

Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica

The clinical use of thyroid function tests

Gisah Amaral de Carvalho¹, Camila Luhm Silva Perez¹, Laura Sterian Ward²

RESUMO

Exames laboratoriais são fundamentais para o diagnóstico acurado e o monitoramento custo-efetivo das disfunções tireoidianas. Quando há alta suspeita clínica, as dosagens hormonais apenas confirmam o diagnóstico. No entanto, na maioria dos pacientes, a sintomatologia é sutil e inespecífica, de forma que apenas testes bioquímicos podem detectar o transtorno. O objetivo deste artigo é fazer uma análise crítica do uso apropriado dos principais testes de função tireoidiana, entre eles a dosagem sérica do hormônio estimulante da tireoide (TSH), dos hormônios tireoidianos e dos anticorpos antitireoidianos. Mediante um levantamento na base de dados do MedLine, são discutidas as principais armadilhas e interferências relacionadas ao uso cotidiano desses testes e apresentadas recomendações para otimizar a utilização dessas ferramentas diagnósticas na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):193-204

Descritores

Testes de função tireoidiana; tireotropina; triiodotironina; tiroxina; hipotireoidismo; hipertireoidismo

ABSTRACT

Laboratory tests are essential for accurate diagnosis and cost-effective management of thyroid disorders. When the clinical suspicion is strong, hormonal levels just confirms the diagnosis. However, in most patients, symptoms are subtle and unspecific, so that only biochemical tests can detect the disorder. The objective of this article is to do a critical analysis of the appropriate use of the most important thyroid function tests, including serum concentrations of thyrotropin (TSH), thyroid hormones and antithyroid antibodies. Through a survey in the MedLine database, we discuss the major pitfalls and interferences related to daily use of these tests and recommendations are presented to optimize the use of these diagnostic tools in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):193-204

Keywords

Thyroid function tests; thyrotropin; triiodothyronine; thyroxine; hypothyroidism; hyperthyroidism

¹ Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (SEMPR/HC-UFP), Curitiba, PR, Brasil

² Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Correspondência para:

Gisah Amaral de Carvalho
Rua Agostinho Leão Júnior, 285
80030-110 – Curitiba, PR, Brasil
carvalho.gisah@gmail.com

Recebido em 30/Jan/2013
Aceito em 7/Mar/2013

INTRODUÇÃO

Disfunções tireoidianas são condições prevalentes na prática clínica e podem apresentar consequências significativas. O auxílio de testes de laboratório de qualidade é fundamental para o diagnóstico preciso dos distúrbios da tireoide, já que, na maioria dos pacientes, os sinais e sintomas da doença tireoidiana são sutis ou ausentes e apenas testes bioquímicos podem detectar o transtorno.

Assim sendo, é importante para o médico, de qualquer especialidade, saber solicitar exames laboratoriais,

assim como saber interpretar seus resultados para um correto diagnóstico e manejo custo-efetivo das disfunções tireoidianas.

Foram revisados artigos nas bases de dados do MedLine (PubMed), sem limite de tempo, com o objetivo de fornecer uma visão geral sobre os testes de função tireoidiana habitualmente utilizados, discutindo os pontos fortes e limitações de cada teste. Recomendações destacam pontos importantes sobre cada tema, sendo categorizadas pela força de evidência na qual estão baseadas, conforme detalhado na tabela 1.

Tabela 1. Grau de recomendação e força de evidência

Recomendação	Força de evidência
A	Revisões sistemáticas, estudos experimentais e observacionais de melhor consistência
B	Estudos experimentais e observacionais de menor consistência
C	Relatos de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

QUAL O MELHOR EXAME DE TRIAGEM PARA DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS?

A dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH) é o teste mais confiável para diagnosticar as formas primárias de hipotireoidismo e hipertireoidismo, principalmente em regime ambulatorial (1,2) (**D,D**).

A secreção hipofisária de TSH regula a secreção de T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina), que, por sua vez, exercem *feedback* negativo no tireotrofo hipofisário com uma relação *log-linear* (3,4) (**B,B**). Dessa forma, pequenas alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos (HTs) livres resultam em grandes alterações nas concentrações séricas de TSH, tornando o TSH o melhor indicador de alterações discretas da produção tireoidiana (5) (**D**).

Os ensaios de primeira geração do TSH permitiam apenas o diagnóstico de hipotireoidismo. Com a utilização dos ensaios de TSH de segunda geração (sensibilidade funcional de 0,1-0,2 mUI/L) e de terceira geração (sensibilidade funcional de 0,01-0,02 mUI/L), foi possível sua utilização também na detecção do hipertireoidismo (6) (**D**). Os ensaios de primeira geração do TSH apresentam sensibilidade de 75% e especificidade de 90%, fornecendo razão de verossimilhança positiva (RV+) de 7,50 (IC 95% 4,12-13,65) (7) (**B**). Os ensaios de segunda geração aumentam a certeza diagnóstica, pois têm sensibilidade e especificidade de 96% e 93%, respectivamente, com aumento da RV+ para 13,71 (IC 95% 6,71-28,05) (8) (**B**). Exame de terceira geração pouco modifica a certeza diagnóstica em relação ao de segunda geração, com sensibilidade de 97%, especificidade de 93%, mantendo quase o mesmo valor da RV+ = 13,86 (IC 95% 6,78-28,33), mas permite resultado do exame em 18 minutos (9) (**B**). Exames de segunda e terceira gerações permitem aumentar a certeza diagnóstica em população com prevalência da doença de 1% para 12% e população com prevalência da doença de 4% para 36%-37% de certeza. Já a primeira geração aumenta a certeza diagnóstica em 7% e 24%, respectivamente.

Ensaios de quarta geração já estão disponíveis. Como eles não aumentam a acurácia diagnóstica, os ensaios de terceira geração são utilizados de forma rotineira.

Recomendação

A dosagem do TSH é o teste mais útil na avaliação inicial da função tireoidiana (**B**). Não há diferenças significativas ao utilizar ensaios de segunda (**B**) ou terceira geração (**B**), mas deve-se evitar dosagem do TSH com ensaios de primeira geração (**B**), 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.

QUAIS VALORES SÃO CONSIDERADOS NORMAIS PARA O TSH?

