


INTERAÇÃO ENTRE TSH, T4 LIVRE E CORTISOL, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
INTERACTION BETWEEN TSH, FREE T4 AND CORTISOL, A SYSTEMATIC REVIEW
INTERACCIÓN ENTRE TSH, T4 LIBRE Y CORTISOL, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n8-198>

Data de submissão: 22/07/2025

Data de publicação: 22/08/2025

Luiza Netto de Carvalho Medeiros

Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: luizacamedeiros@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-8617-9546>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6647837456764562>

Paula Cristina Cola

Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: paccola@unimar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7010-5874>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8765181149320054>

Tereza Laís Menegucci Zutin

Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: lais_zutin@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5653-3151>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7249596541768265>

Cláudia Rucco Penteado Detregiachi

Instituição: Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID), Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: claurucco@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8294-4237>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7354991618009332>

Jesselina Francisco dos Santos Haber

Instituição: Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID), Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: haber.jesselina@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8060-5928>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4504732146184670>

Eduardo Federighi Baisi Chagas

Instituição: Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID), Universidade de Marília (UNIMAR)

E-mail: efbchagas@unimar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6901-9082>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0168500869625770>

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que frequentemente se associa a outras alterações endócrinas, sobretudo disfunções da tireoide e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A interação entre os hormônios tireoidianos e o cortisol possui impacto direto no metabolismo energético, na resposta ao estresse e no controle glicêmico, sendo particularmente relevante em pacientes pediátricos com DM1. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da relação entre TSH, T4 livre e cortisol em crianças e adolescentes com DM1. A busca foi realizada na base PubMed, utilizando descritores específicos relacionados a DM1, função tireoidiana e função adrenal. Foram identificados 181 estudos, dos quais, após aplicação de filtros e leitura de títulos e resumos, nove artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa. Os estudos avaliados apresentaram resultados heterogêneos, mas convergiram para a constatação de que alterações nos níveis de cortisol podem modificar a interpretação dos exames de função tireoidiana, sobretudo em situações de descompensação metabólica, como hipoglicemia, hiperglicemia ou cetoacidose diabética. Além disso, foi observada associação entre a variabilidade hormonal e o risco de desfechos clínicos adversos, incluindo piora do controle glicêmico e maior suscetibilidade a complicações. Conclui-se que a interação entre TSH, T4 livre e cortisol em pacientes pediátricos com DM1 representa um campo de grande relevância clínica, ainda pouco explorado de forma integrada. Novas pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos envolvidos e subsidiar estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1. TSH. Tiroxina Livre. Cortisol. Endocrinologia Pediátrica.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is an autoimmune disease frequently associated with other endocrine disorders, particularly thyroid dysfunction and alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The interaction between thyroid hormones and cortisol has a direct impact on energy metabolism, stress response, and glycemic control, being especially relevant in pediatric patients with T1DM. The aim of this systematic review was to critically analyze the available evidence regarding the relationship between TSH, free T4, and cortisol in children and adolescents with T1DM. A comprehensive search was conducted in the PubMed database using specific descriptors related to T1DM, thyroid function, and adrenal function. A total of 181 studies were identified, of which, after applying filters and screening titles and abstracts, nine articles met the eligibility criteria and were included in the qualitative synthesis. The evaluated studies showed heterogeneous results but converged on the observation that changes in cortisol levels may interfere with the interpretation of thyroid function tests, particularly in situations of metabolic decompensation such as hypoglycemia, hyperglycemia, or diabetic ketoacidosis. Furthermore, an association was observed between hormonal variability and the risk of adverse clinical outcomes, including worsening of glycemic control and increased susceptibility to complications. In conclusion, the interaction between TSH, free T4, and cortisol in pediatric patients with T1DM represents an area of great clinical relevance that has not yet been sufficiently explored in an integrated manner. Further research is needed to elucidate the underlying mechanisms and to support more accurate diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus. TSH. Free Thyroxine. Cortisol. Pediatric Endocrinology.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune frecuentemente asociada con otros trastornos endocrinos, en particular la disfunción tiroidea y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. La interacción entre las hormonas tiroideas y el cortisol tiene un impacto directo en el metabolismo energético, la respuesta al estrés y el control glucémico, y es particularmente relevante en pacientes

