

Provas de avaliação do eixo tireotrófico

Comitê de Endocrinologia Dasa



Menu:

1. Prova de estímulo do hormônio estimulador da tireoide (TSH) após hormônio liberador de TSH (TRH)



2. Prova de absorção de levotiroxina (LT4)





Introdução

No passado, a prova funcional de estímulo à secreção de hormônio estimulador de tireoide ou tireotropina (TSH) pelo hormônio liberador de TSH (TRH) era um exame que fazia parte da rotina para o diagnóstico de disfunção tireoidiana, em função da baixa sensibilidade e especificidade dos métodos de dosagem do TSH. Com o advento de métodos mais sensíveis e específicos, esta prova passou a ter a sua aplicabilidade limitada a alguns casos raros de alteração da secreção do TSH, como suspeita de doença hipotalâmica ou hipofisária e síndromes de resistência ao hormônio tireoideo (SRHT).

A presença de TSH elevado em pacientes com hipotireoidismo que afirmam fazer uso correto de levotiroxina é uma constante na prática clínica da endocrinologia, sendo difícil determinar se há doença intestinal ou outra condição que interfira na absorção da levotiroxina. O teste de absorção da levotiroxina permite caracterizar se há fator interferente na absorção ou uso irregular do medicamento, de modo a melhor trabalhar a resolução da causa com o paciente.

1. Prova de estímulo do hormônio estimulador da tireoide (TSH) após hormônio liberador de TSH (TRH)



Indicações

- Suspeita de hipotireoidismo central.
- Diagnóstico diferencial entre SRHT e tumor produtor de TSH (tireotropinoma).



Racional

Esta prova se baseia no fato do TRH ser o principal regulador do TSH, estimulando a sua síntese e liberação. Tem a principal indicação na suspeita de doença hipotalâmica ou hipofisária que altere a secreção de TSH quando os níveis de TSH e tiroxina (T4) não mantêm a correlação negativa habitual.

Há suspeita de diagnóstico de hipotireoidismo central geralmente quando ocorre T4 baixo em conjunto com TSH baixo, normal ou levemente elevado, no contexto de uma doença hipofisária e sem sinais evidentes de hipotireoidismo central, sendo a principal indicação deste teste.

Já no tireotropinoma, ambos, TSH e T4 estão elevados, com clínica de hipertireoidismo clínico, geralmente menos exuberante do que o observado na doença de Graves. Em 80% dos casos, o tumor é um macroadenoma, com sintomas de compressão do quiasma óptico, cefaleia e sinais de alteração de outros hormônios hipofisários.

Os pacientes com a SRHT apresentam T4 e triiodotironina (T3) elevados e TSH normal ou ligeiramente elevado. Embora a maioria dos indivíduos seja eutireoidea, a apresentação clínica é variável, desde o hipotireoidismo até hipertireoidismo.



Modo de execução

Preparo

O paciente deverá comprar a medicação a ser injetada (TRH), mediante receita do médico assistente, em farmácias que importam medicamentos, e trazê-la no dia da prova devidamente acondicionado conforme as instruções do fabricante. Os nomes dessas farmácias são fornecidos pelo nosso núcleo de atendimento ao cliente (NAC) e o telefone encontra-se nas páginas das marcas na internet. Não é necessário jejum ou repouso antes do exame.

Procedimentos

Realizar a punção venosa e manter a veia pérvia com cateter preenchido com soro fisiológico, antes do início do teste, assim como entre as coletas (não há necessidade de manter infusão venosa com soro fisiológico).

Coletar a amostra basal

Substância administrada e dose:

Adultos: TRH 200 µg por via endovenosa.

Crianças: de 7 a 10 µg/Kg, até a dose máxima de 200 µg.

Tempos de coleta

Após a coleta basal, coletar novamente aos 30, 60 e 90 minutos após o TRH, para a dosagem de TSH. A critério do médico assistente, podem ser dosados também o T4 livre (T4L) e T3, total (T3T) ou livre (T3L), ao mesmo tempo.