A secreção do TSH é pulsátil e possui um ritmo circadiano com os maiores pulsos de secreção ocorrendo entre 22h e 4h da madrugada, sendo seus níveis médios entre cerca de 1,3 e 1,4 mUI/L, com limites inferiores entre 0,3 e 0,5 mU/L e limites superiores entre 3,9 e 5,5 mUI/L (10) (**B**). Variações na concentração sérica de TSH podem ser atribuídas a essa secreção pulsátil e à liberação noturna do TSH (11) (**B**).

Atualmente, o valor de referência para adultos considerado normal para níveis de TSH sérico é entre 0,4-4,5 mUI/L (12,13) (**D,D**). Contudo, é difícil estabelecer um valor de referência universal já que variações entre diferentes ensaios utilizados podem ocorrer e que os níveis circulantes de TSH são heterogêneos em relação à glicosilação e à atividade biológica (12) (**D**).

O limite superior do TSH dito normal (aproximadamente 4,5 mUI/L) tem sido questionado nos últimos anos e sua redução para 2,5 mUI/L é defendida por alguns pesquisadores (14) (**D**). A favor dessa posição, tem-se o fato de que a taxa de progressão para hipotireoidismo franco e a prevalência de anticorpos antitireoidianos é maior em pacientes com TSH acima de 2,5 mUI/L em comparação com indivíduos com TSH entre 0,5 e 2,5 mUI/L (15) (**B**). Estudos realizados com rigorosos critérios de seleção, excluindo os indivíduos com doença tireoidiana, não apenas baseados em dados clínicos, mas também na presença de autoanticorpos e alterações na ultrassonografia, suportam essa mudança, mostrando que, na população saudável, os níveis médios de TSH ficam em torno de 1,5 mUI/L e que mais de 95% da população normal tem níveis de TSH $\leq 2,5$ mU/L (16,17) (**B**).

Entretanto, nem todos os investigadores concordam com essa mudança (18,19) (**D,D**), já que níveis séricos de TSH entre 2,5-4,5 mU/L podem identificar alguns indivíduos em estágios iniciais de hipotireoidismo e aqueles com suspeita de tireoidite de Hashimoto, mas só existem evidências de benefício comprovado do tratamento limitadas a determinadas faixas etárias e a níveis de TSH acima de 7 mUI/L (20) (**A**). Alguns estudos sugerem que níveis de TSH mais elevado podem ser normais em idosos, particularmente nos muito idosos, acima de 80 anos, e em determinadas etnias (21,22) (**A,B**). O perigo de se modificar a faixa de normalidade é que, se com valores de 0,4-4,5 mUI/L diagnosticamos hipotireoidismo em 9,7%-12,9% dos indivíduos acima de 65 anos em grandes grupos populacionais como os do estudo do NHANES, baixando para 2,5 mUI/L teríamos o diagnóstico de hipotireoidismo em 35% dessa mesma população (23) (**A**).

Estudos de boa consistência reforçam que os níveis séricos de TSH são idade-dependente e mostram que os valores de referência para adultos não correspondem aos observados ao longo da faixa etária pediátrica, na qual se observam valores continuamente decrescentes desde o período neonatal até o final da adolescência (24-28) (**B**).

Recomendação

O valor de referência de TSH sérico normal para adultos é entre 0,4-4,5 mUI/L (**D**). É necessária demonstração mais convincente do impacto positivo em identificar e tratar pacientes com TSH normal-alto antes de reduzir o *cutoff* para 2,5 mUI/L. Recomenda-se acompanhamento de pacientes assintomáticos, com TSH entre 3,0-4,5 mU/l, especialmente naqueles com autoanticorpos positivos (**B**). Também se deve avaliar cuidadosamente pacientes com níveis entre 4,5-10 mU/L e que mantêm níveis séricos de T4 livre (T4L) normais (hipotireoidismo subclínico) e acompanhá-los, observando a evolução dos níveis hormonais (**A**). Para pacientes pediátricos é importante avaliar os valores de acordo com os intervalos de normalidade propostos para cada faixa etária (**B**).

EM QUAL SITUAÇÃO DEVE SER REALIZADA A DOSAGEM DO TSH?

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 (1) (**D**). Em função de o hipotireoidismo não detectado na gravidez poder afetar o desenvolvimento neuropsicomotor (29) (**B**) e a sobrevivência do feto (30) (**B**), além de ser acompanhado de hipertensão e toxemia (31) (**B**), também tem sido recomendada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas (29,32) (**B,B**), porém ainda não existe consenso sobre essa indicação em gestantes (33) (**D**).

A triagem também é apropriada para pacientes com risco aumentado de disfunção tireoidiana, como (1) (**D**): 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 melito 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; presença de comorbidades como apneia do sono, depressão e demência.

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 (34,35) (**B,B**); crianças com distúrbios da evolução puberal (34,35) (**B,B**); crianças e adolescentes com suspeita de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) ou queda no rendimento escolar sem causa reconhecida (36,37) (**C,C**).

Em todas as situações, deve-se confirmar a elevação de TSH, repetindo sua dosagem, antes de iniciar a reposição com levotiroxina (1,12) (**D,D**).

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 (38) (**D**).

Recomendação

O TSH sérico deve ser dosado como triagem em pacientes acima de 35 anos a cada cinco anos, em gestantes e em pacientes com fatores de risco para disfunção tireoidiana, adultos ou crianças (**D**). No caso de uma dosagem com TSH elevado, uma segunda amostra confirmatória deve ser realizada antes de se instituir o tratamento, acompanhada da dosagem de T4 livre (**D**).

QUAIS SÃO AS SITUAÇÕES ESPECIAIS QUE DEVEM SER AVALIADAS NA DOSAGEM DO TSH?

Em diversas situações não se pode depender apenas da dosagem do TSH na avaliação da função tireoidiana, que pode apresentar algumas limitações no seu uso.

Em pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo crônico e grave, o TSH pode permanecer alterado apesar da normalização dos níveis livres de HTS. Nessas situações, que podem levar de dois meses até um ano após a normalização dos níveis hormonais de T3 e T4, a dosagem do TSH pode não indicar adequadamente o estado tireoidiano, em função da prévia hipertrofia ou supressão dos tirotrofos, respectivamente (4,39) (**B,B**).