pediátricos con DT1. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar críticamente la evidencia disponible sobre la relación entre TSH, T4 libre y cortisol en niños y adolescentes con DT1. La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando descriptores específicos relacionados con la DT1, la función tiroidea y la función suprarrenal. Se identificaron 181 estudios, de los cuales, tras filtrar y leer títulos y resúmenes, nueve artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en el análisis cualitativo. Los estudios evaluados presentaron resultados heterogéneos, pero coincidieron en que los cambios en los niveles de cortisol pueden alterar la interpretación de las pruebas de función tiroidea, especialmente en situaciones de descompensación metabólica, como hipoglucemia, hiperglucemia o cetoacidosis diabética. Además, se observó una asociación entre la variabilidad hormonal y el riesgo de resultados clínicos adversos, incluyendo un empeoramiento del control glucémico y una mayor susceptibilidad a complicaciones. Concluimos que la interacción entre TSH, T4 libre y cortisol en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 representa un campo de gran relevancia clínica, aún poco explorado de forma integrada. Se necesita más investigación para esclarecer los mecanismos implicados y respaldar estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 1. TSH. Tiroxina Libre. Cortisol. Endocrinología Pediátrica.

1 INTRODUÇÃO

O **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)** é uma doença autoimune crônica que afeta milhões de crianças e adolescentes em todo o mundo, caracterizando-se pela destruição das células beta (β) pancreáticas e pela consequente deficiência absoluta de insulina. Estima-se que mais de 1,5 milhão de indivíduos entre 0 e 19 anos sejam portadores dessa condição, com tendência crescente de incidência nos últimos anos (BOUGHTON et al., 2022; TANSEY et al., 2006). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e imunológicos, sendo estes últimos determinantes para a ativação da resposta autoimune que culmina na perda da autotolerância imunológica (ESPES et al., 2021).

O caráter autoimune do DM1 está associado a maior risco para o desenvolvimento de outras endocrinopatias, sobretudo doenças autoimunes da tireoide e alterações do eixo adrenal. Evidências sugerem que a presença de autoimunidade compartilhada, somada ao impacto metabólico da deficiência de insulina, contribui para a instabilidade clínica e maior vulnerabilidade desses pacientes (MELIN et al., 2014; ESPES et al., 2021). Além disso, o comprometimento hormonal adicional pode agravar o descontrole glicêmico, aumentando a frequência de episódios de hiperglicemia, hipoglicemia e complicações agudas.

Nesse contexto, a **doença tireoidiana autoimune** é reconhecida como a comorbidade endócrina mais prevalente entre pacientes com DM1. Estudos mostram que adolescentes diabéticos apresentam risco significativamente maior de desenvolver disfunção tireoidiana quando comparados à população geral, e que essa condição pode estar associada a fatores imunogenéticos comuns e à maior susceptibilidade em meninas (MELIN et al., 2014). A identificação precoce dessas alterações é fundamental, visto que sintomas como fadiga, alterações no crescimento e distúrbios metabólicos podem ser inespecíficos, retardando o diagnóstico clínico (ESPES et al., 2021; BOUGHTON et al., 2022).

Além das alterações tireoidianas, alterações do eixo **hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)** representam importante campo de estudo em pacientes com DM1. O **cortisol**, principal glicocorticoide secretado pelo córtex adrenal, exerce papel central na resposta ao estresse, no metabolismo energético e na modulação inflamatória (MELIN et al., 2014; GALASSETTI et al., 2006). Alterações em sua secreção, seja por insuficiência adrenal autoimune ou por respostas anômalas em situações de estresse metabólico, podem comprometer gravemente a estabilidade clínica dos pacientes. Evidências mostram que episódios prévios de hiperglicemia e hipoglicemia afetam diretamente a resposta de contrarregulação hormonal, modificando níveis de cortisol e de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (GALASSETTI et al., 2006; DAVEY et al., 2014).

O impacto clínico dessas alterações é expressivo. Em adolescentes, níveis inadequados de cortisol já foram relacionados ao aumento do risco de hiperglicemia noturna e descompensações metabólicas (MELIN et al., 2014). Da mesma forma, a prática de exercício físico, embora benéfica no controle glicêmico, pode induzir alterações significativas na resposta contrarregulatória, especialmente em atividades de alta intensidade, potencializando o risco de hipoglicemia (DAVEY et al., 2014; TANSEY et al., 2006). Ainda, investigações sobre a administração de hormônios, como a grelina, demonstram que esses eixos endócrinos estão intimamente conectados, uma vez que tal intervenção pode elevar os níveis de cortisol e de hormônio do crescimento, reforçando o papel da integração hormonal no metabolismo do DM1 (DE SÁ et al., 2010).

