



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Repercussão da infeção por SARS-CoV-2 na função tiroideia**

Joana Ribeiro Estevens

**Orientado por:**

Professor António Pais de Lacerda

**Co-Orientado por:**

Doutora Liliana Ribeiro Santos

**JUNHO'2022**

---

## Resumo

Apesar do novo coronavírus que viria a ser conhecido por SARS-CoV-2 ter sido detetado já no final de 2019, as questões sobre as consequências no funcionamento da glândula tiroide no decurso da doença que origina (COVID-19) são ainda mal conhecidas. Esta glândula pode ser particularmente suscetível ao SARS-CoV-2 pois este vírus entra nas células através dos recetores ACE-2, que são expressos na tiroide.

Realizámos um estudo observacional, retrospectivo e longitudinal investigando os níveis séricos da hormona tiroestimulante (TSH) e da fração livre da hormona tiroxina (fT4) em doentes adultos com infeção por SARS-CoV-2 internados numa enfermaria de medicina interna de um hospital terciário. Deste modo, foi avaliada a função tiroideia de 221 doentes e estudada a correlação entre estas alterações e a gravidade e mortalidade da doença. Num subgrupo de 20 doentes com registos de valores de função tiroideia em seguimento após a alta hospitalar, foram investigadas igualmente eventuais alterações nesta função.

Verificámos um elevado valor preditivo dos valores de TSH e fT4 séricos para o grau de gravidade da COVID-19 (OR=2,5; p=0,02) (teste qui-quadrado de Pearson). Foi possível demonstrar que valores baixos de TSH (média 0,18 um/L) e de fT4 (média 0,6 pmol/L) têm um valor preditivo para a mortalidade (OR = 2,3; p= 0.046) superior a outros parâmetros registados aquando do internamento hospitalar como: sexo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, IL-6 e PCR. Na avaliação dos doentes, após a doença aguda, os valores da função tiroideia têm tendência a retornar aos valores normais.

Os registos da diminuição de TSH e fT4 observados podem estar em linha com a Síndrome do Doente Eutirodeu que tem vindo a ser descrita nos doentes com COVID-19, podendo esta síndrome revelar-se como elemento (de pior) prognóstico na evolução clínica da infeção por SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; Função tiroideia, Glândula tiroide; Síndrome do doente eutirodeu

## Abstract

The new coronavirus, also known as SARS-CoV-2, was detected at the end of 2019. Despite this fact, there are several questions about its consequences on the functioning of the thyroid gland which are still poorly understood. This gland may be particularly susceptible to SARS-CoV-2 as this virus enters cells through ACE-2 receptors, which are expressed in large numbers in the thyroid.

We performed an observational, retrospective and longitudinal study where we examined the serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and the free fraction of the hormone thyroxine (fT4) in adult patients with SARS-CoV-2 infection admitted to an internal medicine ward of a tertiary hospital. Thus, the thyroid function of 221 patients was evaluated and the correlation between these alterations and the severity and mortality of the disease was studied. In a subgroup of 20 patients we evaluated thyroid function after hospital discharge.

We found a high predictive value of serum TSH and fT4 values for the severity of COVID-19 (OR=2.5;  $p=0.02$ ) (Pearson's chi-square test). It was possible to demonstrate that low values of TSH (mean 0.18 pmol/L) and fT4 (mean 0.6 pmol/L) have a higher predictive value for mortality (OR = 2.3;  $p= 0.046$ ) than other commonly used input data: sex, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, smoking, IL-6 and CRP. In the follow up cohort, thyroid function values tend to return to normal values over time.

TSH and fT4 decreased values may be in line with the Euthyroid Sick Syndrome that has been described in acute diseases as well as in patients with COVID-19. This syndrome may prove to have a higher prognostic value in the clinical course of the infection by SARS-CoV-2 than other commonly used input data.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Thyroid function, Thyroid gland; Euthyroid Sick Syndrome.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

The Final Work is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the content presented in it.

# Índice

|      |                                                                            |    |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.   | Lista de Acrónimos .....                                                   | 6  |
| 2.   | Introdução .....                                                           | 8  |
| 2.1. | O SARS-CoV-2 e a COVID-19 .....                                            | 8  |
| 2.2. | Síndrome do Doente Eutiroideu (ESS) .....                                  | 10 |
| 2.3. | O SARS-CoV-2, a glândula tiroide e a ESS .....                             | 12 |
| 3.   | Objetivos.....                                                             | 16 |
| 4.   | Metodologia .....                                                          | 17 |
| 5.   | Resultados .....                                                           | 19 |
| 5.1. | Análise sociodemográfica da amostra em estudo.....                         | 19 |
| 5.2. | Influência das diferentes variáveis na gravidade da infeção por SARS-CoV-2 | 22 |
| 5.3. | Análise de variáveis como potenciais preditores para a mortalidade .....   | 24 |
| 5.4. | Análise da função tiroideia .....                                          | 26 |
|      | Análise quanto à gravidade da doença .....                                 | 28 |
|      | Análise da mortalidade.....                                                | 29 |
|      | Evolução das alterações da função tiroideia pós-COVID19 .....              | 32 |
| 6.   | Discussão .....                                                            | 33 |
| 7.   | Conclusões.....                                                            | 36 |
| 8.   | Agradecimentos.....                                                        | 37 |
| 9.   | Bibliografia.....                                                          | 38 |

# 1. Lista de Acrónimos

ARDS: *acute respiratory distress syndrome* (síndrome da dificuldade respiratória aguda)

AUC: *area under the ROC Curve*

CI: confidence interval

CK: creatinine cinase

CoV: coronavírus

COVID-19: *coronavirus disease 2019*

DP: desvio padrão

DM: diabetes mellitus

ECA: enzima conversora da angiotensina

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation*

ESS: *euthyroid sick syndrome*, síndrome do doente eutiroideu

fT4: fração da tiroxina livre circulante no sangue

FiO<sub>2</sub>: fração de oxigénio inspirado

FMUL: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

HSM: Hospital de Santa Maria

HTA: hipertensão arterial

IL: interleucina

IQR: amplitude interquartil

LDH: desidrogenase láctica

O<sub>2</sub>: oxigénio

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *odds ratio*

PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigénio no sangue arterial

PCR: proteína C-reativa

ROC: *receiver operating characteristic*

rT3: triiodotironina reversa

RT-PCR: *real-time polymerase chain reaction*

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

TC: tomografia computadorizada

TSH: hormona tiroestimulante

UCI: unidade de cuidados intensivos

VS: velocidade de sedimentação

## 2. Introdução

### 2.1. O SARS-CoV-2 e a COVID-19

Os beta coronavírus são vírus de RNA de cadeia simples, de sentido positivo e origem zoonótica que atingem essencialmente o sistema respiratório humano. Já foram identificados no passado surtos de afeções respiratórias causadas por beta coronavírus como a Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS) em 2002 (MERS-CoV) e a síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2012 (SARS-CoV). Ambas estas síndromes foram classificadas como graves ameaças à saúde pública (Rothan & Byrareddy, 2020).

No final de dezembro de 2019, um grupo de doentes chineses foi internado com o diagnóstico inicial de pneumonia de etiologia desconhecida. Estes doentes estavam epidemiologicamente ligados a um mercado de animais vivos de Wuhan, província de Hubei, China (Bogoch, *et al.*, 2020). A 11 de fevereiro de 2020 a OMS denominou a doença causada por esta nova estirpe de vírus (SARS-CoV-2) como COVID-19 (Rothan & Byrareddy, 2020).

A 11 de março de 2020, com 118 mil casos de infeção em 114 países e 4291 mortes, foi decretada a pandemia pela OMS. Esta foi a primeira pandemia causada por um coronavírus (Chams, *et al.*, 2020)

O vírus transmite-se através de gotículas de dimensões pequenas, que percorrem distâncias pequenas e podem permanecer em superfícies durante vários dias (Guo, *et al.*, 2020).

Em termos fisiopatológicos, o SARS-CoV-2 atua através da ligação ao recetor ECA2 que tem uma elevada expressão nas células alveolares. Após a ligação ao recetor, é responsável pela lesão direta pulmonar e, secundariamente, por uma reação inflamatória sistémica (Zhou, *et al.*, 2021).

Os doentes infetados podem desenvolver sintomatologia variada num largo espectro da doença: desde sintomas ligeiros a uma insuficiência respiratória hipoxémica causada por alteração da relação ventilação/perfusão. A maior parte dos doentes apresenta sintomas ligeiros a moderados. Uma minoria pode apresentar doença grave, com necessidade de entubação orotraqueal e de ventilação mecânica invasiva ou

mesmo de oxigenação extracorporeal (ECMO) por falência da oxigenação pulmonar (Guo, *et al.*, 2020).

O sintoma mais frequente é a tosse, podendo surgir outros sintomas menos específicos como febre, mialgias, cefaleias e dispneia. Existe um risco acrescido de fenómenos pro-trombóticos resultantes do estado de hipercoagulabilidade e microangiopatia induzidos pela reação inflamatória sistémica (Guan, *et al.*, 2020).

A confirmação diagnóstica é dada através da identificação do vírus por técnicas de PCR nas amostras por zaragatoa de exsudado orofaríngeo e nasofaríngeo. Os achados imagiológicos e laboratoriais não têm uma sensibilidade elevada. Na radiografia do tórax os achados são menos específicos do que na tomografia axial computadorizada (TC) torácica. Contudo, podemos encontrar frequentemente um infiltrado intersticial bilateral de predomínio basal. Na TC podemos encontrar: (Bernheim, *et al.*, 2020)

- infiltrados intersticiais bilaterais alveolares sugestivos de ARDS;
- opacidades periféricas em “vidro despolido” originando um padrão “crazy-paving”;
- sinais de pneumonia organizativa.

