



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.elsevier.pt/rpedm](http://www.elsevier.pt/rpedm)



Artigo original

## Alterações da função tiroideia numa população infetada pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 sob terapêutica antirretrovírica combinada



Rita Bettencourt-Silva<sup>a,\*</sup>, Davide Carvalho<sup>a,b</sup>, Maria João Matos<sup>a,b</sup>, Ana Cristina Santos<sup>c</sup>, Sandra Xerinda<sup>d</sup>, António Sarmiento<sup>d</sup> e Paula Freitas<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar de São João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 10 de janeiro de 2015

Aceite a 5 de maio de 2015

On-line a 10 de julho de 2015

#### Palavras-chave:

Vírus da imunodeficiência humana  
Terapêutica antirretrovírica  
Tiroide  
Lipodistrofia

### R E S U M O

**Introdução:** As alterações da função tiroideia são comuns nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). A prevalência de condições geralmente assintomáticas (como o hipotiroidismo subclínico) está aumentada e a doença de Graves pode ocorrer durante a reconstituição imune associada à terapêutica antirretrovírica combinada (TARC).

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a presença de doença tiroideia em doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC numa consulta cardiometabólica de endocrinologia associada ao VIH.

**Métodos:** Estudo transversal de 377 doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC.

**Resultados:** Trezentos e trinta e oito doentes (89,66%) eram eutiroideos. Encontrámos alterações da glândula tiroideia em 10,34% (39/377): 1,33% (5/377) doença de Graves; 1,06% (4/377) tiroidite de Hashimoto; 0,80% (3/377) microcarcinoma papilar da tiroide; 0,53% (2/377) bócio multinodular tóxico; 2,12% (8/377) hipotiroidismo subclínico; 0,265% (1/377) hipotiroidismo pós-cirúrgico; 0,53% (2/377) hipertiroidismo subclínico; 1,59% (6/377) deficiência isolada de T4L e 2,12% (8/377) síndrome do eutiroideu doente.

**Conclusões:** Nesta população de doentes do ambulatório a prevalência de alterações da função tiroideia foi baixa quando comparada com outros estudos em doentes com VIH sob TARC (com prevalência de disfunção até 35%), aproximando-se da prevalência estimada na população geral. As alterações mais frequentes foram o hipotiroidismo subclínico e a doença de Graves.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Changes in thyroid function in a human immunodeficiency virus type 1 infected population on combined antiretroviral therapy

### A B S T R A C T

**Introduction:** Changes in thyroid function are common in HIV-infected patients. The prevalence of conditions usually asymptomatic (such as subclinical hypothyroidism) is increased and Graves' disease may occur during immune reconstitution associated with combined antiretroviral therapy (cART).

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the presence of thyroid disease in HIV-1 infected patients on cART in a cardiometabolic Endocrinology Out-patient Clinic associated with HIV.

**Methods:** Cross-sectional study of 377 HIV-1 infected patients on cART.

#### Keywords:

Human immunodeficiency virus  
Antiretroviral therapy  
Thyroid  
Lipodystrophy

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ritabettencourt@gmail.com](mailto:ritabettencourt@gmail.com) (R. Bettencourt-Silva).

**Results:** Three hundred and thirty-eight patients (89.66%) were euthyroid. We found thyroid changes in 10.34% (39/377): 1.33% (5/377) Graves' disease; 1.06% (4/377) Hashimoto's thyroiditis; 0.80% (3/377) papillary thyroid microcarcinoma; 0.53% (2/377) toxic multinodular goiter; 2.12% (8/377) subclinical hypothyroidism; 0.265% (1/377) postsurgical hypothyroidism; 0.53% (2/377) subclinical hyperthyroidism; 1.59% (6/377) low FT4 level and 2.12% (8/377) euthyroid sick syndrome.

**Conclusion:** The prevalence of thyroid function changes in this ambulatory population was low when compared with other studies in HIV-patients on cART (dysfunction prevalence of up to 35%), approaching the estimated prevalence in general population. The most common abnormalities were subclinical hypothyroidism and Graves' disease.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A introdução da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC) em 1996 alterou o curso da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tendo diminuído significativamente a morbilidade e mortalidade associadas<sup>1–4</sup>. Deste modo, os indivíduos com idade superior a 45 anos já representam mais de 45% das pessoas que vivem com infeção por VIH nos Estados Unidos da América<sup>5</sup>.

A utilização da TARC tem sido associada a vários efeitos secundários, incluindo alterações metabólicas como dislipidemia, resistência à insulina, lipodistrofia, aumento da pressão arterial, redução da densidade mineral óssea e disfunção dos eixos gonadal, suprarrenal e tiroideu<sup>2,6</sup>. Todavia, os mecanismos através dos quais a terapêutica causa tais alterações metabólicas e quais destas anormalias poderão resultar do efeito direto da infeção pelo VIH e das complicações associadas à TARC ainda não estão esclarecidos<sup>4,7</sup>.