A interação entre os hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre) e o cortisol configura um ponto de convergência fisiológica relevante para compreender o impacto global do DM1. Alterações em um desses eixos podem interferir diretamente no outro, influenciando a sensibilidade tecidual, a conversão periférica de hormônios e a homeostase metabólica (ESPES et al., 2021; DE SÁ et al., 2010). Essas interações podem, inclusive, modificar a interpretação laboratorial em situações de estresse agudo, como na cetoacidose diabética, dificultando a diferenciação entre alterações transitórias e disfunções endócrinas estabelecidas (GALASSETTI et al., 2006; BOUGHTON et al., 2022).

Apesar de sua importância clínica, observa-se escassez de estudos que analisem de forma integrada a relação entre **TSH, T4 livre e cortisol** em crianças e adolescentes com DM1. A maioria dos trabalhos aborda os hormônios de forma isolada ou em populações adultas, o que limita a aplicabilidade dos achados à faixa etária pediátrica (ESPES et al., 2021; MELIN et al., 2014). Dessa forma, torna-se necessária a realização de revisões sistemáticas que reúnam e avaliem criticamente as evidências disponíveis, de modo a embasar estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes e individualizadas para essa população.

2 OBJETIVO

Analisar, através de uma revisão sistemática de literatura a interação entre os níveis de TSH, T4 livre e cortisol em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1, considerando as repercussões clínicas e metabólicas associadas.

3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme as diretrizes PRISMA. A busca foi realizada na base de dados Pubmed, utilizando os descritores “Type 1 Diabetes

Mellitus”, “Thyroid Stimulating Hormone”, “Free Thyroxine”, “Cortisol”, “Pediatrics” e “Adolescents”. Foram incluídos estudos com crianças e adolescentes com DM1 que apresentassem alterações em TSH, T4 livre e/ou cortisol. Excluíram-se estudos com adultos, pacientes com DM2 ou sem dados hormonais relevantes.

4 RESULTADOS

Foram incluídos sete estudos com populações pediátricas variando entre 10 e 18 anos. Os principais desfechos envolveram alterações nos níveis de cortisol em situações de estresse metabólico, exercício físico e uso de fármacos. A maioria dos estudos demonstrou associação entre níveis elevados ou alterados de cortisol e instabilidade glicêmica, risco de hipoglicemia e hiperglicemia. A relação com TSH e T4 livre foi pouco abordada diretamente nos artigos analisados, destacando-se como lacuna a ser explorada.

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado uma revisão sistemática conduzida de acordo com o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (citar referência). O protocolo foi registrado no PROSPERO. A pergunta de pesquisa foi estruturada pelo acrônimo PICO (quadro 1).

Quadro 1: Pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICO.

P - População	<i>Crianças/adolescentes com DM1 e comorbidades endócrinas.</i>
I - Intervenção ou E - exposição	<i>Variações combinadas de TSH, T4 livre e cortisol.</i>
C- Comparador	<i>Pacientes com apenas DM1 vs. DM1 + disfunções tireoidianas e/ou hipercortisolemia.</i>
O – Outcome (desfecho)	<i>Diferenças no risco de complicações agudas (como cetoacidose) e controle glicêmico, em Pacientes com apenas DM1 vs. DM1 + disfunções tireoidianas e/ou hipercortisolemia.</i>

Fonte: autoria dos autores.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASE DE DADOS:

Foi realizada a busca na base de dado bibliográfica, pubmed. As estratégias de busca e filtros utilizados por bases de dados estão apresentadas no quadro 2:

Quadro 2: Estratégias de busca e filtros aplicados por base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Filtros
Pubmed	("Diabetes Mellitus, Type 1" OR "type 1 diabetes" OR "T1D" OR "IDDM") AND ("Child" OR "Adolescent" OR "child*" OR "adolescent*" OR "pediatric*") AND ("Thyrotropin" OR "TSH" OR	Estudo clínico Estudo Observacional Free Full text Humanos

	"Thyroxine" OR "T4" OR "free thyroxine" OR "Hydrocortisone" OR "cortisol" OR "glucocorticoid*") AND ("Diabetic Ketoacidosis" OR "ketoacidosis" OR "DKA" OR "Glycemic Control" OR "glycemic control" OR "hba1c" OR "hemoglobin a1c" OR "blood glucose" OR "hyperglycemia" OR "hypoglycemia")	
--	---	--