As alterações laboratoriais encontradas ainda são mais inespecíficas do que as imagiológicas, podendo-se encontrar linfopenia, trombocitopenia, elevação da PCR e das aminotransferases, LDH, CK, troponinas, ferritina e D-dímeros. A IL-6 também pode estar aumentada (Guan, *et al.*, 2020).

São fatores de mau prognóstico: febre elevada mantida, agravamento respiratório com  $paO_2/FiO_2 < 250$ , linfopenia progressiva, elevação de LDH, PCR, D-dímeros ou IL-6 e agravamento imagiológico rápido (24-48h) (Zhou, *et al.*, 2021).

## 2.2. Síndrome do Doente Eutiroideu (ESS)

A síndrome do doente eutiroideu (ESS) é uma adaptação fisiológica a uma agressão aguda ou crónica do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide (Moura Neto & Zantut-Wittmann, 2016). As causas da ESS são múltiplas afeções sistémicas não tiroideias, podendo incluir pneumonia, sépsis, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, lesão renal aguda, doença inflamatória intestinal, cetoacidose diabética, tumores malignos, trauma, cirurgia major, hipotermia, anorexia nervosa, ou outros fatores de stress (Ganesan & Wadud, 2021).

O achado laboratorial mais comum é a descida das concentrações séricas de fT3 e fT4. A TSH pode apresentar-se normal, diminuída ou escassamente aumentada, sem, todavia, atingir valores de hipotiroidismo. Por outro lado, não há, nos doentes, sintomatologia de disfunção clínica da tiroide.

A incidência da ESS é mais elevada nos doentes que possuem critérios de gravidade. A probabilidade de morte está correlacionada com os níveis séricos de T4:

- $2 < T4 < 4 \mu\text{g/dL}$ : probabilidade de morte ronda os 50%;
- $T4 < 2 \mu\text{g/dL}$ : a probabilidade de morte atinge os 80% (Wang, *et al.*, 2017).

Os níveis séricos de triiodotironina reversa (rT3) estão aumentados, exceto quando existe falência renal. A diminuição nos níveis de fT3 e fT4 observa-se em doentes críticos que são admitidos em UCI.

O processo fisiopatológico da ESS envolve a indução da deiodinase tipo II e a diminuição da deiodinase tipo I, o que conduz a um aumento da conversão de T4 em rT3 em vez de T3 (Boelen, *et al.*, 2011). Para além disso, o eixo hipotálamo hipófise é suprimido perante condições patológicas, o que contribuiu para a diminuição da secreção de TSH (Lechan & Fekete, 2007). Este mecanismo fisiopatológico também envolve a ligação das hormonas tiroideias às proteínas do plasma, o transporte das hormonas tiroideias para os tecidos periféricos, bem como a atividade do recetor das hormonas tiroideias (Lee & Farwell, 2011).

Há vários mecanismos propostos para a fisiopatologia da ESS. O aumento das citocinas inflamatórias como a IL-1 e 6, TNF $\alpha$  e interferão  $\beta$  atua no hipotálamo e na hipófise diminuindo a síntese de TSH. Também é descrita a diminuição da atividade da

deiodinase tipo 1, que leva à diminuição da capacidade de ligação da T3 aos recetores nucleares (Ganesan & Wadud, 2021).

A atividade da deiodinase periférica tipo 1 encontra-se inibida, enquanto as deiodinase centrais tipo 2 e 3 têm a sua atividade aumentada nos doentes críticos. Outros mecanismos podem contribuir para a inibição da atividade da enzima 5'-monodeiodinase, o que leva à diminuição da conversão periférica de T4 para T3 e a um aumento da conversão de T4 em rT3. Como consequência, resulta uma diminuição da fT3 e um aumento da rT3. Relativamente aos valores de fT4 e de TSH, estes podem estar dentro do intervalo de referência ou diminuídos.

Este é, como já referido, um mecanismo adaptativo do metabolismo das hormonas tiroideias perante uma situação de *stress*. Esta síndrome do doente eutiroideu é um quadro frequente em doentes internados em unidades de cuidados intensivos com comorbilidades graves e não requer tratamento (Jameson, *et al.*, 2018) nomeadamente não sendo necessária a substituição das hormonas tiroideias. O foco deverá ser o tratamento da causa subjacente. Contudo, está recomendada a monitorização periódica da função tiroideia enquanto o doente estiver internado. Após a alta hospitalar, as alterações laboratoriais da função tiroideia podem persistir por várias semanas (Ganesan & Wadud, 2021).

### 2.3. O SARS-CoV-2, a glândula tiroide e a ESS

A glândula tiroide é um órgão neuroendócrino que desempenha um papel na regulação da imunidade e do metabolismo. Apesar da infecção por SARS-CoV-2 ter sido detetada em dezembro de 2019, as questões sobre as consequências da COVID-19 no funcionamento da glândula tiroide são ainda mal conhecidas. Esta glândula pode ser particularmente suscetível ao SARS-CoV-2 pois este vírus entra nas células através dos recetores ACE-2, que são expressos nesta glândula (Baldelli, *et al.*, 2021). Contudo, o mecanismo fisiopatológico que suporta esta hipótese continua por esclarecer, apesar de já terem sido colocadas várias hipóteses.

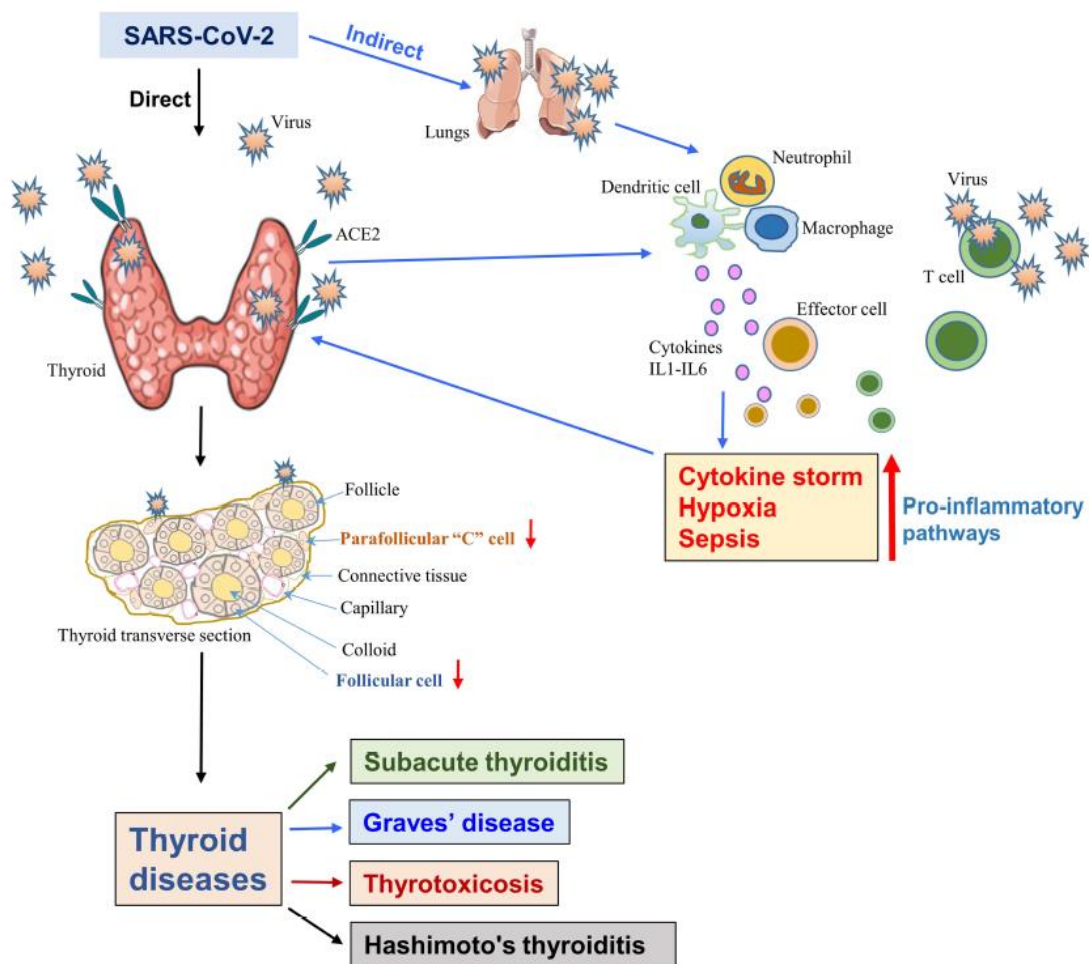


Figura 1: Consequências da infecção por SARS-CoV-2 na patogênese das alterações da função tiroideia (Murugan & Alzahrani, 2021).

Na figura 1 está representada a infecção direta da glândula tiroide pelo SARS-CoV-2 através dos recetores ACE-2. Esta infecção causa danos nas células foliculares e parafoliculares da tiroide o que pode dar origem a várias disfunções como tiroidite subaguda, doença de Graves, tirototoxicose ou tiroidite de Hashimoto. Para além deste efeito direto, a infecção pulmonar induz uma tempestade de citocinas devido à ativação de várias vias pro-inflamatórias que podem comprometer o normal funcionamento da glândula tiroide (Murugan & Alzahrani, 2021).