Relativamente às alterações da função tiroideia, 1–2% dos indivíduos infetados pelo VIH apresenta disfunção tiroideia clínica e cerca de 35% pode apresentar alterações subclínicas ou subteis da função tiroideia<sup>4,7–13</sup>. Vários autores descreveram um aumento do hipotiroidismo subclínico, uma situação geralmente assintomática e que pode não requerer tratamento<sup>7–13</sup>. Para além disso, tem-se observado a ocorrência de doença de Graves como manifestação da síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à TARC<sup>8,14</sup>. Nos doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) é ainda muito comum a presença da síndrome do eutiroideu doente<sup>9,15</sup>.

Atualmente, os dados disponíveis são muito controversos e não existe um consenso sobre a necessidade de rastreio de alterações da função tiroideia em todos os doentes infetados pelo VIH sob TARC.

Este estudo tem como objetivo avaliar a presença de doença tiroideia em doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC numa consulta cardiometabólica de Endocrinologia associada ao VIH do Centro Hospitalar de São João.

## Métodos

### Seleção dos participantes

Estudo observacional transversal que incluiu 409 adultos caucasianos não institucionalizados infetados pelo VIH-1 sob TARC que foram referenciados para a consulta externa de Endocrinologia do Centro Hospitalar de São João pelo especialista em doenças infecciosas por apresentarem alterações metabólicas e/ou lipodistrofia. Trinta e dois doentes não realizaram testes de função tiroideia, pelo que foram excluídos do estudo, perfazendo uma amostra final de 377 doentes. A amostra de sangue foi insuficiente para determinar a tiroxina livre (T4L) em 7 doentes, pelo que apenas 370 doentes tiveram a T4L doseada. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João e todos os doentes forneceram o consentimento informado.

## Avaliação clínica

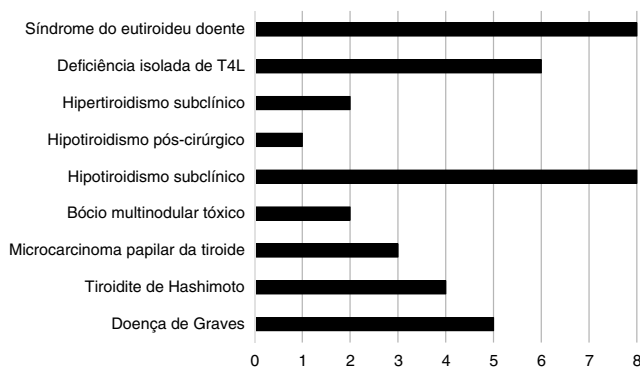
Para cada doente foram recolhidos os dados sobre idade, género e história tabágica. O peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e perímetros cervical, da cintura, da anca e da coxa foram medidos de acordo com o protocolo descrito anteriormente<sup>16</sup>. O curso da doença foi definido pela duração da infeção por VIH desde o primeiro resultado positivo do teste VIH, o estágio da doença pelo Centro de Prevenção e Controlo de Doenças (CDC), a contagem das células CD4 e a carga vírica RNA-VIH. Considerou-se apenas o último esquema de tratamento antirretrovírico usado na data da avaliação e avaliou-se o tipo de fármacos e a duração do tratamento desde o início da doença.

## Avaliação laboratorial

A contagem das células CD4 foi determinada por citometria de fluxo e a carga vírica RNA-VIH por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, com um limite mínimo de deteção de 50 cópias/mL.

A determinação dos níveis séricos de hormona estimulante da tiroide (TSH), triiodotironina livre (T3L), T4L e anticorpos antitiroideus foi realizada pelo método de quimioluminescência (aparelho *Architect Plus I2000 SR*, Abbott). Os níveis séricos normais de TSH, T4L e T3L foram definidos de acordo com os valores de referência do laboratório de análises do Centro Hospitalar de São João, situando-se entre 0,350–4,940 mUI/mL para a TSH, entre 0,70–1,48 ng/dL para a T4L e entre 1,71–3,71 pg/mL para a T3L. A negatividade dos anticorpos antitiroideus correspondeu a um nível de anticorpos antitiroglobulina (anti-Tg) inferior a 0,60 UI/mL (ou inferior a 4,11 UI/mL, se o doseamento foi realizado após 16/03/2009), anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) inferior a 0,60 UI/mL (ou inferior a 5,61 UI/mL, se o doseamento foi realizado após 16/03/2009) e anticorpos antirreceptor da TSH (TRAbs) inferior a 1,8 U/L.

