



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UnICEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

JÉSSICA GIVONI FELÍCIO PAPANTONY
TALITA LACERDA DE OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE HORMÔNIOS DA TIREOIDE E ÍNDICES
ERITROCITÁRIOS EM PACIENTES DO LABORATÓRIO-ESCOLA DO CENTRO
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

BRASÍLIA

2019



JÉSSICA GIVONI FELÍCIO PAPANTONY

TALITA LACERDA DE OLIVEIRA

**CORRELAÇÃO ENTRE HORMÔNIOS DA TIREOIDE E ÍNDICES
ERITROCITÁRIOS EM PACIENTES DO LABORATÓRIO-ESCOLA DO CENTRO
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Relatório Final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado a Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Graziela Silveira Araújo Alves

**BRASÍLIA
2019**

RESUMO

Disfunções na tireoide podem refletir em diversas alterações para o organismo, podendo estar associada ao processo de eritropoiese e, portanto, indiretamente aos níveis de oxigenação do corpo. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi evidenciar a relação entre os níveis de hormônios tireoidianos e os índices eritrocitários em pacientes eutireoideos e com disfunções tireoidianas. Realizou-se um estudo observacional descritivo baseado na análise de laudos de pacientes atendidos pelo Laboratório-Escola do Centro de Atendimento Comunitário do UniCEUB (Brasília, DF), durante o período de Julho de 2016 a Julho de 2018. Foram analisados um total de 1.370 laudos de pacientes divididos em grupos etários e de gênero. Os dados inferenciais foram obtidos através de testes de correlação de Pearson, teste T para amostras independentes, e Qui-Quadrado para comparações de frequência. Observou-se, principalmente, uma relação positiva entre os níveis de T4 e HCM em adultos eutireoideos (coeficiente $.075$, $p = 0.045$), enquanto jovens eutireoideos mostraram uma relação inversa (coeficiente $-.196$, $p = 0.043$). Também foi observada uma relação negativa entre os níveis de T4 livre e o índice RDW em adultos eutireoideos (coeficiente $-.080$, $p = 0.032$) e entre os níveis de T3 livre e o índice RDW em idosos eutireoideos (coeficiente $-.104$, $p = 0.047$). Tais achados indicam a influência do T4 livre na captação de hemoglobina pelos eritrócitos, contudo, contradizem dados de outros autores mostrando que os níveis de T4 livre não influenciam a anisocitose, o que pode ser claramente justificado pelo papel metabólico dos hormônios tireoidianos em relação a homeostase de processos fisiológicos vitais. Os dados encontrados nesse trabalho podem ajudar a elucidar melhor a ação dos hormônios tireoidianos na regulação da eritropoiese.

Palavras-chave: Hormônios tireoidianos. Eritropoiese. Índices eritrocitários.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
METODOLOGIA	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
CONCLUSÕES	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

INTRODUÇÃO

Disfunções tireoidianas são condições prevalentes na prática clínica e podem apresentar consequências significantes. Em muitos casos, as manifestações clínicas são sutis, prodrômicas, ou até mesmo, ausentes, sendo detectado o transtorno apenas com testes bioquímicos através da avaliação das taxas hormonais. Contudo, já se tem relacionado alterações da tireoide com outros testes laboratoriais, a fim, de melhorar a precisão de déficit nessa glândula (Carvalho et al., 2013).

Um dos exames mais requisitados na prática clínica é o hemograma, devido seu baixo custo, fácil execução e alto potencial sugestivo para o diagnóstico de anemias, infecções, estados de hemorragia aguda, alergias e imunodeficiências, além de ser considerado um excelente marcador do estado proliferativo medular (GEORGE-GAY e PARKER, 2003; FAILACE et al., 2009).