Efeitos colaterais

Pode ocorrer rubor facial, urgência miccional e fecal, calor perineal, taquicardia, aumento da pressão arterial, náuseas e gosto amargo após a injeção do TRH, que dura de dois a quatro minutos.



Contraindicações

A prova é contraindicada em hipertensos mal controlados, pois pode provocar crise hipertensiva.



Interpretação

A resposta normal do TSH ao TRH é um aumento aos 30 minutos de acordo com um dos seguintes critérios:

Aumento de 100% sobre o basal;

Delta (TSH 30 minutos – TSH basal) de 7,0 µUI/mL;

Aumento do valor absoluto entre 5,5 e 20 µUI/mL.

No hipotireoidismo central há dois padrões de resposta possíveis:

Há ausência de resposta ou resposta subnormal;

A resposta é tardia – aos 60 ou 90 minutos – ou o TSH responde aos 30 minutos, mas continua se elevando até 90 minutos ou mais.

O tireotropinoma tem sensibilidade diminuída ao TRH, de modo que o teste parte de TSH basal elevado e não apresenta resposta em mais de 90% dos casos. Pode ocorrer resposta paradoxal ao estímulo com TRH, uma vez que a secreção tumoral é autônoma.

Raramente o TSH pode partir de níveis normais nos pacientes que apresentam tumores com produção cíclica de TSH.

Na SRHT, o TSH basal é normal ou elevado e apresenta resposta normal ou exagerada ao TRH em torno de 95% dos pacientes.

Observações

Em 25% dos quadros de transtorno depressivo, o TSH é inferior a $2\mu\text{UI/mL}$; por outro lado, de 10 a 17% desses pacientes podem apresentar resposta exagerada ao teste. Outras situações psiquiátricas que podem apresentar resposta diminuída são o transtorno por uso de álcool e transtorno de pânico. A resposta também pode estar diminuída em homens idosos. Outros interferentes na resposta do TSH ao TRH, teoricamente, poderiam diminuir a resposta, geralmente quando usados em duas ou mais associações. Na maioria das vezes, o estímulo farmacológico é suficientemente potente para que esta interferência não ocorra, mas, na ausência de uma resposta esperada, devem ser levados em consideração, assim como se deve levar em conta o uso de substâncias que interferem, analiticamente, no ensaio de TSH (quadro 1).

Quadro 1 – Exemplos de substâncias que podem interferir, diminuindo a resposta do TSH ao estímulo pelo TRH, ou interferir, analiticamente, no ensaio de TSH.

Ácido fusárico	Danazol	Metformina
5-hidroxitriptofano	Dopamina e seus agonistas	Nifedipina
Ácido acetilsalicílico	Dobutamina	Outros agentes dopaminérgicos
Hormônios tireoidianos e análogos	Fenclofenaco	Outros citostáticos
Antagonistas serotoninérgicos	Fenoldopam	Opioides
Bexarotene	GHRH	Pimozida
Biotina*	Heparina	Piridoxina
Bloqueadores alfa adrenérgicos	Hormônio do crescimento	Somatostatina e análogos
Clofibrato	Interleucina-6	Troleandomicina
Corticosteroides	IGF-1	

* Interferência analítica

Leituras complementares recomendadas

Briet C, Suteau V, Illouz F, Rodien P. Thyrotropin-secreting tumor "TSH-PitNET": From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(4):407-12.

Christensen SE, Smith LN, Rosendal CAH, *et al*. The TRH test provides valuable information in the diagnosis of central hypothyroidism in patients with known pituitary disease and low T4 levels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1226887 (8 pg).

Duval F, Mokrani MC, Erb A, *et al*. Chronobiological hypothalamic-pituitary-thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Sep;59:71-80.

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, *et al*. Reposição hormonal no hipopituitarismo em adultos: uma diretriz de prática clínica da sociedade endócrina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-921.

Moncayo H, Dapunt O, Moncayo R. Diagnostic accuracy of basal TSH determinations based on the intravenous TRH stimulation test: An evaluation of 2570 tests and comparison with the literature. *BMC Endocr Disord*. 2007; 7:1-5.

Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:656551 (8 pg).

van Tijn DA, de Vijlder JJM, Vulsma T. Role of the Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosis of Congenital Central Hypothyroidism in Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):410-9.

2. Prova de absorção de levotiroxina (LT4)



Indicação

Avaliação de TSH elevado em pacientes em uso de levotiroxina (LT4), sem causa aparente.



Racional

Em pacientes com hipotireoidismo e em tratamento com LT4, espera-se que, após 6 a 8 semanas em uso de dose eficaz, o TSH esteja dentro do valor de referência. Vários fatores podem influenciar a absorção de LT4, incluindo intervalo entre a ingestão do medicamento e a última refeição, hábitos alimentares e diferentes doenças funcionais e orgânicas do trato gastrointestinal. Em pacientes que necessitam de mais de 2 a 2,5 µg/kg de peso de LT4 por dia, e mantém o TSH elevado, pode ser necessário avaliar se há má absorção real ou pseudomá - absorção por uso irregular da medicação, uma das principais causas ambulatoriais de TSH aumentado.

Antes do encaminhamento para a realização do teste é importante avaliar se o paciente está em uso de medicamentos que possam aumentar o TSH, geralmente se usados em duas ou mais combinações (quadro 2). Outras, podem interferir na absorção do LT4 (quadro 3), ou aumentar o metabolismo hepático. Existem ainda alimentos, condições e doenças que contribuem para a diminuição da absorção do LT4 (quadro 4). Por fim, o ganho de peso (geralmente de mais de 3 kg) sem ajuste da dose do LT4 pode ser um fator que leve à falsa percepção de má absorção ou pseudomá-absorção.

Quadro 2 - Exemplos de medicamentos que podem aumentar o TSH, geralmente em duas ou mais associações.

Ácido valproico	Domperidona	Lovastatina
Aminoglutetimida	Espironolactona	Medicamentos e contrastes contendo iodo
Amiodarona	Eritrosina	Metoclopramida
Antitireoidianos	Erva de São João	Prazosin
Benserazida	Fenobarbital	Primidona
Betabloqueadores	Flunarizina	Ritonavir
Carbamazepina	Furosemida	Sulfonilureias
Cimetidina	Inibidores da L-dopa	Sulpirida

Continuação do quadro 2 - Exemplos de medicamentos que podem aumentar o TSH, geralmente em duas ou mais associações.

Citrato de clomifeno	Interleucina 2	Anfetaminas
Difenilhidantoina	Lítio	Interferon

Obs.: exemplos de medicamentos que aumentam o metabolismo hepático, podendo levar a TSH elevado: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, inibidores da tirosina quinase e compostos retinoides.

Quadro 3 - Exemplos de medicamentos e alimentos que podem especialmente diminuir a absorção de LT4.

Antagonistas do receptor H2	Colestiramina	Picolinato de cromo
Antiácidos (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, sucralfato)	Colesevelam	Raloxifeno
Antidepressivos tricíclicos	Erva de São João	Sevelamer
Betabloqueadores	Hidróxido de alumínio	Soja
Bisfosfonatos orais	Ingestão durante qualquer refeição	Sulfato ferroso
Café, cappuccino	Inibidores da bomba de prótons	Sulfonatos de poliestireno
Cálcio (sais: carbonato, citrato, acetato)	Leite	Simeticona
Carbonato de lantânio e outros bloqueadores da absorção de fosfato	Orlistate	Toranja
Ciprofloxacino	<i>Papaya</i>	

Obs.: a vitamina C pode aumentar a absorção de LT4.

Quadro 4 - Outras condições que podem diminuir a absorção do LT4.

Acloridria e atrofia gástrica	Gastrite atrófica	Insuficiência pancreática
Alergias alimentares	Doença celíaca	Intolerância à lactose
Alergias a veículos do comprimido de LT4	Doença de Crohn	Outras alterações que alterem o pH gástrico
Cirrose biliar	Gastroparesia	Outras doenças gastrointestinais agudas

Continuação do quadro 4 - Outras condições que podem diminuir a absorção do LT4 .