Em pacientes com hipotireoidismo sem adesão adequada ao tratamento e que fazem uso intermitente de T4, podemos encontrar valores discordantes de TSH e T4L. Enquanto a mensuração de TSH reflete um *set point* de 6 a 8 semanas de uso da tiroxina, a dosagem de T4L reflete a adequação mais recente no uso de T4. Nesses pacientes, a dosagem de TSH pode estar elevada, apesar de níveis normais ou elevados de T4L (4) (**B**).

O TSH sérico confirma ou exclui o diagnóstico em todos os casos de hipotireoidismo primário, mas não é um teste confiável nos casos de hipotireoidismo secundário (central), já que nestes a dosagem do TSH pode estar baixa, normal ou até discretamente elevada. Quando há suspeita de doença hipofisária ou hipotalâmica, o diagnóstico e o controle da reposição com levotiroxina devem ser realizados pela medida do T4L e não pela dosagem do TSH sérico (1,2) (**D,D**).

Finalmente, é importante reconhecer que anormalidades isoladas do TSH sérico não correspondem sempre à disfunção tireoidiana e podem ser causadas por outras condições e medicações. São causas de elevação de TSH isolada (1,2) (**D,D**): recuperação após hipotireoxinemia decorrente de doença não tireoidiana (40,41) (**B,D**); medicações como lítio (42) (**D**) e amiodarona (43) (**D**): inibição da produção de hormônio tireoidiano por essas drogas pode causar tanto elevações reversíveis e transitórias do TSH como hipotireoidismo verdadeiro; presença de anticorpos heterófilos no soro de pacientes.

Excetuando-se o hipertireoidismo central e a síndrome de resistência hipofisária aos HT, os demais tipos de hipertireoidismo encontrados na prática clínica são acompanhados de concentrações supressas de TSH, tipicamente abaixo de 0,1 mUI/L. A dosagem do T4 e do T3 está indicada na avaliação complementar de pacientes com TSH abaixo de 0,1 mUI/L (1,2) (**D,D**).

Supressão do TSH pode estar presente em outras situações, além da doença tireoidiana: recuperação de hipertireoidismo (39) (**B**); doença não tireoidiana grave: pode ocasionar um real hipotireoidismo central transitório, com T4L baixo (44,45) (**B,B**); primeiro trimestre de gestação (46) (**C**); uso de medicações como dopamina (47) (**C**), glicocorticoides (48) (**C**), entre outros com ação supressiva na secreção do TSH.

O diagnóstico de disfunção tireoidiana em um paciente criticamente doente, com uma ou mais comorbidades, é um desafio, não devendo ser feito apenas com a dosagem do TSH, pois o estresse e o uso de diversas drogas podem suprimir ou elevar o TSH (40,41) (**B,D**). A história clínica é o dado mais importante que vai auxiliar no diagnóstico diferencial entre as alterações nos testes de função tireoidiana decorrentes de doenças sistêmicas e doença tireoidiana. Não é raro o endocrinologista ser apresentado a um paciente grave que não possui história prévia de doença hipofisária nem tem sinais clínicos de hipotireoidismo, porém apresenta laboratorialmente níveis de TSH e T4L normais ou reduzidos e, se forem dosados, T3 total e T3 livre (T3L) também baixos. Dessa forma, a avaliação dos testes de função tireoidiana não deve ser realizada de rotina em pacientes criticamente enfermos, exceto quando há uma suspeita forte de disfunção tireoidiana, por exemplo, história prévia de disfunção tireoidiana, bócio, oftalmopatia ou bradicardia inexplicada (40) (**B**).

Existem dois tipos raros de hipertireoidismo TSH-mediado: adenoma hipofisário produtor de TSH e síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano seletiva à hipófise, que não serão identificados apenas com a medida do TSH. A dosagem de T4 e T3 deve ser solicitada se essas condições forem suspeitas (1,2) (**D,D**).

Recomendações

Nos primeiros meses de tratamento para hipotireoidismo ou hipertireoidismo crônico e grave, o TSH pode permanecer alterado apesar da normalização dos níveis de HT. Neste caso, a utilização do T4L é mais confiável do que o TSH para avaliação da função tireoidiana (**B**).

Em pacientes com hipotireoidismo e com má aderência ao tratamento com levotiroxina, TSH e T4 livre devem ser usados para monitoramento, já que pacientes não aderentes podem exibir valores discordantes de TSH e T4L (TSH alto/T4L alto) (**B**).

O TSH não pode ser avaliado isoladamente em paciente com suspeita de doença hipotálamo-hipofisária, sendo fundamental o uso do T4L (**D**).

Outras condições, além das doenças tireoidianas, devem ser consideradas diante de um TSH alterado: alteração fisiológica da gestação, presença de doença grave não tireoidiana, uso de medicações (amiodarona, lítio, dopamina, glicorticoides etc.) (D).

COMO AVALIAR AS IODOTIRONINAS (T4 E T3)?

A tiroxina (T4) é o principal hormônio secretado pela glândula tireoide. Cerca de 80% da triiodotironina (T3) plasmática é derivada da conversão periférica por meio da 5'-monodeiodinação do T4 nos diversos tecidos. Os HTs circulam na corrente sanguínea quase que totalmente ligados às proteínas plasmáticas e apenas 0,02% do T4 e 0,2% do T3 circulam na forma livre (49) (D).

As concentrações de T4L e T3L são mais relevantes do que as do hormônio total. Primeiramente, o hormônio livre é o hormônio biologicamente ativo. Além disso, as várias alterações nas proteínas transportadoras (adquiridas ou herdadas) alteram as concentrações séricas do T4 e do T3 total (T3T), independente do *status* tireoidiano (50,51) (B,B).

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 intraindividual muito pequena (52) (D). O T4 total (T4T) deve ser avaliado quando há discordância nos testes anteriormente citados (53) (D).

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 (52) (D).

