

# Projeto Diretrizes\*

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

UTILIZAÇÃO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS NAS DOENÇAS DA TIREÓIDE .....	50
<b>Avaliação do hormônio tireoestimulante (TSH) .....</b>	<b>50</b>
<b>Situações especiais na dosagem de TSH .....</b>	<b>51</b>
<b>Avaliação das iodotironinas (T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>) .....</b>	<b>52</b>
<b>Situações especiais na avaliação de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> .....</b>	<b>52</b>
<b>Testes de função tireoidiana versus achados clínicos .....</b>	<b>54</b>
<b>Avaliação dos anticorpos antitireoidianos .....</b>	<b>54</b>
<b>Referências .....</b>	<b>56</b>

*\* O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

*A Revista AMRIGS, ciente da importância das Diretrizes como instrumento de apoio à boa prática médica decidiu, com a anuência da AMB e das Sociedades Médicas envolvidas, publicá-las periodicamente em suas páginas, ampliando assim a abrangência do projeto no nosso estado.*

# Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

## UTILIZAÇÃO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS NAS DOENÇAS DA TIREÓIDE

**Coordenador de Normatizações e Diretrizes:** Jorge Ilha Guimarães  
**Editores:** Luciano Cabral Albuquerque, José Honório  
Palma, Domingo Braile  
**Revisor:** Walter Gomes

### DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Os dados para a realização desta diretriz foram coletados a partir de revisão bibliográfica de artigos científicos.

### GRAU 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.

### OBJETIVOS:

As disfunções tireoidianas podem se apresentar de forma insidiosa e com manifestações clínicas sutis. Nesses casos, os testes laboratoriais são de extrema importância para o diagnóstico precoce. O nosso objetivo é avaliar a utilização das medidas séricas de TSH, dos hormônios tireoidianos e dos anticorpos antitireoidianos, bem como as armadilhas e interferências relacionadas ao seu uso cotidiano.

### CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

### AVALIAÇÃO DO HORMÔNIO TIREOESTIMULANTE (TSH)

A secreção hipofisária de TSH regula a secreção de  $T_4$  (tiroxina) e  $T_3$  (triiodotironina), que por sua vez exercem *feedback* negativo no tireotrofo hipofisário com uma relação log-linear<sup>1,2</sup> (**B**). Dessa 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 tireoidiana (**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/L<sup>4</sup> (**C**). Variações na concentração sérica de TSH podem ser atribuídas a essa secreção pulsátil e à liberação noturna do TSH<sup>5</sup> (**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, tornando-se a dosagem do TSH o teste mais útil na avaliação da função tireoidiana<sup>6</sup> (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 anos<sup>7</sup> (B). Em função de o hipotireoidismo não detectado na gravidez poder afetar o desenvolvimento neuropsicomotor<sup>8</sup> (B) e a sobrevivência do feto<sup>9</sup> (B), além de ser acompanhado de hipertensão e toxemia<sup>10</sup> (B), também tem sido recomendada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas<sup>8,11</sup> (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 essas situações, deve-se confirmar a elevação de TSH antes de iniciar a reposição com levotiroxina<sup>12</sup> (B). A concentração de TSH reflete adequadamente a reposição de T<sub>4</sub> em pacientes com hipotireoidismo<sup>13</sup> (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 uso<sup>12</sup> (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. Nessas situações, que podem levar de dois meses até 1 ano após a normalização dos níveis hormonais de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, a dosagem do TSH pode não indicar adequadamente o estado tireoidiano, em função da prévia supressão ou hipertrofia dos tireotrofos, respectivamente<sup>2,14</sup> (B).