Cirurgia de <i>by-pass</i> jejuno-ileal e outras com redução gastrointestinal	Giardíase e outras verminoses	Outras doenças gastrointestinais crônicas
Colite ulcerativa	ICC descompensada	Refluxo gastroesofágico
Deficiência de vitamina B12	Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	Síndrome do intestino curto
		Síndrome do intestino irritável



Modo de execução

Preparo

- O paciente deve trazer autorização de um cardiologista, por escrito, liberando-o para o teste (com eletrocardiograma, a critério do especialista).
- O paciente deverá manter o uso do LT4 do modo habitual até a véspera do exame (nesse dia o paciente não fará uso da medicação). Também não deverá utilizar qualquer outro medicamento que possa interferir na absorção da levotiroxina ou nos níveis de TSH por 4 horas antes e 4 horas após o teste (ver quadros 1 e 2).
- Fazer jejum de 8 horas.

Procedimentos

- Pesar e medir o paciente, para cálculo de dose e índice de massa corporal (IMC).
- Realizar a punção venosa e manter a veia pérvia com cateter preenchido com soro fisiológico, antes do início do teste, assim como entre as coletas (não há necessidade de manter infusão venosa com soro fisiológico).
- Coletar a amostra basal.

Substância administrada e dose:

A dose padrão é de 1.000 µg de LT4 por via oral. Recomendamos que essa dose seja ajustada para a idade do paciente:

- De 18 a 65 anos: administrar 1.000 µg de LT4
- Com 65 anos ou mais: administrar 600 µg de LT4.

Tempos de coleta:

No teste clássico, após a coleta basal, coletar os tempos 60, 120, 180, 240 e 300 minutos após a ingestão do LT4, para a dosagem de T4 total (T4T). A critério do médico assistente, pode-se também dosar T4L nos mesmos tempos e TSH no basal, duas horas após e no último tempo da prova.

Opcionalmente, tem sido utilizado um teste rápido, com dosagens de T4L basal, 60 e 120 minutos.

Cálculo da absorção de T4 total:

O cálculo da absorção da LT4 depende do conhecimento de variáveis da sua farmacocinética, como a relação entre a dose de LT4 administrada, a concentração atingida no sangue e o volume de distribuição.

O volume de distribuição (VD) é a medida do espaço aparente no corpo disponível para conter o fármaco distribuído homogeneamente entre sangue e tecidos-alvo e é expresso em Litros (L).

Cálculo do VD:

- Geralmente, o VD é calculado para indivíduos de 70kg, sendo o do LT4 de 10L.
- Outra possibilidade é calcular o VD pelo IMC ou pelo peso.

Cálculo da percentagem de absorção de LT4

- Cálculo clássico, usando a dosagem de T4 total (T4T).

É realizado através da fórmula:

$$\text{Percentagem de LT4 absorvida} = \frac{\text{Incremento do T4T}^* \times 10 \times \text{VD (L)}^{**} \times 100^{***}}{\text{Dose de LT4 administrada}}$$

Legenda: * Incremento do T4T (em mcg/dl) = T4T máximo obtido em qualquer ponto do teste (pico) – T4T basal

** VD (volume de distribuição da LT4 em Litros) *** para transformar em percentual.

Obs.: o VD para o LT4 usado pode ser fixo (10L), ou, alternativamente, pode ser individualizado através de um desses parâmetros: - VD LT4 = 0,442 x IMC, - VD LT4 = 0,143 x peso.

- Cálculo simplificado, usando a dosagem de T4 livre (T4L):

É realizado através de uma fórmula simples:

$$\text{Incremento absoluto de T4L} = \text{T4L máximo obtido durante o teste}^* - \text{T4L basal}$$

Legenda: * T4 máximo em qualquer ponto do teste.