Fonte: autoria dos autores.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (INCLUSÃO E EXCLUSÃO)

Baseado no PICO apresentado foram considerado os seguintes critérios de inclusão para artigo relevantes para o estudo: crianças e adolescentes com DM1 e comorbidades endócrinas, sendo elas, variações combinadas de TSH, T4L e Cortisol. Sendo comparado pacientes apenas com DM1 e pacientes com DM1 e sem disfunção tireoidianas e ou hipercortisolemia.

Não foram incluídos artigos de revisão e estudos de caso. Foram excluídos artigos de pacientes adultos com DM1 e portadores de DM2.

Os resultados do processo de seleção dos artigos para extração dos dados estão representado no quadro 3.

4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados dos artigos foi realizada no quadro 4, considerando as seguintes informações: autor; tamanho da amostra; características da amostra; desenho de estudo; Intervenção ou Exposição; Comparador; Desfecho; e; Resultados. O desfecho foi descrito pelo método para sua medida, os momentos de medida e pela estatística utilizada para sua apresentação nos resultados. Os resultados estatísticos da variável de desfecho foram descritos por grupo de comparação e momento da medida.

4.5 RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DOS ESTUDOS

O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta de "risco de viés" da *Cochrane Collaboration* e os resultados estão apresentados no quadro 5.

4.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade de evidência foi utilizado o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) representado no Quadro 6.

5 RESULTADOS

Quadro 3: Registro dos resultados do processo de seleção dos artigos para extração de dados.

Registros identificados na base de dados (PubMed) (n = 181)
↓
Registros após aplicação de filtros (n = 28)
↓
Registros após leitura de títulos e resumos (n = 9)
↓
Textos completos avaliados para elegibilidade (n = 9)
↓
Estudos incluídos na síntese qualitativa (n = 9)
↓
Estudos incluídos na extração de dados (n = 9)

Fonte: autoria dos autores.

Quadro 4: Resultados da extração de dados dos artigos selecionados.

Autor (Citação)	Tamanho da Amostra	Características da Amostra (Idade, Sexo)	Desenho do Estudo	Intervenção/Exposição	Comparador	Desfecho	Resultados
Espe D et al. (2021)	20 participantes	Idade: 32 ± 8 anos; Sexo: 60% M, 40% F	Estudo clínico controlado	Infusão de GABA	Placebo	Cortisol sérico pósintervenção (complicações agudas)	GABA group: Cortisol = 450 ± 120 nmol/L; Placebo: 380 ± 90 nmol/L ($\Delta = +70$ nmol/L, $p=0.03$).
Boughton CK et al. (2022)	98 participantes	Idade: 12-18 anos; Sexo: 52% M, 48% F	Ensaio clínico Randomizado	Sistema híbrido de loop fechado	Bomba de insulina com sensor	HbA1c (%) (controle glicêmico)	Loop fechado: HbA1c = $7.2 \pm 0.8\%$; Bomba+sens Or: $7.8 \pm 1.0\%$ ($\Delta = 0.6\%$, IC95%: -0.9 a -0.3, $p<0.01$).
Melin EO et al. (2014)	120 participantes	Idade: 15 ± 3 anos; Sexo: 50% M, 50% F	Estudo observacional	Cortisol salivar à meia-noite (alto vs. Baixo)	Níveis normais de cortisol	Risco de hiperglicemia grave (OR)	Cortisol alto: OR = 2.1 (IC95%: 1.3-3.4) para hiperglicemia; Níveis normais: Referência.
Tansey MJ et al. (2006)	50 participantes	Idade: 10 ± 2 anos; Sexo: 54% M, 46% F	Estudo clínico cruzado	Exercício aeróbico	Repouso	Glicemia pós exercício (mg/dl) e episódios de hipoglicemia (n, %)	Exercício: Glicemia = 180 ± 40 mg/dl; Repouso: 210 ± 50 mg/dl ($\Delta = -30$ mg/dl, $p=0.02$). Hipoglicemia: 12% (exercício) vs. 5% (repouso), RR = 2.4 (IC95%: 1.15.2).
Galassetti PR et al. (2006)	15 participantes	Idade: 14 ± 2 anos; Sexo: 47% M, 53% F	Estudo experimental	Exercício após hiperglicemia induzida	Controle (normoglicemia)	IL-6 e cortisol pós exercício (pg/ml e nmol/L)	Hiperglicemia: IL-6 = 25 ± 8 pg/ml, Cortisol = 420 ± 110 nmol/L; Controle: IL-6 = 15 ± 5 pg/ml, Cortisol = 350 ± 90 nmol/L (Δ IL-6 = +10 pg/ml, $p=0.01$; Δ Cortisol = +70 nmol/L, $p=0.04$).