Em pacientes com hipotireoidismo sem adesão adequada ao tratamento e que fazem uso intermitente de T<sub>4</sub>, podemos encontrar valores discordantes de TSH e T<sub>4</sub> livre. Enquanto a mensuração de TSH reflete um *set point* de 6 a 8 semanas de uso da tiroxina, a dosagem de T<sub>4</sub> livre reflete a adequação mais recente no uso de T<sub>4</sub>. Nesses pacientes a dosagem de TSH pode estar elevada, apesar de níveis normais ou elevados de T<sub>4</sub> livre<sup>2</sup> (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. Nessa situação, o TSH tem atividade biológica diminuída, não tem ritmo circadiano, mas mantém a sua imunoreatividade<sup>12</sup> (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 os pacientes com um TSH maior que 0,05 mU/L tinham um nível sérico normal de T<sub>4</sub> livre<sup>15</sup> (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 T<sub>4</sub> livre, uma vez que a detecção de uma hipertiroxinemia nessa situação deve sugerir redução na dose de T<sub>4</sub><sup>16</sup> (B).

Existem evidências de que na doença não tireoidiana severa podemos ter um real hipotireoidismo central transitório<sup>17</sup> (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 tireotoxicose<sup>18</sup> (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 *stress* e o uso de diversas drogas podem suprimir o TSH<sup>12</sup> (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 TSH<sup>19</sup> (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 hipotireóides, suprimir os níveis de TSH de pacientes eutireóides e bloquear a resposta do TSH ao TRH (hormônio liberador do TSH)<sup>20</sup> (C). O efeito inverso é observado com metoclopramida, um antagonista dopaminérgico que aumenta a secreção de TSH<sup>21</sup> (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 TSH 22 (C). Esse problema é usualmente prevenido pela inclusão nos ensaios de imunoglobulinas inespecíficas de camundongo.

### AVALIAÇÃO DAS IODOTIRONINAS (T<sub>4</sub> E T<sub>3</sub>) – TABELA 1

A tiroxina (T<sub>4</sub>) p é o principal hormônio secretado pela glândula tireóide. Cerca de 80% da triiodotironina (T<sub>3</sub>) plasmática é derivada fora da tireóide através da 5'-monodeiodinação do T<sub>4</sub> nos diversos tecidos.

Os hormônios tireoidianos circulam na corrente sanguínea quase que totalmente ligados às proteínas plasmáticas, apenas 0,02% do T<sub>4</sub> e 0,2% do T<sub>3</sub> circulam na forma livre<sup>23</sup> (D).

As concentrações de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> livre 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 T<sub>4</sub> e do T<sub>3</sub> total, independente do *status* tireoidiano<sup>24</sup> (C).

O TSH e o T<sub>4</sub> livre são utilizados de rotina na avaliação da função tireoidiana e no seguimento do tratamento do hiper e do hipotireoidismo. O T<sub>4</sub> livre não é suscetível às alterações nas proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano e possui uma variação intra-individual muito pequena<sup>25</sup> (D). Além disso, o TSH apresenta uma relação loglinear com as alterações do T<sub>4</sub> livre e também possui ensaios de alta sensibilidade. Atualmente, os métodos de análise permitem uma utilização conveniente e econômica do TSH e do T<sub>4</sub> livre<sup>4</sup> (B).

O T<sub>4</sub> total deve ser avaliado quando há discordância nos testes anteriormente citados<sup>26</sup> (C).

O T<sub>3</sub> total ou livre é útil para definir a etiologia do hipertireoidismo; na Doença de Graves (DG), a relação T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> está elevada, no hipertireoidismo induzido por amiodarona, o T<sub>3</sub> está paradoxalmente normal; no hipertireoidismo em áreas com deficiência de iodo, os níveis de T<sub>4</sub> estão baixos; para monitorar resposta aguda da tireotoxicose por DG e para detectar recorrência do hipertireoidismo após cessação da droga antitireoidiana<sup>27</sup> (C). No entanto, o T<sub>3</sub> tem pouca acurácia para o diagnóstico de hipotireoidismo. A conversão aumentada de T<sub>4</sub> para T<sub>3</sub> mantém concentração sérica de T<sub>3</sub> nos limites normais até o hipotireoidismo se tornar severo<sup>25</sup> (D).