O eritrograma, parte do hemograma que avalia a série vermelha do sangue, é dividida em índices eritrocitários e índices hematimétricos. Os primeiros estabelecem um perfil quantitativo da linhagem vermelha, avaliando o número de eritrócitos por unidade de volume no sangue (RBC – *red blood cell*), a concentração da hemoglobina (HB) e a taxa de hematócrito (HCT). Valores baixos na contagem de hemácias podem indicar anemia, hemólise, insuficiência renal aguda, falha na produção medular, enquanto valores aumentados podem indicar hemoconcentração ou desidratação, entre outros (FERRI, 2011). A HB e o HCT são parâmetros preditivos para processos anêmicos, sendo essencial a análise de ambos (VAJPAYEE et al., 2011).

Por outro lado, os índices hematimétricos fazem uma relação entre o tamanho e a coloração das células com os índices eritrocitários, permitindo uma análise qualitativa. Tais índices incluem: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e o *red cell volume distribution width* (RDW), que é um marcador de diferença entre tamanhos na população eritroide (FAILACE et al., 2009).

Tanto os índices eritrocitários quanto os hematimétricos são influenciados por uma diversidade de fatores que atuam direta ou indiretamente no processo de eritropoiese. Os fatores mais comumente associados a alterações em tais índices incluem: nível de oxigenação

do tecido periférico, ingestão de ferro, vitamina B12 e B9, existência de doenças genéticas que atuem na eritropoiese, função renal, hormônios tireoidianos (THs), entre outros (BRAGA et al., 2007; MATOS, 2012; ZAGO et al., 2013).

Assim, destacando-se a ação dos hormônios da tireoide, a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4) são hormônios produzidos e secretados por essa glândula, que atuam no metabolismo de maneira sistêmica, como, por exemplo, na geração de calor, no consumo de oxigênio, gliconeogênese, glicólise, absorção de glicose, lipólise, entre outros. Em condições fisiológicas normais, o hormônio estimulante da tireoide (TSH) é secretado pela glândula pituitária anterior, aumentando a secreção de THs e o volume e número de células da tireoide (BRENT et al., 2012).

Duas principais patologias estão associadas à produção insuficiente ou exacerbada de tais hormônios: o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, respectivamente. O hipotireoidismo é o agravo mais comum da tireoide, com prevalência de 2% na população geral e 15% em pessoas com mais de 60 anos, sendo 8 vezes mais frequente em mulheres que em homens (BRENTA, et al. 2013). Os testes laboratoriais mais comumente requisitados para avaliar a função da tireoide e determinar a presença ou ausência de tais patologias são precisamente a dosagem de T3 e T4 livres, assim como a dosagem de TSH (SURKS, 2004; SHEEHAN, 2016).

Tanto o hipo quanto o hipertireoidismo tem sido frequentemente correlacionado às disfunções eritroides. Desde 1975, diversos estudos realizaram uma associação entre distúrbios da tireoide com a ocorrência de anormalidades nos eritrogramas (FEIN e RIVLIN, 1975; HORTON et al., 1976; CORROCHER et al. 1982). Estudos moleculares mais recentes confirmam tal hipótese (ANJA et al., 2017; XIAOFEI et al., 2017; PARK et al., 2017), associando níveis de T3 e T4 livres séricos proporcionalmente à diferenciação e maturação de eritrócitos, contudo, o seu mecanismo de ação preciso ainda não é conhecido.

É sugerido que o TSH age sobre a hematopoiese quando se liga em um receptor funcional de tirotropina (TSHR), encontrado tanto em eritrócitos quanto em outros tecidos periféricos (BALZAN et al., 2007), enquanto há evidências *in vitro* da atuação de T3 e T4 na eritropoiese por influenciar a capacidade proliferativa de precursores eritroides (GOLDE et al., 1977).

Vários estudos internacionais apontam uma relação positiva entre a anemia e doenças da tireoide, entretanto, há um número limitado de estudos que foquem em desordens da tireoide subclínicas, especialmente em indivíduos mais velhos (MAGGIO et al., 2018).

Esse fato é surpreendente, considerando a alta prevalência de doenças tireoidianas, especialmente no Brasil. O hipotireoidismo subclínico, definido por concentrações normais de T3 e T4, concomitantemente com níveis aumentados de TSH, tem prevalência estimada de 4 a 10% na população geral, sendo maior em mulheres e idosos e, inversamente proporcional ao iodo ingerido em dieta (SGARBI et al., 2013).

