

Farmacêutico bioquímico: uma abordagem voltada para o TSH e doenças da tireoide

 <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v6i1.4186>

Ana Carla Santana Barros, Érica Menezes Xavier, Isamara Silva Reis, Paula Ravena Borges Carvalho, Raquel Santos Oliveira, Fábio Kovacevic Pacheco, Daniel Delgado Queissada¹

RESUMO

Hormônios são mensageiros químicos, sintetizados e armazenados nas glândulas endócrinas, agindo através corrente sanguínea. Possuem funções no crescimento celular, tissular e na regulação metabólica. Entre os hormônios mais importantes estão os da tireoide, que controlam o consumo energético do organismo. Assim, o hormônio TSH tem grande importância, pois estimula a funcionalidade da tireoide, que, quando desregulada, pode causar patologias sérias como o hiper ou hipotireoidismo. Desta forma, conhecer a síntese e regulação desses hormônios, como os sintomas e tratamentos das patologias relacionadas a eles, é de extrema importância para profissionais da área da saúde, como os farmacêuticos. Além disso, especificadamente, para esses profissionais, é necessário também conhecer a relação das patologias apresentadas com seus diagnósticos e os medicamentos utilizados para o tratamento e controle, conhecendo seus princípios ativos e seus modos de ação, tornando-se, dessa forma, um profissional multidisciplinar, tão

necessário e requisitado no mercado de trabalho atual. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo principal destacar o papel do farmacêutico bioquímico, relacionando o TSH com a atuação da glândula tireoide, descrevendo os principais sintomas e diagnósticos de doenças relacionadas aos hormônios produzidos por ela, assim como os medicamentos utilizados, seus princípios ativos e modos de ação.

Palavras-chaves: Retroalimentação bioquímica; Síndrome da secreção inadequada de TSH; Glândula tireoide; Hipertireoidismo; Hipotireoidismo

ABSTRACT

Hormones are chemical messengers, synthesized and stored in the endocrine glands and acting through the bloodstream. Have roles in cell growth, and tissue metabolic regulation. Among the most important are hormones the thyroid because they control the energy consumption of the system. Thus, the TSH hormone has great importance because it stimulates the thyroid functionality, which, when unregulated, can cause serious pathologies such as hyper or hypothyroidism. In this way, knowing the synthesis and regulation of these hormones, as the symptoms and treatment of pathologies related to the same is of extreme importance to health care professionals, such as pharmacists. In addition, specifically, for these professionals is also necessary to know the relationship of the pathologies presented with their diagnosis and the medications used for the treatment and control, knowing their active ingredients and their modes of

¹ Centro Universitário AGES

Email: queissada@gmail.com

Submetido em: 09/10/2017

Aceito em: 04/11/2017

action, making this a multidisciplinary professional, as required and requested in the current job market. Thus, the present work has as its main objective to highlight the role of the pharmaceutical biochemist, relating the TSH with the action of thyroid gland, describing the main symptoms and diagnoses of diseases related to the hormones produced by the same, so how drugs are used, their active principles and modes of action.

Keywords: Feedback physiological; Hyperpituitarism; Thyroid gland; Hyperthyroidism; Hypothyroidism

INTRODUÇÃO

O hormônio tireotrofina (TSH) é uma glicoproteína circulante no sangue e que estimula a produção de outros hormônios pela tireoide. No entanto, a síntese do TSH é regulada através do hormônio estimulador de tireotrofina (TRH) produzido pelo hipotálamo. Os níveis de TSH e TRH, de maneira inversa, são proporcionais ao nível do hormônio tireoidiano. Quando há presença de um alto nível de hormônio tireoidiano no sangue, uma menor quantidade de TRH é liberada pelo hipotálamo e, por consequência, uma menor quantidade do TSH é secretada pela glândula. Assim, a ação contrária ocorrerá quando houver presença de uma menor quantidade de hormônio tireoidiano na corrente sanguínea. Esse processo é reconhecido como um mecanismo de retroalimentação negativa, sendo responsável pela conservação dos níveis apropriados destes hormônios na corrente sanguínea (1); (2).