As concentrações séricas de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> total e livre são medidas por imunoenaios competitivos (IMAs)<sup>28</sup> (B). O valor de referência para o T<sub>4</sub> total é de 4,5 a 12,6 mg/dl (58-160 nmol/L) e para o T<sub>3</sub> total de 80 a 180 ng/dl (1,2-2,7 nmol/L)<sup>29</sup> (D).

Os métodos que são usados de rotina para medir T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> livre são dependentes de proteínas ligadoras de hormônios tireoidianos. Portanto, esses métodos não são totalmente confiáveis quando utilizados em pacientes portadores de doença não tireoidiana, de alterações nas proteínas transportadoras e de anticorpos anti-T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub><sup>30</sup> (B). Os valores de referência para os métodos diretos comparativos de T<sub>4</sub> livre são de 0,7 a 1,8 ng/dl (9 a 23 pmol/L), e do T<sub>3</sub> livre são de 23 a 50 pg/ml (35 a 77 pmol/L). No método direto absoluto que utiliza diálise de equilíbrio, considerado o método padrão ouro, o limite superior de normalidade do T<sub>4</sub> livre é de 2,5 ng/dl<sup>31</sup> (B).

### SITUAÇÕES ESPECIAIS NA AVALIAÇÃO DE T<sub>4</sub> E T<sub>3</sub>

A desnutrição, a inanição e o jejum causam diminuição do T<sub>3</sub> livre e total. Por outro lado, a superalimentação causa aumento dos mesmos<sup>32</sup> (C).

O *stress*, seja físico ou emocional, causa aumento da atividade adrenocortical e inibe a produção de  $T_3$ , com conseqüente diminuição dos níveis séricos de  $T_3$  livre e total<sup>33</sup> (B).

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  $T_3$  e  $T_4$  diminuídos após a terapia de reposição ter sido iniciada<sup>34</sup> (B).

A má aderência ao tratamento deve ser considerada nos casos de aumento inapropriado de  $T_4$  e TSH, que ocorre quando o paciente hipotireóideo usa a medicação apenas nos dias que antecedem o exame<sup>35</sup> (B).

Alterações nas proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano (HT), adquiridas ou herdadas geneticamente, causam alteração dos níveis séricos de  $T_3$  e  $T_4$  total. O aumento ou diminuição de TBG (globulina ligadora de tiroxina), principal proteína transportadora de HT, vai ocasionar um aumento ou diminuição do  $T_3$  e do  $T_4$  total com níveis séricos normais de TSH,  $T_3$  e  $T_4$  livres<sup>36</sup> (C).

O paciente com doença não tireoidiana (DNT), em geral, está sob efeito de vários medicamentos que podem alterar tanto a função tireoidiana, como causar artefatos nos ensaios. A pouca especificidade na avaliação de TSH e  $T_4$  livre é a base para que avaliação da função tireoidiana não seja feita de rotina nesses pacientes<sup>37</sup> (D). Quando necessário, deve-se medir TSH com um ensaio sensível (TSH < 0,02 mU/L) que vai diferenciar os pacientes hipertireóides com TSH suprimido dos pacientes com TSH reduzido pela DNT<sup>38</sup> (C). O paciente eutireóideo com DNT apresenta níveis transitoriamente reduzidos de TSH e valores normais ou baixos de  $T_3$  e  $T_4$  livre. O paciente com DNT e hipertireoidismo, em geral, apresenta TSH suprimido e valores normais ou elevados de  $T_3$  e  $T_4$  livre. O paciente hipotireóideo apresenta níveis normais ou elevados de TSH e baixos de  $T_3$  e  $T_4$  livre<sup>30</sup> (B).

Vários estudos demonstraram que pacientes em tratamento com tiroxina exógena apresentam níveis séricos aumentados de  $T_4$  livre e total em relação aos níveis séricos de TSH e  $T_3$ , quando comparados com controles eutireóides e sem tratamento<sup>13</sup> (B). A ausência de secreção de  $T_3$  pela tireóide pode explicar parcialmente essa diferença<sup>39</sup> (C).