Nesse contexto e em vista da escassa literatura nessa temática, o presente trabalho visou correlacionar resultados dos testes de função de tireoide (TSH, T3 e T4 livres) com os índices eritrocitários e hematimétricos do hemograma de pacientes que realizaram ambos exames, a fim de evidenciar a existência da relação entre os níveis de hormônios tireoidianos e as taxas hematológicas.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Vários estudos observacionais em humanos têm sugerido uma associação entre os hormônios tireoideanos e anemia. Inicialmente, Fein e Rivlin (1975) descreveram a associação positiva entre a doença de Graves, uma doença autoimune que atinge a tireoide, e o risco de anemia. No ano seguinte, Horton et al. (1976), observaram uma diminuição do número de eritrócitos no sangue periférico de pacientes que realizaram procedimento de tireoidectomia.

Corrocher et al. (1982) definiram padrões hematológicos em pacientes com distúrbios da tireoide, sendo observado em seus dados que indivíduos com hipertireoidismo exibiam eritrocitose e um diminuição do volume eritrocitário (VCM), enquanto pacientes com hipotireoidismo apresentavam um aumento do VCM. Ademais, pacientes com hipertireoidismo também apresentaram um HCM reduzido.

Já mais recentemente, Kawa et al. (2010) descreveram um aumento do número de eritrócitos, da concentração de hemoglobina, e do hematócrito em pacientes com

hipertireoidismo, enquanto pacientes com hipotireoidismo apresentaram baixos números de eritrócitos e de concentração de hemoglobina.

Erdogan et al. (2012), em um estudo de caso-controle, definiram as características de anemia em pacientes com hipotireoidismo evidente e subclínico, determinando que a prevalência de anemia é similar em ambos os grupos (43% e 39%, respectivamente) e, significativamente mais alta em pacientes com hipotireoidismo do que em indivíduos saudáveis (26%).

No mesmo ano, Bremner et al. (2012) realizaram um estudo de coorte populacional com 504 homens e 507 mulheres de idade mediana de 58 anos. Nele, determinaram que os níveis de T4 e T3 livres, mas não os de TSH, estavam positivamente associados à concentração de hemoglobina, contagem eritrocitária, e ao hematócrito. Neste estudo, porém, não foi realizado nenhum ajuste para fatores de influência, tais como parâmetros nutricionais (vitamina B12, ácido fólico, ferro) e função renal.

Similarmente, Schindhelm et al. (2013) realizaram um estudo de coorte populacional em 708 pacientes eutireoideos com idade mediana de 68 anos a partir de dados obtidos pelo *Longitudinal Aging Study Amsterdam*, concluindo uma associação positiva entre o T4 livre aos níveis de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos.

No mesmo ano, Iddah et al. (2013) realizaram uma análise retrospectiva de 388 pacientes entre 14 e 89 anos com distúrbios tireoideanos imunes e não-imunes que realizaram tireoidectomia, na qual descreveu um decréscimo do número de leucócitos e eritrócitos, assim como uma diminuição da concentração de hemoglobina em pacientes com distúrbios imunes.

Lippi et al. (2014) publicaram um estudo similar aos de Schindhelm et al. e Bremner et al., com 221 homens e 829 mulheres entre 58 e 73 anos, mas não conseguiram associar os níveis de TSH e T4 livres à hemoglobina e hematócrito. Apesar disso, tal estudo associou positivamente os níveis de TSH e T4 livres ao RDW.

No último ano, alguns estudos moleculares recentes também associam positivamente os hormônios tireoidianos e índices eritrocitários. O estudo realizado por Anja et al. (2017) teve como objetivo relacionar a presença de anemia em pacientes com resistência ao hormônio tireoide alfa ($TR\alpha$), investigando a relação do receptor desse com a maturação de

eritrócitos nos pacientes afetados, concluindo que mutações do TR α afetam o equilíbrio entre a proliferação e diferenciação de células progenitoras durante a eritropoiese, algo que pode explicar a anemia vista em pacientes resistentes ao hormônio tireoidiano.