Diversos estudos têm descrito a presença da síndrome do doente eutiroideu em doentes com COVID-19. Contudo, ainda não é claro qual é o significado que estas alterações endócrinas têm nem qual a sua patogénese. Têm sido colocadas várias hipóteses que incluem serem estas alterações uma resposta ao stress ou a efeito direto do vírus sobre a glândula tiroide (Zou R., *et al.*, 2020).

Num estudo que avaliou 149 pacientes infetados com SARS-CoV-2 do Hospital de Xiangya, na China, verificou-se que 41 pacientes (27,52%) apresentavam síndrome do doente eutiroideu (ESS). Os resultados demonstraram que os doentes com ESS tinham uma prevalência superior de eventos adversos severos face aos doentes não-ESS. O modelo de regressão cox sugeriu que a ESS era um fator de risco independente para a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 (Zou R., *et al.*, 2020).

Estudos anteriores já tinham demonstrado que valores baixos de fT3 e fT4 funcionam como indicadores de prognóstico para doença crítica, estando associados a mortalidade por todas as causas, principalmente em UCI (Nomura, *et al.*, 2017).

Nos doentes infetados com SARS-CoV-2, a síndrome do doente eutiroideu pode ser causada diretamente pela infecção viral das células da glândula tiroide. Para além disso, a tempestade de citocinas é comum nos doentes infetados com SARS-CoV-2, especialmente no decurso evolutivo dos casos mais graves. Esta tempestade de citocinas caracteriza-se por um aumento descontrolado e excessivo de mediadores inflamatórios originando uma resposta inflamatória sistémica exagerada que pode culminar em falência orgânica múltipla (Ye, *et al.* 2020). As citocinas são as moléculas chave envolvidas na coordenação da resposta hormonal, imunológica e inflamatória a estímulos stressantes. O aumento das citocinas inflamatórias pode resultar na supressão da TSH central e na diminuição da atividade das enzimas deiodinase (Mönig, *et al.*, 1999).

A resposta inflamatória é mais exacerbada em doentes infetados por SARS-CoV-2 com síndrome do doente eutiroideu em comparação com os doentes sem alterações na função tiroideia, apresentando os primeiros níveis mais elevados de PCR e VS (Zou, *et al.*, 2020). Observou-se ainda que doentes admitidos na UCI apresentavam concentrações séricas mais baixas de T4 e fT4 (Zou, *et al.*, 2020).

A atividade da glândula tiroide do doente pode ter um impacto direto na evolução da COVID-19 devido ao papel das hormonas tiroideias em vários sistemas orgânicos como o cardiovascular e respiratório (Duntas & Jonklaas, 2021). Se o agravamento da disfunção tiroideia estiver associado a piores prognósticos na infeção por SARS-CoV-2, então a monitorização da função tiroideia pode ser útil para a previsão de quais os doentes que poderão vir a evoluir desfavoravelmente.

A estratificação e triagem dos doentes infetados por SARS-CoV-2 tem-se tornado uma prioridade nos serviços de urgência e UCI em todo o mundo. A idade e comorbilidades como obesidade, diabetes, doença cardiovascular e hipertensão estão associadas a um aumento de mortalidade nestes doentes. Também dados analíticos como os D-dímeros, ferritina e contagem de linfócitos têm valor prognóstico.

Dados de estudos retrospectivos indicam que a ESS surge com uma prevalência relativamente elevada (até 64%) nos doentes infetados por SARS-CoV-2. Alguns destes doentes manifestam uma diminuição franca no valor das hormonas tiroideias (Llamas, *et al.*, 2021). Deste modo, são de extrema importância estudos que analisem o valor prognóstico dos níveis séricos de hormonas tiroideias na gravidade da doença causada por SARS-CoV-2.

Adicionalmente podemos ter compromisso iatrogénico da função tiroideia visto que a terapêutica com corticoides tem sido utilizada rotineiramente para tratar doentes com COVID-19 numa fase de reação inflamatória sistémica em conjugação com a administração de oxigénio ou mesmo de suporte ventilatório (Baldelli, *et al.*, 2021).

O impacto na saúde dos doentes que sofreram COVID-19 vai para além da infeção inicial. Muitos doentes mantêm queixas de fadiga mesmo após a cura clínica. A fisiopatologia desta síndrome pós-COVID não é bem conhecida atualmente. Disfunções da glândula tiroide podem associar-se a fadiga e relacionar-se, além disso, com outras componentes da síndrome pós-COVID como a disfunção autonómica e alterações

cognitivas (Baldelli, *et al.*, 2021) para além de sequelas de doença inflamatória intersticial pulmonar (Aronson & Podolanczuk, 2021).

### 3. Objetivos

Através da realização de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo pretendemos investigar os níveis séricos de TSH e fT4 em doentes adultos com infeção por SARS-CoV-2 internados numa enfermaria de medicina interna de um hospital terciário.

Pretendemos estudar:

- efeito da infeção por SARS-CoV-2 na função tiroideia (TSH e fT4);
- evolução destes efeitos após recuperação da doença aguda;
- relação entre os valores de TSH e fT4 e a gravidade e mortalidade da infeção por SARS-CoV-2.

## 4. Metodologia

Foram consultados os processos clínicos de todos os doentes adultos (> 18 anos) hospitalizados no Hospital de Santa Maria (CHULN), por COVID-19, e internados numa enfermaria de Medicina Interna reservada apenas para doentes infetados por SARS-CoV-2 com infeção confirmada por RT-PCR, entre março e agosto de 2020.

Foram apenas considerados neste estudo os pacientes que apresentassem, nos seus processos informáticos, valores de TSH e de fT4 séricos recolhidos por ocasião da sua admissão.

Foram utilizados como critérios de exclusão:

- Uma avaliação da função tiroideia não efetuada nas primeiras 48h de internamento hospitalar;
- Conhecimento prévio de história de doença da glândula tiroide;
- Utilização habitual de hormonas tiroideias, anti-tiroideias ou iodo radioativo;
- Utilização de corticoides antes da admissão hospitalar;
- Diagnóstico de gravidez;
- Dados de TSH ou de fT4 em falta.

Foram considerados como valores de referência de normalidade para TSH o intervalo 0,3 – 5,4 U/mL e para fT4 o intervalo 0,85 – 1,7 ng/dL, de acordo com os valores utilizados pelo Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Maria.

Adicionalmente foram ainda recolhidos os seguintes dados:

- Contagens celulares incluindo hemograma com contagem de plaquetas, leucograma;
- Parâmetros inflamatórios: PCR e IL-6;
- Valores de D-dímeros, fósforo, potássio, albumina, cálcio, creatinina, ureia, CK, LDH, albumina, glicose, oximetria periférica, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>;
- Eventuais alterações na radiografia do tórax;
- Datas de entrada e saída do internamento na enfermaria de Medicina e nos cuidados intensivos (caso se aplique);
- Eventual necessidade de intubação oro-traqueal;
- Dados demográficos: idade, sexo e etnia;

- Comorbilidades presentes: hipertensão, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, doença renal crónica, DPOC, asma, tabagismo, HIV, doença hepática;
- Sinais e sintomas relacionados com a infeção por SARS-CoV-2: febre, tosse, hemoptise, dispneia, odinofagia, rinorreia, anosmia, ageusia, dor torácica, astenia, mialgias, artralguas, síncope, cefaleias, dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, anorexia, alterações cutâneas, Linfadenopatias.

Os doentes considerados críticos foram aqueles que apresentavam  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg, frequências respiratórias superiores a 30 cpm, oximetria periférica inferior a 93% em ar ambiente e/ou alterações imagiológicas com acometimento de mais de 50% do parênquima pulmonar (opacidades em vidro de relógio).

A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), deu o seu consentimento para a recolha necessária de dados para a realização desta investigação.

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi apresentada na forma de média  $\pm$  desvio-padrão. Para efetuarmos a comparação de duas variáveis categóricas utilizámos o teste qui-quadrado de Pearson. Os requisitos para a aplicação deste teste (independência entre as observações e variáveis e pelo menos cinco observações para cada grupo) foram verificados. Considerámos valores  $p$  abaixo de 0,05 como significativos, ou seja, permitiram-nos dizer que havia evidência suficiente para a diferença entre os dois grupos ser considerada significativa. A quantificação da associação entre duas variáveis categóricas foi calculada através do *odds ratio* (OR).

Para estudar o impacto das diferentes variáveis na mortalidade foi efetuado um modelo de regressão logística binária, tendo sido verificado o pressuposto de não existência de multicolinearidade perfeita entre as variáveis independentes. Os valores  $p < 0,05$  foram considerados como estatisticamente significativos. Avaliámos também cada variável como um potencial preditor para a mortalidade por SARS-CoV-2 usando curvas ROC e, através do valor de *cutoff*, calculámos o OR e respetivo valor- $p$  utilizando o teste exato de Fisher.

Para a análise estatística dos dados foram utilizados os programas IBM SPSS Statistics v.25 (2017), R-4.1.3 (2021) e Microsoft Office Excel 365 (2018).

## 5. Resultados

### 5.1. Análise sociodemográfica da amostra em estudo

Foram recolhidos dados de 429 pacientes adultos infetados por SARS-CoV-2. Destes pacientes foram excluídos 208 por não terem informação sobre os valores de TSH e FT4 à entrada. Dos restantes 221 pacientes, não foi necessário excluir mais nenhum por patologia tiroideia prévia conhecida. A amostra total estudada foi então de 221 doentes (figura 2).