Os achados de hipotireoidismo materno causando efeitos adversos no desenvolvimento psicomotor fetal chamam a atenção sobre a importância de se fazer uma avaliação da função tireoidiana na gestação<sup>8</sup> (B). O  $T_3$  e o  $T_4$  livre diminuem no segundo e terceiro trimestres 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. Em contraste, devido ao aumento de TBG durante a gestação, encontramos níveis séricos elevados de  $T_3$  e o  $T_4$  total<sup>40</sup> (B).

A maioria das alterações da função tireoidiana observada com a amiodarona é semelhante às encontradas com contrastes iodados, que incluem uma marcada diminuição do  $T_3$  e uma modesta elevação de  $T_4$ , por uma marcada ação de inibição das enzimas 5'-desiodase do tipo I e 2<sup>41</sup> (B).

O hiperestrogenismo endógeno (gravidez, mola hidatiforme) ou exógeno acompanhado de elevação sérica dos níveis de TBG. Como conseqüência, encontramos níveis mais elevados de  $T_3$  e  $T_4$  com níveis normais de TSH<sup>42</sup> (C). Em contraste, o androgênio diminui a concentração de TBG, e conseqüentemente, os níveis de  $T_3$  e  $T_4$ , sem alterar os níveis de TSH<sup>43</sup> (B).

O ácido acetilsalicílico é a droga mais freqüentemente utilizada capaz de alterar os parâmetros de função tireoidiana. Ele compete com os hormônios tireoidianos na ligação com as proteínas transportadoras (TBG principalmente), levando a um aumento de  $T_3$  e  $T_4$  livres<sup>44</sup> (C).

A difenil-hidantoína possui uma ação dupla sobre os hormônios tireoidianos. Além de competir pela ligação com a TBG, acelera o metabolismo hepático de  $T_4$  e  $T_3$ , levando a uma diminuição dos seus níveis séricos, sem, entretanto, alterar os níveis de TSH<sup>45</sup> (C). O fenobarbital também aumenta o metabolismo hepático dos hormônios tireoidianos e a eliminação fecal de  $T_4$ , podendo seus efeitos terem importância clínica quando utilizado em conjunto com difenil-hidantoína e carbamazepina<sup>46</sup> (C).

O efeito da heparina ao aumentar o  $T_4$  livre é um importante fenômeno *in vitro*. A armazenagem ou a incubação de amostras de pacientes tratados com heparina induz a atividade da

**Tabela 1** – Concentrações séricas de T<sub>3</sub> e o T<sub>4</sub> total nas doenças da tireóide

T <sub>3</sub> sérico	T <sub>4</sub> sérico		
	baixo	normal	alto
baixo	Hipotireoidismo severo Deficiência de TBG DNT severa*	DNT* Medicações Feto Restrição nutricional	Tireotoxicose severa DNT* amiodarona
normal	Deficiência de iodo Tratamento com T <sub>3</sub> hipotireoidismo		Tratamento com T <sub>4</sub> FDH** Tireotoxicose + DNT* Anticorpos anti-T <sub>4</sub>
alto	Deficiência de iodo Tratamento com T <sub>3</sub> Droga antitireoidiana	Toxicose por T <sub>3</sub> Anticorpos anti-T <sub>3</sub>	Tireotoxicose Ingestão ↑ de T <sub>4</sub> Excesso de TBG Resistência ao HT

\* Doença não tireoidiana, \*\*Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar

lipase lipoprotéica. Esta enzima aumenta a concentração de ácido graxo não esterificado, com conseqüente aumento de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> livre<sup>47</sup> (C).

A maioria das interferências nos ensaios de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> total e livre causa valores inapropriadamente anormais destes na presença de concentração sérica normal de TSH<sup>48</sup> (B). As interferências nos imunoenaios (IMAs) podem ser atribuídas à reação cruzada, interações com drogas e presença de anticorpos (auto-anticorpos 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<sup>49</sup> (B).

### TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDIANA *VERSUS* ACHADOS CLÍNICOS

Quando os resultados laboratoriais são discordantes dos achados clínicos, deve-se analisar a possibilidade de doença prévia não diagnosticada, doença subclínica ou alteração no ensaio.