Em outro estudo molecular, Xiaofei et al. (2017) identificaram um receptor nuclear coativador 4 (NCOA4) como sendo um regulador crítico da diferenciação periférica de reticulócitos. A análise genômica realizada sugeriu que a presença do hormônio T4 promove o recrutamento deste receptor NCOA4 às regiões da cromatina próximas à RNA polimerase II, sendo altamente associado com transcritos que estão presentes em abundância durante a diferenciação periférica.

Por fim, o estudo de Park et al. (2017), comparou a expressão do gene THRA em ratos e pacientes humanos a fim de analisar sua relação a desordens eritrocitárias. Em ratos com o THRA mutado, notou-se índices eritrocitários anormais. Ademais, relacionou-se a expressão de TR α à regulação positiva de um gene eritroide, *Gata-1*, sugerindo que os defeitos eritroides nos ratos ocorreram devido a supressão do *Gata-1* pelo gene negativamente mutado TR α 1.

Entretanto, até o presente momento, não foram realizados nenhum tipo de estudo (populacionais ou moleculares) com foco neste tema no Brasil. A literatura denota apenas um estudo brasileiro que descreva a relação entre os hormônios tireoidianos e os índices eritrocitários, contudo, este foi um caso-controle de murinos realizado por Gomes et al. (2004), que mostrou um estudo caso-controle em ratas *Wistar* castradas e não-castradas, no qual apenas as ratas hipotireoideas com gônadas funcionais apresentaram anemia, enquanto as castradas tiveram reversão do déficit de T4 sobre o eritrograma.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo que teve como base a análise de laudos de pacientes atendidos no Laboratório-Escola do Centro de Atendimento Comunitário do UniCEUB entre julho de 2016 e julho de 2018. A pesquisa envolveu resultados de hemogramas e dosagem de hormônios de indivíduos atendidos no respectivo laboratório, incluindo os parâmetros avaliados pelo eritrograma (RBC – contagem de células vermelhas,

HB - hemoglobina, HCT- hematócrito, VCM – volume corpuscular médio, HCM – hemoglobina corpuscular média, CHCM – concentração da hemoglobina corpuscular média, RDW – índice de anisocitose) e índices tireoidianos (T3L, T4L, TSH).

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do UniCEUB. A obtenção dos dados foi realizada pela rede de computadores do CAC, utilizado o Sistema Interno do Laboratório (Sistema TM), sendo os resultados coletados planilhados em uma tabela confeccionada no Excel construída pelas próprias pesquisadoras.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: indivíduos atendidos no CAC no período de julho de 2016 a julho de 2018, com laudos e dados completos e que realizaram testes tanto de hemograma quanto dosagem hormonal. Já os critérios de exclusão foram: laudos incompletos, ou aqueles pertencentes a pacientes que possuíam dados cadastrais também incompletos. Os laudos continham dados como gênero, idade e resultado do exame, mas ressalva-se que foram mantidos confidencialidade e sigilo da identidade dos participantes, sendo usado o número de registro protocolado no laboratório.

Para análise descritiva dos dados foram utilizadas médias, desvios e frequências. Já para os dados inferenciais foram realizados teste de correlação de Pearson, Teste T de Student para amostras independentes (comparação por sexo), e Qui-Quadrado para comparações de frequência. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo Software Estatístico SPSS-IBM 22.0, devidamente registrado, estipulando-se um nível de significância de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos um total de 1370 laudos de pacientes atendidos entre julho de 2016 e julho de 2018 no laboratório-escola do Centro Universitário de Brasília (CAC). Estes foram divididos em três grupos de idade (jovens, adultos e idosos), visto que os níveis de normalidade dos hormônios da tireoide tendem a se alterar de acordo com a idade do paciente (SGARBI et al., 2013). O grupo de jovens constituiu-se de 113 pacientes (8.2%) de 0 a 17 anos (F/M, 56/57; mediana de idade, 11); o grupo de adultos, de 854 pacientes (62.3%)

de 18 a 49 anos (F/M, 646/208; mediana de idade, 34); e o grupo de idosos, de 403 pacientes (29.4%) de 50 a 91 anos (F/M, 303/100; mediana de idade, 58), como sumarizado no quadro 1.

