

Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves

L.S. WARD, *R.M.B. MACIEL

Disciplina de Medicina Interna, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP; *Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO — Os valores das dosagens de T3 e de T4 diferenciaram os pacientes com boa e má evolução durante a internação em unidade de terapia intensiva.

OBJETIVO. Procurar indicadores para o prognóstico de doentes graves por meio do estudo seqüencial dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos.

MÉTODOS. Os autores mediram as iodotironinas (T3, T4 e rT3) por ocasião da entrada e da alta de 42 pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Verificaram, também, os dados referentes à última coleta de outros 17 doentes, transferidos para a UTI após o início do quadro clínico.

RESULTADOS. Comparando pacientes que evoluíram bem com aqueles que foram a óbito, observaram, nos primeiros, níveis iniciais normais de T4 em 76% dos casos, valores que se mantiveram está-

veis ou se elevaram em 65% dos pacientes durante a internação, de tal forma que níveis normais de T4 estavam presentes em 70% dos casos por ocasião de sua alta. Ao contrário, 56% dos pacientes que evoluíram mal já apresentavam T4 inicial baixo, que diminuiu ainda mais em 95% dos pacientes durante a internação, notando-se valores baixos em 81% dos casos por ocasião da última amostra. Os valores de T3 e de T4 em conjunto também diferenciaram os pacientes com boa e má evolução.

CONCLUSÃO. Os autores sugerem que a observação dos níveis séricos das iodotironinas pode oferecer importante subsídio na avaliação prognóstica de doentes em estado grave.

UNITERMOS: Hormônios tireoidianos. Síndrome do eutiroidiano doente. Terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de doenças graves, agudas ou crônicas, apresentam uma série de alterações dos níveis dos hormônios tireoidianos. Esses doentes, habitualmente em eutiroidismo clínico, mostram, quase sempre, valores baixos de triiodotironina total (T3), normais de tiroxina total (T4) e elevados de triiodotironina reversa total (rT3)¹⁻⁹. Esta situação, denominada “síndrome do T3 baixo” ou “síndrome do doente grave em eutiroidismo (SDGE)”, pode ocorrer em cerca de 70% dos pacientes internados por doença grave; muitas vezes, este grupo de doentes apresenta não apenas diminuição de T3, mas também de T4¹⁻⁹. A patogênese destas alterações hormonais ainda não está totalmente esclarecida, sabendo-se que esses doentes possuem uma inibição da 5'-desiodase, enzima que realiza a conversão periférica de T4 em T3, causada por vários fatores, entre os quais se destacam a produção excessiva de corticóides induzida pelo estresse¹⁰, a diminuição de captação de T4 pelos tecidos, o que limitaria a disponibilidade de substrato¹¹ e a secreção de citocinas¹². Além disso, a queda do T4 total sérico observada nesses pacientes é devida, provavelmente, à presença de fatores

circulantes que competem com o T4 pela ligação à globulina ligadora de tiroxina (TBG), a principal proteína carregadora dos hormônios tireoidianos^{13,14}. O significado fisiopatológico completo dessa diminuição da conversão periférica de T4 em T3, além da definição do real estado tireoidiano desses pacientes, são questões que ainda permanecem em aberto¹.

Vários autores têm observado uma estreita relação entre as variações dos níveis dos hormônios tireoidianos com a evolução clínica dos doentes, a ponto de correlacionar os valores hormonais com o seu prognóstico¹⁵⁻¹⁸. Assim, a queda significativa dos valores de T4 estaria associada a uma evolução pior, enquanto que os doentes que apresentam T4 estável, geralmente, evoluem bem. Estas observações fornecem um subsídio importante ao intensivista, que poderia, assim, dispor de um parâmetro importante de acompanhamento do paciente em estado grave. Alguns autores têm, também, sugerido a monitorização de doentes crônicos por meio da medida dos hormônios tireoidianos para a indicação de hospitalização, como portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)¹⁸.