Qualquer um desses hormônios, sintetizados de maneira desregulada, pode levar à uma má funcionalidade da glândula tireoide, o que pode acarretar em patologias como o hipertireoidismo ou o hipotireoidismo (3).

O hipertireoidismo diz respeito à elevação dos níveis de hormônios tireoidianos sintetizados. Sendo notável a presença de manifestações clínicas, as principais são o nervosismo, a fadiga, as palpitações e a dispneia. Já o hipotireoidismo é caracterizado como um quadro clínico no qual predominam níveis insuficientes de hormônios circulantes da glândula tireoide. Sendo perceptível sintomas como ganho de peso, aumento do volume da tireoide e cansaço (4); (5).

A alteração da função tireoidiana é confirmada por intermédio da dosagem de TSH. Somando-se a isto, deve ser analisado bioquimicamente o baixo funcionamento da glândula tireoide em todos os pacientes que contém, de forma combinada ou isolada, os sintomas clínicos descritos. Desta maneira, percebe-se a importância do conhecimento bioquímico para todos os profissionais da saúde, entre eles o farmacêutico, pois este poderá atuar nas análises clínicas e na interpretação e elaboração de laudos laboratoriais que servirão de base para diagnóstico clínico desses casos. Sendo os testes laboratoriais um auxílio primordial para o diagnóstico preciso dos distúrbios provenientes da tireoide, uma vez que grande parte dos pacientes apresenta os sintomas de forma sutil, podendo ser apenas confirmado por intermédio de exames bioquímicos (6); (7). Diante disso, os principais objetivos deste estudo foram destacar o papel do farmacêutico bioquímico, relacionando o TSH com a atuação da glândula tireoide e os principais sintomas e diagnósticos de doenças relacionadas à ela, assim como os medicamentos utilizados, seus princípios ativos e modos de ação.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho realizado foi baseado em revisão bibliográfica principalmente de artigos científicos, além de sites governamentais e teses de doutorado, dando prioridade às publicações dos últimos dez anos, mas, devido à relevância histórica, podendo ocorrer referências abaixo desse período, sendo essas publicações consagradas na área pesquisada.

Levando em consideração os critérios de inclusão citados, a exclusão de estudos relacionados com o tema foi realizada quando o material não possuía originalidade ou quando o mesmo havia sido publicado há muito tempo e não possuía importância científica e histórica.

Dentre as bases de dados pesquisadas, encontram-se os Periódicos Capes, Scielo, Elsevier e PubMed. Assim, o material foi selecionado de acordo com sua importância ao tema abordado, ou seja, a relação do TSH com os hormônios da tireoide, as doenças relacionadas com essa glândula, os seus sintomas, diagnósticos e medicamentos usados, levando em consideração os princípios ativos e modos de ação dos mesmos.

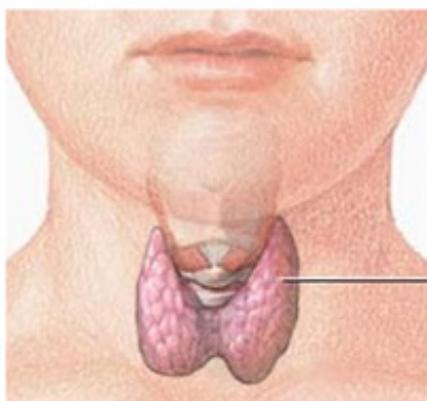
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tireotrofina (TSH)

Os hormônios agem como mensageiros químicos e são sintetizados e armazenados nas glândulas endócrinas, e, quando requeridos, são liberados na corrente sanguínea. Através do sangue, os hormônios atingem células-alvo, que possuem receptores específicos com alta afinidade na superfície da membrana plasmática ou no núcleo, fazendo, assim, a retenção e a absorção hormonal. Dessa forma, tem como funções específicas o crescimento celular, tissular e a regulação metabólica (8). Um desses hormônios é o TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), também denominado tireotrofina ou hormônio tireotrófico hipofisário. Trata-se do hormônio que estimula a tireoide (9).

