

ESTUDO DA FUNÇÃO TIROIDEIA EM DOENTES INSUFICIENTES RENAI CRÓNICOS EM HEMOLIÁLISE

F. TEIXEIRA DE SOUSA, MARIA CLARA MIL-HOMENS, J. PIEDADE ANICETO, F. COELHO DAS NEVES, J. PINTO DOS SANTOS, J. VIEIRA BARBAS

Centro de Hemodiálise do Lumiar. Lisboa

RESUMO

Estudou-se a função tiroideia em 86 doentes, 49 homens e 37 mulheres, com Insuficiência Renal Crónica em hemodiálise regular. Foram determinadas as concentrações séricas predialíticas da Tiroxina livre (FT₄), da Tiroxina total (T₄), da Triiodotironina (T₃) e da Tirotrófina (TSH). A análise das concentrações séricas das hormonas tiroideias (HT) permitiu dividir a população estudada em dois grupos: sem alterações das HT (55/64%) e com alterações das HT (31/36%). Neste grupo isolaram-se 10 doentes (32%) com FT₄ diminuída — 3 doentes com TSH basal elevada (grupo A) e 7 doentes com TSH basal normal (grupos B). Todos os doentes encontravam-se em estado clínico eutiroides. Foi comparada a prova de estimulação com TRH nestes dois grupos com um grupo de 10 doentes em hemodiálise sem alterações das HT (grupo C). O aumento da resposta TSH em relação ao valor basal foi de 1,9 a 4,2 vezes no grupo A, 2,6 a 7,8 vezes no grupo B, 1,5 a 6,4 vezes no grupo C. Os autores concluem que a resposta hipofisária à prova da TRH nos doentes renais crónicos em hemodiálise é normal ou no limite inferior ao normal, ficando por determinar a importância desta prova no diagnóstico do hipotiroidismo primário associado à insuficiência renal crónica.

SUMMARY

The thyroid function in patients with chronic renal failure, on regular haemodialysis

The thyroid function was studied in 86 patients, 49 men and 37 women, with chronic renal failure, on regular haemodialysis. The predialysis concentrations in serum of free thyroxine (FT₄), total thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃) and thyrotropin (TSH) were assessed. The analysis of the concentrations of thyroid hormones (TH) allowed the division of the population studied in two groups: without changes in the TH (55/64%) and with changes in the TH (31/36%). In this group, 10 patients (32%) with low FT₄ were isolated — 3 patients with high basal TSH (Group A) and 7 patients with normal basal TSH (Group B). All the patients were clinically euthyroid. The stimulation with TRH in these 2 groups was compared with one group of 10 patients on haemodialysis without changes in the TH (Group C). The response of TSH related to the basal values was of 1.9 to 4.2 fold increase in group A, 2.6 to 7.8 fold increase in group B and 1.5 to 6.4 fold increase in group C. Authors conclude that the hypophysary response to the TRH test in chronic renal patients on haemodialysis is normal or in the lower limits of normal. The importance of this test in the diagnosis of primary hypothyroidism, associated to chronic renal failure, remains to be determined.

INTRODUÇÃO

Os doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise regular apresentam alterações clínico-bioquímicas da função tiroideia cujos resultados são contraditórios em alguns estudos. Vários factores podem concorrer para estas discrepâncias como a complexidade do sistema endócrino em estudo, as variações metodológicas utilizadas, a heterogeneidade dos doentes e, também, os múltiplos parâmetros funcionais estudados.

Os níveis séricos da Tiroxina Total (T₄), da Tiroxina livre (FT₄) e da Triiodotironina (T₃) podem estar normais ou baixos e os da Tirotrófina (TSH) normais ou aumentados¹. A alteração hormonal Tiroideia mais frequentemente descrita é a dimi-

nuição da concentração sérica da T₃ com as restantes hormonas normais². A concentração sérica baixa da T₃ é segundo Lim e col¹ devida a uma diminuição da conversão periférica extratiroideia da T₄ em T₃, resultando numa deficiência selectiva da T₃. Porém, Spector e col³ demonstraram que a grande maioria dos doentes renais crónicos se encontram em estado metabólico eutiroides, concluindo que o nível sérico da T₃ não reflecte o estado metabólico destes doentes e que os níveis séricos da FT₄ e da TSH são melhores indicadores desse estado.

No presente trabalho estudámos a função tiroideia em 86 doentes renais crónicos em hemodiálise e analisámos o eixo hipotálamo-hipofise-Tiroideia com a prova de estimulação com a hormona libertadora da tirotrófina (TRH).