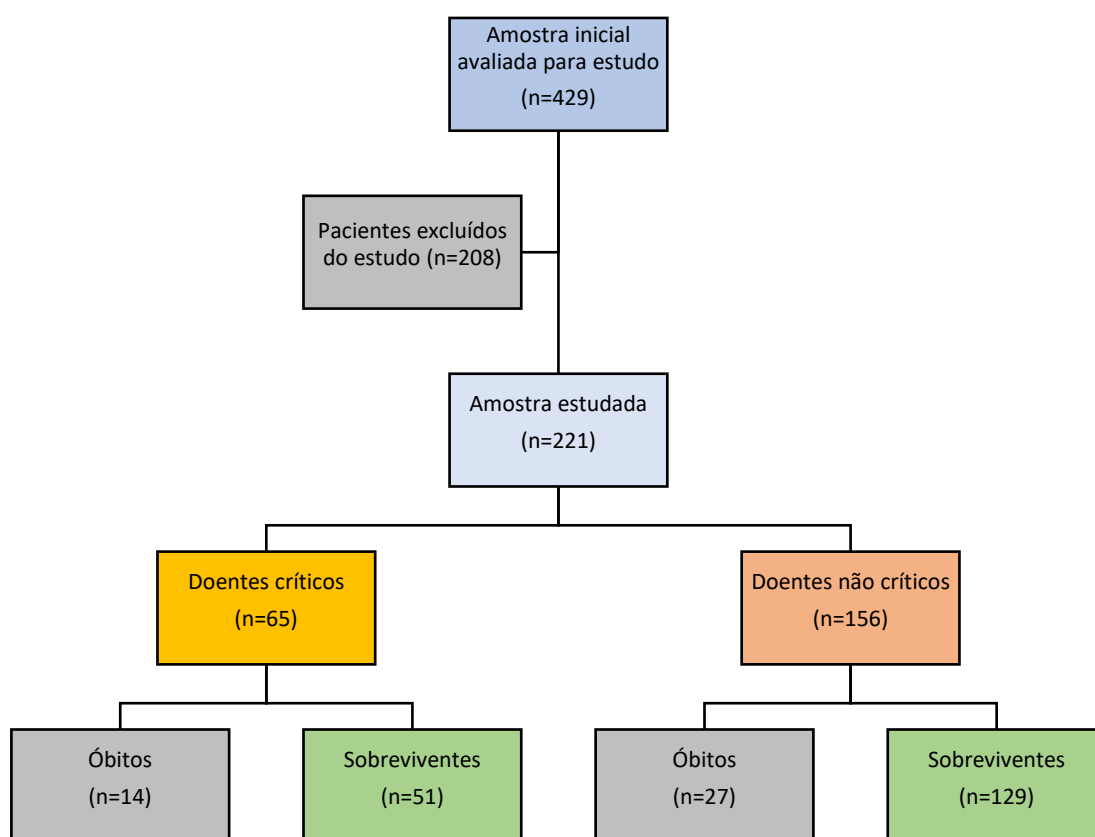


Figura 2: Fluxograma do estudo.

A amostra foi dividida em 2 grupos:

- 1) doentes críticos;
- 2) doentes não críticos.

Além disso foi reportado o número de óbitos nos doentes críticos e nos doentes não críticos (figura 2). Dos 156 doentes não críticos envolvidos neste estudo, 27 acabaram por falecer de COVID ( $\approx 17\%$ ) e dos 65 doentes críticos foram reportados 14 óbitos ( $\approx 22\%$ ).

A tabela 1 sumariza as principais características sociodemográficas e clínicas da amostra em estudo. A idade média dos pacientes da amostra estudada foi 66,7 anos ( $\pm 18,5$ ) sendo que os doentes críticos apresentavam uma idade média de 70,2 anos ( $\pm 14,9$ ) e os doentes não críticos 65,3 ( $\pm 19,6$  anos). 53% da totalidade da população eram do sexo masculino, e no grupo dos doentes críticos, esta proporção foi de 60%.

44% dos doentes internados com COVID-19 apresentavam hipertensão arterial sendo que esta comorbidade estava significativamente mais representada nos doentes críticos (62%) *versus* doentes não críticos (37%) com valor p de 0,001.

19% dos doentes apresentavam diabetes mellitus sendo que esta comorbidade estava presente em apenas 13% dos doentes não críticos *versus* 35% dos doentes críticos ( $p < 0,001$ ). O grupo dos doentes críticos além de mais hipertensos e diabéticos, eram ainda mais obesos (35% *versus* não críticos 12%). 19% dos doentes tinham ainda doença cardiovascular (insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica e hipertensiva, doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, fístula coronária, hipertensão pulmonar, fibrilhação auricular persistente, valvulopatias, estenose carotídea, status pós-cirurgia cardíaca) e 6% tabagismo ativo.

A proporção de doentes internados em UCI, o número de dias de internamento e a mortalidade foram superiores no grupo dos doentes críticos.

Na tabela 1 foi ainda documentada a mortalidade em cada grupo. De forma sucinta, os doentes que faleceram foram estatisticamente mais idosos (74,6 *versus* 64,9 anos; com *p-value* de 0,001), sem diferença entre sexos, apresentando mais cardiopatias ( $p = 0,008$ ) e sendo mais hipertensos ( $p = 0,04$ ). A destacar que não houve diferença em termos de tempos de internamento entre os doentes que sobreviveram *versus* os que não sobreviveram.

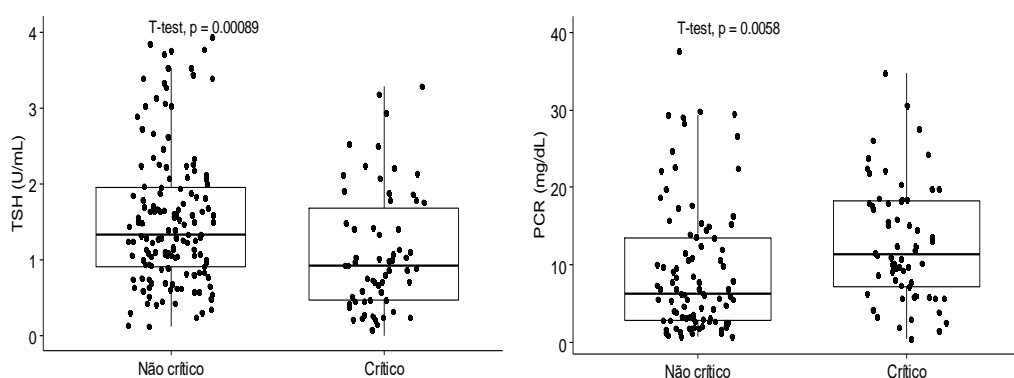
|                                  | Total<br>(n=221)   | Gravidade              |                    |         | Mortalidade           |                   |         |
|----------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|---------|-----------------------|-------------------|---------|
|                                  |                    | Não crítico<br>(n=156) | Crítico<br>(n=65)  | Valor-p | Sobreviveu<br>(n=180) | Faleceu<br>(n=41) | Valor-p |
| <b>Idade média (±DP)</b>         | 66,7 (± 18,5) anos | 65,3 (± 19,6) anos     | 70,2 (± 14,9) anos | 0,1     | 64,9 (± 18,3) anos    | 74,6 (±16,9) anos | 0,001   |
| <b>Sexo masculino n (%)</b>      | 118 (53%)          | 79 (51%)               | 39 (60%)           | 0,2     | 96 (53%)              | 22 (54%)          | 0,98    |
| <b>Comorbilidades n (%)</b>      |                    |                        |                    |         |                       |                   |         |
| Hipertensão arterial             | 97 (44%)           | 57 (37%)               | 40 (62%)           | 0,001   | 73 (41%)              | 24 (59%)          | 0,04    |
| Diabetes mellitus                | 43 (19%)           | 20 (13%)               | 23 (35%)           | <0,001  | 34 (19%)              | 9 (22%)           | 0,7     |
| Obesidade                        | 41 (19%)           | 18 (12%)               | 23 (35%)           | <0,001  | 35 (19%)              | 6 (15%)           | 0,5     |
| Cardiopatia                      | 43 (19%)           | 29 (19%)               | 14 (22%)           | 0,6     | 29 (16%)              | 14 (34%)          | 0,008   |
| Tabagismo                        | 13 (6%)            | 8 (5%)                 | 5 (8%)             | 0,5     | 10 (6%)               | 3 (7%)            | 0,7     |
| <b>Complicações</b>              |                    |                        |                    |         |                       |                   |         |
| Internamento UCI n (%)           | 37 (17%)           | 9 (6%)                 | 28 (43%)           | <0,001  | 29 (16%)              | 8 (20%)           | 0,6     |
| Nº dias internamento média (±DP) | 21,9 (± 18,9) dias | 17,6 (± 15,1) dias     | 27,7 (± 21,6) dias | 0,001   | 22,7 (± 19,8) dias    | 18,6 (± 14) dias  | 0,3     |

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas da amostra. O teste de Mann-Whitney foi realizado para as variáveis contínuas (idade e número de dias do internamento) e o teste qui-quadrado de Pearson foi realizado para todas as outras variáveis.

## 5.2. Influência das diferentes variáveis na gravidade da infecção por SARS-CoV-2

Os dados laboratoriais recolhidos no nosso estudo permitiram caracterizar bioquimicamente os doentes em críticos e não críticos. Utilizando um teste t de Student, podemos verificar que os valores de TSH, PCR, neutrófilos, linfócitos, quociente neutrófilos/linfócitos e albumina são significativamente diferentes nestes dois grupos (figura 3).