As seguintes etapas podem ser esclarecedoras nessas situações:

- Reavaliar o contexto clínico, descartar síndromes de resistência e anormalidades das proteínas transportadoras.
- Medir TSH com método sensível.
- Utilizar um método comparativo para o hormônio tireoideano alterado.
- Medir T<sub>4</sub> livre utilizando método de diálise de equilíbrio.
- Medir T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> total para esclarecer artefatos na medida de T<sub>4</sub> livre.
- Utilizar técnicas para remover ou identificar fatores interferentes.

### AVALIAÇÃO DOS ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS

Os três principais antígenos tireoideanos envolvidos na patogênese das doenças autoimunes da tireóide (DAT) foram identificados: tireoglobulina (Tg), tireo-peroxidase (TPO) e receptor de TSH (TSH-R). Os anticorpos contra outros antígenos expressos na tireóide (simporter de sódio-iodeto e megalina) foram detectados recentemente nas DAT, mas sua dosagem não é comumente usada na prática clínica.

Altos níveis de anticorpos antitireoideanos estão geralmente presentes no soro de pacientes com DAT. Entretanto, em uma proporção significativa de indivíduos saudáveis, níveis de anticorpo antitireoglobulina (TgAb) e de antitireoperoxidase (TPOAb) podem ser detectados, variando de 9% a 25%<sup>50</sup> (B).

Os TgAb estão presentes em 70% a 80% dos pacientes com tireoidite auto-imune (TA), em 30% a 40% dos pacientes com Doença de Graves (DG) e em 10% a 15% dos pacientes com doenças não auto-imunes da tireóide. Os métodos de RIA, IRMA e ELISA são recomendados para detecção de TgAb<sup>51</sup> **(B)**.

O TgAb interfere nos ensaios de tireoglobulina (Tg), mesmo em ensaios ultra-sensíveis.

Isso é importante em pacientes com câncer diferenciado de tireóide, nos quais a Tg é um marcador clínico após a tireoidectomia. O TgAb deve sempre ser dosado junto com a Tg em pacientes com câncer de tireóide e sua interferência deve ser considerada<sup>52</sup> **(B)**.

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 auto-imunes da tireóide. Os métodos IRMA de detecção são os mais sensíveis e devem ser usados preferencialmente<sup>53</sup> **(B)**.

Recomenda-se 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 auto-imune da tireóide pode ter níveis detectáveis de anticorpos. Assim sendo, outros testes clínicos são necessários para confirmar o diagnóstico de TA, como a ultrasonografia de tireóide<sup>54</sup> **(B)**. Independente da doença tireoidiana subjacente, os TPOAb são mais frequentemente observados do que os TgAb e constituem um índice de auto-imunidade mais sensível. Deve-se dar preferência ao TPOAb se restrições de custo forem necessárias<sup>53</sup> **(B)**.

Na DG, a dosagem sérica de TgAb e TPOAb pode auxiliar na demonstração da natureza auto-imune do hipertireoidismo, ainda que o TRAb seja mais específico<sup>55</sup> **(C)**. Os ensaios de TgAb e TPOAg estão indicados durante o tratamento com amiodarona, interferon e lítio; essas drogas podem induzir alterações da função tireoidiana<sup>56,57</sup> **(B)**.

Com o tratamento da DG e do hipotireoidismo auto-imune, há evidências de que ocorre uma redução dos níveis de anticorpos<sup>58</sup> **(B)**.

Na gestação, a dosagem de TPOAb 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<sup>59</sup> **(C)**.

Os anticorpos anti-receptores de TSH (TRAb) podem estimular diretamente a função tireoidiana ou inibir os efeitos biológicos do TSH<sup>60</sup> **(C)**. O ensaio radioreceptor é um teste robusto e comercialmente disponível, mas mede tanto o anticorpo estimulador (TSAb) como o anticorpo bloqueador (TBAb). Os bioensaios *in vitro* de TSAb e TBAb baseiam-se na medida da produção de AMPc nas células tireoidianas humanas ou linhagens celulares e não têm aplicação clínica<sup>61</sup> **(C)**.

