



Revisão

Fatores de interferência no estudo da função tiroideia



Sofia Gouveia^{a,*}, Fátima Leitão^b, Cristina Ribeiro^a e Francisco Carrilho^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^b Serviço de Patologia Clínica, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 23 de janeiro de 2013

Aceite a 25 de janeiro de 2016

On-line a 30 de março de 2016

Palavras-chave:

Estudo da função tiroideia
Fatores de interferência pré-analíticos
Fatores de interferência metodológicos
Patologia não tiroideia
Fármacos
Interferência imunológica

R E S U M O

Estão descritos múltiplos fatores de interferência pré-analíticos e metodológicos que podem influenciar os resultados do estudo da função tiroideia e dificultar a sua interpretação diagnóstica. Doseamentos hormonais anómalos, que não correspondam ao estado clínico do doente, devem sugerir a presença de um ou mais fatores de interferência. Neste contexto, devem ser instituídas as medidas adequadas no sentido de minimizar essa interferência e evitar investigação adicional desnecessária e/ou tratamento inapropriado.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Interference factors on thyroid function tests

A B S T R A C T

Several pre-analytical and analytical interference factors that could influence thyroid function test results and hamper its interpretation have been described. Abnormal results non-coincident with the patient clinical context might suggest that one or more interference factors are implied. Under these circumstances, appropriate actions should be taken, aiming to minimize that interference and prevent further unnecessary investigation and treatment.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Thyroid function tests
Pre-analytical interference
Analytical interference
Nonthyroid disease
Drugs
Antibody interference

Introdução

A tirotropina (*thyroid stimulating hormone* – TSH) é o marcador mais sensível e mais precocemente alterado na disfunção tiroideia (exceto se doença hipotálamo-hipofisária). Existe uma relação logarítmica inversa entre a TSH e a tiroxina (T4) livre. Cada indivíduo tem uma variabilidade reduzida dos níveis de T4 (variabilidade intraindividual) que estará contida dentro de um intervalo de referência mais amplo (variabilidade interindividual). Pequenas variações nos níveis de T4 livre repercutem-se de forma exponencial e inversa sobre a secreção de TSH (retrocontrolo negativo)^{1,2}.

Atualmente, o método mais utilizado no doseamento de TSH é o imunométrico de 3.^a geração, com sensibilidade funcional da ordem de 0,01-0,02 mUI/L, automatizado, rápido e fácil de executar²⁻⁶.

Toda a T4 em circulação é secretada pela tiroide. No entanto, apenas 10-20% da triiodotironina (T3) provém diretamente da tiroide. A restante T3 é obtida a nível periférico (fígado, rim, músculo esquelético) por intermédio da ação da 5'-deiodinase sobre 35-40% da T4 circulante^{1,6-9}.

A 5'-deiodinase tipo 1 encontra-se presente no rim, fígado e tiroide, e a tipo 2 atua a nível do SNC, hipófise e tecido musculoesquelético¹⁰.

As hormonas tiroideias (HT) circulam maioritariamente ligadas às proteínas transportadoras. Cerca de 70-75% da T4 encontra-se acoplada à globulina ligadora da tiroxina (TBG), 10-20% à transtiretina e 5-15% à albumina. A T4 liga-se com grande afinidade à

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: sofiamgouveia@gmail.com (S. Gouveia).

Tabela 1
Classificação dos fatores de interferência

Fatores de interferência pré-analíticos
Fisiológicos
Patológicos
Iatrogênicos
Fatores de interferência metodológicos

TBG e à transtirretina. A avidéz de ligação à albumina é inferior, o que permite uma rápida transferência da T4 em circulação para os tecidos. Cerca de 70-75% da T3 é transportada pela TBG, e os restantes 25-30% pela albumina. Comparativamente com a T4, a T3 estabelece ligações de menor afinidade com as proteínas transportadoras. Aproximadamente 0,02-0,04% da concentração de T4 permanece na forma livre (T4 livre), enquanto 0,2-0,4% da T3 se apresenta também sob a forma livre (T3 livre)^{8,9,11-13}.

O aumento ou diminuição da concentração/afinidade da TBG acompanha-se de uma variação da concentração da T3 e T4 totais no mesmo sentido (efeito mediado pela TSH), de modo a restabelecer a concentração prévia das frações livres. O doseamento sérico da T3 e T4 livres (em vez da T3 e T4 totais) é vantajoso na medida em que reflete o verdadeiro estado metabólico do indivíduo e se mantém relativamente constante, sendo menos frequentemente influenciado pelos níveis das proteínas transportadoras^{4,6,11}.

Os doseamentos de T3 livre e T4 livre podem ser obtidos por 2 tipos de métodos: os diretos e os de estimativa. Os métodos diretos incluem uma primeira fase de separação física entre a fração livre e a ligada das HT (por diálise de equilíbrio, ultrafiltração ou filtração em gel), seguida de quantificação por um imunoensaio ultrasensível. São métodos não automatizados, tecnicamente exigentes, morosos e dispendiosos, sendo utilizados apenas em centros de investigação ou como métodos de referência para calibração inicial dos outros métodos de estimativa. Os resultados obtidos pelos métodos diretos podem ser influenciados pelo pH e temperatura a que decorreu a análise, diluição da amostra, presença de inibidores da ligação às proteínas transportadoras e pela adsorção da hormona aos meios sólidos empregues pela técnica^{1,2,4,6}.