Quadro 1: Quantidade absoluta e percentual de pacientes por grupos de idade e sexo.

Sexo / Idade	Jovens	Adultos	Idosos	Total
Feminino	56 (49.6%)	646 (75.6%)	303 (75.2%)	1005 (73.4%)
Masculino	57 (50.4%)	208 (24.4%)	100 (24.8%)	365 (26.6%)
Total	113 (8.2%)	854 (62.3%)	403 (29.4%)	1370 (100%)
Min. Máx. Idades	0 - 17	18 - 49	50 - 91	0 - 91
Mediana de Idade	11	34	58	39

Fonte: Das autoras, 2019.

A correlação dos índices eritrocitários com os índices de função tireoidiana foi realizada pelos grupos de idade e gênero estabelecidos. No grupo de jovens geral, pode ser observada correlações negativas entre: os níveis de T3 livre e o hematócrito (coeficiente -0.197 , $p = 0.036$); os níveis de T4 livre e o HCM (coeficiente -0.217 , $p = 0.021$); os níveis de TSH e o RDW (coeficiente -0.198 , $p = 0.036$).

Quando separados por gênero, o grupo de jovens do sexo feminino demonstrou uma correlação negativa entre: os níveis de T3 livre e o hematócrito (coeficiente -0.290 , $p = 0.03$); os níveis de T3 livre e o HCM (coeficiente -0.282 , $p = 0.035$); e os níveis de T4 livre e o HCM (coeficiente -0.288 , $p = 0.032$). Enquanto o grupo de jovens do sexo masculino demonstrou tanto uma correlação positiva entre os níveis de TSH e o VCM (coeficiente 0.267 , $p = 0.044$), quanto uma correlação negativa entre os níveis de TSH e o RDW (coeficiente -0.279 , $p = 0.035$), como sumarizado no quadro 2.

Quadro 2: Correlações dos índices de função da tireoide e os índices eritrocitários em jovens separados por sexo.

Correlações (coeficiente, $p \leq 0,05$)	Jovens		
	Geral	Feminino	Masculino
Positivas	-	-	TSH/VCM (0.267, $p = 0.044$)
Negativas	T3L/HCT (-0.197, $p = 0.036$)	T3L/HCT (-0.290, $p = 0.03$)	-
	-	T3L/HCM (-0.282, $p = 0.035$)	-
	T4L/HCM (-0.288, $p = 0.032$)	T4L/HCM (-0.288, $p = 0.032$)	-
	TSH/RDW (-0.198, $p = 0.036$)	-	TSH/RDW (-0.279, $p = 0.035$)

Fonte: Das autoras, 2019.

No grupo de adultos geral, notou-se uma correlação positiva entre os níveis de T3 livre e o CHCM (coeficiente .068, $p = 0.047$), assim como correlações negativas entre: os níveis de T3 livre e o VCM (coeficiente -.074, $p = 0.03$); os níveis de T3 livre e o RDW (coeficiente -.084, $p = 0.014$); e os níveis de T4 livre e o RDW (coeficiente -.071, $p = 0.039$).

Quando separados por gênero, o grupo de adultos do sexo feminino demonstrou apenas uma correlação negativa entre os níveis de T4 livre e o RDW (coeficiente -.084, $p = 0.033$), mas demonstrou correlações positivas entre: os níveis de T3 livre e o número de eritrócitos (coeficiente .089, $p = 0.024$); os níveis de T4 livre e o CHCM (coeficiente .082, $p = 0.037$); e os níveis de TSH e o RDW (coeficiente .095; $p = 0.016$). Já os adultos de sexo masculino demonstraram correlações negativas entre: os níveis de T3 livre e o HCM (coeficiente -.173, $p = 0.012$); e os níveis de TSH e o número de eritrócitos (coeficiente -.136, $p = 0.049$), como sumarizado no quadro 3.

Quadro 3: Correlações dos índices de função da tireoide e os índices eritrocitários em adultos separados por gênero.