Neste trabalho, estudamos as alterações dos hormônios tireoidianos em pacientes com doenças graves

internados em unidade de terapia intensiva com o objetivo de estabelecer índices de acompanhamento e/ou prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos os valores das iodotironinas em 42 pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Todos eram portadores de doenças graves que obrigavam o emprego de cuidados intensivos em unidade especializada. Excluímos todos aqueles pacientes portadores de doenças com mal prognóstico *a priori*, como carcinomatose, traumas craniocéfalos com morte cerebral e intoxicações exógenas irreversíveis, assim como aqueles em que havia qualquer evidência ou suspeita de tireoidopatia presente ou pregressa, além dos usuários de drogas que pudessem interferir nos testes de função tireoidiana. Assim, dos 42 doentes estudados, dez encontravam-se em choque de diversas etiologias, seis apresentavam processos infecciosos sistêmicos graves, seis haviam sofrido infarto agudo do miocárdio, três eram portadores de insuficiência renal aguda em nível dialítico, nove estavam em coma por trauma craniocéfalico, dois apresentavam insuficiência cardíaca congestiva e seis eram politraumatizados graves. Todos os pacientes foram cuidadosamente acompanhados com exames clínicos e dosagens laboratoriais seriadas, desde a sua internação até a alta da UTI. Além desses 42 pacientes, estudados por toda a evolução na UTI, acrescentamos também, neste trabalho, os dados referentes à última coleta de outros 17 doentes, transferidos para a UTI após o início do quadro crítico.

Colhemos diariamente amostras de sangue destes 59 pacientes entre 7 e 9 horas, para dosagem de T3, T4 e rT3 totais, utilizando radioimunoensaios previamente descritos^{19,20}.

Realizamos a análise estatística por meio de testes não paramétricos para variáveis não contínuas. Utilizamos o teste do qui-quadrado (χ^2) para amostras independentes na comparação dos grupos. Fizemos a comparação dos valores iniciais e finais por meio do teste de Wilcoxon em cada grupo de pacientes, com boa ou má evolução. Para analisarmos a evolução dos pacientes para óbito ou alta da UTI, utilizamos o teste de Mann-Whitney.

Consideramos com boa evolução os pacientes que receberam alta da UTI e permaneciam em bom estado após 72 horas; com má evolução, consideramos os que morreram durante a internação ou nas 72 horas subsequentes à alta da UTI.

Tabela 1 — Comparação entre os valores de T4, T3 e rT3 nas amostras iniciais e finais ($x \pm dp$) entre pacientes que evoluíram para alta da UTI ou para o óbito

	T4 ($\mu\text{g/dL}$)		T3 (ng/dL)		rT3 (ng/dL)	
	Alta	Óbito	Alta	Óbito	Alta	Óbito
Inicial	6,3 \pm 2,7	4,6 \pm 2,5	65 \pm 41	46 \pm 32	50 \pm 38	82 \pm 47
Final	7,0 \pm 2,6	2,4 \pm 1,7	78 \pm 41	34 \pm 21	41 \pm 32	64 \pm 30

Tabela 2 — Comparação entre os valores iniciais e finais do T4 e a evolução dos pacientes para a alta da UTI ou para o óbito

	T4 \leq 3 $\mu\text{g/dL}$ n(%)	3 \leq T4 \leq 5 $\mu\text{g/dL}$ n(%)	T4 \geq 5 $\mu\text{g/dL}$ n(%)
<i>Inicial</i>			
Alta	3(12)	3(12)	20(76)
Óbito	5(31)	4(25)	7(44)
<i>Final</i>			
Alta	1(3)	9(27)	23(70)
Óbito	15(58)	6(23)	5(19)

RESULTADOS

Notamos, de maneira geral, diminuição do T4 quando o paciente piorava, e elevação do T4 quando ele apresentava melhora do quadro clínico. Embora apresentasse tendência semelhante, o T3 sofreu maiores influências de fatores intercorrentes na doença de base, como picos febris, arritmias, etc. O rT3 variou, geralmente, de maneira inversa ao T3, embora seja mais difícil correlacioná-lo com os eventos clínicos. Entretanto, o uso das drogas e os vários fatores intervenientes na própria doença de base ou que a ela se acresceram, como o surgimento de infecções secundárias e a deprivação calórica por deficiente aporte nutricional, além da própria meia-vida das iodotironinas dosadas, tornaram extremamente difícil a interpretação dos níveis hormonais no seguimento diário dos doentes. Por este motivo, absteremo-nos de tais interpretações e utilizamos apenas os dados das amostras iniciais e finais.