A quantificação das HT livres por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem no ultrafiltrado do soro encontra-se ainda em fase de implementação. No entanto, esta técnica parece promissora atendendo ao facto de ser mais fiável e sofrer menor interferência pelas proteínas de transporte, por comparação com os imunoensaios¹⁴.

Os métodos de estimativa englobam o índice T3/T4 livre e os imunoensaios. Atualmente, a maioria dos laboratórios clínicos recorre à utilização do método de imunoensaio para estabelecer uma estimativa dos níveis de T3 e T4 livres. São métodos automatizados realizados em condições que minimizem a diluição da amostra e que garantam a manutenção do equilíbrio da relação fração livre/ligada das HT. Os resultados podem ser influenciados pela presença de autoanticorpos anti-T3 e/ou anti-T4 e de alterações da concentração ou da afinidade de ligação das proteínas transportadoras^{1,3,4,11,15}.

Na **tabela 1** surge uma possível classificação dos fatores de interferência no estudo da função tiroideia.

Fatores de interferência pré-analíticos

Fisiológicos

Ritmo circadiano e fatores ambientais

A secreção de TSH é pulsátil, com maior frequência de pulsos no período noturno entre as 22 e as 4 horas. As moléculas de TSH libertadas durante este período correspondem a mais de 50% da secreção diária, mas são biologicamente menos ativas, pelo que

não promovem um aumento significativo imediato da secreção das HT^{6,8,9}.

A variabilidade intraindividual é superior para a TSH comparativamente com a T4, o que é atribuível ao facto da TSH apresentar menor semivida (60 minutos vs. 7 dias). O ritmo circadiano da secreção da TSH, com níveis mais baixos no período de tempo entre as 10 e as 16 horas pode contribuir, em menor grau, para justificar esta variabilidade¹.

O verão parece associar-se a níveis mais reduzidos de T3 e T4 total, ocorrendo o inverso no inverno⁸.

Verificou-se que, em doentes previamente submetidos a tiroidectomia, os níveis de T4 (livre e total) aumentavam 20% entre uma a 4 horas após a administração de levotiroxina. Aparentemente, os doseamentos de TSH ou T3 não são influenciados pelo momento de ingestão do fármaco. A estabilização em torno dos valores basais só ocorria cerca de 9 horas após a administração de levotiroxina, pelo que talvez se justifique recomendar aos doentes que a colheita seja efetuada antes da toma diária habitual (particularmente nas situações de hipotiroidismo central, em que a terapêutica é ajustada com base nos níveis de T4 livre)^{1,11}.

Gravidez

O feto está dependente das HT maternas para suprir as suas necessidades. Essa dependência é absoluta até cerca das 10-12 semanas de gestação (quando a tiroide fetal inicia a produção autónoma de pequenas quantidades de HT); ao nascer cerca de 30% da T4 circulante fetal é de origem materna. A disfunção tiroideia na gravidez associa-se a repercussões importantes a nível materno e fetal. Para evitar erros na interpretação da função tiroideia numa mulher grávida torna-se necessário que os intervalos de referência de cada parâmetro reflitam as alterações fisiológicas associadas à gestação e que quando necessário se opte por métodos laboratoriais que minimizem interferências atribuíveis a esse contexto¹⁶⁻¹⁸.

Idealmente cada laboratório deveria definir, para cada trimestre de gravidez, os seus intervalos de referência para a TSH e T3/T4 livres e totais. Sendo inviável à maioria dos laboratórios o recrutamento de um número significativo de grávidas que permita estabelecer intervalos de referência específicos ajustados a cada trimestre para os diferentes parâmetros laboratoriais, estes optam geralmente por adoptar os intervalos de referência disponibilizados pela empresa fornecedora de reagentes e equipamentos. No entanto, estes valores de referência podem não ser extrapoláveis se a população-alvo diferir da população de referência em termos étnicos e de aporte de iodo^{16,19-21}.

Não é incomum que os laboratórios veiculem apenas informação relativamente aos intervalos de referência a considerar na «população não grávida». Nesse contexto, o clínico pode optar por recorrer aos valores de referência para a mulher grávida que têm sido difundidos pela comunidade científica (disponíveis apenas para a TSH, T3 e T4 totais). Relativamente às frações livres das HT, pode ser necessário (particularmente em mulheres grávidas com resultados anómalos da T3L/T4L obtidos por imunoensaio em discordância com a clínica e/ou com os resultados da TSH e/ou da T3/T4 totais) recorrer a métodos mais fiáveis como a diálise de equilíbrio, a ultrafiltração e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem. Os métodos mencionados são, no entanto, demasiado dispendiosos, demorados e complexos para serem utilizados por rotina¹⁶⁻²².

A produção placentar de gonadotrofina coriónica humana (hCG) inicia-se cerca de uma semana após a concepção. A concentração máxima de hCG é atingida por volta das 9-11 semanas de gestação, decrescendo posteriormente e estabilizando por volta das 20 semanas. Atendendo à semelhança molecular, a hCG atua como agonista dos recetores de TSH, estimulando a secreção de T3 e T4 e por conseguinte frenando a produção de TSH. A concentração de hCG correlaciona-se diretamente com a concentração de T3 e T4 livres,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278212>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278212>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)