Correlações (coeficiente, $p \leq 0,05$)	Adultos		
	Geral	Feminino	Masculino
Positivas	T3L/CHCM (0.068, $p = 0.047$)	-	-
	-	T3L/RBC (0.089, $p = 0.024$)	-
	-	T4L/CHCM (0.082, $p = 0.037$)	-
	-	TSH/RDW (0.095; $p = 0.016$)	-
Negativas	T3L/VCM (-0.074, $p = 0.03$)	-	-
	T3L/RDW (-0.084, $p = 0.014$)	-	-
	T4L/RDW (-0.071, $p = 0.039$)	T4L/RDW (-0.084, $p = 0.033$)	-
	-	-	T3L/HCM (-0.173, $p = 0.012$)
	-	-	TSH/RBC (-0.136, $p = 0.049$)

Fonte: Das autoras, 2019.

No grupo de idosos geral, observou-se apenas correlações positivas entre os níveis de T3 livre e a hemoglobina (coeficiente .102, $p = 0.041$), assim como o hematócrito (coeficiente .103, $p = 0.039$), achados refletidos no estudo de Golde et al., 1977, que sugere a associação entre os níveis de T3 e T4 livres na eritropoiese.

Quando separados por gênero, os idosos do sexo feminino demonstraram apenas uma correlação negativa entre os níveis de T4 livre e o RDW (coeficiente -.115, $p = 0.045$), enquanto os idosos do sexo masculino demonstraram uma correlação positiva entre os níveis de T3 livre

e o CHCM (coeficiente .247, $p = 0.013$), como sumarizado no quadro 4.

Quadro 4: Correlações dos índices de função da tireoide e os índices eritrocitários em idosos separados por gênero.

Correlações (coeficiente, $p \leq 0,05$)	Idosos		
	Geral	Feminino	Masculino
Positivas	T3L/HEM (0.102, $p = 0.041$)	-	-
	T3L/HCT 0.103, 0.039)	-	-
	-	-	T3L/CHCM (0.247, $p = 0.013$)
Negativas	-	T4L/RDW (-0.115, $p = 0.045$)	-

Fonte: Das autoras, 2019.

Ademais, dividiu-se os pacientes em grupos de provável diagnóstico baseados nos resultados de sua função tireoidiana, criados a partir da correlação entre valores de TSH e T4 livre, levando em consideração os valores de referência explicitados no quadro 5. A partir destes dados, os pacientes foram categorizados em seis classes distintas: normal, hipertireoidismo primário, hipotireoidismo primário, hipotireoidismo secundário, hipertireoidismo subclínico, hipotireoidismo subclínico, a fim de descartar possíveis alterações nos resultados das correlações graças a presença de pacientes patológicos.

Quadro 5: Valores de referência para TSH e os hormônios da tireoide.

Grupo / Hormônio	T3L	T4L	TSH
Jovens	-	0.7 - 2 ng/dL	0.7 - 6.4 mIU/L
Adultos	4 - 7.4 pmol/L		0.4 - 4.2 mIU/L
Idosos	-		0.5 - 8.9 mIU/L

Fonte: Adaptado de Lewandowski, 2014.

A diferenciação nestas seis categorias gerou um n amostral diferente para cada grupo de idade, como explicitado no quadro 6.

Quadro 6: Quantidade absoluta de pacientes baseados em provável diagnóstico.

Diagnóstico Provável	Adultos	Idosos	Jovens	Total
Normal	713	364	107	1181
Hipertireoidismo Subclínico	5*	20	2*	27
Hipotireoidismo Subclínico	78**	7*	4*	99
Hipertireoidismo Primário	12*	6	-	18
Hipotireoidismo Primário	2*	6*	-	8
Hipertireoidismo Secundário	44**	-	-	44
Total	854	403	113	1370

* Não apresentavam n amostral grande o suficiente para gerar correlações significativas.

** Não apresentaram correlações significativas.

Fonte: Das autoras, 2019.