A presença de doença tiroideia foi definida com base na alteração dos parâmetros laboratoriais, na história clínica e no uso de medicação tiroideia. O eutiroidismo foi definido por níveis de TSH e T4L normais (0,350–4,940 mUI/mL e 0,70–1,48 ng/dL, respetivamente). O hipotiroidismo foi definido por um valor de TSH superior a 4,940 mUI/mL e um valor de T4L normal ou inferior a 0,70 ng/dL consoante se trate, respetivamente, de hipotiroidismo subclínico ou clínico. O hipertiroidismo foi definido por um valor de TSH inferior a 0,350 mUI/mL e um valor de T4L normal ou superior a 1,48 ng/dL consoante se trate, respetivamente, de hipertiroidismo subclínico ou clínico. A coexistência de hipertiroidismo e TRAbs positivos permitiu o diagnóstico de doença de Graves. A categoria «deficiência isolada de T4L» foi associada a um valor de T4L inferior a 0,70 ng/dL, com níveis de TSH e T3L normais. A síndrome do eutiroideu doente foi associada a um valor de T3L inferior a 1,71 pg/mL, com níveis de TSH normais e valor de T4L variável.



**Figura 1.** Prevalência de alterações tiroideias na população estudada.

## Análise estatística

A descrição dos dados foi efetuada recorrendo ao software estatístico SPSS (versão 18). As variáveis contínuas foram descritas como médias e medianas com as respetivas medidas de dispersão desvio padrão e percentis 25 e 75. Quanto às variáveis categóricas foram descritas como proporções.

## Resultados

As características demográficas e clínicas dos doentes estão sumarizadas na [tabela 1](#). A nossa amostra era constituída maioritariamente por indivíduos do sexo masculino (66,6%) e a mediana de idade foi de 44 anos. O IMC médio encontrava-se acima do valor da normalidade (25,3 kg/m<sup>2</sup>). A mediana da duração da infeção pelo VIH foi de 8 anos, tendo a maioria uma contagem de células CD4 igual ou superior a 200 células/mm<sup>3</sup> (91,6%) e carga vírica inferior a 50 cópias/mL em 85,6% dos doentes.

Os doentes estavam sob TARC há cerca de 6,5 anos, sendo em 56,4% inibidores da protease, em 46,9% inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa e em 97,2% inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

Dos 377 doentes incluídos no estudo, 89,66% (338/377) eram eutiroides. Encontrámos alterações da glândula tiroideia em 39 doentes (10,34%): 1,33% (5/377) com doença de Graves; 1,06% (4/377) com tireoidite de Hashimoto; 0,80% (3/377) com microcarcinoma papilar da tireoide; 0,53% (2/377) com bócio multinodular tóxico; 2,12% (8/377) com hipotireoidismo subclínico; 0,265% (1/377) com hipotireoidismo pós-cirúrgico; 0,53% (2/377) com hipertireoidismo subclínico; 1,59% (6/377) com deficiência isolada de T4L e 2,12% (8/377) com síndrome do eutiroides doentes. A prevalência das alterações tiroideias encontradas nesta população encontra-se representada na [figura 1](#).

## Discussão

Não encontrámos publicações sobre a prevalência de disfunção tiroideia em adultos da população geral portuguesa. Com o aumento da idade, a prevalência destas alterações tende a aumentar<sup>17</sup>.

As disfunções tiroideias nos doentes infetados pelo VIH têm sido descritas como prováveis efeitos adversos da TARC. No entanto, elas podem ocorrer na ausência de terapêutica antirretrovírica e resultar do envolvimento direto da glândula por infeções oportunistas (por *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans* ou citomegalovírus) ou neoplasias locais (sarcoma de Kaposi ou linfoma), de doença sistémica grave e de restrição calórica<sup>2,7,8,18,19</sup>. São vários os mecanismos protetores que contribuem para a resistência da tireoide à infeção: maior suprimento

sanguíneo e drenagem linfática, grande quantidade de iodo (agente bactericida), envolvimento completo por cápsula fibrosa e separação das outras estruturas por fâscias<sup>19</sup>. Atualmente as infeções ou infiltrações tiroideias sintomáticas são pouco comuns, sendo extremamente raras desde a introdução da TARC e o uso generalizado de profilaxia primária de infeções oportunistas<sup>8,19</sup>.