Do total de 59 doentes cujos dados foram analisados, 26 (44%) evoluíram para óbito, enquanto 33 (66%) obtiveram alta da UTI. Os valores hormonais médios destes dois grupos, tanto no início de sua internação, como por ocasião da última coleta de sangue na UTI, estão representados na tabela 1, onde observamos que os níveis médios da amostra inicial foram mais elevados nos pacientes com boa evolução do que naqueles que foram a óbito, tanto em relação ao T4 ($p < 0,02$), quanto ao T3 ($p < 0,0003$). Esta diferença continuou quando consideramos as amostras finais de T4 ($p < 0,05$) e de T3 ($p < 0,002$). Não observamos diferenças estatísticas em relação ao rT3.

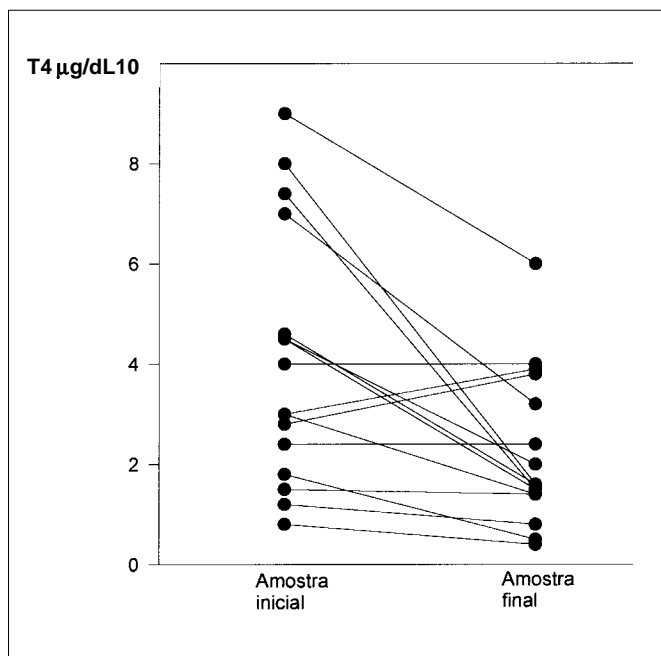


Fig. — Valores de T4 nas amostras inicial e final de 16 pacientes que evoluíram para o óbito. Os valores normais de T4 variam entre 4,5 e 12mg/dL

Tabela 3 — Comparação entre a tendência dos valores de T4 e a evolução dos pacientes para a alta da UTI ou para o óbito

	Manutenção/Incremento n(%)	Decréscimo n(%)
Alta	17(65)	9(35)
Óbito	1(6)	15(94)

Analisamos, também, os valores iniciais e finais de cada hormônio de acordo com a evolução de cada paciente. Assim, os valores de T4 não apresentaram alterações de significância estatística (tabela 2), apesar de se apresentarem inicialmente normais ($T4 \geq 5 \mu\text{g/dL}$) em 76% dos doentes que tiveram boa evolução e diminuídos ($T4$ entre 3 e $5 \mu\text{g/dL}$) ou muito baixos ($T4 \leq 3 \mu\text{g/dL}$) em 58% dos que foram a óbito. Quando consideramos apenas os valores da amostra final, no entanto, verificamos que 81% dos pacientes que evoluíram para o óbito apresentavam valores de T4 abaixo do normal, 2/3 deles em níveis extremamente baixos. Ao contrário, 70% dos que evoluíram bem possuíam T4 normal ($p < 0,01$).