A partir destes dados, pode-se obter algumas informações relevantes. O grupo de adultos eutireoideos, indivíduos com produção normal de hormônios tireoidianos, demonstrou uma correlação positiva entre os níveis de T4 livre e o HCM (coeficiente .075, $p = 0.045$), assim como manteve a correlação negativa entre os níveis de T4 livre e o RDW (coeficiente $-.080$, $p = 0.032$) demonstrada na análise prévia.

Tais achados sugerem um papel do T4 livre na prevenção da anisocitose, contrário ao que foi explicitado por Lippi et al. (2014), que encontraram, em seu estudo com idosos eutireoideos, uma associação positiva entre os níveis de T4 livre e os índices de RDW de seus

pacientes, teorizando o aumento dos níveis de T4 livre a maiores índices de anisocitose. Ademais, a associação positiva entre os níveis de T4 livre e o HCM sugerem uma influência do T4 livre na captação de hemoglobina pelos eritrócitos, concomitantemente com os achados de Schindhelm et al. (2013), que também encontraram uma associação positiva entre os níveis de T4 livre e o HCM.

O grupo de idosos eutireoideos, por outro lado, apresentou uma correlação negativa entre os níveis de T3 livre e o RDW (coeficiente -0.104 , $p = 0.047$). E, apesar do n amostral dos seguintes grupos serem considerados pequenos demais para serem feitas afirmações concretas, notou-se uma correlação positiva entre os níveis de TSH e o VCM em idosos com hipertireoidismo subclínico (coeficiente 0.479 , $p = 0.032$) e uma correlação negativa entre os níveis de T4 livre e o RDW em idosos com hipertireoidismo primário (coeficiente -0.867 , $p = 0.025$), concorrentemente ao estudo de Schindhelm et al. (2013), que não encontrou nenhuma associação em pacientes idosos com hipo- ou hipertireoidismo.

O grupo de jovens eutireoideos apresentou correlações negativas entre os níveis de T3 e T4 livres e o HCM (coeficiente -2.36 , $p = 0.014$; coeficiente -0.196 , $p = 0.043$, respectivamente), assim como entre os níveis de T4 livre e o VCM (coeficiente -0.246 , $p = 0.011$), gerando questionamentos sob a influência da idade no papel da tireoide na eritropoiese, visto que, tanto neste estudo quanto nos de Schindhelm et al. (2013) e Lippi et al. (2014), grupos de adultos e idosos apresentaram associações positivas entre os níveis de T4 e o HCM dos pacientes. O n amostral de jovens com patologias da tireoide (hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínicos) não foi grande o suficiente para gerar achados significativos.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir, a partir deste estudo, que a influência dos hormônios tireoidianos na eritropoiese varia de acordo com a idade, e que maiores níveis de T4 livre estão altamente associados a menores índices de anisocitose em pacientes eutireoideos. Tais resultados podem ser relevantes para o melhor entendimento do papel dos hormônios tireoidianos na regulação da eritropoiese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANJA, L. M. et al. **Anemia in Patients With Resistance to Thyroid Hormone α : A Role for Thyroid Hormone Receptor α in Human Erythropoiesis.** *J Clin Endocrinol Metab*, Estados Unidos, v. 102, n. 9, p. 3517-3525, 2017.

BALZAN, S. et al. **Presence of a functional TSH receptor on human erythrocytes.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 61, n. 8, p. 463–467, 2007.

BRAGA, A.P.; TONE, L.G.; LOGGETTO, S.R., **Hematologia para o Pediatra.** São Paulo: Atheneu, 2007, 506 p.

BRENTA, G. et al. em nome da Força Tarefa em Hipotireoidismo da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (LATS). **Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo.** *Arq Bras Endocrinol Metab.*, São Paulo, n. 57, v. 4, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v57n4/pt-03.pdf>>. Acesso em: 24 de abr. 2018.

BRENT, G. A. **Mechanisms of thyroid hormone action.** *The Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 122, n. 9, p. 3035-43, 2012.

CARVALHO, G. A. et al. **Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 57, n. 3, 2013.

CORROCHER, et al. **Microcytosis in hyperthyroidism: haematological profile in thyroid disorders.** *Haematologica*, v. 66, n. 6, p. 779–786, 1982.

