

INVESTIGAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DA ANEMIA NAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS COM A RESTAURAÇÃO DO EUTIREOIDISMO

Research of the development of anemia in thyroid dysfunctions with the restoration of euthyroidism

Ana Caroline Schlischtig Padilha¹; Bruna Carolini Dal Pont¹; Filipe Rodrigues de Oliveira Silva¹; Marcos José Machado¹; Laura Faustino Gonçalves¹; Patrícia Haas¹; Solange Lúcia Blatt¹

¹Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Santa Catarina, Brasil.

Resumo

Introdução: A anemia associada às doenças de tireoide são condições prevalentes na clínica e a relação entre elas não está completamente esclarecida. Sabe-se que diferentes formas de anemia podem surgir no curso da disfunção tireoidiana e que a gravidade do quadro anêmico está relacionada ao grau da disfunção tireoidiana. **Objetivo:** Assim, o objetivo da pesquisa foi relacionar o desenvolvimento de anemia nas disfunções tireoidianas e na restauração do eutireoidismo em pacientes de um Hospital Universitário na Região Sul do Brasil. **Metodologia:** A metodologia consistiu em um estudo transversal retrospectivo, realizado em um Hospital Universitário na Região Sul do Brasil. Foram analisados 152 prontuários de pacientes com relato do diagnóstico de disfunção tireoidiana atendidos no período de 01 de janeiro de 2011 a 30 de novembro de 2018, selecionados de acordo com as diversas CID-10 de disfunção tireoidiana. **Resultados:** A restauração do eutireoidismo foi observada em 38% dos participantes. A frequência de anemia foi de 41,26%, sendo 46,8% em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo e 32,6% em pacientes com hipertireoidismo. A resolução da anemia foi observada em 36% dos participantes anêmicos. Em ambas as disfunções os dados hematológicos demonstram que a anemia entre os participantes do estudo é do tipo normocítica e normocrômica e que a normalização dos níveis de hormônios tireoidianos têm um papel fundamental na resolução da anemia. **Conclusão:** A pesquisa concluiu que a normalização dos níveis hormonais parece apresentar impacto positivo na resolução da anemia, uma vez que os hormônios tireoidianos desempenham função não só sobre a eritropoiese, mas também sobre o metabolismo do ferro.

Palavras chave: Disfunções Tireoidianas; Anemia; Alterações Hematológicas; Hormônios Tireoidianos.

Abstract

Introduction: Anemia associated with thyroid disease are prevalent conditions in the clinic and the relationship between them is not completely clear. It is known that different forms of anemia can arise during the course of thyroid dysfunction and that the severity of the anemic condition is related to the degree of thyroid dysfunction. **Objective:** The objective of the research was to relate the development of anemia to thyroid dysfunction and the restoration of euthyroidism in patients at a University Hospital in the Southern Region of Brazil. **Methodology:** The methodology consisted of a retrospective transversal study, carried out at a University Hospital in the Southern Region of Brazil. 152 medical records of patients with reported diagnosis of thyroid dysfunction treated from January 1, 2011 to November 30, 2018 were analyzed, selected according to the different ICD-10 thyroid dysfunction. **Results:** Restoration of euthyroidism was observed in 38% of participants. The frequency of anemia was 41.26%, 46.8% in patients diagnosed with hypothyroidism and 32.6% in patients with hyperthyroidism. Resolution of anemia was observed in 36% of anemic participants. In both disorders, hematological data demonstrate that the anemia among study participants is normocytic and normochromic and that the normalization of thyroid hormone levels plays a fundamental role in resolving the anemia. **Conclusion:** The research concluded that the normalization of hormonal levels appears to have a positive impact on the resolution of anemia, since thyroid hormones play a role not only in erythropoiesis, but also in iron metabolism.

Keywords: Thyroid Dysfunctions; Anemia; Hematological Changes; Thyroid Hormones.

Recebido em: 11-03-2023

Publicado em: 30-11-2023

Autor correspondente

Solange Lúcia Blatt

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Departamento de Análise Clínica

Rua Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n, Trindade - Florianópolis, SC, Brasil

Email: blatt.s.l@ufsc.br

1. Introdução

O hipotireoidismo pode ser decorrente também da remoção cirúrgica da tireoide, induzido por fármacos utilizados no tratamento do hipertireoidismo, insuficiência hipotalâmica ou da hipófise, em alguns casos raros, resistência do tecido-alvo. Disfunções tireoidianas

podem afetar o crescimento, função do Sistema Nervoso Central (SNC), metabolismo basal e a produção de calor, metabolismo de nutrientes e o sistema cardiovascular¹.

Em geral, os efeitos dos hormônios tireoidianos são exercidos por alterações em enzimas específicas que contribuem

para o aumento do oxigênio ou consumo de energia por meio da regulação dos níveis hormonais e modulação da capacidade de resposta, expressão de receptores, replicação e desenvolvimento celular². O hipotireoidismo caracteriza-se como um estado clínico em que os níveis de hormônios tireoidianos, denominados tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) estão em concentrações séricas insuficientes para desempenhar suas funções fisiológicas³. A principal causa é a tireoidite, uma situação clínica em que a glândula tireoide é atacada por auto anticorpos capazes de destruir a glândula ou bloquear a síntese de hormônio tireoidiano.

Considerando, no entanto o hipertireoidismo, este pode ser definido como um estado em que há grandes quantidades de hormônios tireoidianos circulantes devido à hiperfunção da glândula tireoide³. A principal causa de hipertireoidismo é a doença de *Graves* (60 a 80% dos casos), uma condição autoimune em que os autoanticorpos se ligam ao receptor do hormônio tireoestimulante (TSH) e mimetizam seu efeito, estimulando a função da tireoide⁴.

