



**ESTUDO CRITICO E VALOR DAS PROVAS DE LABORATÓRIO
NO DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS DA TIREÓIDE**

*WILIAN NICOLAU, LÍCIO MARQUES DE ASSIS, J. KIEFFER,
R. R. PIERONI, O. GNECCO, A. S. COELHO NETO, W. BLOISE,
W. LUTHOLD, C. RAVAGLIA, J. L. B. MONTENEGRO
e A. B. ULHOA CINTRA*

PUBLICAÇÃO IEA N.º 199
Dezembro — 1969

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"
SÃO PAULO — BRASIL

ESTUDO CRÍTICO E VALOR DAS PROVAS DE LABORATÓRIO

NO DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS DA TIREÓIDE*

Wilian Nicolau, Lício Marques de Assis, J. Kieffer
R.R. Pieroni, O. Gnecco, A.S. Coelho Neto
W. Bloise, W. Luthold, C. Ravaglia
J.L.B. Montenegro, A.B. Ulhoa Cintra

Divisão de Radiobiologia
Instituto de Energia Atômica
São Paulo - Brasil

Publicação IEA Nº 199

Dezembro - 1969

* Rev. Paul. Med. 78: 2-3, 1971

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof.Dr. Hervásio Guimarães de Carvalho

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof.Dr. Miguel Reale

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico-Científico do IEA

Prof.Dr. José Moura Gonçalves	}	pela USP
Prof.Dr. José Augusto Martins		
Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco	}	pela CNEN
Prof.Dr. Theodoro H.I. de Arruda Souto		

Divisões Didático-Científicas

Divisão de Física Nuclear -

Chefe: Prof.Dr. José Goldenberg

Divisão de Radioquímica -

Chefe: Prof.Dr. Fausto Walter de Lima

Divisão de Radiobiologia -

Chefe: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Divisão de Metalurgia Nuclear -

Chefe: Prof.Dr. Tharcísio D.S. Santos

Divisão de Engenharia Química -

Chefe: Lic. Alcídio Abrão

Divisão de Engenharia Nuclear -

Chefe: Eng^o Pedro Bento de Camargo

Divisão de Operação e Manutenção de Reatores -

Chefe: Eng^o Azor Camargo Penteado Filho

Divisão de Física de Reatores -

Chefe: Prof.Dr. Paulo Saraiva de Toledo

Divisão de Ensaio e Formação -

Chefe: Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco

ESTUDO CRÍTICO E VALOR DAS PROVAS DE LABORATÓRIO

NO DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS DA TIREÓIDE

Wilian Nicolau*, Lício Marques de Assis*, J. Kieffer**

R.R. Pieroni***, O. Gnecco**, A.S. Coelho Neto****

W. Bloise****, W. Luthold****, C. Ravaglia****

J.L.B. Montenegro****, A. B. Ulhoa Cintra****

RESUMO

É realizado um estudo crítico dos métodos laboratoriais mais importantes no diagnóstico e avaliação evolutiva das doenças da tireóide. É realçada a importância da dosagem da iodemia protéica, que se revelou no melhor parâmetro laboratorial para o diagnóstico de disfunção tireoidiana; foi realçado também o valor da determinação das captações precoce e tardia e mapeamento tireoidiano. Críticas são feitas à determinação do metabolismo basal, que se mostrou de pouco valor diagnóstico, pelo menos quando realizado dentro das mesmas técnicas seguidas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas e provavelmente difundida pela maioria dos laboratórios do País; além disso, outros fatores, não ligados às técnicas, parecem influir falseando decisivamente os resultados do metabolismo basal. Embora o dado isolado a colesterolemia também não se revelasse de valor diagnóstico, em face do grande imbricamento dos valores entre os grupos "normal", hiper e hipotireoidiano, foi evidenciada a sua importância como parâmetro evolutivo. É discutida a caracterização laboratorial dos casos de defeitos da síntese da tiroxinogênese, onde a determinação da iodemia protéica e a estimativa da captação precoce e tardia e o teste do perclorato se revelaram de grande importância diagnóstica. É realçada a grande importância do mapeamento da tireóide nos casos de ectopia glandular. Estas conclusões foram baseadas no estudo de um total de 917 casos.

Desde a introdução de métodos colorimétricos para a estimativa aproximada e quantitativa dos hormônios tireoidianos, numerosos outros métodos e provas de laboratório têm sido propostos com o objetivo de quantificar a função tireoidiana. Com a introdução do radioiôdo na pesquisa da função tireoidiana⁽⁹⁾, novas técnicas foram desenvolvidas para o diagnóstico laboratorial

* Livre docente da FMUSP e Pesquisador do Instituto de Energia Atômica.