A glândula tireoide (Figura I), por exemplo, encontra-se localizada no pescoço, abaixo da cartilagem cricoide, nivelada entre o segundo e terceiro anel traqueal (10). A tireoide é responsável pela produção de hormônios fundamentais para a regulação e consumo energético, bem como o crescimento e desenvolvimento do organismo. Contudo, para isso, é necessário a plenitude funcional e estrutural do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, controle do mecanismo de biossíntese, contribuição nutricional normalizada de iodo, que é o principal constituinte dos hormônios, e controlador funcional (11).

Figura I. Glândula tireoide.

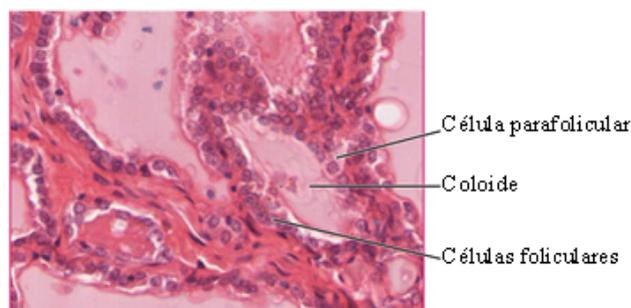


Fonte: Wikimedia Commons, 2016.

A visão macroscópica da tireoide (Figura I) é composta por dois lobos e dois istmos, já na visão microscópica ou histológica (Figura II) é observada a divisão em lóbulos, constituído por vinte a

quarenta folículos, sendo que estes são revestidos por células epiteliais, as quais limitam depósitos centrais de material amorfo nomeado coloide. Os constituintes do coloide, em especial a tireoglobulina (TG), servem como matriz para a síntese dos hormônios tireoidianos (HT), sendo uma minúscula parte de tireoglobulina iodada (10).

Figura II. Glândula tireoide (visão histológica)

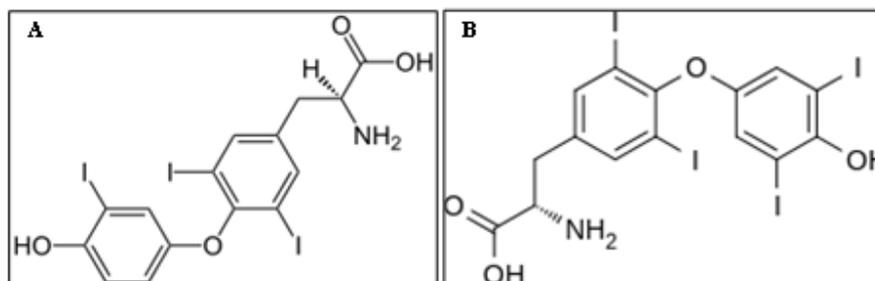


Fonte: Wikimedia Commons, 2016.

Os hormônios tireoidianos (HT) são ligados as tireoglobulinas, onde ficam armazenados no coloide e são liberados juntamente com iodotironinas, apresentando sua forma hormonal ativa. Assim, a glândula tireoide possui elevadas quantidades de HT armazenados. Desse modo, independentemente da necessidade de síntese instantânea, os hormônios têm a possibilidade de serem secretados de forma rápida quando se faz necessário, sendo que isso geralmente ocorre após a identificação de alterações hormonais pelo organismo (12).

A glândula da tireoide fornece de forma predominante o pró-hormônio T4, junto a uma quantidade menor de T3, ou seja, o hormônio bioativo (Figura III). No entanto, os hormônios liberados pela tireoide são o tetraiodo-L-tironina, que forma a tiroxina, ou T4, sendo dominado pelo hormônio T3 (triiodotironina). Estes representam a forma ativa do hormônio. Assim, a síntese do hormônio tireoidiano é dividida em três etapas: transporte de iodeto, organificação do iodo e acoplamento aos resíduos tirosil de TG (10); (13).