As disfunções tireoidianas podem ser induzidas por fármacos, pois medicamentos podem afetar a produção, regulação, secreção, transporte, ligação, metabolismo e absorção de T4 e T3⁵. Devido às alterações nas concentrações hormonais, outras comorbidades podem se manifestar e as principais estão relacionadas a alterações no metabolismo nutricional como o diabetes mellitus e a dislipidemia, na função cardiovascular e também alterações na regulação do metabolismo do ferro e eritropoiese que podem desencadear um quadro de anemia⁶. A anemia pode ser definida como uma condição clínica decorrente dos baixos níveis de

hemoglobina no sangue⁷, e apesar de negligenciada é uma condição clínica frequente em pacientes com disfunções tireoidianas⁶.

Tanto a anemia quanto às doenças de tireoide são condições prevalentes na clínica e apesar de ocorrerem simultaneamente, a relação entre elas ainda não está completamente esclarecida. No entanto, mesmo com um número limitado de estudos a respeito, sabe-se que diferentes formas de anemia podem surgir no curso da disfunção tireoidiana⁶, e que a gravidade do quadro anêmico está relacionada ao grau da disfunção tireoidiana⁸.

O objetivo da pesquisa consistiu em relacionar o desenvolvimento de anemia nas disfunções tireoidianas e na restauração do eutireoidismo em pacientes de um Hospital Universitário na Região Sul do Brasil.

2. Metodologia

Estudo transversal retrospectivo, realizado em um Hospital Universitário na Região Sul do Brasil. A pesquisa foi realizada por coleta de dados em prontuários dos participantes com diagnóstico de disfunções tireoidianas. Para a realização do presente estudo, foram selecionados prontuários de pacientes atendidos no Hospital Universitário na Região Sul do Brasil pelo ambulatório, ou internados com diagnóstico de disfunção tireoidiana constatadas através da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde-CID10.

Foram incluídos neste estudo pacientes com disfunções tireoidianas classificadas de pelo CID10 – hipotireoidismo subclínico por deficiência de Iodo (CID10 -

E02); outros hipotireoidismos (CID10 - E03), tireotoxicose [hipertireoidismo] (CID10 - E05); tireoidite (CID10 - E06), do sexo masculino e feminino sem restrições de idade e que apresentavam dados hematológicos e dados laboratoriais no prontuário. Período de coleta referente à prontuários de 01 de janeiro de 2011 a 30 de novembro de 2018. Foram excluídos pacientes que não possuíam no prontuário exames para caracterização de disfunções tireoidianas, dados hematológicos ou que apresentavam registros de exames laboratoriais incompletos.

Foram analisados dados de pacientes com disfunções tireoidianas e subclassificações nos prontuários de pacientes do Hospital Universitário na Região Sul do Brasil. A seleção dos participantes foi pelo sistema informatizado do hospital universitário, utilizando os CID-10 de diagnóstico das disfunções tireoidianas e o período desejado (01 de janeiro de 2011 a 30 de novembro de 2018) como filtro. Cada cadastro foi consultado individualmente a fim de verificar os dados laboratoriais e clínicos dos pacientes.

Os prontuários que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados e os dados relevantes para o estudo foram coletados. Para os participantes selecionados foram analisados os parâmetros laboratoriais para avaliação da função tireoideana das medidas de TSH e T4L. Para a avaliação da presença de anemia foram analisados dados hematológicos como Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos (RDW), Hemoglobina (Hb), Número de Hemácias (HE), Hematócrito (Ht) e alterações na morfologia

eritrocitária. Foram analisadas também medidas bioquímicas como a concentração de ferro sérico (Fe) e ferritina. A medida da hemoglobina foi o parâmetro utilizado como critério de divisão entre população anêmica e não anêmica. De acordo com a OMS, é definido como anemia Hb <13,0g/dl para homens e Hb < 12 g/dl para mulheres. Para os outros parâmetros hematológicos os valores de referência apresentados são: HE (homens 4,50 a 6,10 x10⁶/mm³ e mulheres 4,00 a 5,40 x 10⁶/mm³), Ht (homens >39,0% e mulheres >36 %), VCM (80-100 fl), HCM (26 a 34 pg), CHCM (31,0 a 35 g/dl), RDW (<15%). Para os parâmetros bioquímicos foram considerados os seguintes valores de referência: Fe (mulheres 50 a 170µg/dl e homens 65 a 175 µg/dl), ferritina (mulheres 10 a 291 ng/dl e homens 22 a 322ng/dl) (HU-UFSC,2018). Os parâmetros hormonais apresentam os valores de: TSH (0,4 a 4,5 µUI/ml; HOLLOWELL et al.,2002) e T4L (0,8 a 1,8 ng/dl, DEMERS; SPENCER,2002).

Os dados foram inseridos e organizados em planilhas no Microsoft Excel® 2010 (2010 Microsoft® Corporation). As análises estatísticas foram realizadas com o programa MedCalc Statistical Software version 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018). Análise estatística descritiva de todas as variáveis foi realizada por meio da distribuição de frequência para as variáveis categóricas, e medidas de tendência central e sua dispersão para as variáveis contínuas. O padrão de normalidade das variáveis contínuas foi avaliado por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para as análises foram utilizados os testes estatísticos Qui-quadrado, Exato de Fisher e teste U de Mann Whitney sendo considerado o valor de P de 5% (p < 0,05) como nível de significância. Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres

Humanos (CEPSH-UFSC) sob n°. CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética).