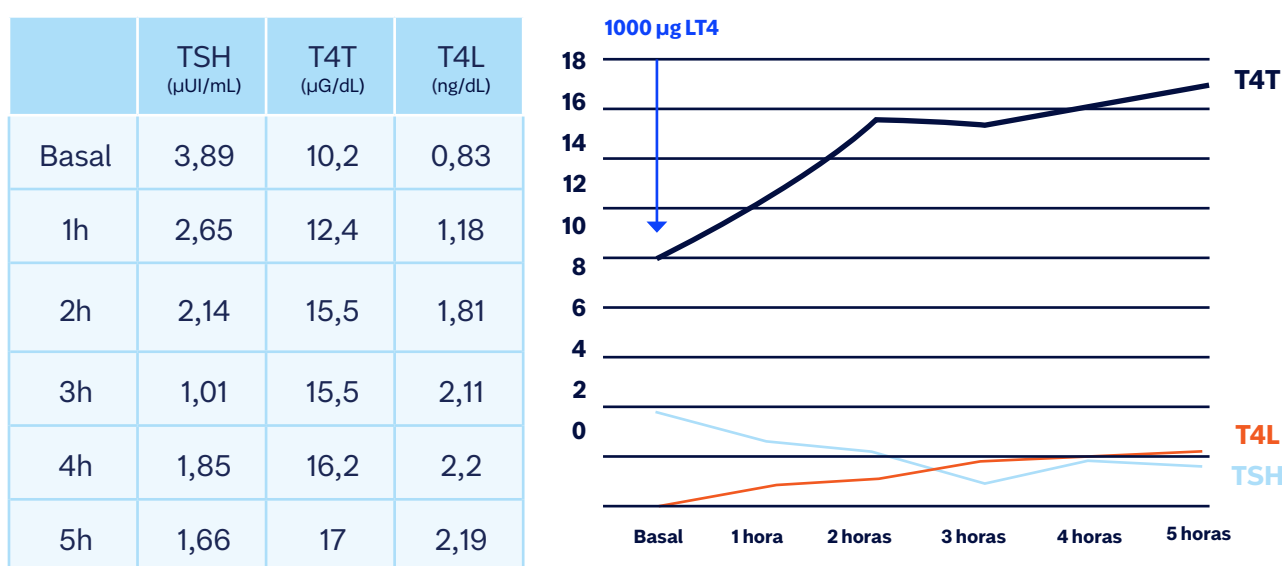
- Cálculo adicional, usando a dosagem do TSH:

Redução de TSH durante o teste = TSH basal – menor TSH obtido durante o teste*

Legenda: *Menor TSH em qualquer ponto do teste.

Segue um exemplo de prova normal, realizada como parte de um estudo Dasa em parceria com o Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE) de avaliação da prova de absorção de levotiroxina em indivíduos eutireoidianos, sem doenças disabsortivas ou outras condições patológicas (figura 1).

Figura 1 - Teste de absorção de LT4 com resposta normal.



VR: TSH = 0,4 - 4,3. T4T = 4,5 - 12,5. T4L = 0,7 - 1,7.

A prova foi considerada normal: o aumento do T4T após 5 horas, foi de 68%; o aumento de T4L após 2 horas foi de 118%; e a queda do TSH após 2 horas foi de 45%.

Obs.: Nós usamos o valor fixo de VD de LT4 (10L) para esses cálculos, mas adotando os outros cálculos de VD, o diagnóstico de absorção normal não se alterou.

Efeitos adversos

Pode ocorrer taquicardia ou arritmias cardíacas em pacientes com doença de base, motivo pelo qual é recomendada avaliação cardiológica com ECG e laudo do cardiologista liberando o paciente para o teste.



Contraindicações

- Doenças cardiológicas.
- A prova não é validada para crianças, motivo pelo qual o teste é realizado em maiores de 18 anos.



Interpretação

Se usada a dosagem do T4T:

- A absorção é normal se a percentagem de absorção de LT4 for $\geq 60\%$
- Existe má-absorção se a percentagem de absorção de LT4 for $< 60\%$

Se usada a dosagem do T4L:

A absorção é normal se o T4L aumentar pelo menos 50 a 100% em relação ao basal. Como geralmente esse aumento já é obtido aos 120 minutos, um protocolo alternativo rápido com dosagem de T4L a cada 30 minutos durante duas horas, pode ser realizado, em acordo com o médico assistente.