DOENTES E MÉTODOS

Doentes

Procedeu-se ao estudo da função tiroideia num grupo de 86 doentes renais crónicos em hemodiálise regular, 49 homens e 37 mulheres, com idade média de 49 ± 14 anos e tempo médio de diálise de 39 ± 27 meses. Todos os doentes eram submetidos a tratamento dialítico com duração de 4 a 4,5 horas e com uma frequência de 3 vezes por semana. A etiologia da doença renal crónica era variada incluindo glomerulonefrite, pielonefrite, nefroangiosclerose, uropatia obstrutiva e nefropatia herediária. Nenhum doente tinha associada outra doença crónica nomeadamente doença hepática, doença pulmonar obstrutiva, doença maligna ou má-nutrição. Nenhum doente tomava medicamentos que pudessem afectar a função tiroideia como amiodarona, anabolizantes ou hormonas. Todos os doentes submetidos ao estudo encontravam-se clinicamente em estado eutiroideu, não tendo sido detectado bócio em nenhum doente.

FUNÇÃO TIROIDEIA

A função tiroideia foi avaliada pelo doseamento sérico pré-dialítico das hormonas tiroideias T_3 , T_4 , FT_4 e TSH, por métodos radioimunológicos convencionais.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIROIDEIA

Em 8 doentes com FT_4 baixa, 3 com TSH elevada (grupo A) e 5 com TSH normal (grupo B), foi estudado o eixo endócrino através da prova de estimulação da TSH com TRH exógena. Compararam-se os resultados com prova idêntica num grupo de 10 doentes em hemodiálise sem alteração das hormonas tiroideias (grupo C). Os grupos não apresentavam diferenças significativas no que diz respeito ao sexo, idade e tempo de diálise.

A prova de TRH consistiu no doseamento sérico basal da TSH e, após a administração endovenosa de 400 mcg de TRH, no doseamento sérico da TSH aos 30, 60 e 120 minutos. A prova foi realizada no intervalo entre diálises.

ESTATÍSTICA

Utilizaram-se no tratamento estatístico dos dados o Teste T de Student, o Qui-quadrado e a regressão linear. Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Níveis séricos das hormonas tiroideias

Os valores séricos médios das diversas hormonas tiroideias na população estudada encontram-se no limite inferior do normal (Quadro I). A alteração hormonal mais frequente foi a baixa concentração sérica da T_3 (19 doentes, 22%), logo seguida da baixa concentração sérica da T_4 (18 doentes, 21%). O valor da FT_4 encontrava-se diminuída em 10 doentes (12%) enquanto que o valor da TSH se encontrava elevada só em 3 doentes (3%) (Quadro I).

A análise das concentrações séricas das hormonas tiroideias permitiu dividir a população dos doentes em dois grupos: sem alteração das hormonas tiroideias (55 doentes, 64%) e com alteração das hormonas tiroideias (31 doentes, 36%). No grupo dos doentes com alterações das hormonas tiroideias isolaram-se 10 doentes (32%) com FT_4 diminuída — 3 doentes com TSH elevada e

QUADRO I

Resultados dos valores séricos médios das hormonas tiroideias e respectivas variações

HORMONA	UNIDADE	VALORES DE REFERÊNCIA.	RESULTADOS $\bar{x} \pm SD$: LIMITES	VARIAÇÕES	
				NÍVEIS BAIXOS n (%)	NÍVEIS ALTOS n (%)
TSH	$\mu U/ml$	< 6.0	$3,65 \pm 12,10$ (0,4 - 110)	—	3 (3)
T_3	ng/dl	50 - 160	$67,9 \pm 24,0$ (18,1 - 125,5)	19 (22)	—
T_4	$\mu g/dl$	4,5 - 11	$5,52 \pm 1,76$ (1,2 - 11,4)	18 (21)	1 (1)
FT_4	ng/dl	0,6 - 1,7	$0,89 \pm 0,38$ (0,1 - 2,5)	10 (12)	2 (2)

7 doentes com TSH normal (Quadro II). Os restantes 21 doentes (68%) tinham valores séricos da FT_4 e TSH normais apresentando alterações da T_3 e/ou T_4 .