3. Resultados

Foram analisados prontuários que possuíam diagnóstico de disfunção tireoidiana de acordo com a classificação CID-10 atendidos pelo Hospital Universitário da Região Sul do Brasil no período de 2011 a 2018. Após a coleta dos dados, os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão do estudo foram divididos em dois grupos de acordo com o tipo de disfunção tireoidiana: (1) hipotireoidismo e (2) hipertireoidismo. A divisão dos grupos ocorreu com base nos valores de TSH e T4 registrados nos prontuários e os critérios utilizados para essa divisão foram valores de referência descritos na literatura. No presente estudo, a população hipotireodiana representa 55% (n=44 pacientes) enquanto a população com hipertireoidiana 45% (n=36 pacientes).

Para a avaliação da presença de anemia entre os participantes os dados hematológicos presentes nos prontuários foram avaliados e classificados em dois grupos denominados anêmicos e não anêmicos. Dos 143 pacientes analisados a presença de anemia ocorreu em 41,26% (n=59) dos pacientes, porém 34,97% (n=50) possuíam dados hematológicos que permitiam a analisar a evolução do quadro anêmico. Entre esses pacientes 72% (n=36) pertenciam ao grupo de hipotireoideos e 28% (n=14) aos hipertireoideos. As pacientes do sexo feminino apresentaram uma frequência de anemia maior quando comparadas aos pacientes masculinos em ambas as disfunções, no hipotireoidismo representavam de 48,0% (n=24) enquanto no hipertireoidismo 22% (n=11) em relação ao total de pacientes anêmicos.

Após a identificação e a divisão dos pacientes anêmicos entre os grupos, foi realizada uma avaliação dos dados hematológicos presentes nos prontuários (TABELAS 1 e 2).

TABELA 1 - Resultados expressos em mediana dos dados hematológicos dos participantes anêmicos do sexo feminino e masculino com diagnóstico de hipotireoidismo.

| | FEMININO | | | MASCULINO | | |
|--|----------|--------------|-----------------|--------------|-------|-----------------|
| | | Interquartil | | Interquartil | | |
| He (10 ⁶ / mmm ³) | 24 | 3,72 | 3,478 - 3,923 | 12 | 3,91 | 2,838 - 4,175 |
| Hb (g/dL) | 24 | 10,70 | 10,050 - 11,325 | 12 | 11,50 | 8,775 - 11,875 |
| Ht (%) | 24 | 32,60 | 30,000 - 33,825 | 12 | 35,0 | 26,250 - 36,598 |
| VCM (fL) | 24 | 89,35 | 84,100 - 90,100 | 12 | 89,35 | 86,150 - 90,000 |
| HCM (pg) | 24 | 29,55 | 28,330 - 30,600 | 12 | 29,70 | 28,075 - 30,325 |

| | | | | | | |
|---------------------|----|---------|-----------------|----|---------|-----------------|
| CHCM (g/dL) | 24 | 33,10 | 32,675 - 33,700 | 12 | 33,15 | 32,675 - 34,050 |
| RDW (%) | 12 | 13,55 | 13,175 - 15,325 | 9 | 13,60 | 13,500 - 14,500 |
| Dados Hematológicos | N | Mediana | Intervalo | N | Mediana | Intervalo |

Nota: VCM - Volume corpuscular médio, HCM - Hemoglobina corpuscular média, CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média e RDW- amplitude de variação dos eritrócitos. ^aValor de *p* conforme Teste de Mann-Whitney para comparação de mediana por disfunção tireoidiana.

TABELA 2 - Resultados expressos em mediana dos dados hematológicos dos participantes anêmicos do sexo feminino e masculino com diagnóstico de hipertireoidismo.

| | FEMININO | | | MASCULINO | | |
|-----------------------------|----------|---------|-----------------|-----------|---------|-----------------|
| | N | Mediana | Intervalo | N | Mediana | Intervalo |
| He ($10^6 / \text{mm}^3$) | 10 | 3,91 | 3,473 - 4,178 | 3 | 4,58 | 4,455 - 4,600 |
| Hb (g/dL) | 11 | 10,9 | 10,150 - 11,800 | 3 | 12,60 | 11,400 - 12,650 |
| Ht (%) | 11 | 32,8 | 28,550 - 35,800 | 3 | 39,40 | 38,050 - 40,050 |
| VCM (fL) | 10 | 87,35 | 82,375 - 90,000 | 3 | 85,30 | 85,050 - 87,15 |
| HCM (pg) | 10 | 27,85 | 27,050 - 29,675 | 3 | 29,30 | 29,150 - 29,500 |
| CHCM (g/dL) | 11 | 33,20 | 32,800 - 34,120 | 3 | 34,00 | 33,700 - 34,300 |
| RDW (%) | 5 | 15,60 | 14,600 - 16,100 | 2 | 13,35 | 12,275 - 15,500 |
| Dados Hematológicos | N | Mediana | Intervalo | N | Mediana | Intervalo |

Nota: VCM - Volume corpuscular médio, HCM - Hemoglobina corpuscular média, CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média e RDW- amplitude de variação dos eritrócitos. ^aValor de *p* conforme Teste de Mann-Whitney para comparação de mediana por disfunção tireoidiana.

Para o número total de hemácias observou-se que os pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo femininos obtiveram mediana de $3,72 \times 10^6 / \text{mm}^3$ e os pacientes masculinos $3,91 \times 10^6 / \text{mm}^3$. Para

a dosagem hemoglobina e determinação de hematócrito, respectivamente, para os pacientes femininos (mediana de 10,70 g/dL e 32,60 %) e para pacientes masculinos (mediana de 11,50 g/dL e 35,00

%), valores estes abaixo da referência para ambos os sexos de acordo com a Organização Mundial De Saúde. Os resultados do VCM, HCM e CHCM para os pacientes femininos a mediana de 89,35 fL, 29,55 pg e 33,10 g/dL e para o masculino a mediana de 89,35 fL, 29,70 pg e 33,15 g/dL respectivamente. Quanto aos valores do RDW entre os pacientes femininos a mediana foi de 13,55 % e 13,60 % para os pacientes masculinos.