Obs.: o TSH tende a cair durante a prova, mas não há parâmetro bem definido na literatura. Caso haja redução $\geq 40\%$, 2 horas após a ingestão do LT4, reforça que não há má-absorção, mas este não deve ser usado como único critério.

Leituras complementares recomendadas

Dong BJ, Greenspan FS. Tireóide e fármacos antitireoideanos. – Farmacologia básica e clínica – Organizador: Katzung BG. – 13. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2017.

Gonzales KM, Stan MN, Morris JC 3rd, et al. The Levothyroxine Absorption Test: A Four-Year Experience (2015-2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid*. 2019;29(12):1734-42.

Jeffrey R. Garber, Rhoda H. et al, for the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr. Pract*, 2012; 18(6): 968-1028.

Lima, J. Rapid Levothyroxine (Lt4) Absorption Test for Diagnosis of Lt4 Pseudomalabsorption: Case Report and Proposal of a Cutoff Point. *J Endocrinol, Diabetes & Obes*. 2016; 4: 2-5.

Srinivas V, Oyibo SO. Levothyroxine pseudomalabsorption and thyroxine absorption testing with use of high-dose levothyroxine: case report and discussion. *Endocr Pract*. 2010;16(6):1012-5.

Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*. 2017;39(2):378-403.

Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol*. 2012;63(4):318-23.

van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, et al. Pseudomalabsorption of Levothyroxine: A Challenge for the Endocrinologist in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2016;6(1):52-6.

Vencio S, Fontes R, Scharf M. Manual de Exames Laboratoriais na Prática do Endocrinologista. Editora GEN/ Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-São Paulo, 2013. Parte 3 – Tireoide, Anexo, pp 1537-154, 504 p.

Virili C, et al. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Reviews* 2019; 40(1): 118-36.

Yildirim Simsir, I., Soyaltin, U.E. & Ozgen, A.G. Levothyroxine absorption test results in patients with TSH elevation resistant to treatment. *Endocrine* 2019;64: 118-121.



A Dasa é a maior rede de saúde do país e cuida de mais de 20 milhões de pessoas por ano. Criada para oferecer a saúde que as pessoas desejam e que o mundo precisa, está presente em todas as etapas do cuidado. Acreditamos na gestão da saúde por uma ótica de navegação preventiva, preditiva e personalizada.

Somos um ecossistema integrado de saúde à frente do tempo e de frente para as pessoas. Com tecnologia de ponta e uso inteligente de dados, criamos experiências fluidas e agimos antes para cuidar sempre e por inteiro. Acreditamos na jornada da saúde que integra medicina diagnóstica, hospitais de alta complexidade, genômica, oncologia, coordenação de cuidados, atenção primária, telemedicina e pronto atendimento.

Somos 250 mil médicos parceiros, 13 hospitais referências e mais de 59 marcas entre medicina diagnóstica e hospitais distribuídas em mais de 900 unidades no Brasil. Somos Dasa e somos para toda a vida.

Para mais informações, acesse www.dasa.com.br



Somos a Dasa Educa, o pilar da educação da Dasa. Uma plataforma de conteúdos médicos que tem o propósito de incentivar o aprendizado e o compartilhamento de cases, inovações e estudos que possam contribuir com a transformação da saúde no Brasil. Pela Dasa Educa, médicos e profissionais da área da saúde têm acesso a artigos científicos, produções técnicas, lives, simpósios, podcasts e aulas sobre diversas especialidades – além de atualizações sobre os temas mais discutidos pela comunidade médica, ao vivo, ou em um portal exclusivo para ser acessado quando e de onde você quiser.

Para mais informações, aulas e conteúdos acesse: www.dasaeduca.com.br

Reveja nossas aulas e eventos em:
portal.dasaeduca.com.br

**Conte com o NAM - Núcleo de Assessoria Médica,
para obter informações e tirar dúvidas:**

 4020-2446 (atendimento nacional)

 nam.apoiomedico@dasa.com.br



Marcas parceiras:



Responsável Técnico:
Dr. Cristovam Scapulatempo Neto
CRM-SP 102037 | CRM-RJ 52-0105890-8

