

Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre utilização dos testes de Função Tireoidiana na Prática Clínica.

Qual a indicação de solicitar o TSH, T4 Total, T4 livre, T3 livre e T3 reverso?

A dosagem do hormônio tireo-estimulante (TSH) é o teste mais confiável para diagnosticar as formas primárias de hipotireoidismo e hipertireoidismo, principalmente em regime ambulatorial (1,2). Não há diferenças significativas ao utilizar ensaios de segunda ou terceira geração, mas deve-se evitar dosagem do TSH com ensaios de primeira geração, pois fornece menor certeza diagnóstica em relação aos dois outros métodos já descritos. Ensaios de terceira geração com sensibilidade $\leq 0,002$ mUI/L devem ser utilizados para avaliação inicial da função tireoidiana (3,4).

A mensuração do TSH tem sido utilizada como triagem no diagnóstico de disfunção tireoidiana, especialmente na insuficiência tireoidiana mínima (hipotireoidismo subclínico). A dosagem de TSH está recomendada a cada cinco anos em indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos. Em função do hipotireoidismo não detectado na gravidez poder afetar o desenvolvimento neuropsicomotor e a sobrevivência do feto, além de ser acompanhado de hipertensão e toxemia, também tem sido recomendada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas, porém ainda não existe consenso sobre esta indicação em gestantes (1,5,6,7). A triagem também é apropriada para pacientes com risco aumentado de disfunção tireoidiana, como: história prévia de disfunção tireoidiana, presença de bócio, história prévia de cirurgia tireoidiana, história prévia de radioterapia cervical, presença de outras doenças autoimunes (por exemplo, diabetes mellitus tipo 1, vitiligo, anemia perniciosa, insuficiência adrenal primária etc), uso de medicações: lítio, citocinas, amiodarona, agentes contrastados, história familiar de doença tireoidiana ou outra doença autoimune, presença de alterações laboratoriais que sugerem hipotireoidismo: hipercolesterolemia, hiponatremia, anemia, elevações de creatinofosfoquinase e lactato desidrogenase, hiperprolactinemia e presença de comorbidades como apneia do sono, depressão e demência (1,4).

Na faixa pediátrica, são também condições clínicas que podem refletir risco de disfunção tireoideana e merecem triagem: crianças e adolescentes com baixa estatura e/ou baixa

velocidade de crescimento, crianças com distúrbios da evolução puberal, crianças e adolescentes com suspeita de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) ou queda no rendimento escolar sem causa reconhecida (8,9,10).

Em todas as situações, deve-se confirmar a elevação de TSH, repetindo sua dosagem, antes de iniciar a reposição com levotiroxina (1,11). Além disso, a concentração de TSH reflete adequadamente a reposição de T4 em pacientes com hipotireoidismo primário, sendo o melhor marcador para avaliação da dose de T4 e controle de tratamento (12).

O TSH e o T4L são utilizados de rotina na avaliação da função tireoidiana e no seguimento do tratamento do hiper e do hipotireoidismo. O T4L não é suscetível às alterações nas proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano e possui uma variação intra-individual muito pequena. O T4 total (T4T) deve ser avaliado quando há discordância nos testes anteriormente citados (13,4).

O T3 tem baixa acurácia para o diagnóstico de hipotireoidismo, já que a conversão aumentada de T4 para T3 mantém concentração sérica de T3 nos limites normais até o hipotireoidismo se tornar grave (13,4).

A dosagem do T3, em conjunto com a interpretação do T4L, tem utilidade no diagnóstico e monitoramento do hipertireoidismo (2,14,15).

Os métodos que são usados de rotina para medir T3 e T4 livre são dependentes de proteínas ligadoras de HTs. Portanto, estes métodos não são totalmente confiáveis quando utilizados em pacientes portadores de doença não tireoidiana, de alterações nas proteínas transportadoras (alterações de afinidade a globulina ligadora de tiroxina - TBG ou proteínas transportadoras anormais) e de anticorpos anti-T3 e T4 (2,16).

Os níveis séricos de T3 reverso estão baixos nos pacientes com hipotireoidismo e elevados nos pacientes com hipertireoidismo. O T3 reverso pode estar elevado em pacientes eutireoidianos com outras doenças, é controverso se o T3 reverso pode ser utilizado para diferenciar o paciente com outra doença com ou sem hipotireoidismo (17).

A dosagem sérica de TgAb e TPOAb auxilia na demonstração da natureza autoimune da disfunção tireoidiana e deve ser associada a dosagens do TSH e T4L. A prevalência de TPOAb é maior que TgAb, sendo o TPOAb o teste mais sensível para detectar DAT (Doença autoimune da tireoide). A dosagem de TgAb e TPOAb pode ser feita: a) na suspeita de DAT, b) para

pacientes de risco para disfunção tireoidiana; c) para pacientes em uso de interferon, lítio, amiodarona; d) para pacientes com histórico de infertilidade ou falência em terapias de fertilização assistida. A mensuração de TPOAb pode ser utilizada para avaliar risco de tireoidite pós-parto (ATPO elevado). O TgAb deve ser dosado em conjunto com a Tg_r no seguimento de pacientes com câncer diferenciado de tireoide, já que a presença de TgAb no soro do paciente, pode determinar resultados falsamente baixos de Tg (falso-negativo). Não há indicação de monitorizar os níveis dos anticorpos antitireoidianos durante o curso do tratamento do hipotireoidismo (18,19,4).