Nos pacientes com hipertireoidismo o número total de hemácias dos pacientes femininos apresenta uma mediana de $3,91 \times 10^6 / \text{mm}^3$ e nos pacientes masculinos a mediana é de $4,58 \times 10^6 / \text{mm}^3$. Para a dosagem hemoglobina e determinação de hematócrito, para os pacientes do sexo feminino mostra uma mediana de 10,90 g/dL e 32,80 %, respectivamente, valores abaixo da referência de acordo com a Organização Mundial De Saúde. Para pacientes masculinos a dosagem hemoglobina e determinação de hematócrito mostra uma mediana de 12,60 g/dL e 39,40 % respectivamente. Os resultados do VCM, HCM e CHCM para os pacientes femininos a mediana de 87,35 fL, 27,85 pg e 33,20 g/dL e para o masculino a mediana de 85,30 fL, 29,70 pg e 34,00 g/dL respectivamente. Quanto aos valores do RDW entre os pacientes femininos a mediana foi de 15,60 % e 13,35 % para os pacientes masculinos.

Neste estudo avaliou-se também a restauração do eutireoidismo e sua relação com a anemia nos participantes da pesquisa com disfunção tireoidiana. Para isso, comparamos os valores das dosagens hormonais iniciais e finais

presentes nos prontuários. Dos prontuários analisados, 97 possuíam pelo menos um registro de dosagem hormonal. Em 10 prontuários os registros de dosagens hormonais permaneceram dentro dos valores de referência durante todo o período de estudo, em 37 os registros de dosagens hormonais indicavam a restauração do eutireoidismo e em 50 prontuários não foi possível observar a restauração da função tireoidiana. A restauração do eutireoidismo pode ser observada em 28 pacientes no presente estudo, dos quais 67,86% (n=19) pertenciam ao grupo de pacientes com hipotireoidismo e 32,14% (n=9) como pacientes com hipertireoidismo. Em relação ao sexo, os pacientes do sexo feminino eram a maioria em ambos os grupos, no grupo de hipotireoidismo representavam 73,18% (n=14) enquanto no grupo de hipertireoidismo representavam 77,78% (n=7) dos pacientes.

Quanto às subclassificações das disfunções tireoidianas, em relação ao hipotireoidismo a Tireoidite de Hashimoto (n=6) e o Hipotireoidismo induzido (n= 5) foram as subclassificações que obtiveram maior índice na restauração do eutireoidismo, enquanto para o grupo do hipertireoidismo o mesmo pode ser observado para Hipertireoidismo Primário (n=4) e a Doença de Graves (n=3). Conforme expresso nas Tabela 3 e 4, quando comparadas as medianas das dosagens hormonais iniciais e finais desses pacientes é possível observar valores característicos de restauração da função tireoidiana em ambos os grupos.

TABELA 3 - Resultados expressos em mediana dos dados hormonais presentes nos prontuários dos participantes com hipertireoidismo que obtiveram restauração do eutireoidismo.

| Dados Hormonais | N | Mediana | Intervalo Interquartil | <i>p</i> ^a |
|-----------------|---|---------|------------------------|-----------------------|
| D. I. de TSH | 9 | 0,02 | 0,010 - 0,040 | 0,0019** |
| D.F. de TSH | 9 | 1,33 | 0,530 - 2,540 | |
| D.I. de T4L | 8 | 1,88 | 1,188 – 2,540 | 0,0424* |
| D.F. de T4L | 8 | 0,98 | 0,948 - 1,193 | |

Nota: D.I. - Dosagem inicial ,D.F. - Dosagem final. ^a Valor de *p* conforme Teste de Mann-Whitney para comparação de mediana por disfunção tireoidiana.

TABELA 4 - Resultados expressos em mediana dos dados hormonais presentes nos prontuários dos participantes com hipotireoidismo que obtiveram restauração do eutireoidismo.

| Dados Hormonais | N | Mediana | Intervalo Interquartil | <i>p</i> ^a |
|-----------------|----|---------|------------------------|-----------------------|
| D. I. de TSH | 19 | 7,78 | 4,915 - 21,085 | 0,0012** |
| D.F. de TSH | 19 | 2,50 | 1,000 - 3,475 | |
| D.I. de T4L | 13 | 0,92 | 0,600 - 1,250 | 0,9419 |
| D.F. de T4L | 13 | 1,13 | 1,050 – 1,410 | |

^a Valor de *p* conforme Teste de Mann-Whitney para comparação de mediana por disfunção tireoidiana.

Comparando os dados hormonais obtidos nesses pacientes, os hipotireoideos apresentaram diferença estatisticamente significativa apenas no TSH ($p=0,0012$), enquanto os hipertireoideos apresentaram diferença estatisticamente significativa no TSH ($p=0,0019$) e no T4L ($p=0,0424$). As dosagens selecionadas para a análise foram de Fe e ferritina. Dos prontuários analisados, durante esse estudo 18 apresentavam registros de dosagens de

Fe e 17 apresentavam registros de dosagem de ferritina. Nos pacientes com hipotireoidismo os valores de mediana do Fe foram respectivamente para sexo feminino de 71,67 $\mu\text{g/dL}$ e masculino de 72,50 $\mu\text{g/dL}$; a dosagem de ferritina apresentou respectivamente para o sexo feminino e masculino mediana de 199,80 ng/mL e 460,15 ng/mL .