Figura III. Hormônios T3 (A) e T4 (B).



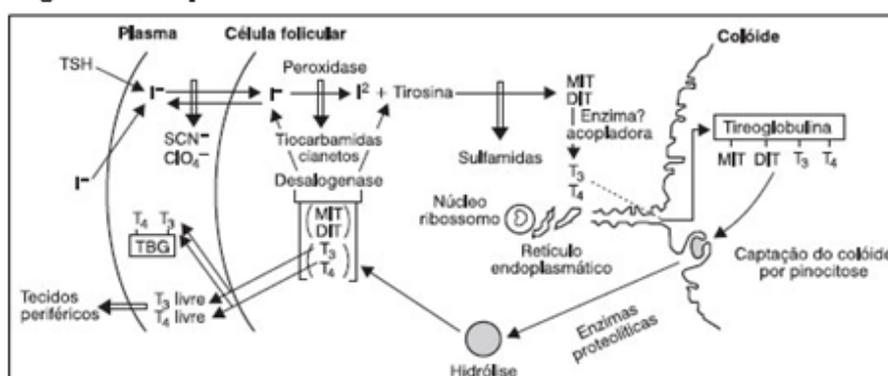
Fonte: Wikimedia Commons, 2016.

O iodo é um componente primordial na biossíntese dos hormônios. Já o iodeto, adquirido pela dieta, é absorvido no trato gastrointestinal, tendo a possibilidade de captação da corrente sanguínea por intermédio da célula folicular tireoidiana, por meio de uma proteína transportadora do tipo co-transporte sódio/iodo, diante do processo ativo que necessita do gasto de energia (14). No que diz respeito à organificação do iodo, após se inserir na célula, ele é transportado pela pendrina (PDS) em direção ao lúmen folicular. E por fim, o acoplamento, que é a junção do iodeto aos resíduos tirosil da tireoglobulina, onde ocorre a substituição do anel tirosil proveniente das idotirosinas. Assim, a formação molecular dos HT se dá por meio de uma

molécula MIT (moniodotirosina) unida a uma DIT (diiodotirosina) formando o T3, já o T4 é formado da fusão de duas DIT (10).

Dessa forma, a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos (Figura IV) são reguladas pelo TSH por um sistema de retroalimentação negativa, que compreende o hipotálamo, a hipófise e a glândula da tireoide. O hipotálamo secreta o hormônio hipotalâmico estimulador de tireotrofina (TRH) e estimula os tireotrofos da hipófise a secretar TSH. Tanto a secreção do TRH como do TSH pela tireoide são reguladas pelos níveis circulantes de hormônios tireoidianos (15); (2).

Figura IV. Esquema da síntese dos hormônios tireoidianos.



DIT: diiodotirosinas; MIT: moniodotirosinas; T3: triiodotironina; T4: tetraiodotironina; TBG: globulina; TSH: hormônio tireotrófico hipofisário. Fonte: Setian, 2007.

Após ser concluída a formação do HT, ele é liberado na glândula tireoidiana por endocitose que possibilita acesso do coloide em direção ao lúmen folicular. Assim, este processo é induzido pelo TSH. Logo, as vesículas formadas se ligam aos lisossomos e a protease sofre uma mudança ocasionada pela catepsina. Por fim, o T3 e o T4 são lançados no interior das células mediados pela ação do TSH e, em receptores celulares, alcançam a circulação na condição de pró-hormônio ou bioativo (12).

O TSH é o principal regulador dos HTs, e estes realizam um papel importante e essencial em todas as funções metabólicas do organismo, bem como no crescimento e desenvolvimento neural, na termogênese, no metabolismo intermediário e na função sexual. Sendo dotados de múltiplas funções, o determinante de sua produção, o TSH, possui diversos mecanismos sobre HTs, que permitem que a sua secreção seja regulada em variadas situações nas quais se faça necessário sua atuação (16).