Enquanto os níveis de fT4 foram semelhantes em ambos os grupos, a TSH foi estatisticamente inferior no grupo dos doentes críticos ( $p = 0,00089$ ). Do ponto de vista de marcadores inflamatórios, a PCR foi estatisticamente superior nos doentes críticos versus doentes não críticos. A IL-6 também foi superior nos doentes críticos, mas o valor não atingiu significado estatístico. A Hemoglobina e a creatinina não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Os neutrófilos foram superiores no grupo dos doentes críticos, enquanto neste mesmo grupo os linfócitos foram quantificados em número menor. Assim sendo também a relação neutrófilos/linfócitos foi superior nos doentes críticos.



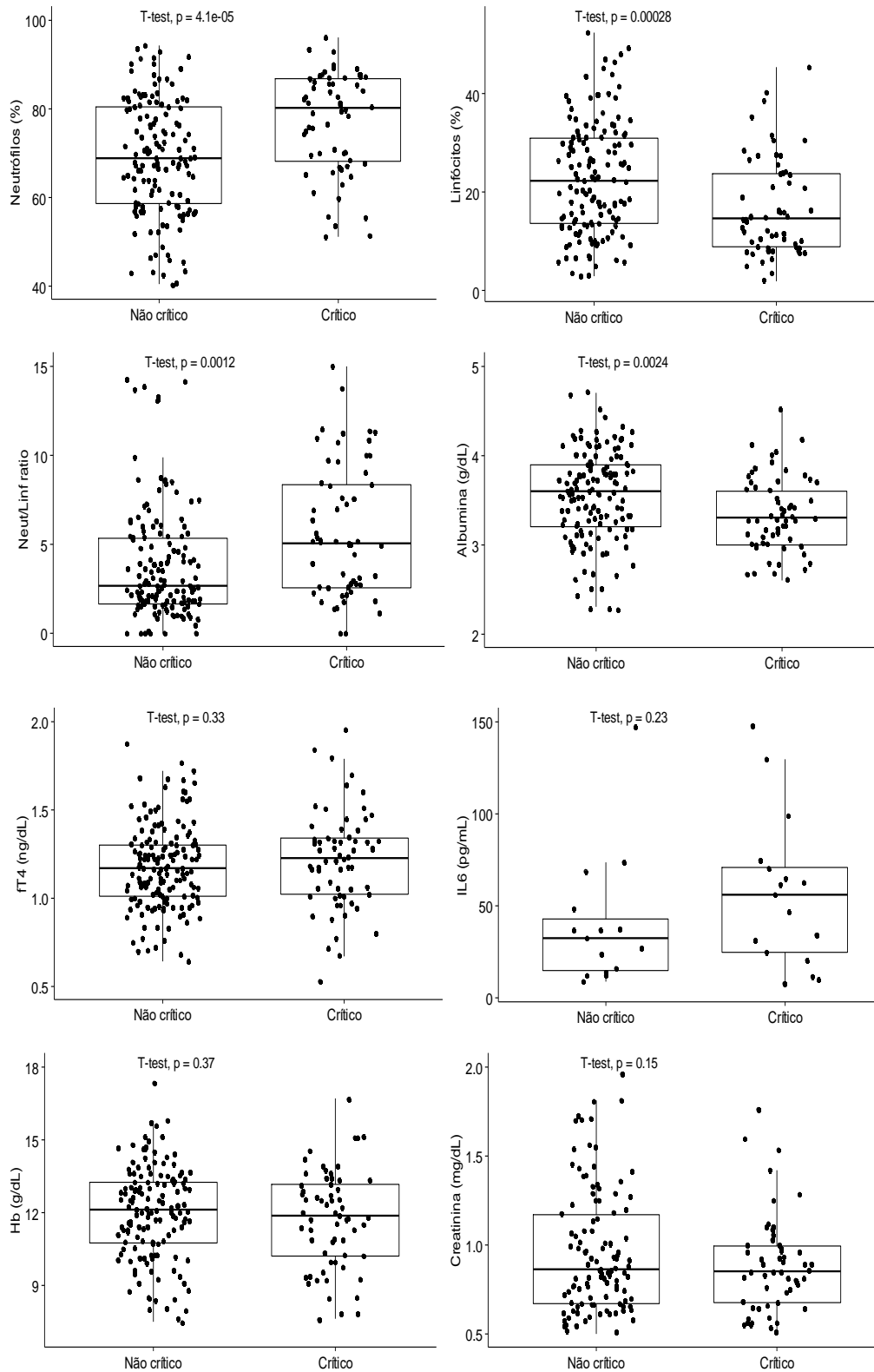


Figura 3: Variação dos valores de FT4, TSH, IL-6, PCR, neutrófilos, linfócitos, razão Neutrófilos/Linfócitos, hemoglobina, creatinina e albumina a admissão no grupo de doentes hospitalizados por COVID críticos e não críticos

### 5.3. Análise de variáveis como potenciais preditores para a mortalidade

Construímos uma curva ROC para cada uma das variáveis que se encontram na tabela 2 com o objetivo de avaliar a sua capacidade de previsão da mortalidade pela infeção por SARS-CoV-2. Utilizamos um valor de *cutoff* que deu preferência ao valor da sensibilidade face ao da especificidade, obtendo-se assim uma menor proporção de falsos negativos e uma maior proporção de falsos positivos.

As variáveis que, individualmente, melhor preveem a mortalidade são o número de linfócitos, a concentração de hemoglobina e de albumina (AUC > 0,6).

De seguida, utilizando o valor de *cutoff* a que chegámos anteriormente, calculámos o OR para a mortalidade utilizando o teste exato de Fisher. É interessante reparar que o coeficiente neutrófilos/linfócitos, apesar de ter uma AUC relativamente pequena, acaba por ter um OR com um forte significado estatístico.

|                    | Curva ROC   |             | Caracterização <i>cutoff</i> |       |        | Teste Fisher |             |               |
|--------------------|-------------|-------------|------------------------------|-------|--------|--------------|-------------|---------------|
|                    | AUC         | CI          | <i>Cutoff</i>                | Sens. | Espec. | OR           | CI          | p             |
| <b>Linfócitos</b>  | <b>0,67</b> | [0,51-0,62] | 4,3                          | 0,93  | 0,29   | 0,20         | [0,07-0,54] | <b>0,0006</b> |
| <b>Hemoglobina</b> | <b>0,65</b> | [0,50-0,62] | 8,6                          | 0,91  | 0,32   | 0,23         | [0,09-0,57] | <b>0,0006</b> |
| <b>Albumina</b>    | 0,61        | [0,48-0,55] | 2,35                         | 0,90  | 0,14   | 0,65         | [0,23-2,15] | 0,41          |
| <b>PCR</b>         | 0,58        | [0,48-0,56] | 19,75                        | 0,91  | 0,17   | 1,97         | [0,64-5,48] | 0,17          |
| <b>Neut/Linf</b>   | 0,55        | [0,50-0,61] | 10,9                         | 0,93  | 0,22   | 3,59         | [1,24-9,98] | <b>0,009</b>  |
| <b>Neutrófilos</b> | 0,54        | [0,48-0,58] | 86,9                         | 0,90  | 0,20   | 2,17         | [0,75-5,81] | 0,11          |
| <b>TSH</b>         | <b>0,52</b> | [0,49-0,58] | 0,45                         | 0,91  | 0,20   | 0,4          | [0,14-1,18] | <b>0,09</b>   |
| <b>Creatinina</b>  | 0,51        | [0,48-0,56] | 4,3                          | 0,94  | 0,12   | 2,13         | [0,54-7,15] | 0,19          |
| <b>ft4</b>         | 0,49        | [0,48-0,56] | 0,85                         | 0,93  | 0,15   | 0,5          | [0,15-1,57] | 0,13          |

Tabela 2: Análise das curvas ROC para variáveis que funcionam como potenciais preditores para a mortalidade por SARS-CoV-2

Visto que os valores de TSH e fT4 isoladamente não são bons preditores da mortalidade por SARS-CoV-2 (figura 4), decidimos que um rumo de estudo viável seria conjugar estas duas variáveis numa só.

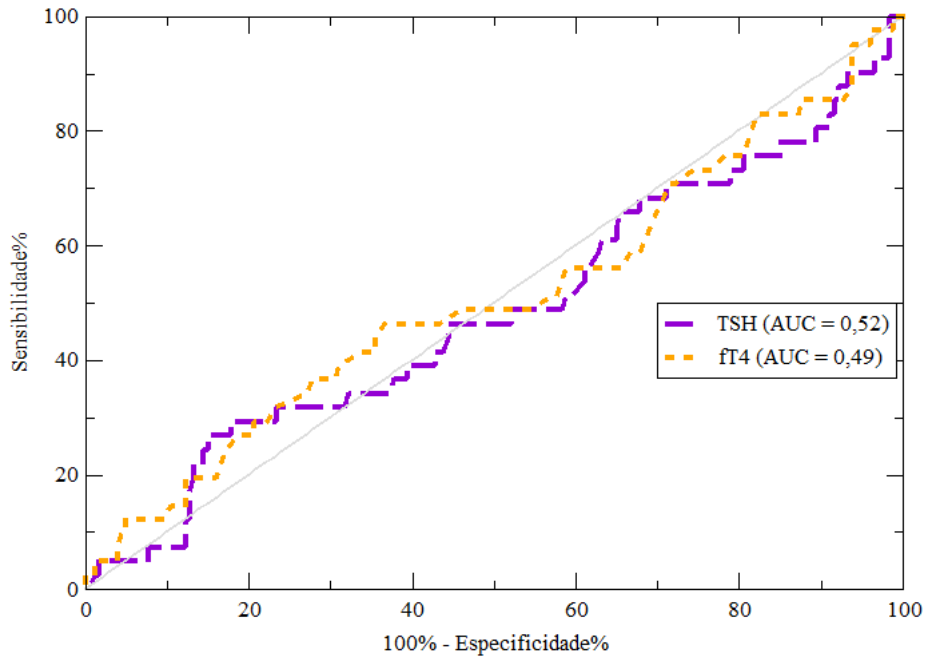


Figura 4: Curva ROC para prever a mortalidade por SARS-CoV-2 e respetivos valores de AUC para os parâmetros laboratoriais TSH e fT4.