Na análise dos pacientes com hipertireoidismo o valor mediano de Fe

no sexo feminino foi de 90,50 µg/dL e do sexo masculino foi de 117,0 µg/dL (apenas um paciente apresentou valor de Fe); a ferritina mediana do sexo feminino foi de 194,00 ng/mL e do sexo masculino foi de 336,00 ng/mL (apenas um paciente apresentou valor de ferritina). Para a avaliação da restauração da anemia nos participantes do estudo, foram utilizados os dados hematológicos dos pacientes classificados como anêmicos e realizada uma comparação entre as medidas iniciais e finais de cada índice registradas nos prontuários para os pacientes do sexo feminino e masculino em ambas as disfunções tireoidianas. Dos 50 pacientes

presentes nesta análise, a restauração da anemia pode ser observada em 36,0% deles (n=18). Na tabela 5 estão apresentados os dados hematológicos obtidos dos pacientes do sexo feminino. Para a análise estatística desses dados foram utilizados os testes de Wilcoxon para as amostras pareadas e o teste de Mann-Whitney para amostras não pareadas e comparação das medianas de grupos.

TABELA 5 - Resultados expressos em mediana dos dados hematológicos de pacientes femininos que restauraram a anemia.

| Dados Hematológicos | INICIAL | | | FINAL | | | p** |
|---|---------|---------|-----------------|-------|---------|-----------------|--------|
| | N | Mediana | Interquartil | N | Mediana | Interquartil | |
| He (4,00 a 5,40 x10 ⁶ /mm ³) | 13 | 3,90 | 3,700 – 4,010 | 13 | 4,42 | 4,330 – 4,460 | 0,0007 |
| Hb (< 12,0 g/dL) | 14 | 11,25 | 9,925 – 11,375 | 14 | 12,95 | 12,900 – 13,475 | 0,0001 |
| Ht (> 36,0 %) | 14 | 33,20 | 28,350 – 34,500 | 14 | 39,55 | 38,250 – 40,150 | 0,0001 |
| VCM (80 - 100 fL) | 13 | 88,40 | 82,100 – 90,00 | 13 | 90,00 | 89,000 – 90,100 | 0,1016 |
| HCM (26,0 - 34,0 pg) | 13 | 29,20 | 27,000 – 30,400 | 13 | 29,60 | 29,500 – 30,800 | 0,5417 |
| CHCM(31,0 a 35,0 g/dL) | 14 | 33,30 | 32,560 – 33,600 | 14 | 33,4 | 32,725 – 34,285 | 0,6257 |

Nota: VCM - Volume corpuscular médio, HCM - Hemoglobina corpuscular média, CHCM - Concentração de hemoglobina corpuscular média e RDW - amplitude de variação dos eritrócitos. ^a Valor de p conforme Teste de Wilcoxon. ** Valor de p conforme Teste de Mann-Whitney.

Neses pacientes houve diferença estatística na restauração do número total de hemácias (p=0,0007), na dosagem de hemoglobina (p=0,0001) e no hematócrito (p=0,0001). Para os resultados de VCM, HCM, CHCM e RDW não foi possível observar diferença

estatística entre as dosagens e os resultados mostram no sexo feminino a presença de anemia normocítica e normocrômica somente na fase inicial do estudo. Quando divididos os pacientes femininos de acordo com a disfunção tireoidiana apresentada, os pacientes

femininos hipotireoideos apresentaram diferenças estatísticas na restauração do número total de hemácias ($p=0,0234$), na dosagem de hemoglobina ($p=0,0078$) e no hematócrito ($p=0,0078$) enquanto os pacientes hipertireoideos apresentaram diferenças estatísticas apenas na dosagem de hemoglobina ($p=0,0313$) e no hematócrito ($p=0,0313$). Da mesma forma, os resultados de VCM, HCM, CHCM e RDW não mostraram diferenças estatísticas entre as dosagens em nenhuma das disfunções tireoidianas.

A respeito das disfunções tireoidianas apresentadas, os pacientes masculinos que restauraram a anemia pertenciam todos ao grupo dos pacientes hipotireoideos e neles não foi possível observar diferença estatística significativa na restauração de nenhum dos índices hematológicos. As de maior frequência em ambos os grupos foram a Hipertensão arterial sistêmica (33,1%), diabetes mellitus (22,8%) e obesidade (8,8%). A depressão (6,8%) e as disfunções cardíacas (6,8%) também aparecem com frequência nesses pacientes. A análise estatística desses dados evidenciou que a relação entre as disfunções tireoidianas e as comorbidades que apenas a hipertensão arterial sistêmica ($p=0,0189$) e o diabetes mellitus ($p=0,0065$) possuíam resultados significantes. Em relação aos medicamentos, os registrados com maior frequência nos prontuários dos participantes foram os anti-hipertensivos os anti-hipertensivos (24,3%), diuréticos e anti-lipêmicos (5,4%), beta-bloqueadores (4,8%) e anti-depressivos (4,1%). A análise estatística demonstrou que a relação entre a presença de disfunções tireoidianas e o uso desses medicamentos não possuía significado estatístico.

4. Discussão

Os hormônios tireoidianos desempenham um importante papel fisiológico no organismo, pois atuam sobre a maior parte dos tecidos. Nas disfunções tireoidianas, a anemia é um achado comum, pois os hormônios produzidos pela tireoide afetam a eritropoiese^{8,9}. Embora existam dados na literatura sobre a associação entre as disfunções e a presença de anemia, o número de estudos de coorte evidenciando essa relação ainda é limitado¹⁰.