A tendência para uma queda progressiva nos valores de T4 naqueles pacientes que evoluíram mal é bastante marcante, como demonstra a figura. Quando comparamos essa tendência dos valores de T4 com a evolução dos pacientes (tabela 3), observamos que a queda de T4 prediz 94% dos óbitos, enquanto que 65% dos pacientes sobreviventes man-

Tabela 4 — Comparação entre os valores iniciais e finais de T3 e a evolução dos pacientes para a alta da UTI ou para o óbito

	$T3 \leq 30 \text{ng/dL}$ n(%)	$30 \leq T3 \leq 70 \text{ng/dL}$ n(%)	$T3 \geq 70 \text{ng/dL}$ n(%)
<i>Inicial</i>			
Alta	3(11)	8(31)	15(58)
Óbito	5(19)	6(37)	7(44)
<i>Final</i>			
Alta	3(9)	3(9)	27(82)
Óbito	5(20)	17(65)	4(15)

Tabela 5 — Comparação entre os valores iniciais e finais de T3 e T4 e a evolução dos pacientes para a alta da UTI ou para o óbito

	$T3 \downarrow$ e $T4 \downarrow$ n(%)	T3 e T4 nls n(%)	$T3 \text{ nIT}4 \downarrow$ ou $T3 \downarrow T4 \text{ nI}$ n(%)
<i>Inicial</i>			
Alta	4(15)	14(54)	8(31)
Óbito	6(37)	4(25)	6(37)
<i>Final</i>			
Alta	3(9)	20(61)	10(30)
Óbito	16(62)	3(11)	7(27)

tiveram ou elevaram seus valores iniciais de T4 ($p < 0,05$). Portanto, a dosagem de T4 por ocasião de internação em UTI e sua observação sequencial são bons parâmetros prognósticos e evolutivos.

Não observamos relação entre os valores iniciais de T3 e a evolução dos pacientes (tabela 4). Entretanto, ao considerarmos a amostra final, o valor preditivo do T3 normal ($T3 \geq 70 \text{ng/dL}$) é de 82% para alta da UTI, enquanto que valores baixos ($T3$ entre 30 e 70ng/dL) ou muito baixos ($T3 \leq 30 \text{ng/dL}$) predizem 85% dos óbitos ($p < 0,01$). Quanto às alterações diárias dos níveis de T3, não observamos relação entre elevação ou queda de T3 com a alta ou óbito.

O rT3 não mostrou qualquer valor prognóstico, quer em relação às amostras iniciais e finais, quer em relação à evolução do paciente.

Finalmente, consideramos os dados de T3 e T4 em conjunto, nas amostras iniciais e finais, dividindo os pacientes num primeiro grupo de 23, que apresentavam níveis hormonais normais de T3 e T4, e num segundo grupo de 19, que tinham valores baixos de T3 e T4 (tabela 5); um terceiro grupo de 17 pacientes não pôde ser caracterizado, por apresentar uma das iodotironinas normal e a outra baixa. Assim sendo, verificamos que o T3 e o T4 estavam normais em 54% dos que evoluíram bem e em 25% daqueles que faleceram, não existindo significância destes dados na amostra inicial. Os valores das iodotironinas consideradas em conjunto, entretanto, tornam-se significantes na amostra final ($p < 0,01$).

DISCUSSÃO

A literatura vem procurando, há vários anos, índices prognósticos para a determinação do grau de severidade de pacientes portadores de doenças graves; assim, vários parâmetros fisiológicos e dados laboratoriais têm sido utilizados, destacando-se entre eles o APACHE²¹⁻²⁶. A utilização desses índices é bastante útil, tendo em vista seu emprego na análise da relação custo/benefício referente à internação de determinados doentes em UTI, assim como outros aspectos práticos, como o auxílio ao intensivista na difícil decisão de quais pacientes deveriam ser escolhidos para a internação nos poucos e altamente requisitados leitos de UTI.

Como mencionado previamente, as alterações na função tiroídiana características da SDGE são frequentes nos doentes graves, com queda do T3, elevação paralela do rT3 por bloqueio da conversão periférica do T4 e diminuição do T4, com o eixo hipotálamo-hipofisário mantendo-se íntegro^{1-9,27}. Atribui-se a queda do T3 a um fenômeno adaptativo de proteção do organismo agredido contra a depleção protéica¹⁰⁻¹²; como já mencionado, a queda do T4 ocorre, também, em virtude da competição, pela TBG, entre o T4 e outras substâncias que atuam concomitantemente no sistema imunológico durante estados críticos na evolução de um paciente com uma doença grave^{13,28-35}. Outro elemento favorável à teoria que a SDGE é um fenômeno adaptativo deriva do trabalho que demonstra que a reposição com T4 não melhora o prognóstico dos pacientes com doença sistêmica grave¹⁷.