## 5.4. Análise da função tiroideia

Foram estudados os valores séricos de TSH e fT4 na amostra seleccionada. À admissão, 171 doentes (77,4%) apresentavam níveis normais de TSH e fT4 (figura 5).

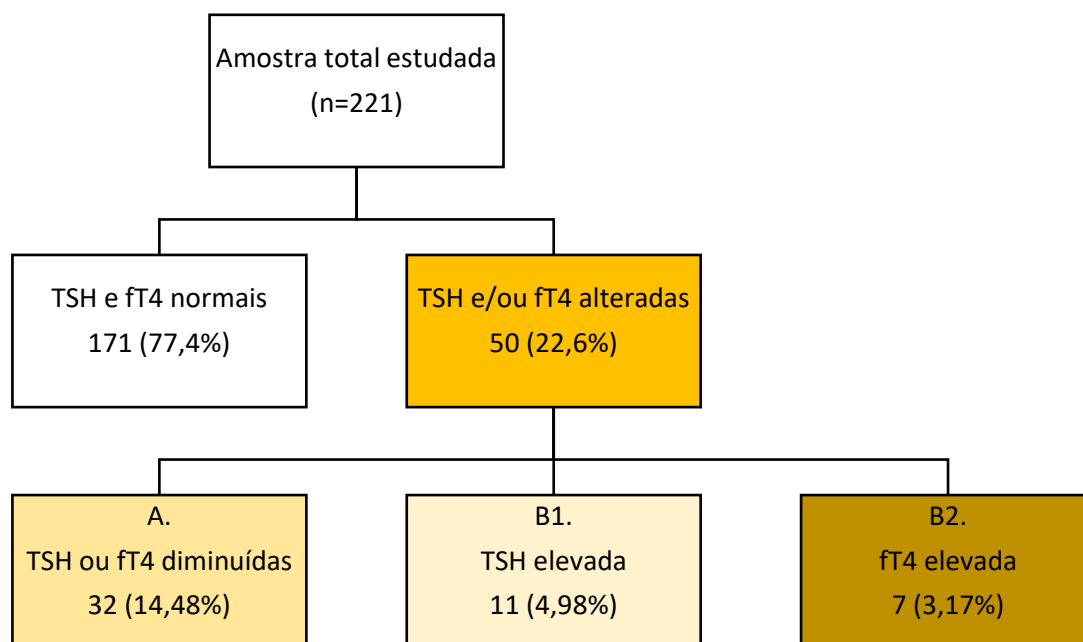


Figura 5: Alterações da função tiroideia na amostra estudada

Os restantes 50 doentes apresentam alterações múltiplas da função tiroideia:

A. TSH ou fT4 diminuída: 32 doentes, 14,48% da amostra total;

B1. TSH elevada: 11 doentes, 4,98% da amostra total

B2. fT4 elevada: 7 doentes, 3,17% da amostra total.

Analisámos de seguida os dados de evolução clínica quer do grupo (A.) de doentes que apresentavam valores de TSH ou de fT4 diminuídos (ESS), quer dos restantes doentes (B1., B2.), revelando valores de TSH ou de fT4 elevados. Os valores médios de TSH e fT4 no grupo A. foi respetivamente de 0,18 mU/L e 0,6 pmol/L.

Na tabela 3 apresentamos o número médio de dias de internamento com o respetivo desvio padrão para os doentes da amostra total, para os doentes sem alterações da função tiroideia e para cada um dos subgrupos (A, B1 e B2) de alterações descritas acima. Os doentes com ESS apresentavam internamentos mais prolongados.

|                                                   | <b>Nº dias internamento (média ±DP)</b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Amostra total<br>n=221 (100%)                     | 21,9 (± 18,9) dias                      |
| TSH e fT4 normais<br>n=171 (77,4%)                | 20,9 (± 17,4) dias                      |
| <b>A. TSH ou fT4 diminuídas<br/>n=32 (14,48%)</b> | <b>27,1 (± 26,6) dias</b>               |
| B1. TSH elevada<br>n=11 (4,98%)                   | 24,3 (± 15,5) dias                      |
| B2. fT4 elevada<br>n=7 (3,17%)                    | 22,4 (± 16,2) dias                      |

*Tabela 3: Número médio de dias de internamento mais desvio-padrão consoante os valores das hormonas tiroideias.*

## Análise quanto à gravidade da doença

De seguida questionamo-nos se os níveis de hormonas tiroideias à admissão podiam prever a gravidade da doença COVID.

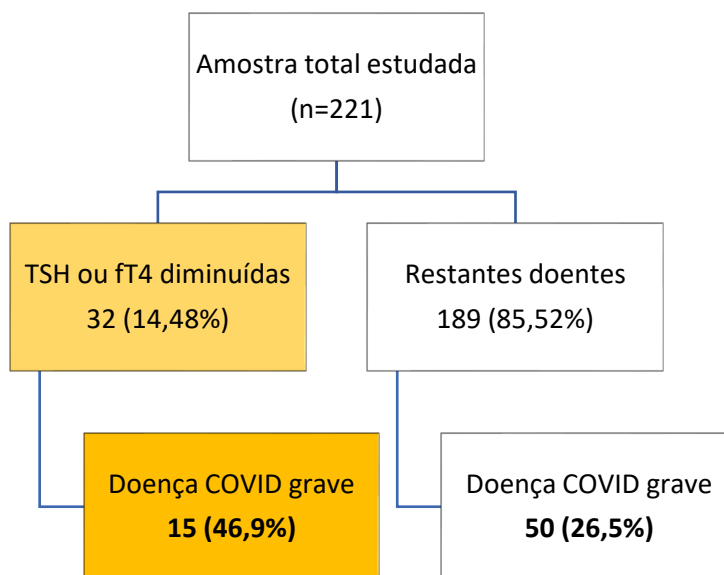


Figura 6: Número e proporção de doentes críticos com TSH ou fT4 diminuídas e nos restantes doentes.

Como podemos verificar na figura 6, a proporção de doença grave no grupo que apresentava TSH ou fT4 abaixo do valor de referência foi superior à proporção de doença grave nos doentes da restante amostra. A razão de probabilidade (OR) foi de 2,5. Utilizando o teste qui-quadrado de Pearson obtivemos um valor-p de 0,02.

## Análise da mortalidade

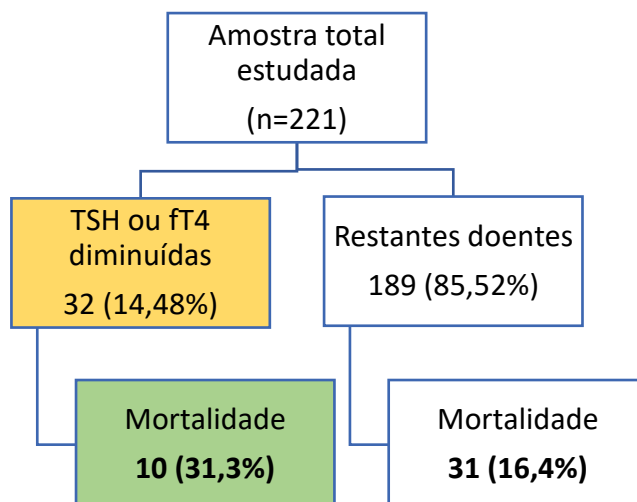


Figura 7: Mortalidade no grupo de doentes com TSH ou fT4 diminuídas e nos restantes doentes.

Como podemos verificar na figura 7, a mortalidade no grupo de doentes que apresentavam TSH ou fT4 abaixo do valor de referência foi superior à mortalidade dos doentes da restante amostra. A razão de probabilidade (OR) foi de 2,3. Utilizando o teste qui-quadrado de Pearson obtivemos um valor-p de 0,046.

Na figura 8 podemos constatar que os doentes com alterações da função tiroideia que não correspondem à diminuição da TSH ou da fT4 apresentam uma taxa de mortalidade semelhante aos doentes sem alterações da função tiroideia.

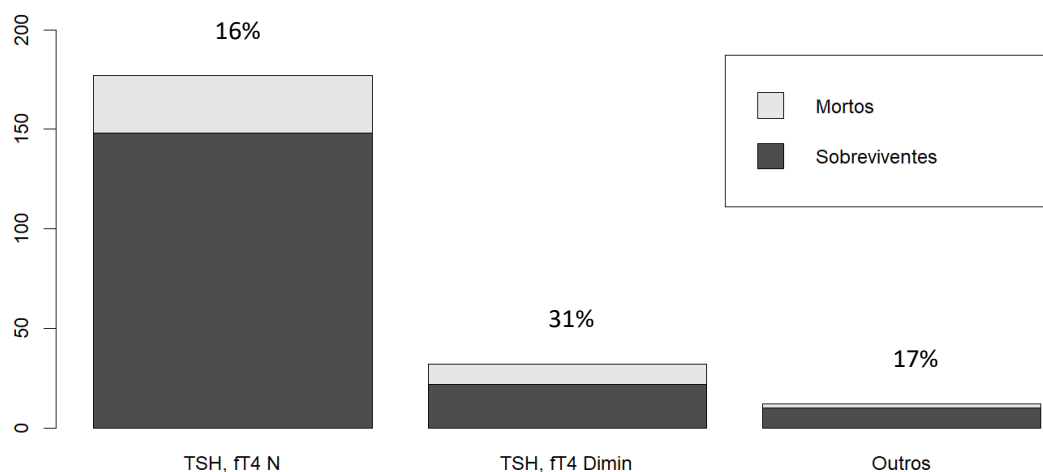


Figura 8: Gráfico de barras que representa o número de doentes que morreram e sobreviveram à infeção por SARS-CoV-2, consoante os níveis das hormonas tiroideias. TSH, fT4 N: os níveis de TSH e fT4 encontram-se normais; TSH, fT4 Dimin: os níveis de TSH ou de fT4 estão abaixo do limite da normalidade; Outros: outras alterações da função tiroideia que não se enquadram no grupo anterior. A proporção de mortos em cada grupo encontra-se por cima de cada coluna.