** Pesquisador do Instituto de Energia Atômica.

*** Chefe da Divisão de Radiologia do Instituto de Energia Atômica.

**** Assistente do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

***** Professor Titular de Clínica Médica da FMUSP.

Trabalho laureado com o prêmio "Diogo de Faria" conferido em 1969 pela Associação Paulista de Medicina.

das perturbações tireoidianas. Alguns métodos visam a estudar a velocidade de produção dos hormônios tireoidianos: determinação da concentração do iôdo protéico estável no sôro⁽¹⁾ ou iodemia protéica (PBI), velocidade de captação e metabolismo do iôdo radioativo pela tireóide⁽¹²⁾, determinação do grau de saturação da proteína ligadora de tiroxina⁽⁸⁾. Outros métodos visam a medir os efeitos determinados no organismo em função da concentração sanguínea dos hormônios tireoidianos: metabolismo basal (MB), tempo de reação do reflexo aquiliano⁽¹⁰⁾, nível de colesterol sanguíneo e outros de menor aceitação na rotina propedêutica (metabolismo do fósforo radioativo, prova de sensibilidade à epinefrina, prova de excreção de creatina). O teste de supressão da função tireoidiana foi desenvolvido por Greer e Smith⁽⁷⁾, tendo em vista a observação de que nos portadores de hiperfunção não ocorre a inibição da captação de ^{131}I pela tireóide, fenômeno que sempre acontece nos indivíduos normais. Finalmente, algumas provas foram desenvolvidas especificamente para diagnóstico de defeitos na síntese dos hormônios tireoidianos: teste do perclorato⁽²⁷⁾, teste do acúmulo do radioiôdo⁽²⁶⁾, cromatografia do sôro⁽⁵⁾ e outros.

A realização de alguns destes métodos em numerosos casos destinados ao grupo de tireóide no Ambulatório do Serviço de Moléstias de Nutrição e Dietética da 1a. Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP ofereceu oportunidade para um estudo crítico do valor de cada um deles e do seu conjunto na confirmação de hipótese diagnósticas clínicas das disfunções tireoidianas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 917 pacientes de ambos os sexos, com idade variando de 5 meses a 73 anos, de diferentes raças e cujo diagnóstico clínico foi realizado por endocrinologistas. Não hou-

ve seleção prévia de pacientes e sua inclusão no estudo baseou-se no fato de apresentarem quase todos êles a dosagem de iodemia proteica.

Foram excluídos do estudo os casos com condições não tireoidianas que pudessem alterar os testes de laboratório (gestação, contaminação por iodo medicamentoso ou ambiente, casos submetidos à ação de substâncias de contraste iodado para raios X, como na colecistografia). Pacientes cuja principal queixa era a de nervosismo e que constituíram a grande maioria dos eutireoidianos recebidos para consulta, não foram excluídos, para fins de análises críticas do MB, tendo-se obtido, então, uma amostragem bem próxima do padrão populacional de doentes de ambulatório dos mais variados matizes culturais, sociais e psicológicos.

A tabela 1 mostra a distribuição dos casos de acordo com o diagnóstico clínico e a discriminação quantitativa dos ti-

Tabela 1 - Casuística e Tipos de Exames Realizados

Diagnóstico	Total	PBI	MB	Col.	Captação de ^{131}I	
					Precoce	Tardia
Casos "normais"	258	258	114	122	208	218
B. difuso simples	306	306	180	143	272	280
B. uninodular simples	106	104	61	44	92	93
B. simples plurinodular	34	34	23	21	31	33
B. difuso tóxico	134	130	97	97	126	134
B. uninodular tóxico	22	22	16	12	21	21
B. plurinodular tóxico	14	14	12	11	11	14
Hipotireoidismo	37	37	10	31	30	30
Tireoidite Hashimoto	2	2	2	2	2	2
Tireoidite subaguda	4	4	1	1	4	4
TOTAL	917	911	516	483	797	829

B = bócio

pos de exames laboratoriais realizados em cada grupo, predominando a dosagem de PBI em virtude da seleção dos pacientes ter sido feita, como ficou assinalado, com base no critério da presença deste exame.

Num total de 917, foi dosada a iodemia protéica em 911 casos.