A maior limitação do estudo foi a fonte de obtenção dos dados hematológicos, bioquímicos e hormonais, pois os registros nos prontuários muitas vezes traziam informações dos dados de dosagens incompletos que prejudicaram o estudo da correlação entre as disfunções tireoidianas e a anemia, e fez com que um grande número de prontuários não atendessem aos critérios de inclusão do estudo. Em relação ao sexo dos participantes do estudo as mulheres representaram 73,03%. Esses resultados se alinham aos encontrados na literatura os quais apontam que as disfunções tireoidianas atingem mais os indivíduos do sexo feminino¹¹.

Entre os primeiros estudos está o realizado por Nightingale, Vitek e Himsworth (1978)¹² que relata que em uma série de 239 pacientes com tireotoxicose, 46 (19,2%) foram identificados com anemia. O maior estudo de coorte realizado nos últimos anos por M'Rabet-bensalah e colaboradores (2016)¹³ com 8.791 participantes, verificou 5,0% de diagnóstico de disfunções tireoidianas, e destes, 30,6% apresentaram diagnóstico de anemia. Uma análise de Wopereis e colaboradores (2018)⁷ confirmou que pacientes com disfunções tireoidianas

possuem maiores chances de desenvolver anemia quando comparados a pacientes com função tireoidiana normal.

Em relação às disfunções tireodianas, 46,8% dos pacientes anêmicos possuíam diagnóstico de hipotireoidismo enquanto 32,6% possuíam diagnóstico de hipertireoidismo, o que se mostrou superior aos poucos dados referenciados na literatura. Nas análises de M'Rabetbensalah e colaboradores (2016)¹³ os hipertireoideos com anemia eram 17,9% e os hipotireoideos 12,7%. Já no estudo de Omar e colaboradores (2010)¹⁴, os resultados mostraram uma frequência de anemia de 40,9% para pacientes com hipertireoidismo e 57,1% para pacientes com hipotireoidismo, valores mais próximos dos observados neste estudo.

A anemia no hipotireoidismo é resultado da falha na estimulação eritropoietica promovida pelos hormônios tireoidianos. A etiopatogenia é complexa e estudos clínicos realizados nas últimas décadas demonstram que a celularidade eritróide diminui com a disfunção tireoidiana^{13,14}, provavelmente em decorrência da diminuição na ativação eritropoietica a nível medular. Em relação aos dados hematológicos, os observados na presente pesquisa corroboram com os já evidenciados, ou seja, a maior prevalência de anemia está presente neste grupo de pacientes e é classificada como normocítica e normocrômica. No estudo realizado por Mehmet e colaboradores (2012)¹⁵ em pacientes hipotireoideos, 85,8% dos participantes eram do sexo feminino, a anemia estava presente em 33,5% dos participantes e o tipo mais comum presente era a anemia de doença crônica (tipo normocítica - normocrômica). O mesmo foi observado por Anand e colaboradores (2018)¹⁰, em um estudo realizado também com

pacientes hipotireoideos, no qual as mulheres representavam 82% dos participantes, a frequência de anemia observada foi de 62% e entre os participantes o tipo mais comum de anemia foi também a normocítica normocrômica.

Apesar dos poucos relatos na literatura sobre a anemia no hipertireoidismo, os altos níveis de hormônio tireoidiano circulantes presentes nessa disfunção levam a alterações eritrocitárias importantes como a estimulação da eritropoiese causando hiperplasia da medula. Nesses pacientes a eritropoiese se mostra ineficaz por meio da diminuição do VCM, redução da vida dos eritrócitos e utilização ineficaz do ferro¹⁶.

No presente estudo, os dados hematológicos dos pacientes mostravam uma anemia do tipo normocítica normocrômica, que também se alinham aos poucos dados da literatura, enquanto no estudo realizado por Gianoukakis e colaboradores (2009)¹⁶ a maior prevalência foi de anemia do tipo normocítica normocrômica e em alguns casos microcítica. É importante ressaltar que o VCM mediano encontrado entre os participantes da pesquisa em nenhuma das disfunções tireoidianas atingiu os limites de microcitose (VCM < 80 fL) e macrocitose (VCM > 100 fL).

Um estudo demonstrou que um decréscimo nas concentrações séricas de ferritina leva a uma diminuição de T3 e T4 livres³. Entretanto, os resultados obtidos de deficiência tireoidiana não foram associados à deficiência de ferro e ferritina, pois apesar do baixo número de dosagens encontradas, não se observou a diminuição das concentrações plasmáticas de ferro como também à depleção de seus estoques nos macrófagos. Por outro lado, neste estudo encontrou-se um aumento da ferritina e

concentrações normais de ferro sérico. A ferritina sérica aumentada está presente na etiologia das anemias de doenças crônicas (ADC).

No presente estudo encontrou-se 5 pacientes com LES, 1 paciente HIV, 3 com câncer e 1 transplantado, doenças nas quais há relação com a anemia, e que podem estar relacionadas com disfunções tiroideanas. A literatura já evidenciou que a anemia crônica é o tipo mais comum de anemia em pacientes com hipotireoidismo¹⁵. Por outro lado, mesmo com a ausência de doença inflamatória crônica, a concentração de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) se mostraram aumentados no soro e em tecidos com o aumento da idade, e em doenças como o diabetes mellitus e outras comorbidades¹⁷.