Testes Bioquímicos

O farmacêutico atuante nas análises clínicas tem papel primordial na geração de dados epidemiológicos que refletem diretamente a execução de políticas de saúde em nível municipal, institucional, estadual ou até mesmo nacional. Além disso, a atividade do farmacêutico nesse setor produz dados laboratoriais que auxiliam no suporte para o diagnóstico clínico e, posteriormente, controle terapêutico do paciente (7).

Nessa mesma perspectiva, os exames laboratoriais são essenciais no que se refere ao diagnóstico preciso, juntamente com o monitoramento custo-efetivo das difusões tireoidianas. Entretanto, quando há uma grande suspeição clínica, as dosagens hormonais apenas confirmarão o diagnóstico. Todavia, em grande parte dos pacientes, a sintomatologia é sutil e não específica, relatando que só é possível, por testes bioquímicos, detectar o transtorno presente (6).

Dessa forma, os parâmetros primordiais para correlação clínica são: boa avaliação, escolha certa dos exames que foram solicitados pelo especialista, execução laboratorial impecável e a leitura correta dos seus resultados. Em seguimento, para uma boa avaliação do diagnóstico preciso da disfunção tireoidiana, frequentemente, o clínico solicita doseamentos do TSH, das frações livres e totais dos hormônios T3 e T4, e, eventualmente, o doseamento de anticorpos que podem determinar doenças autoimunes, nas quais o sistema imunológico passar a atacar a glândula tireoide (17).

Sabe-se que o hormônio estimulante da tireoide é o TSH, produzido através da adenohipófise ou hipófise anterior, por estímulo do TRH, assim sendo, a secreção deste é controlada a partir dos níveis sanguíneos de T3 e T4. O TSH é secretado de um modo circadiano, e os valores mais altos vão ocorrer entre 2 e 4 horas da manhã, já os valores mais baixos entre 5 e 6 horas da tarde. E as variações de menor amplitude estão presentes durante o dia todo. Entretanto, há diferenças no que diz respeito à metodologia usada, sendo recomendável que os laboratórios estabeleçam seus valores de referência (2).

Nogueira et al. relatam que o método mais comum para dosar o TSH é o imunométrico não isotópico (IMA), sendo estimado ter sensibilidade funcional de, ao menos, 0,02 mIU/L. Os seus limites inferiores normais estão entre 0,2 e 0,4 mIU/L.

Em análise, é visto que o valor de TSH entre 0,1 e 0,4 mIU/L representa excesso de hormônios tireoidianos. Contudo, existem outras metodologias disponíveis, como o imunoensaio por quimioluminescência (CLIA), imunoensaio por fluorescência polarizada (FPIA), enzima imunoensaio (EIA), ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA) e a radioimunoensaio (RIA).

Na prática clínica, a determinação do TSH tem a função de servir como triagem diagnóstica. Com isso, se torna possível fazer o diagnóstico de hipotireoidismo e hipertireoidismo, pois variações pequenas de T4 livre induzem grandes mudanças na concentração de TSH. Desse modo, as determinações de T3 e T4 livre e total são usados para triagem da função tireoidiana, avaliação das terapias e monitoramento do tratamento da patologia apresentada. Para tanto, os valores de T4 livre são: TSH < 0.01mUI/L: hipertireoidismo (mesmo subclínico) com raras exceções; TSH entre 0.01-0.1mUI/L: hipertireoidismo ou variante da normalidade (medicamentos e doença aguda); entre 0.1-0.3mUI/L: variante da normalidade (medicamentos e doença aguda); entre 5-10mUI/L: recuperação de doença aguda, medicamentos ou hipotireoidismo inicial; já TSH > 15mUI/L: hipotireoidismo primário (6); (18).