O TRAb está presente no soro de mais de 90% dos pacientes com DG<sup>62</sup> **(B)**, mas sua utilidade diagnóstica é limitada. Os critérios clínicos e os testes comumente usados para avaliar o *status* da tireóide tornam o TRAb desnecessário na maioria dos pacientes<sup>62</sup> **(B)**. Problemas especiais podem justificar um ensaio de TRAb: hiperemese gravídica com tireotoxicose, hipertireoidismo subclínico com bócio difuso, oftalmopatia de Graves eutireoidiana e diagnóstico diferencial do hipertireoidismo neonatal<sup>55</sup> **(C)**.

A tireotoxicose neonatal é diagnosticada em cerca de 2% das gestantes portadoras de 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 teve DG no passado<sup>63</sup> **(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<sup>64</sup> **(C)**. 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 auto-imune<sup>63</sup> **(B)** <sup>65</sup> **(C)**.

## 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 JH. 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, PAPPENBERG 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.
23. BARTALENA L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11:47-64.
24. CARVALHO GA, WEISS RE, VLADUTIU AO, REFETTOFF 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.
25. STOCKIGT JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:265-89.

26. 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.
27. 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.
28. CHOPRA IJ. A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:938-47.
29. KLEE GG. Clinical usage recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements. *Clin Chem* 1996; 42:155-9.
30. CHOPRA IJ, VAN HERLE AJ, TECO GN, NGUYEN AH. Serum free thyroxine in thyroidal and non-thyroidal illnesses: a comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:135-43.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. STONE E, LEITER LA, LAMBERT JR, SILVERBERG JD, JEEJEBHOY KN, BURROW GN. L-thyroxine absorption in patients with short bowel. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:139-41.
35. WATTS NB. Use of a sensitive thyrotropin assay for monitoring treatment with levothyroxine. *Arch Intern Med* 1989; 149:309-12.
36. 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 (TBG-Kankakee). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3604-8.
37. STOCKIGT JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996; 42:188-92.
38. SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M, MACKENZIE F, BECKETT GJ, WILKINSON E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin Chem* 1995; 41:367-74.
39. PEARCE CJ, HIMSWORTH RL. Total and free thyroid hormone concentrations in patients receiving maintenance replacement treatment with thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:693-5.
40. 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.
41. BURGER A, DINICHERT D, NICOD P, JENNY M, LEMARCHAND-BERAUD T, VALLOTTON MB. Effect of amiodarone on serum triiodo-thyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin: a drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58:255-9.
42. GLINOER 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. VYAS SK, WILKIN TJ. Thyroid hormone autoantibodies and their implications for free thyroid hormone measurement. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:15-21.
50. 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.
51. 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.
52. MARIOTTI S, BARBESINO G, CATUREGLI P, MARINO M, MANETTI L, PACINI F, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:468-72.

53. MARIOTTI S, CATUREGLI P, PICCOLO P, BARBESINO G, PINCHERA A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:661-9.
54. 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.
55. 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.
56. WATANABE U, HASHIMOTO E, HISAMITSU T, OBATA H, HAYASHI N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:399-403.
57. 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.
58. 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.
59. GLINOER D, DE NAYER P, BOURDOUX P, LEMONE M, ROBYN C, VAN STEIRTEGHEM A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276-87.
60. 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.
61. VITTI P, VALENTE WA, AMBESI-IMPIOMBATO FS, FENZI GF, PINCHERA A, KOHN LD. Graves' IgG stimulation of continuously cultured rat thyroid cells: a sensitive and potentially useful clinical assay. *J Endocrinol Invest* 1982; 5:179-82.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. TAMAKI H, AMINO N, AOZASA M, MORI M, IWATANI Y, TACHI J, et al. Effective method for prediction of transient hypothyroidism in neonates born to mothers with chronic thyroiditis. *Am J Perinatol* 1989; 6:296-303.