A dosagem do T3, em conjunto com a interpretação do T4L, tem utilidade no diagnóstico e monitoramento do hipertireoidismo (2,54) (D,B): razão T3T/T4T alta (> 20) sugere doença de Graves (DG); T3 alto ou paradoxalmente normal pode indicar hipertireoidismo em paciente crítico com doença não tireoidiana e TSH supresso (< 0,01 mUI/L); T3 alto ou inapropriadamente normal pode indicar hipertireoidismo induzido por amiodarona; T3 alto é comum nos tumores hipofisários secretores de TSH e em pacientes com síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano sem clínica de hipertireoidismo; dosagens de T3 são úteis na monitorização da resposta aguda ao tratamento da tireotoxicose da DG; T3 elevado frequentemente é sinal precoce de recorrência de DG; T3

pode ser utilizado para detectar recorrência precoce de tireotoxicose após suspensão de drogas antitireoidianas.

As concentrações séricas de T3 e T4 total e livre são medidas por imunoenaios competitivos (IMAs) (55) (D). O valor de referência para adultos para o T4T é de 4,5-12,6 µg/dL (58-160 nmol/L) e para o T3T de 80-180 ng/dL (1,2-2,7 nmol/L) (2,56) (D).

Os métodos que são usados de rotina para medir T3 e T4 livre são dependentes de proteínas ligadoras de HTs. Portanto, esses métodos não são totalmente confiáveis quando utilizados em pacientes portadores de doença não tireoidiana, de alterações nas proteínas transportadoras (alterações de afinidade à globulina ligadora de tiroxina – TBG ou proteínas transportadoras anormais) e de anticorpos anti-T3 e T4 (2,57) (D,B). Os valores de referência para adultos para os métodos diretos comparativos de T4L são de 0,7-1,8 ng/dL (9-23 pmol/L), e do T3L são de 2,3-5,0 pg/mL (35-77 pmol/L). No método direto absoluto que utiliza diálise de equilíbrio, considerado o método padrão-ouro, o limite superior de normalidade do T4L é de 2,5 ng/dL (58) (B).

Para pacientes pediátricos, os valores de T4 e T3 totais e T4 e T3 livres são idade-dependente, a exemplo do que acontece com o TSH, com níveis séricos maiores no período neonatal e que apresentam diminuição contínua e gradual até a adolescência, quando atingem os valores dos adultos (24-28) (B).

Recomendações

A dosagem do T4L, em conjunto com o TSH, é recomendada para avaliação de rotina diagnóstica da função tireoidiana e no seguimento do tratamento do hipertireoidismo, podendo ou não ser utilizada no seguimento do hipotireoidismo (D).

Níveis anormais de T4 e T3 total são frequentemente decorrentes de alterações das proteínas transportadoras e não propriamente da função tireoidiana (D).

Ensaio de hormônios totais devem ser utilizados apenas quando houver discordância na avaliação dos hormônios livres (D). A medida do T3 sérico tem baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do hipotireoidismo (D).

A dosagem de T3 sérico, interpretada em conjunto com T4L, é útil para diagnosticar apresentações complexas e incomuns de hipertireoidismo (D).

Na população pediátrica, os valores de T4 e T3 totais e livres devem ser avaliados de acordo com o grupo etário do paciente (D).

QUAIS SÃO AS SITUAÇÕES ESPECIAIS QUE DEVEM SER CONSIDERADAS NA DOSAGEM DAS IODOTIRONINAS (T4 E T3)?

A desnutrição, a inanição e o jejum causam diminuição do T3 livre e total. Por outro lado, a superalimentação causa aumento destes (59,60) (C).

O estresse, seja físico ou emocional, causa aumento da atividade adrenocortical e inibe a produção de T3, com consequente diminuição dos níveis séricos de T3 livre e total (61) (C).

Alterações na absorção, encontradas mais comumente em pacientes submetidos à cirurgia intestinal, devem ser consideradas nos casos em que o TSH permanece elevado e o T4 e T3 diminuídos após a terapia de reposição ter sido iniciada (62) (C).

Alterações nas proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano, adquiridas ou herdadas geneticamente, causam alteração dos níveis séricos de T3T e T4T. O aumento ou diminuição de TBG (globulina ligadora de tiroxina), principal proteína transportadora de HTs, vai ocasionar um aumento ou diminuição do T3T e do T4T com níveis séricos normais de TSH, T3L e T4L (63) (C).

A maioria das alterações da função tireoidiana observadas com uso de amiodarona é semelhante às encontradas com contrastes iodados, que incluem uma marcada diminuição do T3 e uma modesta elevação de T4, devido à inibição das enzimas 5'-desiodase do tipo 1 e 2 (64) (B).

O hiperestrogenismo endógeno (gravidez, mola hidatiforme) ou exógeno ocasiona elevação sérica dos níveis de TBG. Como consequência, encontramos níveis mais elevados de T3 e T4 com níveis normais de TSH (65) (C). Em contraste, o androgênio diminui a concentração de TBG, e, conseqüentemente, os níveis de T3 e T4, sem alterar os níveis de TSH (66) (B).

Vários medicamentos deslocam T3 e T4 da TBG, levando a um aumento de T3L e T4L. As principais drogas que competem com o T4 pela ligação com a TBG são os salicilatos, fenitoína, carbamazepina e furosemida. Os salicilatos aumentam a fração de T4L em até 100% e a carbamazepina e o furosemida em cerca de 30% (67,68) (D,C). A fenitoína assim como o fenobarbital carbamazepina, rifampicina e sertralina também aceleram o metabolismo hepático de T4 e T3, levando à diminuição das suas concentrações séricas sem, entretanto, alterar os níveis de TSH (69,70) (C,C).

O efeito da heparina ao aumentar o T4L é um importante fenômeno *in vitro*. A armazenagem ou a incubação de amostras de pacientes tratados com heparina

induz a atividade da lipase lipoproteica. Essa enzima aumenta a concentração de ácido graxo não esterificado com consequente aumento de T3L e T4L (71) (C).

A maioria das interferências nos ensaios de T4 e T3 total e livre causa valores inapropriadamente anormais destes na presença de concentração sérica normal de TSH (72) (B). As interferências nos imunoenaios podem ser atribuídas a reação cruzada, interações com drogas e presença de anticorpos (autoanticorpos ou heterófilos). A prevalência dessas interferências na população é de cerca de 0,1% a 2% e de cerca de 1% a 10% nas doenças tireoidianas (73) (B).