Quanto mais grave o estado do doente, menor o valor do T3 e do T4 circulantes, o que reflete, provavelmente, uma resposta imuno-endocrinológica ampla à doença ou à agressão. Esta relação inversa é tão consistente em nossos dados que sugerimos neste estudo, de acordo com outros trabalhos da literatura¹⁵⁻¹⁸, que os valores finais do T4 e do T3 deveriam ser utilizados como indicadores prognósticos no auxílio às decisões de conduta num paciente grave, como o emprego de suporte nutricional, a necessidade de intervenções invasivas ou até mesmo a alta da UTI. Mais ainda, a tendência apresentada pelo T4 e T3 durante a evolução também poderia ser bastante importante; assim, 64% dos pacientes que mantiveram os valores de T4 estáveis evoluíram bem, enquanto que morreram 94% dos doentes cujos valores de T4 decresceram. Os valores de rT3 não demonstraram qualquer valor prognóstico.

O uso de outros indicadores prognósticos de doença grave utilizando dados da função tiroídiana tem sido sugerido recentemente, como o ritmo do TSH empregando metodologia ultra-sensível. O TSH

matinal, entretanto, sofre influência de várias drogas, como a dopamina e os glicocorticóides. Existem, todavia, evidências de que o pico noturno de TSH guarda boa correlação com a evolução dos pacientes³⁶.

Em conclusão, com a implantação de métodos de dosagem rápidos nas rotinas hospitalares, acreditamos que a medida das iodotironinas, particularmente do T4, tomada em conjunto com outros sistemas de prognóstico, pode ser de grande utilidade na avaliação de risco de pacientes portadores de doenças graves internados em UTI.

SUMMARY

Predictive value of the measurement of iodotironines on the prognosis of patients with severe nonthyroidal illnesses

PURPOSE. In order to find prognostic parameters in patients with severe diseases, we analyzed sequentially the levels of thyroid hormones.

METHODS. We measured iodothyronines (T3, T4 and rT3) in 42 patients before the admission and after the discharge in an intensive care unit. In addition, we also measured the iodothyronines in other 17 patients after the discharge.

RESULTS. Comparing the group of good outcome with the patients who died, we observed in the former group initial normal T4 levels in 76% of the patients, which were maintained in 65% of them during hospitalization and in 70% of them at the time of delivery from the intensive care unit. Patients who died, however, presented initial low T4 levels in 56% of them, decreasing values in 95% of them during hospitalization and low levels in 81% of patients at the last dosage. The combined profile of T3 and T4 also differentiated good and bad outcome.

CONCLUSION. We suggest that serial analysis of serum levels of thyroid hormones may help the evaluation of critical care patients. [Rev Ass Brasil 1997; 43(2): 114-8.]

KEY-WORDS: Thyroid hormones. Euthyroid sick syndrome. Intensive care units.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong TK, Hershman JM. Changes in thyroid function in nonthyroid illness. *Trends Endocr Metab* 1992; 3: 8-12.
2. Nicoloff JT, Lo Presti JS. Nonthyroidal illness. In Braverman LE, Utiger RD (eds): *Werner and Ingbar The Thyroid*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott, 1991; 357-68.
3. Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in non-thyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946-57.

4. Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT, Chopra IJ. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946-57.
5. Maciel RMB, Vieira JGH, Dib SA, Russo EMK. Síndrome do T3 baixo com eutiroidismo em doença sistêmica severa. *Rev Ass Med Brasil* 1983; 29: 63-6.
6. Russo EMK, Vieira JGH, Muniz JRS, Sterian Ward L, Maciel RMB. Testes de função tiroideiana em pacientes eutiroidianos com doença sistêmica grave. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1983; 125-8.
7. Wartofsky L, Burman K. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
8. Schussler GC. Thyroid function tests in patients with nonthyroidal diseases. *Thyroid Today* 1980; 3: 1-6.
9. Ingenbleck Y. Thyroid function in nonthyroidal illness. In De Visscher M (ed): *The Thyroid*, 1st ed., New York, Raven Press, 1980; 499-527.
10. Bianco AC, Nunes MT, Hell NS, Maciel RMB. The role of glucocorticoids in the stress-induced reduction of extrathyroidal 3,5,3'-triiodothyronine generation in rats. *Endocrinology* 1987; 120: 1.033-8.
11. Denardin OVP. *Influência do diabetes mellitus experimental na conversão periférica de T4 em T3: estudo com perfusão de fígado em ratos*. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, 1986.
12. Pang XP, Hershman JM, Mirell CJ, Pekary AE. Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor α (cachectin). *Endocrinology* 1989; 125: 76-84.
13. Chopra IJ, Solomon DH, Chua Teco GN, Eisenberg JB. An inhibitor of the binding of thyroid hormones to serum proteins is present in extrathyroidal tissues. *Science* 1982; 215: 407-9.
14. Openheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kaiser FE. Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins, and rat hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 757-66.
15. Slag MF, Morley JE, Elson MK et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-5.
16. Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ, Wheeler WS, Nicoloff JT. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illness. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 565-74.
17. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness. Low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
18. Lo Presti J, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989; 110: 970-5.
19. Russo EMK, Vieira JGH, Maciel RMB, Fonseca RMG. Desenvolvimento e caracterização de métodos de radioimunoensaio para dosagem de iodotironinas (T4, T3 e rT3). *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1982; 26: 23-8.
20. Russo EMK, Maciel RMB, Vieira JGH. Radioimunoensaio de 3,3',5'-triiodotironina (T3 reverso no soro. Metodologia e aplicações clínicas. *Rev Bras Patol Clin* 1983; 19: 59-66.
21. Cullen DJ, Ferrara LC, Briggs BA, Walker PF, Gilbert J. Survival, hospitalization charges and follow-up results in critically ill patients. *N Engl J Med* 1976; 294: 982-7.
22. Shoemaker WC, Chang P, Czer L. Cardiorespiratory monitoring in postoperative patients. I. Predictor of outcome and severity of illness. *Crit Care Med* 1979; 7: 237-44.
23. Walfish PG, Arrejo H, Israel Y, Blake J, Kalant H. Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices in alcoholic liver disease. *Ann Intern Med* 1979; 91:13-9.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II; a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
25. Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Use of APACHE II severity of disease classification to identify intensive care unit patients who would not benefit from total parenteral nutrition. *Lancet* 1986; 1: 1.483-7.
26. Zimmerman JE. APACHE III study design: analytic plan for evaluation of severity and outcome in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 169-75.
27. Faber J, Kukergaard C, Rasmussen H et al. Pituitary-thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 315-20.
28. Scovill JE, Saba TM, Kaplan JE, Bernard HR, Powers Jr SR. Disturbances in circulating opsonic activity in man after operative and blunt trauma. *J Surg Res* 1977; 22: 709-16.
29. Constantian MB, Menzoian JO, Nimberg RB, Schmid K, Mannick JA. Association of a circulating immunosuppressive polipeptide with operative and accidental trauma. *Ann Surg* 1977; 185: 73-9.
30. McLoughlin GA, Wu AU, Saporoschetz I, Nimberg RB, Mannick JA. Correlation between anergy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma. *Ann Surg* 1979; 190: 297-303.
31. Kaplan JE, Scovill WA, Bernard H, Saba TM. Reticuloendothelial phagocytic response to bacterial challenge after traumatic shock. *Cir Shock* 1977; 4: 1-8.
32. Ozawa M, Sato K, Han CD et al. Effects of tumor necrosis factor alpha-cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. *Endocrinology* 1988; 123: 1.461-7.
33. Gupta S. Study of activated T cells in man. II. Interleukin 2 receptor and transferrin receptor expression on T cells and production of interleukin 2 in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 38: 93-100.
34. Arem R, Deppe S. Fatal nonthyroidal illness may impair nocturnal thyrotropin levels. *Am J Med* 1990; 88: 225-32.