A alteração mais frequente neste estudo foi o hipotireoidismo subclínico, presente em 2,12% dos doentes. A prevalência do hipotireoidismo subclínico na população geral está estimada em 4,3%<sup>20</sup>, mas na faixa etária entre os 40-60 anos esta patologia pode atingir 1,9% dos homens e 7,6% das mulheres<sup>21</sup>. No nosso estudo, todos os indivíduos com hipotireoidismo subclínico eram do sexo masculino, o que reflete uma tendência invertida nos infetados pelo VIH, já descrita previamente por outros autores<sup>7,22</sup>. Contudo, é necessário considerar que a percentagem de doentes do sexo masculino na amostra era superior à do sexo feminino (66,6 e 33,4%, respetivamente). Os doentes com esta patologia tinham uma idade superior (mediana de 48,5 anos).

Antes do aparecimento da TARC, um estudo de Merenich realizado em 1990 encontrou uma prevalência de 8% de hipotireoidismo subclínico em doentes assintomáticos com VIH<sup>18</sup>. Vários autores têm verificado um aumento da prevalência desta patologia desde a introdução da TARC (prevalência entre 3,5-12,2%)<sup>4,7,9-13,15,23,24</sup>. Brockmeyer observou uma prevalência mais elevada (17,6%) numa pequena amostra de homens homossexuais infetados pelo VIH<sup>25</sup>. Outro estudo associou a interrupção da TARC com a normalização da função tiroideia, contudo, não realizaram uma análise multivariada para confirmar os resultados descritivos observados<sup>4</sup>. Por outro lado, o estudo de coorte de Nelson que envolveu 2.437 indivíduos infetados pelo VIH encontrou uma incidência de hipotireoidismo de 10,7 por 10.000 doentes-ano e uma prevalência muito baixa (1,2%)<sup>22</sup>.

Dos doentes com hipotireoidismo subclínico, cerca de 2-5% por ano progridem para hipotireoidismo clínico, sendo mais provável em doentes cujo valor sérico de TSH seja superior a 10 mIU/L. Nestes indivíduos, o tratamento com levotiroxina poderá estar indicado, no sentido de evitar a progressão e diminuir as consequências do hipotireoidismo<sup>26</sup>. No nosso estudo, nenhum dos doentes com hipotireoidismo subclínico apresentava valor de TSH superior a 10 mIU/L, pelo que o risco de progressão para hipotireoidismo clínico é baixo.

O hipotireoidismo clínico pode ocorrer tanto na população geral, onde afeta cerca de 0,3-2% dos indivíduos nas populações sem deficiência de iodo<sup>17,20</sup>, como nos indivíduos infetados pelo VIH, com uma prevalência estimada entre 0-2,6% de acordo com diferentes autores<sup>4,7,11-13,15,23</sup>. No entanto, na amostra estudada observámos 4 casos de tireoidite de Hashimoto. O aumento da concentração sérica dos antiTPO está presente em 90% dos doentes com tireoidite de Hashimoto<sup>27</sup>. Apesar da etiologia autoimune ser a causa mais frequente de hipotireoidismo na população geral, a tireoidite de Hashimoto não é comum durante a reconstituição imune associada à terapêutica antirretrovírica<sup>8,28</sup>.

Vários autores têm observado na análise multivariada que a utilização da estavudina, um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa, se associa à presença de hipotireoidismo<sup>4,7,11,22,29</sup> e a níveis baixos de T4L<sup>23</sup>. Portanto, a terapêutica poderá afetar diretamente a produção e/ou metabolização das hormonas tiroideias, embora o mecanismo não seja conhecido<sup>4,7,8,11</sup>. Foi descrito que a TSH se correlacionava positivamente com a duração da TARC e que globalmente os níveis de T3L e T4L diminuíam significativamente em relação aos valores basais durante o seguimento dos doentes submetidos a TARC<sup>4</sup>. O hipotireoidismo foi também associado à utilização de efavirenz, amprenavir, lopinavir, ritonavir e nevirapina<sup>7,29</sup>. Contudo, um estudo de larga escala realizado por Madge que incluiu 1.565 pacientes e outros 3 estudos de pequena dimensão não encontraram associação entre alterações tiroideias e TARC, nomeadamente a estavudina<sup>10,15,24,30</sup>. Nós não efetuámos