Recomendações

Os níveis séricos de T4 e T3 podem alterar-se em qualquer condição, hereditária ou adquirida, que influencie os níveis de proteínas plasmáticas, principalmente a TBG (B).

Pacientes que fazem uso de medicações como salicilatos, fenitoína, carbamazepina, furosemida, anticoncepcionais orais, entre outros, podem apresentar alterações nos níveis séricos de T4 e T3 (D). Na análise dos testes de função tireoidiana, devem ser consideradas as condições de coleta e armazenamento das amostras, assim como possíveis interferências nos imunoenaios (D).

Cerca de 0,1% a 0,2% da população apresentam essas interferências, mas aumenta para 1% a 10% diante de doenças tireoidianas (B).

Deve-se associar as dosagens do TSH com T4L em situações especiais em que se dosam os níveis séricos de T4 e T3 totais (D).

COMO INTERPRETAR TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA NA GESTAÇÃO?

Durante a gravidez, a produção de estrogênio aumenta progressivamente, elevando a concentração sérica de TBG e, assim, ocasionando níveis séricos elevados de T3T e T4T (74,75) (B).

Além disso, ocorre uma queda nos níveis de TSH durante o primeiro trimestre de gestação, de tal forma que valores subnormais de TSH sérico podem ser vistos em aproximadamente 20% das gestações normais (75) (B). Essa diminuição no TSH é decorrente da atividade tireoide-estimulante da gonadotrofina coriônica humana (hCG), devido à sua homologia estrutural ao TSH. O pico de hCG e o nadir do TSH ocorrem juntos por volta da 10-12ª semanas de gestação (76) (B). A queda no TSH durante o primeiro trimestre da gravidez está

associada a um modesto aumento nos níveis de T4L, mas em apenas 10% dos casos (ou seja, 2% das gestações) ocasiona aumentos suprafsiológicos, que podem levar a graus variados de sinais e sintomas de tireotoxicose (hipertireoidismo fisiológico da gravidez) (75) (B).

Posteriormente, os níveis de T3L e o T4L diminuem no segundo e no terceiro trimestre para cerca de 30% abaixo do valor médio normal. Os métodos dependentes de albumina podem fornecer resultados até 50% menores devido à diminuição da albumina sérica nas gestantes (74,75) (B,B).

Recomendações

Os achados de hipotireoidismo materno causando efeitos adversos no desenvolvimento psicomotor fetal chamam a atenção sobre a importância de se avaliar a função tireoidiana na gestação (B).

A triagem para disfunção tireoidiana deve ser realizada pré-gestação ou no primeiro trimestre, com a dosagem TSH para detecção de insuficiência tireoidiana leve (TSH > 2,5 mUI/L) (D).

Durante a gestação, os níveis de T3 e T4 totais encontram-se elevados pelo aumento da TBG e os níveis de T4 livre podem apresentar um discreto aumento no primeiro trimestre e diminuem posteriormente no segundo e terceiro trimestre (B).

COMO INTERPRETAR TESTES DE FUNÇÃO TIREODIANA NO PACIENTE CRITICAMENTE DOENTE?

O paciente criticamente doente frequentemente apresenta anormalidades nos testes de função tireoidiana, mas, na maioria das vezes, não tem disfunção tireoidiana (77) (B). Os termos “doença não tireoidiana” (DNT) ou “síndrome do eutireoideo doente” ou “síndrome do T3 baixo” são usados para definir a presença de testes anormais de função tireoidiana em paciente com doença sistêmica grave (78) (D).

Nessa condição, geralmente ocorrem queda nos níveis de T3 e aumento dos níveis de T3 reverso (T3r) com níveis normais ou baixos de T4 e normais ou baixos de TSH (78) (D). Essas alterações laboratoriais ocorrem na DNT por diferentes mecanismos: inibição da ação da 5'-desiodase, supressão do eixo hipotálamo-hipófise, distúrbios na captação de iodo, diminuição das proteínas carreadoras de hormônios tireoideos e uso de medicações como glicocorticoides, dopamina, amiodarona, furosemida, salicilatos, fenitoína e agonistas beta-adrenérgicos (79) (D).

O grau de anormalidade da função tireoidiana nos pacientes com doença sistêmica aguda se correlaciona com a gravidade do quadro clínico, e baixos valores de T3 e T4 totais estão associados com menores taxas de sobrevida (79) (D).

Considerando todos os possíveis fatores de confusão já citados, testes de função tireoidiana não devem ser realizados de rotina em pacientes gravemente enfermos, exceto se forte suspeita de doença tireoidiana (80) (D).

Quando necessário, deve-se medir o TSH com um ensaio sensível (TSH < 0,02 mU/L) que vai diferenciar os pacientes hipertireoideos com TSH suprimido dos pacientes com TSH reduzido pela DNT. O paciente eutireoideo com DNT apresenta níveis transitoriamente reduzidos de TSH e valores normais ou baixos de T3 e T4L. O paciente com DNT e hipertireoidismo, em geral, apresenta TSH suprimido e valores normais ou elevados de T3 e T4L. O paciente hipotireoideo apresenta níveis normais ou elevados de TSH e baixos de T3 e T4L (81) (B).

Recomendações

Em razão da pouca especificidade dos testes de função tireoidiana na DNT, sua avaliação não deve ser feita de rotina nesses pacientes, exceto em casos de forte suspeita de doença tireoidiana (B).

Na DNT, as concentrações séricas de TSH e T4 (total ou livre) devem ser interpretadas com cautela, porém, em conjunto, são a forma mais confiável de distinguir doença tireoidiana primária real (TSH e T4 concordantes) das anormalidades transitórias típicas da DNT (TSH e T4 discordantes) (B).

Níveis elevados de T3 (total ou livre) são indicadores de hipertireoidismo em pacientes hospitalizados, porém níveis normais ou baixos não afastam esse diagnóstico (B).

QUAL A IMPORTÂNCIA DOS ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS? EM QUAIS SITUAÇÕES CLÍNICAS PESQUISAR A PRESENÇA DOS ANTICORPOS ANTITIREOPEROXIDASE E ANTITIREOGLOBULINA?

Os três principais antígenos tireoideos envolvidos na patogênese das doenças autoimunes da tireoide (DAT) são: tireoglobulina (Tg), tireoperoxidase (TPO) e receptor de TSH (TSH-R).