Já o T3 livre representa 0,5% do T3 total circulando não ligado às proteínas, sua fração biologicamente ativa. De modo geral, as dosagens de T3 (total e livre) têm sua apresentação de boa correlação, só divergindo na existência de alterações das proteínas carregadoras. Concluindo-se que, na elevação do TSH, a determinação do T4 livre deve ser realizada com o propósito de determinar o grau de hipotireoidismo, e na diminuição do mesmo, o T4 livre deve ser solicitado para determinar o grau de hipertireoidismo (18). Portanto, a dosagem de T3 é indicada para pacientes com TSH diminuído ou com T4 Livre ou total normais. Assim, a dosagem do T3 é também de utilidade na avaliação de estados hipertireoideos, particularmente no diagnóstico da tireotoxicose em que o T3 está elevado e o T4 normal (25).

Doenças relacionadas: hipertireoidismo e hipotireoidismo.

O termo Hipertireoidismo diz respeito à intensificação da síntese e liberação de hormônios tireoidianos por intermédio da glândula tireoide, as-

sim a tireotoxicose relaciona-se à síndrome clínica proveniente do aumento excessivo de hormônio tireoidianos circulantes, secundariamente por meio dos transtornos ocorridos na glândula endócrina ou não. Logo, o aumento único dos níveis de T3 e a supressão do TSH dão origem a tireotoxicose por T3. Desse modo, os sintomas clínicos ligados ao hipertireoidismo estão relacionados à taquicardia, ansiedade, nervosismo, irritabilidade fraqueza muscular, emagrecimento, insônia, alterações menstruais (mais perceptíveis entre pacientes jovens que sofrem de aumento da glândula tireoide, havendo o surgimento de bócio) (4).

A causa mais comum do hipertireoidismo é a Doença de Graves, em que é notado uma grande disparidade em relação à faixa etária e sexo. Nesta patologia, a célula receptora de TSH elabora um mecanismo de produção de anticorpos contra si (19). Portanto, o tratamento mais adequado para o hipertireoidismo derivado da doença de Graves é a correção dos distúrbios autoimunes, vindo a normalizar a função tireoidiana, por meio do tratamento à base de iodo radioativo, pelo fato de ser um tratamento contínuo, seguro e de fácil administração (20). Essa medida terapêutica pode ser aplicada a pacientes idosos que já foram submetidos a um pré-tratamento por meio de tiamidas, que possui mecanismo de ação de origem primária em relação a inibição da síntese de T3 e T4 nas células foliculares, sendo utilizada em fase inicial de tratamento em pacientes no estágio leve e controlado da doença (19).

Outra opção de tratamento da Doença de Graves é através da medida terapêutica do hipertireoidismo pelo uso de beta bloqueadores, juntamente com redução da síntese de hormônios da tireoide, utilizando administrações de iodo radioativo ou de ordem cirúrgica (20). No entanto, a terapia com base em iodo radiativo e a cirúrgica são terapias desestabilizadoras por promover a melhora da tireotoxicose através da remoção permanente da síntese do tecido tireoidiano (19).

Assim como há uma grande diferença em relação à faixa etária no hipertireoidismo, o mesmo é notável no hipotireoidismo (20). O Hipotireoidismo é classificado como uma situação clínica derivada de valores insuficientes de hormônios da glândula tireoide circulante, com finalidade de suprir a função orgânica em níveis normais.

A sua forma primária ocorre por meio da

Doença Hipotalâmica ou Hipofisária, caracterizada pela redução dos níveis circulantes de Tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) ocasionando um aumento na elaboração de tireotrofina (TSH). Já a forma subclínica ocorre comumente em mulheres, conforme sua faixa etária, e seu tratamento pode ser solicitado com intuito de evitar o avanço para hipotireoidismo clínico (21). No entanto, o Hipotireoidismo Central tem sua ocorrência através de estímulos reduzidos da glândula tireoide pelo TSH, sendo por perda de secreção, função do hipotálamo ou da hipófise (22).

Em sua fase primária, traz como consequências o retardo mental, sendo que este pode ser prevenido precocemente por meio da triagem neonatal, que tem como objetivo evitar danos cerebrais irreversíveis por meio da identificação e tratamento precoce nos recém-nascidos, pois a maioria não demonstra sintomas ao nascer (23).