Para avaliarmos as variáveis com mais impacto na mortalidade dos doentes considerámos as seguintes variáveis independentes no modelo de regressão logística binária:

- Sexo: masculino ou feminino;
- HTA: doente que apresentava HTA à admissão;
- DM: doente com diagnóstico de diabetes mellitus à admissão, de acordo com os critérios da American Diabetes Association de 2019;
- Obesidade: doente com IMC > 30 à admissão;
- Tabagismo: doente fumador ativo.
- IL-6: nível sérico de IL-6 em pg/mL;
- PCR: nível sérico de PCR em mg/L;
- Neutrófilos/Linfócitos: ratio entre o número de neutrófilos  $\times 10^9/L$  e o número de linfócitos  $\times 10^9/L$ ;
- Hemoglobina: níveis séricos de hemoglobina em g/dL;
- Creatinina: níveis séricos de creatinina em mg/dL;
- Albumina: níveis séricos de albumina em g/dL;
- TSH ou fT4 diminuídas: TSH < 0,3 mU/L ou fT4 < 0,85 pmol/L;

|                               | <b>Coefficientes</b> | <b>Valor-p</b> |
|-------------------------------|----------------------|----------------|
| <b>Sexo</b>                   | 0,008                | 0,983          |
| <b>HTA</b>                    | 0,679                | 0,112          |
| <b>DM</b>                     | -0,219               | 0,676          |
| <b>Obesidade</b>              | -0,538               | 0,345          |
| <b>Tabagismo</b>              | 0,474                | 0,526          |
| <b>IL-6</b>                   | 0,004                | 0,453          |
| <b>PCR</b>                    | 0,012                | 0,577          |
| <b>Neutrófilos/Linfócitos</b> | 0,064                | 0,035          |
| <b>Hemoglobina</b>            | -0,133               | 0,035          |
| <b>Creatinina</b>             | 0,053                | 0,457          |
| <b>Albumina</b>               | 0,138                | 0,536          |
| <b>TSH ou ft4 diminuídas</b>  | <b>1,083</b>         | <b>0,041</b>   |

*Tabela 4: Resultados da regressão logística binária para prever a mortalidade.*

Perante os valores apresentados na tabela 4, podemos verificar que as únicas variáveis significativas foram o ratio neutrófilos/linfócitos, a hemoglobina e a TSH ou ft4 baixas. Portanto, são estas as variáveis que melhor contribuem para explicar a mortalidade nos doentes infetados por SARS-CoV-2, de entre as variáveis analisadas.

## Evolução das alterações da função tiroideia pós-COVID19

Foi apenas possível avaliar a evolução da função tiroideia em 20 doentes (aproximadamente 9% da amostra total), não havendo dados laboratoriais disponíveis nos outros doentes.

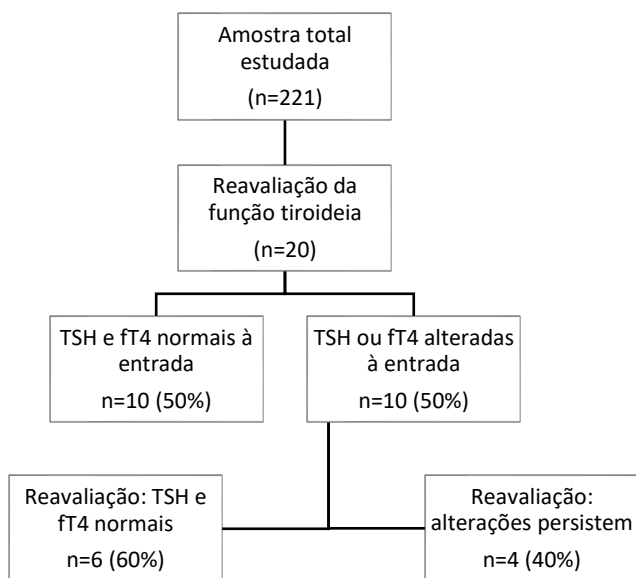


Figura 9: Dados analíticos da reavaliação da função tiroideia.

Os valores laboratoriais desta amostragem revelaram que 10 doentes (50%) apresentavam valores alterados de TSH ou FT4 à entrada. Na reavaliação da função tiroideia destes doentes constatámos que em 60% se verificou uma reversão para valores normais. Os restantes 40% mantiveram algum desvio (apesar de menor) da normalidade (figura 8). Estes números são diminutos em relação à amostra inicial de doentes, pelo que só poderão indiciar uma tendência.

## 6. Discussão

Até à data, a relação entre as alterações da função tiroideia e a COVID-19 foram escassamente reportadas na literatura. A alteração da função tiroideia mais frequentemente documentada nos doentes infetados por SARS-CoV-2 tem sido a Síndrome do Doente Eutiroideu, tal como descrito por (Schwarz, *et al.*, 2021). O achado laboratorial mais comum desta síndrome é a descida das concentrações séricas de fT3 e fT4. Também estão descritas diminuições nos níveis séricos de TSH (Khoo, *et al.*, 2020).

Os resultados obtidos neste trabalho estão em linha com os estudos internacionais em que a diminuição dos valores de TSH e fT4 foi a alteração mais frequente na amostra estudada. As restantes alterações encontradas (TSH e fT4 elevadas) verificaram-se num número muito reduzido de doentes, carecendo assim de significado estatístico.

Neste subgrupo de doentes com TSH ou fT4 diminuídas (ESS) foi maior o número de doentes críticos ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ) quando comparado com o restante subgrupo da amostra. Foi obtida uma relação de probabilidades de 2,5 significando que a probabilidade de existir um doente crítico no grupo dos doentes com ESS é 2,5 vezes superior à probabilidade de se encontrar um doente crítico no grupo de doentes sem ESS. Utilizando o teste qui-quadrado de Pearson obtivemos um valor-p de 0,02, sendo esta diferença estatisticamente significativa a um nível de significância de 5%.

Na meta-análise (Zhang, *et al.*, 2021) os níveis baixos de fT4 estavam associados a pior prognóstico ou COVID grave. Baixos níveis de fT3 também parecem estar associados a maior gravidade.

No estudo (Beltrão, *et al.*, 2021), foi observado que a proporção de Síndrome do Doente Eutiroideu no grupo de doentes críticos (10,9%) foi superior à observada no grupo de doentes não críticos (5%). Estes resultados são concordantes com os que foram obtidos por nós.

O subgrupo de doentes com ESS também apresentou uma taxa de mortalidade superior à da restante amostra. Foi obtida uma relação de probabilidades de 2,3 revelando que a probabilidade de um doente falecer no grupo dos doentes com ESS é 2,3 vezes superior à probabilidade de um óbito no grupo de doentes sem ESS. Utilizando

o teste qui-quadrado de Pearson obtivemos um valor-p de 0,046 sendo esta diferença estatisticamente significativa a um nível de significância de 5%.

No estudo (Beltrão, *et al.*, 2021) foi encontrada uma prevalência de ESS de 4% nos doentes que sobreviveram à infecção por SARS-CoV-2 e uma prevalência de ESS de 17% nos doentes que faleceram. Estes valores foram recolhidos nas primeiras 48h após a admissão hospitalar. Foi então colocada a hipótese de a Síndrome do Doente Eutiroideu poder funcionar como marcador precoce de um prognóstico desfavorável (neste caso, uma maior mortalidade) nos doentes infetados por SARS-CoV-2. Os resultados obtidos no nosso trabalho vêm confirmar a hipótese colocada por (Beltrão, *et al.*, 2021).

Uma coorte de 367 doentes estudados num hospital da China com COVID-19 ligeira, permitiu que no estudo de (Lui, *et al.*, 2021) se obtivesse uma prevalência de ESS de 7,4%. Esta prevalência é inferior à obtida em pacientes com COVID-19 severa, que se encontra entre 20% e 30% segundo (Zou, *et al.*, 2020) e (Zhang, *et al.*, 2021).

Um estudo observacional prospetivo longitudinal italiano de pacientes com COVID-19 grave constatou que 20 dos 115 doentes (9%) apresentavam níveis diminuídos de fT3 (Campi, *et al.*, 2021). Foi concluído que níveis séricos reduzidos de fT3 estão associados a um pior prognóstico. Contudo, o impacto do estudo foi limitado pelo pequeno tamanho da amostra, a falta de poder estatístico, a predominância de doença grave e a presença de fatores de confusão, como tratamento com fármacos que podem alterar a função tiroideia (Campi, *et al.*, 2021).

Os doentes infetados por SARS-CoV-2 que faleceram tinham níveis séricos de fT3 mais baixos à admissão (Chen, *et al.*, 2020).