A dosagem do PBI foi efetuada pelo método de Barker e col., modificado por Nicolau e col.^(1,18); a colesterolemia pelo método de Sheftel com leitura espectrofotométrica⁽²⁵⁾; a captação do ^{131}I de acordo com a técnica padronizada em São Paulo por Pieroni e col.⁽²⁰⁾; e o metabolismo basal segundo padrão Jones, expresso em porcentagem do normal, foi efetuado no Laboratório Central do Hospital das Clínicas de São Paulo.

RESULTADOS

Iodemia Protéica

Na tabela 2 estão registrados os valores médios das dosagens de PBI em 6 grupos etários "normais" desde 5 meses até 59 anos. Os grupos etários de mais de 60 anos foram excluídos porque

Tabela 2 - Valores da Iodemia Protéica ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) nos Diversos Grupos Etários dos Indivíduos "Normais"

Idade	Nº Casos	Média	Desvio Padrão (σ)	Valores Extremos	$\bar{x} \pm 2\sigma$
até 9 anos	51	6,0	$\pm 1,15$	3,6 - 8,3	3,7 - 8,3
10 a 19	62	5,6	$\pm 1,07$	3,8 - 8,5	3,5 - 7,7
20 a 29	56	5,7	$\pm 1,29$	3,2 - 8,3	4,4 - 8,3
30 a 39	52	5,6	$\pm 1,32$	3,0 - 8,1	3,2 - 8,0
40 a 49	28	5,5	$\pm 1,18$	3,0 - 7,6	3,1 - 7,9
50 a 59	9	5,8	$\pm 0,89$	4,7 - 7,0	4,0 - 7,6

o número de pacientes não permitiu análise estatística. Foram abandonados 8 valores de PBI onde foi possível descobrir fatores de contaminação exógena capazes de alterar os resultados e 5 outros nos quais, principalmente devido a idade, o fator de contaminação, embora aparentemente ausente, não pôde ser definitivamente excluído. A média dos valores de PBI correspondentes a 0-9 anos foi significativamente mais elevada ($P < 0,05$) que a dos grupos de 10 a 40 anos. Foi excluído do teste de significância o grupo etário 50-59 anos devido ao pequeno número de pacientes estudados nesta faixa de idade. O valor médio e o desvio padrão referente ao número total de casos considerados como não portadores de doença tireoidiana ("normais") acham-se na tabela 3. Nesta mesma tabela estão os valores médios e respectivos desvios padrões do PBI nas diferentes modalidades de patologia da tireóide. No grupo de indivíduos "normais" não se verificou diferença entre os valores médios do sexo masculino (74 casos) e do sexo feminino (184 casos).

Não foi encontrada diferença significativa entre os valores médios representativos dos indivíduos "normais" e dos portadores de bôcio simples, difuso, uni ou plurinodular. O conjunto destes casos entra no grupo dos eutireoidianos (702 casos).

Foram significantes ($P < 0,05$) as diferenças entre os valores médios dos eutireoidianos e das diversas modalidades de hipertireoidismo (bôcio tóxico, difuso, uni ou plurinodular) e de hipotireoidismo. Na figura 1 foram lançados os valores individuais de PBI dos diferentes grupos estudados e na figura 2 representa-se o gráfico de distribuição de frequência para os "normais", hiper e hipotireoidismo.

Pode-se verificar no grupo dos hipertireoidianos (fig.1) apenas 2 valores foram inferiores a $8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ num total de 166 (1,2%) e são poucos os casos de eutireoidianos com valores de PBI

Tabela 3 - Valores Médios do PBI em Indivíduos Normais, em Portadores de Bócio com e sem Hipertireoidismo e em Casos de Hipotireoidismo

	Diagnóstico	Nº Casos	Média (µg/100ml)	Desvio Padrão (µg/100ml)	Sexo	Nº	Média (µg/100ml)	σ (µg/100ml)
Eutireoidismo	"Normais"	258	5,7	± 1,00	m	74	5,7	± 1,13
	B. difuso simples	306	5,9	± 1,06	f	184	5,7	± 1,19
	B. uninodular simples	104	5,8	± 1,23				
	B. plurinodular simples	34	5,8	± 1,46				
	B. difuso tóxico	130	14,4	± 4,73	Hipertireoi- dismo			
	B. uninodular tóxico	22	10,8	± 2,12				
	B. plurinodular tóxico	14	13,1	± 5,64				
	Hipotireoidismo*	37	1,9	± 1,00				

* Inclui casos de tireóides disgênicas e defeitos de síntese congênitos, hipotireoidismo pós-cirúrgico e de etiologia não determinada.