Na fase subclínica, sua incidência é mais frequente nos indivíduos portadores de índice elevado de colesterol total, tendo como terapia a substituição do hormônio da tireoide, restaurando os índices de TSH ao normal. Mediante este método a redução do colesterol é mínima, uma vez que os níveis plasmáticos do colesterol continuam altos em boa parte dos pacientes, fazendo com que necessitem de tratamento adicional especificadamente para a dislipidemia (22). O Hipotireoidismo central tem inúmeras causas, podendo ser tumores, infecções vasculares, traumas (inflamatórios ou congênitos), debilidades funcionais na biossíntese, liberação do TSH resultante de mutações genéticas ou uso de drogas como dopamina e glicocorticoides (24).

Diante deste cenário, o tratamento do hipotireoidismo consiste na administração única de tiroxina sintética via oral, em que as concentrações de T3 e T4 são mantidas estáveis e constantes. Em doses altas, os valores de T4L se normalizam antes do TSH. O TSH sérico é o melhor parâmetro para monitorar o tratamento do hipotireoidismo. Quando o TSH está acima dos valores normais, indica a necessidade do aumento da dose de levotiroxina, já o TSH suprimido indica a necessidade de diminuição da dose. O monitoramento do hipotireoidismo central, no entanto, deve ser feito através da dosagem do T4L e não do TSH (21).

O tratamento adequado reverte todos os sintomas do hipotireoidismo, exceto em casos de

hipotireoidismo por tempo prolongado ou de demora no tratamento do hipotireoidismo congênito, que pode acarretar danos irreversíveis ao sistema nervoso central (21). Doses acima do normal podem induzir hipotireoidismo subclínico, onde há T4L normal e TSH diminuído, ou mesmo o clínico. Sendo assim, essas são formas de tratamento prolongado, a menos que seja transitório, como após uma tireoidite subaguda, ou reversível, quando a medicação não é contínua (22).

CONCLUSÕES

O TSH é um dos hormônios de extrema importância no organismo humano, pois controla, por um mecanismo de retroalimentação negativa, a funcionalidade de uma das principais glândulas endócrinas existente no corpo, a tireoide, que regula diversas funções como o metabolismo e o consumo energético.

Para que as ações do TSH e de outros hormônios envolvidos na funcionalidade da tireoide ocorram de maneira eficaz, faz-se necessário a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, em termos funcional e estrutural, bem como dos níveis de iodo, que são essenciais para a síntese e liberação desses hormônios.

A funcionalidade da tireoide, quando desregulada, pode originar patologias como o hipertireoidismo e o hipotireoidismo, sendo a assistência do profissional farmacêutico, com uma visão bioquímica aprofundada, de suma importância para pessoas acometidas por esses problemas.

Hoje o mercado de trabalho exige um profissional farmacêutico multidisciplinar, com visão holística dos problemas, e a bioquímica está inserida nesse contexto, juntamente com os conhecimentos acerca das causas, sintomas, diagnósticos e tratamentos das patologias. A visão do farmacêutico não deve se restringir apenas aos medicamentos e seus modos de ação, ou seja, o farmacêutico bioquímico tem uma relevante atuação que reflete diretamente na elaboração de práticas e políticas de saúde, além de prestar as assistências inerentes à terapia farmacológica.