ERDOGAN, M. et al. **Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients.** *Endocrine Journal*, v. 59, n. 3, p. 213–220, 2012.

FAILACE, R. et al. **Hemograma: manual de interpretação.** 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora S.A., 2009.

FERRI, F. F. **Ferri: Practical Guide to the Care of the Medical Patient.** 8 ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2011. cap. 1.

FEIN, H. G.; RIVLIN, R. S. **Anemia in thyroid diseases.** *Medical Clinics of North America*, Estados Unidos, v. 59, n. 5, p. 1133–1145, 1975.

GOLDE, D. W.; BERSCH, I. J. et al. **Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro.** *British Journal of Haematology*, New Jersey, v. 37, n. 2, p. 173–177, 1977.

HORTON, L. **The haematology of hypothyroidism.** *Quarterly Journal of Medicine*, v. 45, n. 177, p. 101–124, 1976.

IDDAH, M. A. et al. **Thyroid Hormones and Hematological Indices Levels in Thyroid Disorders Patients at Moi Teaching and Referral Hospital, Western Kenya.** *ISRN Endocrinology*, Cairo, v. 2013, 385940, 6p., 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/385940>>. Acesso em 24 de abr. de 2018.

KAWA, M. P.; GRYMULA, K.; PACZKOWSKA, E. et al. **Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies.** *European Journal of Endocrinology*, v. 162, n. 2, p. 295–305, 2010.

LEWANDOWSKI, K. Reference ranges for TSH and thyroid hormones. **Thyroid Research**, v. 8, n. A17, mai. 2014.

LIPPI, G.; DANESE, E.; MONTAGNANA, M. **Thyroid hormone levels are associated with anisocytosis in a cohort of euthyroid older outpatients.** *European Journal of Internal Medicine*, v. 25, no. 1, p. e4–e5, 2014.

MAGGIO, M. et al. **The Role of Multiple Hormonal Dysregulation in the Onset of “Anemia of Aging”: Focus on Testosterone, IGF-1 and Thyroid Hormones.** *International Journal of Endocrinology*, Cairo, v. 2015, 290574, 22p. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/292574>>. Acesso em 24 de abr. de 2018.

MATOS, J. F. et al. **O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais.** *JBPML*, v. 48, n. 4, p. 255-8, 2012.

GEORGE-GAY, B.; PARKER, K. **Understanding the complete blood count with differential.** *J Perianesth Nurs, Filadélfia*, v. 18, n. 2, p. 96-114, 2003.

GOMES, M. G. et al. **Perfil hematológico de ratas adultas hipotireóideas castradas e não castradas.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 294-298, 2004.

PARK, S.; HAN, C. R.; PARK, J. W. et al. **Defective erythropoiesis caused by mutations of the thyroid hormone receptor α gene.** *PLOS Genetics*, v. 13, n. 9, e1006991, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006991>>. Acesso em 24 de abr. de 2018.

SGARBI, J. A. et al. **Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.** *Arq Bras Endocrinol Metab.*, Rio de Janeiro, v. 57, n. 3, p. 166-83, 2013.

SCHINDHELM, R. K. et al. **Thyroid hormones and erythrocyte indices in a cohort of euthyroid older subjects.** *European Journal of Internal Medicine*, Amsterdam, v. 24, n. 3, p. 241-4, 2013.

SHEEHAN, M. T. **Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed – A Review for Primary Care.** *Clinical Medicine & Research*, Marshfield, v. 14, n. 2, p. 83-92, 2016.

SURKS, M. I. et al. **Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Treatment and Management.** *JAMA*, v. 291, n. 2, p. 228-238, 2004.

VAJPAYEE, N.; GRAHAM, S. S.; BEM, S. **Basic Examination of Blood and Bone Marrow.** *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 22nd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. cap. 30.

XIAOFEI, G. et al. **Thyroid hormone receptor beta and NCOA4 regulate terminal erythrocyte differentiation.** *Proc Natl Acad Sci U S A*, Washington, v. 114, n. 38, p. 10107-10112, 2017.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e prática.** São Paulo: Atheneu, 2013. 1081p.