**Tabela 1**  
Características demográficas, antropométricas e clínicas dos doentes

Dados demográficos	
<b>Gênero [n (%)]</b>	
Masculino	251 (66,6)
Feminino	126 (33,4)
Idade (anos, mediana [percentis 25 e 75])	44 (37,0-53,0)
<b>História tabágica (n (%))</b>	
Nunca	137 (39,0)
Fumador	152 (43,3)
Ex-fumador	62 (17,7)
<b>Dados antropométricos</b>	
Peso (kg, média [DP])	69,1 (14,4)
Estatura (m, média [DP])	1,65 (0,09)
IMC† (kg/m <sup>2</sup> , média [DP])	25,3 (4,9)
Perímetro cervical (cm, média [DP])	37,0 (4,0)
Perímetro cintura (cm, média [DP])	91,7 (12,4)
Perímetro anca (cm, média [DP])	95,1 (8,9)
Perímetro coxa (cm, média [DP])	47,7 (6,5)
<b>Infeção</b>	
Duração da infeção VIH (anos, mediana [percentis 25 e 75])	8,0 (5,0-11,0)
RNA VIH < 50 cópias/mL	
Sim (n[%])	316 (85,6)
Não (n[%])	53 (14,4)
<b>Contagem células CD4 (células/mm<sup>3</sup>)</b>	
< 200 (n [%])	31 (8,4)
≥ 200 (n [%])	338 (91,6)
<b>CDC (n [%])</b>	
A	206 (56,0)
B	5 (1,3)
C	157 (42,7)
Duração da TARC (anos, mediana, percentis 25 e 75)	6,5 (3,0-9,75)
IP (n [%])	202 (56,4)
NNRTI (n [%])	168 (46,9)
NRTI (n [%])	348 (97,2)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; RNA VIH: ácido ribonucleico vírus da imunodeficiência humana; CDC: Centro de Prevenção e Controlo de Doenças; TARC: terapêutica antirretrovírica combinada; IP: inibidor da protease; NNRTI: inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa; NRTI: inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa.

análise por fármaco mas por grupo farmacológico. Observámos que todos os doentes que desenvolveram hipotiroidismo estavam a receber tratamento com um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (como referido anteriormente, este tipo de fármaco estava incluído no esquema terapêutico da maioria dos doentes do estudo) (tabela 1).

Embora rara, a associação com o sistema imunológico foi descrita por alguns autores. Beltran observou que baixa contagem CD4 foi fator de risco para hipotiroidismo e Collazos encontrou uma correlação significativa entre os níveis de T4L e a contagem CD4 nos pacientes submetidos a TARC<sup>7,24</sup>. Na análise multivariada, Madeddu observou que a TSH, mas não a T4L e a T3L, correlacionava-se positivamente com a duração da TARC e negativamente com a contagem de células CD4 naive<sup>4</sup>. Vários autores sugerem que esta associação entre a função tiroideia e a contagem CD4 seja mediada por citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF-alfa e IL-2), que se encontram aumentadas nos doentes infetados pelo VIH, tanto antes como durante a terapêutica<sup>4,24,31</sup>. Assim, os doentes com a menor contagem de células CD4 antes do início do tratamento poderão ter maior risco de desenvolver hipotiroidismo subclínico durante a TARC, como parece ocorrer com as complicações lipodistróficas<sup>32</sup>. Nos doentes com hipotiroidismo subclínico, 2 doentes (25%) tinham contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>.

Carella descreveu a coinfeção pelo vírus da hepatite C (VHC) como fator de risco para o hipotiroidismo; esta associação pode ser

mediada por alterações autoimunes (justificadas pela presença de anticorpos antitiroideos em doentes com infeção pelo VHC) ou por efeitos adversos da terapêutica com interferão<sup>33</sup>. Outros autores não observaram esta associação<sup>4,7,10,11,15,34</sup>. O aumento do colesterol total durante a TARC foi considerado preditor de hipotiroidismo subclínico num estudo de Bongiovanni, que sugere que os doentes que desenvolvem hipercolesterolemia após o início da TARC são aqueles que têm maior risco de hipotiroidismo subclínico<sup>30</sup>. No nosso estudo não averiguámos a relação do hipotiroidismo com a coinfeção por VHC ou com o colesterol.

O hipertiroidismo subclínico ocorre em 0,4-0,7% da população geral e até 1,3% nos doentes VIH<sup>13,15,22</sup>. A incidência em indivíduos infetados é cerca de 3,4 por 10.000 doentes-ano<sup>22</sup>. Progrida para hipertiroidismo clínico numa taxa de 1-2% por ano nos indivíduos com níveis de TSH inferiores a 0,1 mIU/L<sup>26</sup>. Na amostra apenas 2 doentes (0,53%) tinham esta alteração tiroideia e nenhum deles apresentava um valor tão baixo de TSH. O tratamento deve ser realizado se a disfunção estiver associada a doença de Graves ou a doença nodular da tiroide, em doentes com idade superior a 60 anos e nos que tiverem um elevado risco cardiovascular, osteopenia ou osteoporose ou sintomas sugestivos de hipertiroidismo<sup>26</sup>.

O hipertiroidismo clínico é encontrado numa percentagem inferior a 2% tanto na população geral<sup>17,20</sup> como nos doentes infetados pelo VIH<sup>4,12,13</sup>. A doença de Graves, uma doença autoimune que resulta na produção de TRAbs<sup>27</sup>, é a principal causa de hipertiroidismo na população geral e nos indivíduos infetados pelo VIH<sup>8,17</sup>.