Altos níveis de anticorpos antitireoidianos estão geralmente presentes no soro de pacientes com DAT. Entretanto, em uma proporção significativa de indivíduos saudáveis, níveis de anticorpo antitireoglobulina (TgAb) e de antitreoperoxidase (TPOAb) podem ser detectados, variando de 9% a 25% (15) (B).

Os TgAb estão presentes em 70% a 80% dos pacientes com tireoidite autoimune (TA), em 30% a 40% dos pacientes com doença de Graves (DG) e em 10% a 15% dos pacientes com doenças não autoimunes da tireoide. Os métodos de RIA, IRMA e ELISA são recomendados para detecção de TgAb (82) (B). O TgAb interfere nos ensaios de Tg, mesmo nos ultrasensíveis. Isso é importante em pacientes com câncer diferenciado de tireoide, nos quais a Tg é um importante marcador laboratorial após a tireoidectomia. O TgAb deve sempre ser dosado junto com a Tg em pacientes com câncer de tireoide e sua interferência deve ser considerada (83) (D).

Os TPOAb estão presentes no soro de 90% a 95% dos pacientes com TA, em cerca de 80% dos pacientes com DG e em 10% a 15% dos pacientes com doenças não autoimunes da tireoide. Os métodos IRMA de detecção são os mais sensíveis e devem ser usados preferencialmente (84) (B).

É possível realizar a dosagem de TgAb e TPOAb quando há suspeita de TA, com base na história familiar, na presença de hipotireoidismo primário e/ou de bócio difuso. No entanto, a ausência não exclui uma tireoidite, pois em uma minoria dos pacientes os anticorpos podem ser indetectáveis. Por outro lado, a presença dos anticorpos por si só não é suficiente para fazer o diagnóstico de DAT, uma vez que uma minoria de indivíduos normais e de pacientes com doença não autoimune da tireoide pode ter níveis detectáveis de anticorpos. Assim sendo, outros testes clínicos são necessários para confirmar o diagnóstico de TA, como a ultrassonografia de tireoide (85) (B). Independente da doença tireoidiana subjacente, os TPOAb são mais frequentemente observados do que os TgAb e são o teste mais sensível para detectar DAT. Deve-se dar preferência ao TPOAb se restrições de custo forem necessárias.

Na DG, a dosagem sérica de TgAb e TPOAb pode auxiliar na demonstração da natureza autoimune do hipertireoidismo, ainda que o anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb) seja mais específico (86) (B).

A dosagem de TPOAb no início da gestação pode auxiliar a prever a probabilidade do desenvolvimento de tireoidite puerperal, que ocorre em 5% a 10% das mulheres nesse período. Cerca de 50% das gestantes

com TPOAb positivo vão apresentar a tireoidite puerperal, que é geralmente transitória. Das mulheres com tireoidite puerperal, 67% têm clínica e 33% apresentam o quadro subclínico, mesmo tendo TSH anormal (87) (B). Na avaliação da infertilidade, a dosagem de TPOAb pode ser útil, já que níveis altos de TPOAb foram associados com maior risco de aborto e de insucesso em terapia de fertilização *in vitro* (88) (C).

A pesquisa de TgAb e TPOAg está indicada durante o tratamento com amiodarona, interferon e lítio, pois a presença desses autoanticorpos aumenta o risco de alterações da função tireoidiana decorrentes de tratamentos com essas drogas (89-91) (B,B,C).

Com o tratamento da DG e do hipotireoidismo autoimune, há evidências de que ocorre uma redução dos níveis de anticorpos (92) (C), porém medidas dos autoanticorpos para monitorizar tratamento de DAT não são recomendadas na maioria dos casos (93) (B).

Recomendações

A dosagem sérica de TgAb e TPOAb auxilia na demonstração da natureza autoimune da disfunção tireoidiana (B) e deve ser associada a dosagens do TSH e T4L (D).

A prevalência de TPOAb é maior que TgAb, sendo o TPOAb o teste mais sensível para detectar DAT (B).

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 (D).

A mensuração de TPOAb pode ser utilizada para avaliar risco de tireoidite pós-parto (ATPO elevado) (B).

O TgAb deve ser dosado em conjunto com a Tg, 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-negativos) (B).

Não há indicação de monitorizar os níveis dos anticorpos antitireoidianos durante o curso do tratamento do hipotireoidismo (D).

EM QUAIS SITUAÇÕES CLÍNICAS PESQUISAR A PRESENÇA DO ANTICORPO ANTIRRECEPTOR DE TSH?

O anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb) pode estimular diretamente a função tireoidiana ou inibir os efeitos biológicos do TSH (94) (B). O ensaio comumente

utilizado (radioreceptor) não diferencia o anticorpo estimulador do anticorpo bloqueador.

O TRAb está presente no soro de mais de 90% dos pacientes com DG, mas sua utilidade diagnóstica é limitada. Os critérios clínicos e os testes diagnósticos comumente usados para avaliar o *status* da tireoide tornam o TRAb desnecessário para confirmação da DG, na maioria dos pacientes (95) (B). Situações especiais no diagnóstico diferencial do hipertireoidismo podem justificar um ensaio de TRAb: hiperêmese gravídica com tireotoxicose, hipertireoidismo subclínico com bócio difuso, oftalmopatia de Graves eutireoidiana (96) (D).

Os valores de TRAb ao diagnóstico não apresentam alto valor preditivo para, isoladamente, determinar as chances de resposta ao tratamento com drogas antitireoidianas. No entanto, avaliando os títulos de TRAb e com outros indicadores clínicos (idade, sexo, volume da tireoide, gravidade do hipertireoidismo), subgrupos de pacientes podem ser identificados com um alto ou baixo risco de remissão com tratamento medicamentoso: pacientes do sexo feminino, com doença leve, bócios pequenos, e TRAb negativo têm uma taxa de remissão acima de 50%, tornando o uso de drogas antitireoidianas potencialmente mais favorável neste grupo de pacientes (96,97) (D,D). Níveis persistentemente altos de TRAb após o tratamento medicamentoso estão associados a maiores taxas de recidiva da DG (98,99) (B,B).