PROVA DE ESTIMULAÇÃO COM TRH

No grupo A (FT_4 diminuída e TSH elevada), 2 doentes apresentavam uma ampla resposta da TSH ao TRH enquanto um doente apresentava uma resposta mais aplanada (Fig. 1). Neste grupo as variações da resposta da TSH foram de 1,9 a 4,2 vezes o valor basal correspondendo a um aumento máximo de $83,5 \mu U/ml$ e mínimo de $18,9 \mu U/ml$ da TSH.

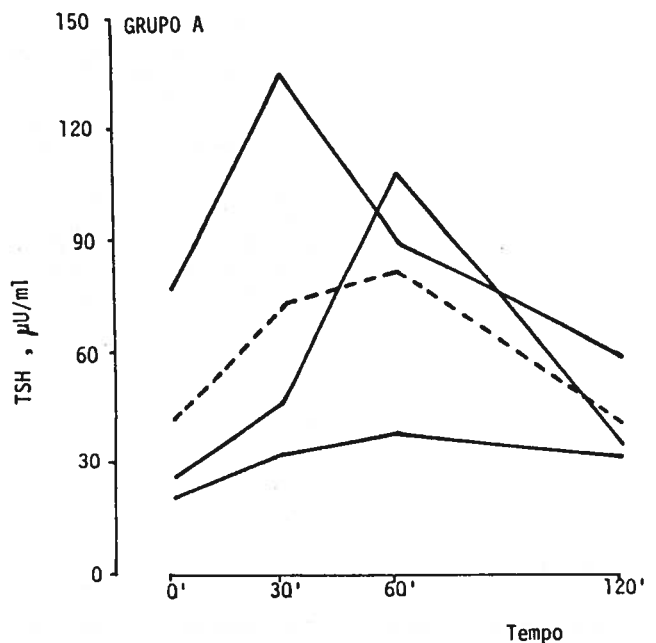


Fig. 1 — Resposta da TSH ao TRH no grupo de doentes com FT_4 baixa e TSH basal elevada. (---) resposta média.

No grupo B (FT_4 diminuída e TSH normal), as variações da resposta da TSH foram 2,6 a 7,8 vezes o valor basal correspondendo a um aumento máximo de $19,6 \mu U/ml$ e mínimo de $3,5 \mu U/ml$ da TSH (Fig. 2).

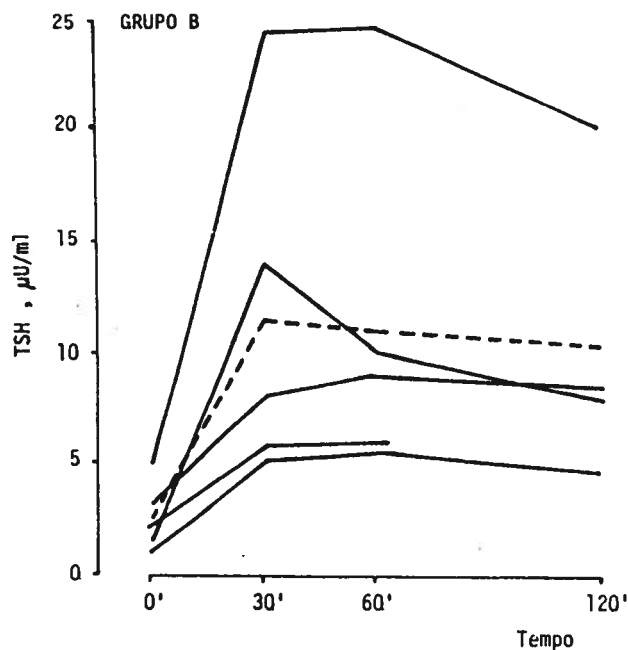


Fig. 2 — Resposta da TSH ao TRH no grupo de doentes com FT₄ baixa e TSH basal normal. (---) resposta média.

No grupo C (sem alterações das hormonas tiroideias) (Fig. 3) a resposta média da TSH à TRH é idêntica ao grupo B. Neste grupo as variações da resposta da TSH foram 1,6 a 6,4 vezes o valor basal correspondendo a um aumento máximo de 17,2 + µU/ml e mínimo de 1,6 µU/ml da TSH.

Em 12 dos 18 doentes submetidos à prova de estimulação registaram-se respostas atrasadas na TSH com pico máximo aos 60 minutos (2 no grupo A, 4 no grupo B e 6 no grupo C), Fig. 1, 2 e 3.