A dosagem do TRAb apresenta boa especificidade para o diagnóstico da DG (doença de Graves), porém não é fundamental para o diagnóstico na maioria dos casos. Em alguns casos, pode auxiliar no diagnóstico diferencial do hipertireoidismo. A avaliação do TRAb inicial é útil como um marcador de gravidade da doença e pode, em combinação com outros indicadores clínicos, contribuir para a decisão de tratamento. Avaliar níveis de TRAb antes de interromper o tratamento com drogas antitireoidianas pode auxiliar a identificar quais pacientes podem iniciar a retirada da medicação, uma vez que níveis normais de TRAb é indicativo de uma maior chance de remissão. Recomenda-se dosar o TRAb em gestantes com DG ou história pregressa de DG, no início e no terceiro trimestre de gestação (entre a 20^a e 24^a semanas de gestação), para avaliar risco de hipertireoidismo fetal e tireotoxicose neonatal transitória (20,21,4).

Quais exames devem ser solicitados no em pacientes assintomáticos?

A mensuração do TSH tem sido utilizada como triagem no diagnóstico de disfunção tireoidiana, especialmente na insuficiência tireoidiana mínima (hipotireoidismo subclínico). A dosagem de TSH está recomendada a cada cinco anos em indivíduos com idade igual ou superior a 35 anos. Em função do hipotireoidismo não detectado na gravidez poder afetar o desenvolvimento neuropsicomotor e a sobrevivência do feto (30), além de ser acompanhado de hipertensão e toxemia, também tem sido recomendada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas, porém ainda não existe consenso sobre esta indicação em gestantes (1,5, 22,4).

Quais exames essenciais devem ser solicitados por um não Endocrinologista para diagnóstico de tireoidopatias?

A dosagem do TSH é o melhor método para triagem de disfunções tireoidianas e para monitoramento dos pacientes em tratamento do hipotireoidismo, sendo bom indicador da dose de reposição de levotiroxina (1,2, 3 e 4).

O T4L é utilizado de rotina na avaliação da função tireoidiana e no seguimento do tratamento do hiper e do hipotireoidismo (2,13,14) .

Não existe indicação de uso rotineiro da medida do T3 sérico no diagnóstico e seguimento do paciente com hipotireoidismo (13,4).

A dosagem do T3 sérico, interpretada em conjunto com T4L, é útil na avaliação de quadros de hipertireoidismo (2,14,15).

Dr. Alexandre Hohl
Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Dra. Gisah Carvalho
Presidente do Departamento de Tireoide da
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Referências Bibliográficas

- 1) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1573-5.
- 2) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13:3-126
- 3) Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet.* 2001; 357:1013-4.
- 4) Carvalho GA, Perez CLS, Ward LS. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica *Arq Brasil Endocrinol Metab* 2013; 57:193-204.
- 5) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341:549-55.
- 6) Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000; 7:127-30.
- 7) Radetti G, Gentili L, Paganini C, Oberhofer R, Deluggi I, Delucca A. Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. *Minerva Pediatr.* 2000; 52:691-8.
- 8) Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi Det al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164:591-7.
- 9) De Luca F, Wasniewska M, Zirilli G, Aversa T, Arrigo T. At the end of a two-year follow-up elevated TSH levels normalize or remain unchanged in most the children with subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr.* 2010; 36:11.
- 10) Simic N, Asztalos EV, Rovet J. Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid.* 2009; 19:395-401.
- 11) Biondi B and Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocr Rev.* 2008; 29:76-131.
- 12) Toft AD. Drug therapy: Thyroxine therapy. *N Engl J Med.* 1994; 331:174-80.
- 13) Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30:265-89.
- 14) Wang R, Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid.* 2000; 10:31-9.
- 15) Maia AL e col. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Brasil Endocrinol Metab.* 2013;57:205-232.
- 16) Chopra IJ, Van Herle AJ, Teco GN, Nguyen AH. Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: a comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51:135-43.
- 17) Burmeister LA. Reverse T3 Does Not Reliably Differentiate Hypothyroid Sick Syndrome from Euthyroid Sick Syndrome. *Thyroid.* 1995;5:435-441.
- 18) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43:55-68.

- 19) Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, Pinchera A, Braverman LE. Enhanced susceptibility to amiodarone induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med.* 1994; 154:2722-6.
- 20) Takasu N, Oshiro C, Akamine H, Komiya I, Nagata A, Sato Y, et al. Thyroid stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20:452-61.
- 21) Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1147-51.
- 22) Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcomes in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993; 81:349-53.