REFERÊNCIAS

1. Mullur R, Liu Y, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews Published*. 94(2): 355-382, 2014.
2. Lopes, Homero Jackson de Jesus. Função Tireoidiana: Principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas. In: *Análise*, 2002.
3. Glynn N, Hannon AM, Farrell M, Brett F, Javadpour M, Agha A. Variable thyroid-stimulating hormone dynamics in 'silent' thyrotroph adenomas. *AACE Clinical Case Reports*. 2(2): 155-160, 2016.
4. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LMZ, Ramos HE, Tincani AJ, Andrada NC, Ward LS. Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento do Hiperteroidismo: recomendações do departamento de tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 57(3): 205-232, 2013.
5. Nogueira, CR, et al. Hipotireoidismo: diagnóstico. Associação Brasileira de Psiquiatria. In: **Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**, jan. 2011.
6. Carvalho GA, Perez LS, Ward LS. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 57(5): 193-204, 2013.
7. Vicenzi FJ. O Farmacêutico Bioquímico e seu papel na Assistência Farmacêutica: um caso de infecção pelo HIV-2 em Curitiba. *Artigos: prêmio farmacêutico Augusto Stellfeld*. Conselho Regional de Farmácia, Paraná, 2014.
8. Silva, Leticia Reis. Repercussões materno-fetais e neonatais da doença de graves na gestação. Curitiba, 2010. 130 p. Dissertação (Mestrado em Pediatria, área de concentração em Endocrinologia), Universidade Federal do Paraná.
9. Milhoransa P, Soares R. Hormônio de estimulação da tireoide (TSH) e correlações laboratoriais. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 41(2): 161-164, 2009.
10. Oliveira TL, *Caracterização Clínica e Molecular de Pacientes com Hipotireoidismo Congênito de Monte Santo-Bahia-Brasil*. 2010. Salvador. 56 p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde), Fundação Oswaldo Cruz.
11. Vono-toniolo J, Koop P. Tryroglobulin gene mutations and other genetic defects associated with congenital hypothyroidism. *Arqu. Bras. Endocri-*

- nol. Metab.* 48(1): 70-82, 2004.
12. Oliveira, A. S. *Transporte de Hormônios Tireoidiano em Hemácias de Pacientes com Hipertireoidismo ou Hipotireoidismo Primário*. 2009. Brasília. 104 p. Tese (Doutorado em Ciências), Faculdade de Medicina. Universidade de Brasília.
 13. Barra GB.; Velasco LFR, Pessanha, RP, Campos AM, Moura FN, Dias SMG, Polikarpov I, Ribeiro RCJ, Simeoni LA, Neves FAR. Mecanismo Molecular da Ação do Hormônio Tireoidiano. *Arq Bras. Endocrinol Metab.* 48(1): 23-38, 2004.
 14. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas envolvidas na organificação tireoidiana do iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 41(8): 9-15, 2004.
 15. MOURA, E.G; MOURA, C.C.P. Regulação da Síntese e Secreção de Tireotrofina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 48(1): 40-52, 2004.
 16. Nunes, Maria Tereza. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* In: **Scielo Brasil**, 2003.
 17. Silva, Catarina Correia. Alterações do Funcionamento da Glândula da Tireóide. Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2013.
 18. Valente, Orsine. Rastreamento diagnóstico das principais disfunções da tireóide. Universidade Federal de São Paulo. In: **Orientações baseadas em evidências para os pacientes**, 2013.
 19. Maia A, Vaisman M. Projeto diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. *Revista AMRIGS.* 47(3): 220-243, 2006.
 20. Oliveira V, Maldonado RR. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo: uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. *Interciências & Sociedade.* 3(2): 36-44, 2014.
 21. Valente O, Valente FOF. Tratamento do Hipotireoidismo baseado em evidências. *Diagn. Tratamento.* 14(1): 5-8, 2009.
 22. Nogueira GR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Dias da Silva MR, Stein AT, Wagner HL, Hetem LAB, Andrada NC. *Hipotireoidismo: diagnóstico*. 18 p. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/hipotireoidismo-diagnostico.pdf>>. Acesso em maio de 2016.
 23. Sousa M.A.R, Guimarães M. M, Beserra ICR. Hipotireoidismo na criança. *Pediatria Moderna.* 49(11): 416-426, 2011.
 24. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo, Orlandi AM, Graf H. Diretrizes Clínicas particas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 57(4): 265-299, 2013.
 25. WIKIPEDIA COMMONS. Disponível em: www.commons.wikimedia.org. Acesso em maio de 2016.