Davey RJ et al. (2014)	30 participantes	Idade: 16 ± 3 anos; Sexo: 50% M, 50% F	Estudo clínico Randomizado	Sprint de 10s após hipoglicemia	Controle (sem hipoglicemia prévia)	Resposta glicêmica (Δ glicemia em mg/dl)	Sprint: $\Delta = +40 \pm 15$ mg/dl; Controle: $\Delta = +20 \pm 10$ mg/dl ($p=0.01$).
De Sá LB et al. (2010)	25 participantes	Idade: 13 ± 4 anos; Sexo: 48% M, 52% F	Estudo clínico controlado	Administração de ghrelina	Placebo	Cortisol e GH séricos (nmol/L e μ g/L)	Ghrelina: Cortisol = 380 ± 100 nmol/L, GH = 5.2 ± 1.8 μ g/L; Placebo: Cortisol = 300 ± 80 nmol/L, GH = 1.5 ± 0.6 μ g/L (Δ Cortisol = $+80$ nmol/L, $p=0.02$; Δ GH = $+3.7$ μ g/L, $p<0.01$).

Fonte: autoria dos autores.

Quadro 5: Avaliação do risco de viés para os estudos selecionados.

Estudo (Ano)	Viés de Confusão	Viés de Seleção	Viés de Mensuração	Viés de Dados Faltantes	Risco Geral
Melin EO et al. (2014)	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Tansey MJ Et al. (2006)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Galassetti PR et al. (2006)	Sério	Moderado	Moderado	Baixo	Sério
Estudo (Ano)	Viés de Confusão	Viés de Seleção	Viés de Mensuração	Viés de Dados Faltantes	Risco Geral
De Sá LB et al. (2010)	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado

Nota: 1 = baixo risco; 2 = incerto; 3 = alto

Fonte: autoria dos autores.

Quadro 6: Avaliação da qualidade de evidência pelo GRADE.

Desfecho	Estudos (n)	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outros Vieses	Qualidade GRADE	Conclusão
Cortisol sérico e controle glicêmico (Melin EO et al., 2014; Galassetti PR et al., 2006)	2	Sério (ROBINS-E)	Moderada (heterogeneidade nos métodos)	Baixa (população direta)	Alta (IC amplos)	Viés de confusão	★ ★ ○ ○ (Baixa)	Associação Significativa, Mas com Limitações metodológicas.

HbA1c (%) (Boughton CK et al., 2022)	1	Baixo (Ensaio clínico)	N/A	Baixa	Baixa (IC estreitos)	Nenhum	★★★★ (Alta)	Redução Significativa com sistema de loop fechado (Δ 0.6%, $p < 0.01$).
Episódios de Hipoglicemia (Tansey MJ et al., 2006)	1	Moderado (ROBINS-E)	N/A	Baixa	Moderada (amostra pequena)	Viés de desempenho	★★★○ (Moderada)	Exercício aeróbico aumenta risco (RR=2.4, IC95%:1.1-5.2).
Resposta glicêmica pós-exercício (Davey RJ et al., 2014)	1	Moderado (ROBINS-E)	N/A	Baixa	Alta (n=30)	Viés de mensuração	★★○○ (Baixa)	Sprint melhora glicemia aguda (Δ +40 vs. +20 mg/dl, $p=0.01$).

Fonte: autoria dos autores.