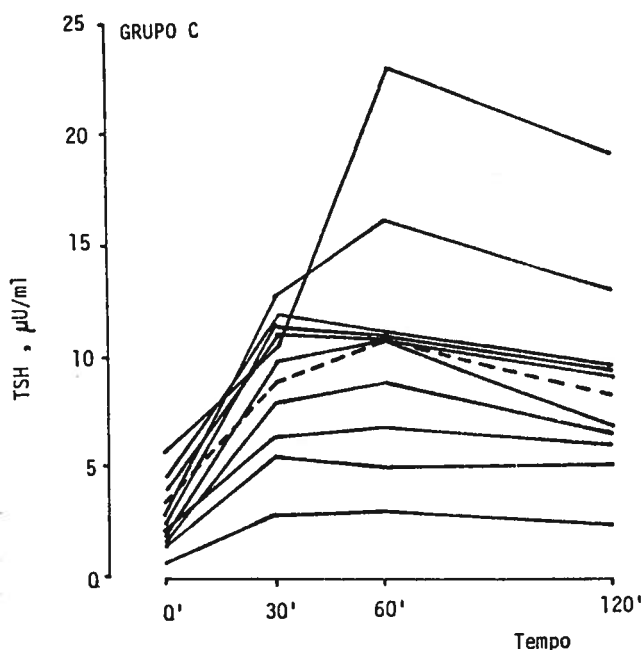


Fig. 3 — Resposta da TSH ao TRH no grupo de doentes sem alteração das hormonas tiroideias. (---) resposta média.

IDADE, SEXO E TEMPO DE DIÁLISE

As diferenças de idades não eram significativas entre os doentes com ou sem alterações das hormonas tiroideias. O sexo masculino era mais frequente no grupo dos doentes com alterações das hormonas tiroideias ($\chi^2 = 4.81, p < 0,05$). O tempo de diálise era significativamente maior no grupo dos doentes com FT₄ baixas. No entanto, não se registou qualquer correlação entre o valor sérico da FT₄ e o tempo de diálise ($r = 0,123$).

QUADRO II

Valores das hormonas tiroideias, idade e tempo de diálise no grupo de doentes com disfunção da tiroideia (FT₄ diminuída) Doentes n.ºs 9 e 10 não realizaram prova de TRH

DOENTES	SEXO	IDADE (anos)	TEMPO DE DIÁLISE (meses)	T ₃ ng/dl	T ₄ µg/dl	FT ₄ ng/dl	TSH µU/ml	GRUPOS
1	♂	54	45	27,5	1,2	0,1	75	A
2	♂	60	61	53	3,0	0,4	19,9	
3	♂	60	50	50	1,6	0,5	25,5	
4	♂	61	21	40,5	3,4	0,5	2,1	B
5	♂	50	75	71,5	5,4	0,5	1,8	
6	♂	41	75	61,5	5,1	0,5	1,1	
7	♂	40	118	71	4,4	0,5	2,9	
8	♀	26	72	35	3,7	0,5	5,0	
9	♀	55	22	71,8	5,0	0,5	1,7	
10	♀	29	74	89,6	4,7	0,5	1,2	

DISCUSSÃO

Cerca de 1/3 dos doentes estudados (31; 36%) apresentaram alterações laboratoriais das hormonas tiroideias, especialmente a diminuição de concentração sérica da T₃ e T₄ como tem sido descrito em algumas publicações^{1,3,4}.

A diminuição dos níveis séricos destas hormonas não reflecte o estado metabólico tiroideu dos doentes o que é confirmado neste estudo. Inclusivamente, as concentrações séricas da FT₄ e TSH que são consideradas os melhores indicadores do estado metabólico tiroideu³ não confirmaram essa característica na nossa população. Mesmo os doentes com concentração sérica da FT₄ diminuída — grupo A e B — não apresentaram estigmas clínicos de hipotiroidismo. Portanto, não se pode estabelecer uma correlação entre os valores séricos das hormonas tiroideias e o estado clínico tiroideu nos doentes em hemodiálise, nem sequer através das alterações da FT₄ e da TSH, as principais hormonas indicadores de hipotiroidismo nos doentes sem insuficiência renal.

Nos doentes renais crónicos em hemodiálise os níveis séricos basais da TSH são geralmente normais^{1,4} como foi confirmado neste estudo. No entanto, algumas publicações referem valores ligeiramente aumentados⁵.