Como já é conhecido, o papel do ferro na tireoide, a determinação do status do ferro é fundamental para confirmar se a anemia apresentada pelos participantes com disfunções tireoidianas poderia ter relação com a anemia por deficiência de ferro, o que não parece estar associado neste estudo, pois apesar do baixo número de dosagens encontradas, não se observou a diminuição das concentrações plasmáticas de ferro. Por outro lado, encontramos um aumento nas concentrações de ferritina muito acima dos valores de referência (VR 22,0 a 322,0 ng/mL), tais valores podem estar relacionados à ADC, onde a hepcidina se liga à ferroportina impedindo dessa forma que o ferro seja exportado para o plasma para ser transportado pela transferrina, regulando a exportação do ferro para o plasma. A concentração de ferritina é conhecida como o melhor indicador bioquímico do estoque de ferro medular¹⁸ e o diagnóstico diferencial entre anemia ferropênica e ADC muitas

vezes são confundidas na prática clínica. Na anemia ferropênica ocorre diminuição dos níveis plasmáticos de ferro devido à deficiência nutricional. Os locais de reserva de ferro dos macrófagos estão depletados e, portanto, não podem fornecê-lo para o plasma. Consequentemente, a concentração plasmática de ferro cai a níveis que limitam a eritropoese¹⁹.

A restauração da anemia foi observada em 36% dos participantes anêmicos presentes no estudo e desses pacientes, 66,67% pertenciam ao grupo de pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo. O estudo²⁰ mostrou que pacientes hipotireoideos com diagnóstico de anemia por deficiência de ferro tinham maior sucesso na restauração da anemia quando associado o uso da levotiroxina com os sais de ferro. Neste estudo a anemia presente dos participantes não foi do tipo por deficiência de ferro. Entretanto, conforme esperado, todos os participantes com diagnóstico de hipotireoidismo possuíam registros em seus prontuários do uso de levotiroxina. Assim, sugere-se que a reposição do hormônio pode ser uma das razões que levou esses indivíduos a restaurar a anemia, uma vez que os hormônios tireoidianos desempenham função sobre a eritropoiese e sobre o metabolismo do ferro.

Gianoukakis e colaboradores¹⁶ mostram que apesar da alta prevalência de anemia entre os pacientes hipertireoideos, a normalização dos níveis hormonais após a terapia antitireoidiana levou esses pacientes a restauração da anemia. Neste estudo, a taxa de restauração de anemia entre os pacientes foi de 33,33% e em todos os pacientes que restauraram estavam sendo tratados com fármacos antitireoideos (metimazol ou propiltiouracila). Apesar do número total

de participantes deste estudo ser pequeno, foi encontrado um grande número de pacientes anêmicos, mostrando que os hormônios tireoidianos interferem sim na eritropoese, descartando a anemia ferropênica. De acordo com os resultados obtidos de ferro e ferritina sérica, além de que nestes pacientes pode estar envolvida a ADC, e por isso estudamos as comorbidades e fármacos, pois, nestes casos, o tratamento requer o controle da doença base.

No presente estudo, dentre os pacientes que não restauraram a anemia, nove possuíam diagnóstico de diabetes mellitus. O maior risco de desenvolver doenças tireoidianas auto imune, nestes pacientes, pode ser explicado, em parte, pela presença de genes de suscetibilidade compartilhados tanto para o diabetes como para as tireopatias (sistema HLA e gene CTLA-4)⁴. Desta forma, a triagem de tireopatia em pacientes com diabetes é justificada por prevenir o desenvolvimento de disfunção tireoidiana clínica. Os anti-hipertensivos foram os fármacos mais utilizados pela população estudada. Embora análises mais aprofundada sejam necessárias, pode haver relação entre a não restauração da anemia e a utilização desta classe de medicamentos, visto que, entre as reações adversas descritas dos diuréticos tiazídicos, os bloqueadores dos receptores de angiotensina e os inibidores adrenérgicos de ação central, por exemplo, está a anemia. Destaca-se que as duas primeiras classes estão entre os anti-hipertensivos mais utilizados no tratamento da HAS.

5. Conclusão

Observou-se que a normalização dos níveis hormonais têm um impacto

positivo na evolução da normalização da anemia, uma vez que os hormônios produzidos pela tireoide estão envolvidos não só na regulação da eritropoiese, mas também no metabolismo do ferro. A presença da anemia nos pacientes com hipotireoidismo apresentou-se com frequência superior quando comparado com os pacientes com hipertireoidismo.

Nos pacientes hipotireoideos, a reposição do hormônio pode ser uma das razões que levam esses indivíduos a normalização da anemia, no entanto, em pacientes hipertireoideos, as terapias antitireoidianas podem ser uma das razões da restauração da anemia nesses indivíduos, pois com a normalização dos níveis de hormônios tireoidianos a eritropoiese e a utilização do ferro são restabelecidas. Em relação às comorbidades e medicamentos, as análises neste estudo não indicam ter relação entre os grupos de disfunções tireoidianas, entretanto são necessários ampliar avaliações clínicas em relação a restauração do eutireoidismo e a restauração da anemia, bem como, novos estudos de seguimento clínico para verificar o comportamento se fazem necessários, considerando investigações mais amplas.