A síndrome inflamatória de reconstituição imune resulta da disfunção da restauração da imunocompetência nos primeiros 6 meses após a introdução da TARC<sup>35</sup>. A população de células CD4 tendem a aumentar de acordo com um padrão bifásico após a introdução da TARC. Numa primeira fase (primeiros 2-3 meses de tratamento), há supressão da replicação do vírus e aumento das células T memória que são redistribuídas a partir de tecidos linfoides para o sangue periférico, o que leva a um rápido aumento da contagem de células CD4<sup>36-39</sup>. Neste período pode ocorrer reativação de infeções oportunistas por *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* ou citomegalovírus, sendo as células CD4 memória específicas para os antígenos desses agentes<sup>35,37</sup>. Numa segunda fase, as células CD4 naive aumentam lentamente, devido à repopulação e à produção pelo timo<sup>36,37,39,40</sup>. A involução do timo tende a ocorrer com a idade, mas pode permanecer funcional em indivíduos infetados pelo VIH, o que sugere que a depleção de células T induzida pela infeção poderá levar à maturação de timócitos<sup>41</sup>.

A doença de Graves pode ocorrer como uma manifestação tardia da síndrome inflamatória de reconstituição imune, com uma prevalência de 3% na mulher e 0,2% no homem, sendo diagnosticada num período muito variável após a introdução da terapêutica, variando entre 8-53 semanas consoante os diferentes autores<sup>8,14,35,37,42</sup>. Esta associação foi descrita pela primeira vez por Gilquin em 1998, mas atualmente os mecanismos responsáveis por esta associação ainda permanecem desconhecidos<sup>36</sup>. Observámos que 1,33% dos doentes estudados tinha doença de Graves, mas não avaliamos em que altura foi efetuado o diagnóstico.

A associação da doença de Graves à utilização da TARC foi bem demonstrada por Jubault, que observou que os anticorpos antiTPO e TRAbs surgiram após o aumento muito rápido de células CD4 derivado da TARC em doentes cujos anticorpos eram persistentemente negativos antes da terapêutica<sup>14</sup>. Além disso, Chen observou que os indivíduos com doença de Graves tinham uma contagem inicial de células CD4 significativamente mais baixa e um incremento da contagem com a TARC significativamente maior em relação ao grupo controlo<sup>37</sup>. Em alguns estudos, o hipertiroidismo associou-se positivamente ao uso de inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (nomeadamente o efavirenz), à raça negra e à utilização de drogas nos 6 meses anteriores ao diagnóstico<sup>22,34</sup>.

O bócio multinodular tóxico é a segunda principal causa de hipertireoidismo. Vanderpump descreveu uma prevalência de 1% em doentes seropositivos<sup>17</sup>; na nossa amostra a prevalência foi apenas de 0,53%. Um doente com bócio multinodular tinha sido submetido a tireoidectomia total por bócio multinodular tóxico.

Três doentes (0,80%) tinham sido submetidos a tireoidectomia total por microcarcinoma papilar da tireoide, de acordo com o diagnóstico anatomopatológico.

A deficiência isolada de T4L ocorre entre 1,3-6,8% dos infetados pelo VIH<sup>4,7,24</sup>. Encontrámos uma prevalência de 1,59%. Esta identidade tem sido associada ao uso de didanosina, estavudina e ritonavir por alguns autores, mas não se conhece o significado clínico desta alteração<sup>4,23</sup>. Os indivíduos assintomáticos com diminuição isolada dos níveis de T4L têm um maior pico de TSH após a estimulação com hormona libertadora de tirotrofina (TRH), o que sugere que a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide está intacta, tornando a insuficiência hipotalâmica ou hipofisária menos provável<sup>23</sup>.