(Guo, *et al.*, 2021) constataram que níveis séricos diminuídos de fT3 podem funcionar como marcadores prognósticos de mortalidade com AUC = 0,863 em 121 doentes críticos infetados por SARS-CoV-2.

Outro estudo retrospectivo conduzido por (Lania, *et al.*, 2020) que incluiu 287 pacientes infetados por SARS-CoV-2 identificou uma prevalência de 20,2% de TSH abaixo do intervalo de referência (<0,33mU/L) e uma correlação inversa entre TSH e IL-6 (coeficiente de -0,41; valor p < 0,001). No entanto, os níveis de fT3 e fT4 foram medidos apenas em 73 pacientes entre os 287 incluídos

(Lang, *et al.*, 2021) realizaram um estudo observacional retrospectivo em que foram avaliados 127 pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2. Os níveis diminuídos de T3 (<3,1 pmol/L) na análise de regressão Cox univariada, revelaram uma forte associação com a mortalidade intra-hospitalar (Hazard Ratio de 14,6 e valor  $p < 0,001$ ).

Apesar de termos encontrado diversos estudos que analisavam os níveis de T3 e fT3, não existem de momento estudos disponíveis que tenham investigado a relação entre níveis baixos de TSH e fT4 com mortalidade e gravidade da COVID-19. Acredita-se que a infecção grave por SARS-COV2 possa desencadear fenómenos de tiroidite autoimune *like* via “tempestade de citocinas”, o que suporta a importância da fT4 como biomarcador para infecção por SARS-COV2.

Também não foram encontrados estudos que comparassem a influência da função tiroideia na mortalidade por COVID-19 face a outras variáveis habitualmente utilizadas. No nosso trabalho, através de uma regressão logística binária para a mortalidade dos doentes, verificámos que valores baixos de TSH ou fT4 explicam melhor a mortalidade por COVID-19 do que outras variáveis comumente utilizadas como condicionantes de mortalidade: sexo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, IL-6 e PCR.

## 7. Conclusões

Creemos ser este o maior estudo retrospectivo de doentes hospitalizados com COVID-19 cujos níveis da função tiroideia foram analisados, num hospital português.

Os doentes infetados por SARS-CoV-2 que apresentam alterações na função tiroideia compatíveis com a síndrome do doente eutiroideu (ESS) apresentam uma gravidade da doença 2,5 vezes superior e uma mortalidade 2,3 vezes superior aos doentes sem ESS.

As alterações laboratoriais compatíveis com a ESS explicam melhor a mortalidade por COVID-19 do que outras variáveis comumente utilizadas como fatores influentes na gravidade da doença: sexo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, IL-6 e PCR.

Neste trabalho, para além dos dados da função tiroideia de 221 doentes infetados por SARS-CoV-2, também foi possível obter os valores de reavaliação da função tiroideia de (apenas) 20 doentes. Verificámos que a maior parte dos doentes (60%) que manifestaram alterações da função tiroideia de início apresentaram um retorno aos níveis normais de TSH e FT4 após a fase aguda da doença. Necessitaríamos, contudo, de um período de tempo pós-COVID-19 mais alargado para se avaliar se os 40% outros doentes que mantêm discretas alterações ao fim de dois meses tenderiam a regressar, eles também, à normalidade.

Estes dados revelam a importância da obtenção precoce dos valores da função tiroideia nos doentes hospitalizados por COVID-19, tendo em conta o seu possível valor prognóstico em relação quer à gravidade da doença, quer à mortalidade.

Não existem muitos estudos na literatura que relacionem a mortalidade e gravidade da infeção por SARS-CoV-2 com os valores da função tiroideia pelo que consideramos este estudo relevante, necessitando, todavia, que estas conclusões sejam corroboradas por estudos ulteriores com um maior número de casos.

## 8. Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao professor António Pais de Lacerda por ter aceite orientar o meu trabalho final de mestrado, pelas sugestões, correções e disponibilidade constante e imediata que sempre demonstrou.

À Dra. Liliana Santos agradeço o tema deste trabalho, a base de dados para o mesmo, bem como toda a ajuda, auxílio e ideias que me deu ao longo deste processo.

À minha família e amigos por estarem sempre presentes e por todo o apoio.

## 9. Bibliografia

- Aronson, K., & Podolanczuk, A. (2021). Lungs after COVID-19: Evolving Knowledge of Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(5), 773–774.
- Baldelli, R., Nicastri, E., Petrosillo, N., Marchioni, L., Gubbiotti, A., Sperduti, I., & Zuppi, P. (2021). Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. *Journal of Endocrinological Investigation*.
- Beltrão, F., Beltrão, D., Carvalhal, G., Beltrão, F., Brito, A., Capistrano, K., & Ramos, H. (2021). Thyroid Hormone Levels During Hospital Admission Inform Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients. *Thyroid*.
- Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z., Zhang, N., & Chung, M. (2020). Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology*, 295(3).
- Boelen, A., Kwakkel, J., & Fliers, E. (2011). Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocrine reviews*, 32(5), 670-693.
- Bogoch, I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M., & Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown etiology in wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med.*
- Campi, I., Bulgarelli, I., Dubini, A., Perego, G., Tortorici, E., Torlasco, C., & Fugazzola, L. (2021). The spectrum of thyroid function tests during hospitalization for SARS COV-2 infection. *European journal of endocrinology*, 184(5), 699–709.
- Chams, N., Badran, S., Shams, R., Araji, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., & Hajj Hussein, I. (2020). COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in public health*, 8, 383.
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., & Chen, G. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 368.
- Chen, W., Tian, Y., Li, Z., Zhu, J., & Wei, T. (2021). Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*, 162(3), 1–13.

- De Groot, L. (2006). Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Critical care clinics*, 22(1), 57-86.
- Duntas, L. H., & Jonklaas, J. (2021). COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *Journal of the Endocrine Society*, vol. 5, no. 8.
- Ganesan, K., & Wadud, K. (2021). Euthyroid Sick Syndrome. *StatPearls Publishing*.
- Guan, W.-j., Ni, Z.-y., Hu, Y., Liang, W.-h., Ou, C.-q., He, J.-x., & Li, L.-j. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 18.
- Guo, W., Ran, L., Zhu, J., Ge, Q., Du, Z., Wang, F., & Wang, T. (2021). Identifying critically ill patients at risk of death from coronavirus disease. *World journal of emergency medicine*, 12(1), 18.23.
- Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., Tan, Y., Chen, S., Jin, H.-J., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- An update on the status. *Military Medical Research*, 7.
- Jameson, J. L., Kasper, D., Longo, A., Fauci, Hauser, S., & J. Loscalzo. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine 20th*. McGraw Hill.
- Khoo, B., Tan, T., Clarke, S., Mills, E., Patel, B., Modi, M., & Dhillon, W. (2020). Thyroid Function Before, During and After COVID-19. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, XX, 1-9.
- Lang, S., Liu, Y., Qu, X., Lu, R., Fu, W., Zhang, W., & Hong, T. (2021). Association between Thyroid Function and Prognosis of COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Endocrine research*, 46(4), 170–177.
- Lania, A., Sandri, M., Cellini, M., Mirani, M., Lavezzi, E., & Mazziotti, G. (2020). Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *European journal of endocrinology*, 183(4), 381–387.
- Lechan, R., & Fekete, C. (2007). Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis. *Acta Biomed*, 78(Suppl 1), 84-98.
- Lee, S., & Farwell, A. (2011). Euthyroid sick syndrome. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 1071-1080.

- Llamas, M., Garo, M., & Giovanella, L. (2021). Low free-T3 serum levels and prognosis of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 59(12), 1906-1913.
- Lui, D., Chi, L., Chow, W., Raymond, A., Tam, A., Fong, C., & Lam, K. (2021). Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity. *Clinical Endocrinology*, 95(7), 469-477.
- Mönig, H., Arendt, T., Meyer, M., Kloehn, S., & Bewig, B. (1999). Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases—implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive care medicine*, 25(12), 1402-1406.
- Moura Neto, A., & Zantut-Wittmann, D. (2016). Abnormalities of thyroid hormone metabolism during systemic illness: the low T3 syndrome in different clinical settings. *International journal of endocrinology*.
- Murugan, A., & Alzahrani, A. (2021). SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *Journal of Inflammation Research*, 14, 6191–6221.
- Nomura, R., Miyai, K., Kuge, R., Okura, T., Goto, M., & Hasega, Y. (2017). 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*, 213-219.
- Rothan, H., & Byrareddy, S. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109.
- Scappaticcio, L., Pitoia, F., Esposito, K., Piccardo, A., & Trimboli, P. (2020). Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.
- Schwarz, Y., Percik, R., Oberman, B., Yaffe, D., Zimlichman, E., & Tirosh, A. (2021). Sick Euthyroid Syndrome on Presentation of Patients With COVID-19: A Potential Marker for Disease Severity. *Endocr Pract*, 27(2), 101-109.
- Wang, B., Liu, S., Li, L., Yao, Q., Song, R., Shao, X., & Li, Q. (2017). Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 226:1-10.
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of Infection*, 8(6), 607-613.

- Zhang, Y., Lin, F., & Tu, W. (2021). Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 521.
- Zhou, B., Kojima, S., Kawamoto, A., & Fukushima, M. (2021). COVID-19 pathogenesis, prognostic factors, and treatment strategy: Urgent recommendations. *Journal of Medical Virology*, 93(5).
- Zou, R., Wu, C., & Zhang, S. (2020). Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*.
- Zou, R., Wu, C., Zhang, S., Wang, G., Zhang, Q., Yu, B., & Zhong, Y. (2020). Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Frontiers in Endocrinology*, 11.