6. Declaração de conflito de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

7. Referências

1. COSTANZO, L. S. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2014.
2. DILLMANN, W. H. Mechanism of action of thyroid hormones. **Med Clin North Am.**, v. 69, n. 5, p. 849-61, 1985. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30993-2. PMID: 2997556.
3. OLIVEIRA, V. MALDONADO, R. R. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo— Uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. **Interciência & Sociedade**, v. 3, n. 2, p. 36-44, 2014.
4. DA SILVA, A. S. MACIEL, L. M. Z. DE MELLO, L. M. MAGALHÃES, P. K. R. NUNES, A. A. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde. **Revista da AMRIGS**, v. 55, n. 4, p. 380-388, 2011.
5. KUNDRA P, BURMAN, K. D. The effect of medications on thyroid function tests. **Med Clin North Am.**, v. 96, n. 2, p. 283-95, 2012. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.001. PMID: 22443976.
6. SZCZEPANEK-PARULSKA, E. HERNIK, A. RUCHALA, M. Anemia in thyroid diseases. **Pol Arch Intern Med.**, v. 127, n. 5, p. 352-360, 2017. doi: 10.20452/pamw.3985. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28400547.
7. WOPEREIS, D. M. DU PUY, R. S. VAN HEEMST, D. WALSH, J. P. BREMNER, A. BAKKER, S. J. L. BAUER, D. C. CAPPOLA, A. R. CERESINI, G. DEGRYSE, J. DULLAART, R. P. F. FELLER, M. FERRUCCI, L. FLORIANI, C. FRANCO, O. H. IACOVIELLO, M. IERVASI, G. IMAIZUMI, M. JUKEMA, J. W. KHAW, K. T. LUBEN, R. N. MOLINARO, S. NAUCK, M. PATEL, K. V. PEETERS, R. P. PSATY, B. M. RAZVI, S. SCHINDHELM, R. K. VAN SCHOOR, N. M. STOTT, D. J. VAES, B. VANDERPUMP, M. P. J. VÖLZKE, H. WESTENDORP, R. G. J. RODONDI, N. COBBAERT, C. M. GUSSEKLOO, J. DEN ELZEN, W. P. J. Thyroid Studies Collaboration. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 103, n. 10, p. 3658-3667, 2018. doi: 10.1210/jc.2018-00481. PMID: 30113667; PMCID: PMC6179176.
8. REFAAT, B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. **Biomed J.**, v. 38, n. 4, p. 307-16, 2015. doi: 10.4103/2319-4170.151032. PMID: 25673171.
9. KAWA, M. P. GRYMULA, K. PACZKOWSKA, E. BASKIEWICZ-MASIUK, M. DABKOWSKA, E. KOZIOLEK, M. TARNOWSKI, M. KŁOS, P. DZIEDZIEJKO, V. KUCIA, M. SYRENICZ, A. MACHALINSKI, B. Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies. **Eur J Endocrinol.**, v. 162, n. 2, p. 295-305, 2010. doi: 10.1530/EJE-09-0875. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903799.
10. ANAND, R. MISHRA, A. K. MAHDI, A. A. VERMA, S. P. GUPTA, K. K. A study of prevalence and pattern of anemia in primary hypothyroidism. **International Journal of Medical Science and Public Health**, v. 7, n. 2, p. 153-160, 2018.
11. BURTIS, C. Tietz Fundamentos da Química Clínica. **Elsevier Health Sciences**. 2011.
12. NIGHTINGALE, S. VITEK, P. J. HIMSWORTH, R. L. The haematology of hyperthyroidism. **Q J Med.**, v. 47, n. 185, p. 35-47, 1978. PMID: 674549.

13. M'RABET-BENSALAH, K. AUBERT, C. E. COSLOVSKY, M. COLLET, T. H. BAUMGARTNER, C. DEN ELZEN, W. P. LUBEN, R. ANGELILLO-SCHERRER, A. AUJESKY, D. KHAW, K. T. RODONDI, N. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. **Clin Endocrinol**, v. 84, n. 4, p. 627-31, 2016. doi: 10.1111/cen.12994. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26662849.
14. OMAR, S. TAEIB, S. H. KANOUN, F. HAMMAMI, M. B. KAMOUN, S. ROMDHANE, N. B. FEKI, M. SLIMANE, H. KAABACHI, N. Les anomalies erythrocytaires au cours des dysthyroïdies [Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction]. **Tunis Med.**, v. 88, n. 11, p. 783-8, 2010. French. PMID: 21049405.
15. ERDOGAN, M. KÖSENLI, A. GANIDAGLI, S. KULAKSIZOGLU, M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. **Endocr J.**, v. 59, n. 3, p. 213-20, 2012. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0096. Epub 2011 Dec 27. Erratum in: *Endocr J.* 2013;60(4):541. Mehmet, Erdogan [corrected to Erdogan, Mehmet]; Aybike, Kosenli [corrected to Kösenli, Aybike]; Mustafa, Kulaksizoglu [corrected to Kulaksizoglu, Mustafa]. PMID: 22200582.
16. GIANOUKAKIS, A. G. LEIGH, M. J. RICHARDS, P. CHRISTENSON, P. D. HAKIMIAN, A. FU, P. NIIHARA, Y. SMITH, T. J. Characterization of the anaemia associated with Graves' disease. **Clin Endocrinol**, v. 70, n. 5, p. 781-7, 2009. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03382.x. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18710465; PMCID: PMC3712752.
17. REXRODE, K. M. PRADHAN, A. MANSON, J. E. BURING, J. E. RIDKER, P. M. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Ann Epidemiol.**, v. 13, n. 10, p. 674-82, 2003. doi: 10.1016/s1047-2797(03)00053-x. PMID: 14599731.
18. CANÇADO, R. D. CHIATTONE, C. S. Anemia de doenças crônicas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 24, n. 2, p. 127-36, 2012. doi: 10.1590/S1516-84842002000200009.
19. DE CARVALHO, M. C. BARACA, E. C. E. SGARBIERI, V. C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. **Segurança alimentar e nutricional**, v. 13, n. 2, p. 54-63, 2006.
20. RAVANBOD, M. ASADIPOOYA, K. KALANTARHORMOZI, M. NABIPOUR, I. OMRANI, G. R. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. **Am J Med.**, v. 126, n. 5, p. 420-4, 2013. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.12.009. PMID: 23582934.