A resposta da TSH à estimulação exógena da TRH é considerada um bom método de avaliação da função hipofisária. Os resultados desta prova nos doentes renais crónicos em hemodiálise são contraditórias. Há estudos que revelam uma resposta normal da TSH ao TRH exógeno na doença renal crónica quando comparada com um grupo controlo para a mesma idade e sexo^{5,6}; outros estudos revelam uma resposta subnormal e atrasada da TSH ao TRH^{7,8,9,10,11,12}.

A análise da prova da TRH nos doentes com FT₄ diminuída (grupos A e B) e nos doentes sem alterações das hormonas tiroideias (grupo C) permite concluir:

- O grupo A constituído por 3 doentes com FT₄ diminuída e TSH basal elevada (Quadro II) mostra uma resposta da

TSH à prova da TRH com um aumento da TSH de 1,9 a 4,2 vezes o valor basal. Este aumento è ligeiramente inferior ao que está descrito nas pessoas normais (2 a 6 vezes). Este grupo, por ter valores de TSH basais elevadas, comporta-se do ponto de vista hormonal como tendo uma disfunção tiroideia mais grave.

- O grupo B constituído por 5 doentes com FT₄ diminuída e TSH basal normal mostra uma resposta da TSH à prova da TRH com um aumento da TSH de 2,6 a 7,8 vezes o valor basal, valores idênticos aos que estão descritos nas pessoas normais. Este grupo, por ter valores de TSH basais normais, comporta-se do ponto de vista hormonal como tendo uma disfunção tiroideia menos grave.
- O grupo C, sem alterações das hormonas tiroideias, apresenta um tipo de resposta da TSH à prova da TRH sobreponível ao grupo B.

Em conclusão, o nosso estudo revela que a resposta da hipófise ao estímulo exógeno da TRH em doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise é normal ou é limite inferior do normal, independentemente dos níveis séricos periféricos das hormonas tiroideias.

Permanece por determinar a importância da prova da TRH no diagnóstico do hipotiroidismo primário associado à insuficiência renal crónica e por saber se o grupo B, com FT₄ baixa e TSH basal normal, não evoluirá com o tempo para um padrão de disfunção tiroideia mais grave como o grupo A.

BIBLIOGRAFIA

- 1 LIM V.S., FRANG V.S. KAKTZ A.T. — Thyroid dysfunction in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.* 1977; 60: 522.
- 2 HERSHMAN J.M., KRUGMAN L.G., KOPPLE J.D., REED W. — Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialysis: Unexplained low serum thyroxine concentration. *Metabolism* 1978; XXVII: 755.

- 3 SPECTOR D.A., DAVIS P.J., HELDERMAN J.H., UTIGER R.D. — Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85: 724-730.
- 4 RAMIREZ G., O'NEIL W. JR., JUBIZ W. — Thyroid dysfunction in uremia: Evidence for thyroid and hypophysial abnormalities. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 672-76.
- 5 DAVID F.B., SPECTOR D.A., DAVID P.J. — Comparison of pituitary-Thyroid function in patients with endstage renal disease and in age — and sex — matched controls. *Kidney Int.* 1982; 21: 362-64.
- 6 GONZALEZ-BARCELONA D., KASTIN A.J., SCHALACH D.S. et al. — Responses to thyrotropin releasing hormone in patients with renal failure and after infudion in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; 36: 117.
- 7 CZERNICHOW P., DAUZET M.C., BOYER M. et al. — Abnormal TSH, PRL an GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1976; 43: 630.
- 8 DANDONA P., NEWTON D., PLATTS M.M. — Long-term hemodialysis and thyroid function *Br. Med. J.* 1977; 1: 134-36.
- 9 GOMEZ-PAN A., ALVAREZ UDE F., YEO P.P.B. et al. — Function on the hypothalamo-hypophysial-thyroid axis in chronic renal failure. *Clin. Endocrinol.* 1979; 11: 567-74.
- 10 KALK W.J., MORLEY J.E., GOLD G.H. et al. Thyroid function tests in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1980; 25: 173-78.
- 11 WEISSEL M., STUMMVOL H.K., WOLF et al. — Thyroid hormones in chronic renal failure. *Ann. Inter. Med.* 1977; 86: 664-65.
- 12 RAMIREZ G., JUBIZ W., GUTCH C.F. et al. — Thyroid abnormalities in renal failure. *Ann Intern. Med.* 1973; 79: 500-04.

Pedido de Separatas:
Francisco Teixeira de Sousa
Centro de Hemodiálise do Lumiar
Rua Luís Pastor de Macedo, Lote 12, 1700 — Lisboa