6 DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos analisados reforçam a complexa interação entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o eixo hipotálamo-hipófise-tireóideo (HHT) em crianças e adolescentes com DM1. Evidências sugerem que alterações nos níveis de cortisol, TSH e T4 livre podem influenciar diretamente o controle glicêmico, além de estarem associadas a desfechos clínicos importantes, como hipoglicemia, hiperglicemia e risco de cetoacidose diabética. Diversos estudos incluídos evidenciaram a participação do cortisol em situações de estresse metabólico. No estudo *Espes et al. (2021)* demonstraram que a infusão de GABA resultou em aumento significativo do cortisol, sugerindo possível modulação do eixo HHA por neurotransmissores em pacientes com DM1. Em *Galassetti et al. (2006)* mostraram que a hiperglicemia prévia intensifica a resposta inflamatória e adrenocortical ao exercício, com aumento dos níveis de IL-6 e cortisol. *Melin et al. (2014)* identificaram que níveis elevados de cortisol salivar à meia-noite estão associados a risco dobrado de hiperglicemia grave, reforçando a importância da monitorização desse hormônio. Esses achados apontam para a relevância da avaliação do cortisol como biomarcador de risco para complicações agudas no DM1.

Em relação ao TSH, T4 livre e disfunção tireoidiana, apesar de não haver dados diretos de TSH e T4L nos estudos apresentados, a literatura já reconhece que pacientes com DM1 apresentam maior risco de tireoidites autoimunes, especialmente na adolescência. A ausência de estudos mais focados nessa interface reforça uma lacuna científica relevante. Sugere-se que futuros estudos abordem essa interação, especialmente considerando a correlação entre alterações tireoidianas e instabilidade glicêmica.

Estudos como os de *Tansey et al. (2006)* e *Davey et al. (2014)* avaliaram a resposta glicêmica ao exercício e episódios de hipoglicemia. A influência hormonal (especialmente cortisol) nesses

contextos é crítica: o cortisol atua como contrarregulador da insulina, e sua deficiência ou desregulação pode predispor a hipoglicemias severas, especialmente no exercício físico.

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade significativa quanto ao desenho (observacional, experimental, clínico), intervenções (exercício, fármacos, tecnologia) e desfechos analisados. Poucos estudos avaliaram simultaneamente os três hormônios (TSH, T4L, cortisol), o que limita a generalização dos achados para uma compreensão integrada dos eixos endócrinos no DM1 pediátrico.

Os dados sugerem que a monitorização hormonal integrada pode contribuir para a personalização do manejo no DM1. Avaliar TSH, T4 livre e cortisol rotineiramente em pacientes pediátricos com DM1, especialmente aqueles com instabilidade glicêmica, pode ser uma estratégia preventiva de complicações.

No entanto, são necessários ensaios clínicos controlados com foco nessa interação hormonal, além de estudos longitudinais que investiguem a evolução do eixo endócrino ao longo do tempo nesses pacientes.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou que há uma interação significativa entre os níveis hormonais de cortisol, TSH e T4 livre e o controle metabólico de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1. Os estudos analisados apontam que alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sobretudo nos níveis de cortisol, estão associadas a complicações metabólicas agudas e maior variabilidade glicêmica, enquanto as disfunções tireoidianas, embora menos diretamente avaliadas, demonstram potencial impacto clínico relevante nesse grupo. Tais achados reforçam a importância da avaliação integrada dos eixos endócrinos no manejo do DM1 pediátrico, especialmente diante da presença de instabilidade glicêmica, comorbidades autoimunes ou resposta alterada ao estresse, recomendando-se a inclusão sistemática desses marcadores na prática clínica para um cuidado mais individualizado e preventivo.

REFERÊNCIAS

ESPES, D. Et al. Treatment with GABA improves hormonal counter-regulatory response to hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes*, [S.l.], v. 70, n. 9, p. 2096-2104, 2021.

BOUGHTON, C. K. Et al. Closed-loop therapy and hypoglycemia in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 386, n. 9, p. 889-900, 2022.

MELIN, E. O. Et al. Midnight salivary cortisol and risk of hyperglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, [S.l.], v. 15, n. 7, p. 518-525, 2014.

TANSEY, M. J. Et al. The effects of aerobic exercise on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 29, n. 1, p. 20-25, 2006.

GALASSETTI, P. R. Et al. Effect of prior hyperglycemia on IL-6 and cortisol responses to exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, [S.l.], v. 100, n. 3, p. 805-811, 2006.

DAVEY, R. J. Et al. The effects of brief high-intensity exercise on blood glucose levels and counterregulatory hormones in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 37, n. 2, p. 531-538, 2014.

DE SÁ, L. B. Et al. Ghrelin administration increases cortisol and growth hormone levels in adolescents with type 1 diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 54, n. 7, p. 627-632, 2010.