

DOENÇAS DA TIREÓIDE - AVALIAÇÃO DO HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE (TSH)

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Participantes: Carvalho GA

Descrição do método de coleta de evidências: Os dados para a realização desta diretriz foram coletados a partir de revisão bibliográfica de artigos científicos.

Graus de recomendação e força de evidência:

A: 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.

Avaliação do hormônio tireoestimulante (TSH)

A secreção hipofisária de TSH regula a secreção de T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina), que por sua vez exerce *feedback* negativo no tireotrofo hipofisário com uma relação log-linear^{1,2}(**B**). Desta forma, pequenas alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos livres resultam em grandes alterações nas concentrações séricas de TSH, tornando o TSH o melhor indicador de alterações discretas da produção tireoidiana³(**D**). A secreção do TSH é pulsátil e possui um ritmo circadiano com os pulsos de secreção ocorrendo entre 22h e 4h da madrugada, sendo seus níveis médios entre cerca de 1,3 e 1,4 mU/L, com limites inferiores entre 0,3 e 0,5 mU/L e limites superiores entre 3,9 e 5,5 mU/L⁴(**C**). Variações na concentração sérica de TSH podem ser atribuídas a esta secreção pulsátil e à liberação noturna do TSH⁵(**C**).

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 a 0,2 mU/L) e de terceira geração (sensibilidade funcional de 0,01 a 0,02 mU/L), foi possível a sua utilização também na detecção do hipertireoidismo, tomando-se a dosagem do TSH o teste mais útil na avaliação da função tireoidiana⁶(**B**).

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 anos⁷(**B**). Em função do hipotireoidismo não detectado na gravidez poder afetar o desenvolvimento neuropsicomotor⁸(**B**) e a sobrevivência do feto⁹(**B**), além de ser acompanhado de hipertensão e toxemia¹⁰(**B**), também tem sido recomendada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas^{8,11}(**B**). A triagem também é apropriada para pacientes com risco aumentado de disfunção tireoidiana, como aqueles que recebem lítio, amiodarona, citocinas, radiação ao pescoço ou que tenham outras doenças imunes, hipercolesterolemia, apnéia do sono, depressão ou demência. Em todas estas situações, deve-se confirmar a

elevação de TSH antes de iniciar a reposição com levotiroxina¹²(**B**). A concentração de TSH reflete adequadamente a reposição de T4 em pacientes com hipotireoidismo¹³(**B**). Apesar disso, em diversas situações não se pode depender apenas da dosagem do TSH na avaliação da função tireoidiana, que pode apresentar algumas limitações no seu uso¹²(**B**).

Situações especiais na dosagem de TSH

Em pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo crônico e severo, o TSH pode permanecer alterado apesar da normalização dos níveis livres de hormônios tireoidianos. Nestas 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 supressão ou hipertrofia dos tireotrofos, respectivamente^{2,14}(**B**).

Em pacientes com hipotireoidismo sem adesão adequada ao tratamento e que fazem uso intermitente de T4, podemos encontrar valores discordantes de TSH e T4 livre. Enquanto a mensuração de TSH reflete um *set point* de 6 a 8 semanas de uso da tiroxina, a dosagem de T4 livre reflete a adequação mais recente no uso de T4. Nestes pacientes, a dosagem de TSH pode estar elevada, apesar de níveis normais ou elevados de T4 livre²(**B**).

A dosagem isolada de TSH pode ser inadequada em pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária. A dosagem de TSH pode estar baixa, normal ou mesmo elevada em pacientes com hipotireoidismo central. Nesta situação, o TSH tem atividade biológica diminuída, não tem ritmo circadiano, mas mantém a sua imunoreatividade¹²(**B**). Nos pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária, a reposição com levotiroxina deve ser monitorada unicamente pela medida dos hormônios livres, não existindo papel para o TSH sérico.

Pacientes em tratamento supressivo com tiroxina para câncer de tireóide podem ser monitorados apenas com o TSH de terceira geração. Num estudo de 460 pacientes em uso supressivo de tiroxina, quase todos com um TSH maior que 0,05 mU/L tinham um nível sérico normal de T4 livre¹⁵(**C**). Apenas pacientes em terapia supressiva de TSH, cujos níveis de TSH eram menores que 0,05 mU/L, foram beneficiados com uma dosagem simultânea de T4 livre, uma vez que a detecção de uma hipertiroxinemia nesta situação deve sugerir redução na dose de T4¹⁶(**B**).

Existem evidências de que na doença não tireoidiana severa podemos ter um real hipotireoidismo central transitório¹⁷(**B**). Na fase de recuperação da doença, os níveis de TSH podem estar transitoriamente elevados. A dosagem do TSH por um ensaio de terceira geração pode ajudar a discriminar um TSH diminuído de doença não tireoidiana de um TSH suprimido devido à tireotoxicose¹⁸(**B**). O diagnóstico de tireotoxicose em um paciente seriamente enfermo 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 o TSH¹²(**B**).

Os glicocorticóides apresentam múltiplos efeitos na função e medidas dos hormônios tireoidianos. Um dos efeitos bem conhecidos da ação dos glicocorticóides é a supressão da secreção do TSH¹⁹(**C**). O diagnóstico de um hipotireoidismo ou hipertireoidismo coexistente é muito difícil em função da ação supressiva sobre o TSH.

A dopamina é de uso comum em pacientes hipotensos agudamente enfermos. Tanto ela como seu precursor, a L-dopa ou a bromocriptina, inibem diretamente a secreção de TSH, podendo normalizar os elevados níveis de TSH de pacientes hipotireoideos, suprimir os níveis de TSH de pacientes eutireoideos e bloquear a resposta do TSH ao TRH (hormônio liberador do TSH)²⁰(**C**). O efeito inverso é observado com metoclopramida, um antagonista dopaminérgico, que aumenta a secreção de TSH²¹(**B**).

Pacientes com anticorpos heterofílicos contra imunoglobulinas de camundongo podem apresentar falsas elevações na concentração do TSH em ensaios imunométricos que utilizam anticorpos de camundongos para medir o TSH²²(**C**). Este problema é usualmente prevenido pela inclusão nos ensaios de imunoglobulinas inespecíficas de camundongo.

O texto completo da diretriz: "Tireóide, doenças da: utilização dos testes diagnósticos" está disponível no site www.projetodiretrizes.org.br.

Referências

1. 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.
2. 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.
3. Chin WW, Carr FE, Burnside J, Darling DS. Thyroid hormone regulation of thyrotropin gene expression. *Recent Prog Horm Res* 1993;48:393-414.
4. 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.
5. 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.
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. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), 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.
8. 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.
9. 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.
10. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcomes in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53.
11. 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.
12. 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.
13. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer H. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764-70.
14. 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.
15. Miura Y, Perkel VS, Papenberg KA, Johnson MJ, Magner JA. Concanavalin-A, lentil, and ricin lectin affinity binding characteristics of human thyrotropin: differences in sialylation of thyrotropin in sera of euthyroid, primary, and central hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:985-95.
16. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:764-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Samuels MH, Kramer P. Effects of metoclopramide on fasting-induced TSH suppression. *Thyroid* 1996;6:85-9.
22. Brennan MD, Klee GG, Preissner CM, Hay ID. Heterophilic serum antibodies: a cause for falsely elevated serum thyrotropin levels. *Mayo Clin Proc* 1987;62:894-8.