Avaliação dos títulos de TRAb é útil para avaliar grau de atividade da DG em gestantes. Em muitas pacientes, a DG gradualmente remite durante a gestação. O desaparecimento do TRAb é um indicador de que a terapia com drogas antitireoidianas pode não ser mais necessária e que sua continuidade pode colocar o feto em risco para hipotireoidismo (96,100) (D,D). A dosagem do TRAb também pode ser usada para avaliar o risco de tireotoxicose neonatal, que ocorre em cerca de 2% das gestantes com DG. Para prever essa disfunção tireoidiana, o TRAb deve ser dosado no terceiro trimestre gestacional, quando existe história prévia de hipertireoidismo neonatal ou quando a mãe tem DG ou teve no passado (96,101) (D,B).

A prevalência de TRAb varia de 10% a 75% em pacientes com tireoidite atrófica e de 0% a 20% em pacientes com tireoidite de Hashimoto (102) (D). Altos títulos são observados nas mães de crianças com hipotireoidismo neonatal transitório. Para uma predição eficiente desse hipotireoidismo, recomenda-se a dosagem de TRAb durante a gravidez em mães com hipotireoidismo autoimune (101) (B).

Recomendações

A dosagem do TRAb apresenta boa especificidade para o diagnóstico da DG, porém não é fundamental para o diagnóstico na maioria dos casos. Em alguns casos, pode auxiliar no diagnóstico diferencial do hipertireoidismo (B).

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 (D).

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 (D).

Recomenda-se dosar o TRAb em gestantes com 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 (B).

SUMÁRIO DE RECOMENDAÇÕES

Após revisão e discussão dos principais tópicos relacionados ao uso dos testes de função tireoidiana, as principais recomendações a serem destacadas são:

- 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.
- TSH alterado não é sinônimo de doença tireoidiana, devendo ser consideradas outras condições.
- O T4L é fundamental na avaliação do paciente com doença hipotálamo-hipofisária. Também pode ser útil para avaliar a resposta à levotiroxina nos casos de má aderência e nos primeiros meses de tratamento de pacientes com hipotireoidismo crônico grave.
- Anormalidades de T3/T4 totais são geralmente decorrentes de alterações das proteínas transportadoras e não propriamente da função tireoidiana. Assim sendo, ensaios de hormônios totais devem ser utilizados em casos excepcionais.
- Não existe indicação de uso rotineiro da medida do T3 sérico no diagnóstico e seguimento do paciente com hipotireoidismo.
- A dosagem do T3 sérico, interpretada em conjunto com T4L, é útil na avaliação de quadros de hipertireoidismo.

- A função tireoidiana deve ter avaliação cuidadosa durante o período gestacional, visto o impacto negativo que o hipotireoidismo materno pode ter em desfechos obstétricos e no desenvolvimento fetal. A dosagem de TSH deve ser realizada pré-gestação ou no primeiro trimestre e a detecção de insuficiência tireoidiana leve é feita com valores de TSH > 2,5 mUI/L no primeiro trimestre de gestação.
- Em pacientes hospitalizados, gravemente enfermos (DNT), testes de função tireoidiana não devem ser realizados de rotina.
- A dosagem de TPOAb e TgAb auxilia na demonstração da etiologia autoimune da disfunção tireoidiana. Não há indicação de monitorizar os níveis dos anticorpos antitireoidianos durante o curso do tratamento do hipotireoidismo. O TPOAb é o mais prevalente e sensível, tendo utilidade também em avaliar o risco de tireoidite pós-parto.
- O TgAb tem fundamental importância no seguimento de pacientes com câncer diferenciado de tireoide, em conjunto com a dosagem de Tg.
- A dosagem do TRAb auxilia no diagnóstico diferencial do hipertireoidismo, tem boa especificidade para DG, mas não é essencial para o diagnóstico na maioria dos casos. A avaliação do TRAb inicial é útil como um marcador de gravidade da doença e pode contribuir para decisões no tratamento e chances de remissão. É recomendado dosar o TRAb em gestantes com DG, no terceiro trimestre de gestação, para avaliar risco de tireotoxicose neonatal transitória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este manuscrito demonstra a importância da adequada avaliação dos testes laboratoriais no manejo das disfunções tireoidianas, doenças bastante frequentes na rotina do endocrinologista. É necessário saber a indicação precisa de cada teste, assim como suas particularidades. Diretrizes auxiliam a avaliar os dados disponíveis na literatura de forma esquemática, mas o clínico deve sempre avaliar cada paciente de forma individualizada, sempre considerando o contexto clínico em conjunto com os exames complementares.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. 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;160:1573-5.
2. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. 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. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:453-60.
4. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1068-72.
5. Chin WW, Carr FE, Burnside J, Darling DS. Thyroid hormone regulation of thyrotropin gene expression. *Recent Prog Horm Res.* 1993;48:393-414.
6. 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.
7. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest.* 1973;52:1320-7.
8. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Carozza C, Maussier ML, Valenza V, et al. Comparison between TRH-stimulated TSH and basal TSH measurement by a commercial immunoradiometric assay in the management of thyroid disease. *Q J Nucl Med.* 1996; 40:182-7.
9. Sánchez-Carbayo M, Mauri M, Alfayate R, Miralles C, Soria F. Analytical and clinical evaluation of TSH and thyroid hormones by electrochemiluminescent immunoassays. *Clin Biochem.* 1999;32:395-403.
10. Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH, Sawin CT. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:823-8.
11. Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TO, Hauser H, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:403-9.
12. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
13. 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;291:228-38.
14. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5483-8.
15. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:55-68.
16. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2005;15:279-85.
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
18. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5489-96.
19. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol.* 2006;154:633-7.

20. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365-74.
21. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*;292:2591-9.
22. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1251-4.
23. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4575-82.
24. Kapelari K, Kirchlechner C, Högler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2008;8:15.
25. Hübner U, Englisch C, Werkmann H, Butz H, Georgs T, Zabransky S, et al. Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents established using the ADVIA Centaur Analyzer. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:1040-7.
26. Eimlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:973-9.
27. Verburg FA, Kirchgässner C, Hebestreit H, Steigerwald U, Lentjes EG, Ergezinger K, et al. Reference ranges for analytes of thyroid function in children. *Horm Metab Res*. 2011;43:422-6.
28. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age, gender, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21:5-11.
29. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.
30. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7:127-30.
31. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcomes in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993;81:349-53.
32. 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.
33. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125.
34. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:591-7.
35. 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.
36. Banerjee J, Bhojani S, Emcy N. Co-existence of ADHD, autoimmune hypothyroidism and pituitary macroadenoma presenting in a behaviour clinic: a case report and brief review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:229-31.
37. 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.
38. Toft AD. Drug therapy: thyroxine therapy. *N Engl J Med*. 1994;331:174-80.
39. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Grave's disease. *Am J Med*. 1995;99:173-9.
40. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:717-22.
41. Young R, Worthley LI. Diagnosis and management of thyroid disease and the critically ill patient. *Crit Care Resusc*. 2004;6:295-305.
42. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:723-33.
43. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:735-51.
44. Lee HY, Suhl J, Pekary AE, Hershman JM. Secretion of thyrotropin with reduced concanavalin-A-binding activity in patients with severe nonthyroid illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:942-5.
45. Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem*. 1987;33:1391-6.
46. Goldman AM, Mestman JH. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res*. 2011;2011:142413. Epub 2011 Jul 15.
47. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:387-93.
48. Re RN, Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Maloof F. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:338-46.
49. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev*. 1990;11:47-64.
50. Carvalho GA, Weiss RE, Vladutiu AO, Refetoff S. Complete deficiency of thyroxine-binding globulin (TBG-CD Buffalo) caused by a new nonsense mutation in the thyroxine-binding globulin gene. *Thyroid*. 1998;8:161-5.
51. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*. 2000;10:141-9.
52. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:265-89.
53. Sarne DH, Refetoff S, Nelson JC, Linarelli LG. A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:114-9.
54. 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.
55. Chopra IJ. A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34:938-47.
56. Klee GG. Clinical usage recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements. *Clin Chem*. 1996;42:155-9.
57. 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.
58. Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid*. 1998;8:249-57.
59. Jahreis G, Kauf E, Fröhner G, Schmidt HE. Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor I, thyroid and steroid hormones in female gymnasts. *Growth Regul*. 1991;1:95-9.
60. Turkay S, Kus S, Gokalp A, Baskin E, Onal A. Effects of protein energy malnutrition on circulating thyroid hormones. *Indian Pediatr*. 1995;32:193-7.
61. Poehlman ET, McAuliffe TL, Van Houten DR, Danforth E Jr. Influence of age and endurance training on metabolic rate and hormones in healthy men. *Am J Physiol*. 1990;259:E66-72.
62. Stone E, Leiter LA, Lambert JR, Silverberg JD, Jeejeebhoy KN, Burrow GN. L-thyroxine absorption in patients with short bowel. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:139-41.

63. Carvalho GA, Weiss RE, Refetoff S. Complete thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency produced by a mutation in acceptor splice site causing frameshift and early termination of translation (TBGKankakee). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3604-8.
64. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin: a drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976;58:255-9.
65. Glinoe D, Fernandez-Deville M, Ermans AM. Use of direct thyroxine-binding globulin measurement in the evaluation of thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 1978;1:329-35.
66. Gross HA, Appleman MD Jr, Nicoloff JT. Effect of biologically active steroids on thyroid function in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:242-8.
67. Larsen PR. Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum: evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest.* 1972;51:1125-34.
68. Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, et al. Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:682.
69. Hansen JM, Skovsted L, Lauridsen UB, Kirkegaard C, Siersbaek-Nielsen K. The effect of diphenylhydantoin on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:785-9.
70. Rootwelt K, Ganes T, Johannessen SI. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1978;38:731-6.
71. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:1259-64.
72. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, Takuno H, Matsui I, Sarui H, et al. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin Endocrinol.* 1994;41:365-70.
73. Vyas SK, Wilkin TJ. Thyroid hormone autoantibodies and their implications for free thyroid hormone measurement. *J Endocrinol Invest.* 1994;17:15-21.
74. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:1-9.
75. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:276-87.
76. Nissim M, Giorda G, Ballabio M, D'Alberon A, Bochicchio D, Orefice R, et al. Maternal thyroid function in early and late pregnancy. *Horm Res.* 1991;36:196-202.
77. DeGroot LJ, Mayor G. Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Amer J Med.* 1992;93:558-64.
78. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrinol Rev.* 1982;3:164-217.
79. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:657-72.
80. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens).* 2011;10:117-24.
81. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1368-71.
82. Mariotti S, Pisani S, Russova A, Pinchera A. A new solid-phase immunoradiometric assay for anti-thyroglobulin autoantibody. *J Endocrinol Invest.* 1982;5:227-33.
83. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:867-93.
84. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:661-9.
85. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:209-13.
86. Macchia E, Concetti R, Borgoni F, Cetani F, Fenzi GF, Pinchera A. Assays of TSH receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness. *Autoimmunity.* 1989;3:103-12.
87. Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3191-8.
88. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod.* 2000;15:545-8.
89. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, et al. Enhanced susceptibility to amiodarone induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med.* 1994;154:2722-6.
90. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry.* 1999;175:336-9.
91. Ward DL, Bing-You RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alfa treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endoc Pract.* 2001;7:52-8.
92. Chiovato L, Marcocci C, Mariotti S, Mori A, Pinchera A. L-thyroxine therapy induces a fall of thyroid microsomal and thyroglobulin antibodies in idiopathic myxedema and in hypothyroid, but not in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1986;9:299-305.
93. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:98-103.
94. Takasu N, Yamashiro K, Ochi Y, Sato Y, Nagata A, Komiya I, et al. TSBAb (TSH stimulation blocking antibody) and TSAb (thyroid stimulating antibody) in TSBAb positive patients with hypothyroidism and Graves' patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res.* 2001;33:232-7.
95. 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.
96. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21:593-646.
97. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:339-55.
98. Orunesu E, Bagnasco M, Salmaso C, Altrinetti V, Bernasconi D, Del Monte P, et al. Use of an artificial neural network to predict Graves' disease outcome within 2 years of drug withdrawal. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:210-7.
99. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid* 2002;12:849-53.
100. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:584-6.
101. 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.
102. Chiovato L, Vitti P, Santini F, Lopez G, Mammoli C, Bassi P, et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:40-5.