A síndrome do eutiroideu doente pode afetar até 70% dos doentes em estado crítico, estando associado a um aumento da mortalidade<sup>43</sup>. A alta prevalência observada pode ser atribuída, em parte, ao excesso de testes de função tiroideia requisitados em doentes hospitalizados e à terapêutica com corticosteroides, heparina e outros fármacos não esteroides<sup>15</sup>. Calza e Madge observaram que 16-17% dos doentes submetidos a TARC desenvolveram esta síndrome<sup>9,15</sup>. No nosso estudo, apenas 2,12% dos indivíduos tinha esta alteração, o que pode ser explicado pelo facto de os doentes incluídos serem do ambulatório. Esta síndrome sugere disfunção tiroideia, mas deve ser considerada como uma resposta endócrina fisiológica à doença grave (nomeadamente em casos avançados de infeção pelo VIH)<sup>8,43</sup>. Caracteriza-se globalmente por redução da produção de T3 (por diminuição da 5'-desiodidação da T4), elevação de T3 reversa, T4L variável e nível de TSH normal ou diminuído consoante a gravidade da doença<sup>8</sup>. Parece resultar da falta de estimulação pela TRH, uma vez que após administração de TRH ocorre aumento dos níveis de TSH e subsequentemente de T3L e T4L<sup>44</sup>. Durante a recuperação do evento agudo as hormonas tiroideias regressam progressivamente aos valores basais normais, mas a TSH pode aumentar temporariamente, simulando um hipotireoidismo<sup>43,44</sup>. Portanto, os testes de função tiroideia não devem ser requisitados nos doentes críticos, exceto se houver uma forte suspeita de disfunção tiroideia. Perante alterações destes testes no contexto de uma infeção descontrolada pelo VIH, o diagnóstico de síndrome do eutiroideu doente deve ser sempre ponderado<sup>8,43</sup>.

As recomendações da Associação Americana de Tireoide aconselham o rastreio de disfunção tiroideia através do doseamento da TSH nos indivíduos com idade superior a 35 anos ou mais precocemente se houver risco acrescido ou sintomas sugestivos de disfunção tiroideia<sup>45</sup>. Além disso, o doseamento da T4L apenas é recomendado se houver alteração do valor de TSH ou se houver suspeita de hipotireoidismo central ou resistência à hormona tiroideia<sup>45</sup>.

A necessidade de realização de rastreio sistemático da função tiroideia em doentes assintomáticos infetados pelo VIH é uma questão controversa, pois não existe evidência científica suficiente que comprove o seu benefício. Se por um lado alguns autores recomendam o rastreio de alterações da função tiroideia em todos os doentes submetidos a TARC<sup>22,30</sup>, outros referem que o rastreio nesta população é desnecessário<sup>13</sup>. Hoffmann defende a análise da função tiroideia em doentes com sintomas sugestivos ou com sintomas sistémicos inespecíficos<sup>8</sup>. Wiener sugere o rastreio nos doentes do sexo masculino de raça negra ou consumidores de cocaína e heroína, devido à maior prevalência de disfunção tiroideia nesta população<sup>34</sup>. Beltran e Madeddu recomendam o rastreio nos doentes submetidos a TARC, sobretudo se tratados com estavudina, e

nos que apresentem baixa contagem CD4<sup>4,7</sup>. Contudo, um estudo recente em indivíduos recém-diagnosticados com infeção por VIH demonstrou uma prevalência de disfunção tiroideia de 30% em indivíduos que ainda não estavam sob TARC, sugerindo a monitorização sistemática da função tiroideia antes de iniciar a terapêutica nos doentes infetados<sup>12</sup>.

O presente estudo apresenta várias limitações. É difícil comparar prevalências de doenças em indivíduos com diferente adesão e duração da TARC. Além disso, não podemos excluir o viés de seleção, uma vez que só foram analisados os resultados dos doentes que foram selecionados pelo especialista em doenças infecciosas e encaminhados para a consulta de endocrinologia por apresentarem alguma alteração metabólica e/ou lipodistrofia. A idade dos doentes da amostra era mais homogênea em relação a outros estudos e não houve comparação dos resultados com um grupo controlo não infetado pelo VIH. Como realizámos um estudo transversal, apenas pudemos estabelecer associações e não determinar causalidade ou fatores de risco associados à disfunção tiroideia. Com uma amostra de pequena dimensão, o poder de identificar associações estatisticamente significativas em alterações que ocorrem numa fração pequena de indivíduos é limitada. Assim sendo, consideramos que são necessários estudos de seguimento de larga escala que permitam a compreensão e associação das alterações endócrinas, nomeadamente disfunção tiroideia, com a introdução da TARC em doentes infetados pelo VIH.

## Conclusão

Na nossa população de doentes infetados pelo VIH-1 sob TARC, as alterações mais frequentes foram o hipotireoidismo subclínico e a doença de Graves, estando de acordo com o descrito na literatura. A prevalência global de alterações da função tiroideia foi baixa quando comparada com outros estudos, aproximando-se da prevalência estimada na população geral. Consideramos que os doentes assintomáticos infetados pelo VIH-1 submetidos a TARC não deverão ser alvo de rastreio sistemático da função tiroideia. Deverão realizá-lo aqueles que apresentem sintomas sugestivos de alterações tiroideias, sobretudo se estiverem sob terapêutica com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (nomeadamente estavudina). Contudo, são necessários estudos de seguimento de grande escala para uma melhor compreensão do efeito da TARC na função tiroideia e dos possíveis fatores de risco associados.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human

- immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853–60.
2. Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(3):403–13.
  3. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352(9142):1725–30.
  4. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovigu C, Solinas P, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): A longitudinal study. *Clin Endocrinol.* 2006;64(4):375–83.
  5. CDC. HIV surveillance - United States, 1981–2008. *MMWR.* 2011;60:689–93.
  6. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis.* 2011;11:246.
  7. Beltran S, Lescuré FX, Desailoud R, Douadi Y, Smail A, El Esper I, et al. Thyroid and VIH Group Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: A need for screening. *Clin Infect Dis.* 2003;37(4):579–83.
  8. Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):488–94.
  9. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(3):361–3.
  10. Quirino T, Bongiovanni M, Ricci E, Chebat E, Carradori S, Martinelli C, et al. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group Hypothyroidism in HIV-infected patients who have or have not received HAART. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):596–7.
  11. Grappin M, Piroth L, Verges B, Sgro C, Mack G, Buisson M, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14(8):1070–2.
  12. Noureldeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients. *Toxicol Ind Health.* 2014;30(10):919–25.
  13. Carvalho LG, Teixeira PF, Panico AL, Cohen MV, Pinheiro MF, Barroso PF, et al. Evaluation of thyroid function and autoimmunity in HIV-infected women. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(6):450–6.
  14. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, Hoen B, Izembart M, Timsit J, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4254–7.
  15. Madge S, Smith CJ, Lampe FC, Thomas M, Johnson MA, Youle M, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. *HIV Med.* 2007;8(1):22–7.
  16. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Matos MJ, Madureira AJ, Marques R, et al. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):964–70.
  17. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Medical Bull.* 2011;99:39–51.
  18. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):566–71.
  19. Zavascki AP, Maia AL, Goldani LZ. Pneumocystis jirovecii thyroiditis: Report of 15 cases in the literature. *Mycoses.* 2007;50(6):443–6.
  20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2002;87(2):489–99.
  21. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: A need for case-finding? *Clin Endocrinol.* 1999;50(2):217–20.
  22. Nelson M, Powles T, Zeitlin A, Sen P, Scourfield A, Bower M, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(1):113–4.
  23. Beltran S, Lescuré FX, El Esper I, Schmit JL, Desailoud R. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients is not an autoimmune disease. *Horm Res.* 2006;66(1):21–6.
  24. Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: Evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system. *AIDS.* 2003;17(5):763–5.
  25. Brockmeyer NH, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men. *Horm Res.* 2000;54(5–6):294–5.
  26. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228–38.
  27. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2646–55.
  28. Visser R, Mast Q, Netea-Maier RT, van der Ven AJ. Hashimoto's thyroiditis presenting as acute painful thyroiditis and as a manifestation of an immune reconstitution inflammatory syndrome in a human immunodeficiency virus-seropositive patient. *Thyroid.* 2012;22(8):853–5.
  29. Gomez QC, Vesga GJ, Lowenstein De ME, Suarez RJO, Gil LFA, Valderrama BSL, et al. [Mass screening for hypothyroidism in a cohort of HIV infected patients in a Bogota hospital Colombia]. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28(1):59–63.
  30. Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, Tordato F, Tincati C, Cicconi P, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(5):1086–9.
  31. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor- $\alpha$  T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: Contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood.* 2000;95(10):3191–8.
  32. Mauss S, Corzilius M, Wolf E, Schwenk A, Adam A, Jaeger H, et al. DAGNA Lipantiretroviral therapy study group Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med.* 2002;3(1):49–55.
  33. Carella C, Maziotti G, Morisco F, Manganello G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon- $\alpha$ -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1925–9.
  34. Wiener M, Lo Y, Klein RS. Abnormal thyroid function in older men with or at risk for HIV infection. *HIV Med.* 2008;9(7):544–9.
  35. French MA, Lenz N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2000;1(2):107–15.
  36. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):693–702.
  37. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine.* 2005;84(2):98–106.
  38. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, et al. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest.* 1999;103(10):1391–8.
  39. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Alario C, Sacco G, Muratori DS, et al. Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS.* 1999;13(10):1187–93.
  40. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):329–37.
  41. McCune JM, Loftus R, Schmidt DK, Carroll P, Webster D, Swor-Yim LB, et al. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus-1 infection. *J Clin Invest.* 1998;101(11):2301–8.
  42. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' disease as a manifestation of immune reconstitution in HIV-infected individuals after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:743597.
  43. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones.* 2011;10(2):117–24.
  44. Sousa A, Rodrigues E, Medina JL. Nonthyroidal illness syndrome (NTIS): Factos e controvérsias. *Rev Port End Diab Metab.* 2006;2:25–34.
  45. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1573–5.