ Kerner W, Pfeiffer EF. The artificial pancreas. In: Samols E (ed). *The endocrine pancreas*. New York: Raven Press, 1991: 441–456

B. Reviews and Mini Reviews

Reviews deal with previous research on a certain topic and serve to summarize current findings on the topic so far. The structure of the review will vary from an original paper according to the nature of the review. Please aim at no more than 20 type-written pages and 100 references. All reviews will be refereed.

C. Immediate Interest

Immediate Interest is a novel section intended for the rapid publication of novel findings and/or of current interest. It replaces Short Communications and Rapid Communications. Articles submitted under this category are projects or reports that should contain new clinical and experimental data or research findings of exceptional importance and interest. They must be of wide general appeal. The manuscript should be accompanied by a brief statement from the author explaining why fast publication is merited. The page limit is set at six printed pages (including tables, figures, and references) and the manuscript will be subjected to an expedited peer-review process. The author guidelines for Immediate Interest are the same as for Original Articles.

continued on inside back cover

*Continuation from inside front cover***D. Hypotheses**

Hypotheses should either formulate a new thesis on the basis of clinical or experimental work or they should challenge a dogma in the field of endocrinology and metabolism. They should line out relations to differing fields of medicine. These papers may contain preliminary data which, taken together with previously published work in the literature, outline speculative, interesting, and novel ways of thinking in a conclusive style. The hypothesis must be testable in future but not so easily that readers wonder why it has not already been done. Hypotheses tend to have the length of approximately 2–3 written pages including 2 figures, the shorter – the better!

E. Commentaries

Commentaries are usually invited. They aim at commenting on subjects with a strong impact upon experimental endocrinology and metabolism.

F. Letters to the Editor

This section has been introduced in order to encourage the authors in a free exchange of ideas. The opinions presented will necessarily reflect the opinions of the Editors.

G. Symposium Proceedings

Symposium proceedings are usually invited. However, organisers of symposia are encouraged to contact one of the Editors.

Supporting Information

To keep articles as concise and at the same time as informative as possible, authors are encouraged to submit part of their tables and figures as Supporting Information (SI). The following type of data will be published as SI: high-resolution halftone and color illustrations, and tables summarizing data that are not essential but useful to the understanding of an article. Tables and figures provided as SI must be referred to in the manuscript as follows: Table 1S and Figure 1S. SI has to be submitted as a separate file.

SI is published on the journal's homepage at:
<http://www.thieme-connect.de/products>.

Clinical Trial Registration

All clinical trials considered for publication in *Hormone and Metabolic Research* must be registered in an approved clinical trial database, such as [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov) and the Primary Registries of the WHO Registry Network (please see list on <http://www.who.int/ictpr/network/primary/en/index.html>). The authors submitting the manuscripts reporting on clinical trials must have registered the trials before the start of the study, that is, before enrolment of the first patient.

Reproduction of Color Figures

Color figures are automatically reproduced in black and white in print and in color in the online version. Should you want your color figures also to be printed in color, you will be charged € 440 for the first color figure and € 80 for any further figure (including 19% VAT).

Proofs and reprints as PDF file

Galley proofs will be sent to the corresponding author as a PDF file. The corresponding author receives a PDF file of the published article free of charge.

Copyright

The publishers hold the copyright on all material appearing in the Journal. A Copyright Transfer Agreement will be sent to the corresponding author together with the galley proofs. The agreement must be completed and returned to the publishers before the article can be published. If material taken from foreign sources

(including figures, etc.) is included in a manuscript submitted to *Hormone and Metabolic Research* it must be indicated as such by citation of the original source and, whenever necessary, permission for reproduction must be obtained from the respective publishing company.

Editors-in-Chief:

Matthias Schott, MD, PhD
Head, Division for Specific Endocrinology
University Hospital Duesseldorf
Moorenstrasse 5
40225 Duesseldorf, Germany
Phone: (+49) 211-81 17 810
Fax: (+49) 211-81 17 860
E-mail: hmr@thieme.de

Stefan R. Bornstein, MD, PhD

Director and Chair
Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Department of Medicine
Carl Gustav Carus University of Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden, Germany
Phone: (+49) 351-458-59 55
Fax: (+49) 351-458-63 98
E-mail: stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de

Constantine A. Stratakis, MD, D(med)Sci
Medical Genetics, Pediatrics, Pediatric Endocrinology
Bethesda, MD 20852, USA
Phone/Fax: (+1) 301 315 2178
E-mail: castratakis@verizon.com

Associate Editors:

Hubert Vaudry, MD
European Institute for Peptide Research
Laboratory of Cellular and
Molecular Neuroendocrinology
Inserm U 413; UA CNRS
University of Rouen
76821 Mont-Saint-Aignan, France
Phone: (+33) 235 14 6624
Fax: (+33) 235 14 6946
E-mail: hubert.vaudry@univ-rouen.fr

Derek LeRoith, MD, PhD
Chief of the Division of Endocrinology and Diabetes
Department of Medicine
The Mount Sinai School of Medicine
One Gustave L. Levy Place, Box 1055
Annenberg Building Room 23–66 B
New York, NY 10029-6574, USA
Phone: (+1) 212 241 0160
Fax: (+1) 212 241 4218
E-mail: derek.leroith@mssm.edu

Senior Editor:

Werner A. Scherbaum, MD, PhD
Professor of Medicine
Heinrich-Heine-University
Moorenstrasse 5
40225 Duesseldorf, Germany
Phone: (+49) 211-81 18 502
Fax: (+49) 211-81 18 772
E-mail: hmr@thieme.de