B = bócio

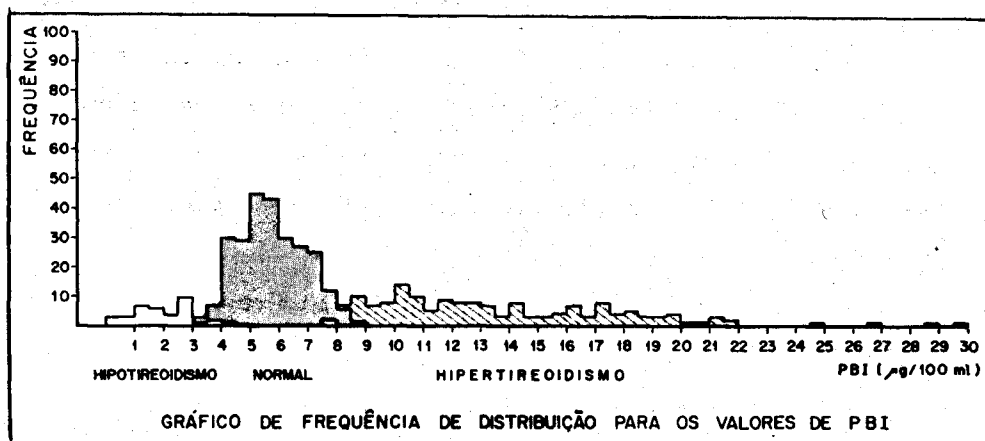


Fig. 1 - Neste gráfico de distribuição pode-se verificar que, nos hipertireoidianos, apenas 2 valores em 166 casos foram inferiores a $8\mu\text{g}$ por 100 ml (1,2%). São poucos os casos de eutireoidianos, com valores superiores a $8\mu\text{g}$ (19 em 702 casos ou 2,7%). No hipotireoidismo só 2 casos em 37 tiveram valores superiores a $3,5\mu\text{g}$ (5,4%).

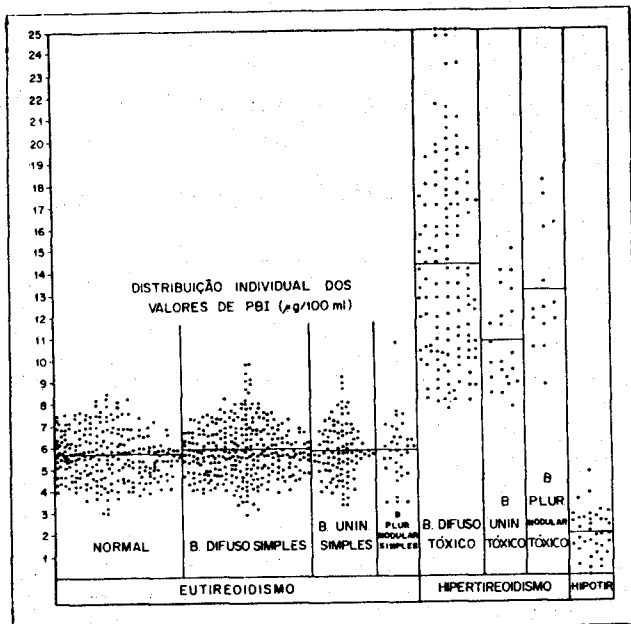


Fig. 2 - Gráfico individual de distribuição de frequências dos valores de PBI nas diferentes condições de eutireoidianos, com ou sem bóciós, hipertireoidismo ou hipotireoidismo. Para maiores detalhes, ver texto.

superiores a 8 µg/100 ml (19 em 702 ou 2,7%). Considerando apenas o grupo "normal" (figs. 1 e 2) apenas 5 num total de 258 casos alcançaram valores superiores a 8 µg/100 ml (1,9%). No hipotireoidismo, somente 2 num total de 37 casos tiveram valores superiores a 3,5 µg/100 ml. Dos eutireoidianos, 12 de 702 casos assumiram valores inferiores a 3,5 (1,7%) e, considerando apenas o grupo de "normais", apenas 3 casos de 258 tiveram PBI menor do que 3,5 µg/ml (1,2%).

Metabolismo Basal

Na tabela 4 estão discriminados os valores médios e respectivos desvios padrões do MB nas mesmas condições da tabela 3. Aqui, entretanto, o número de determinações do MB no grupo dos hipotireoidianos ficou muito reduzido devido à impraticabilidade da realização desse exame nas crianças e nos adultos com hipotireoidismo congênito grave.

Tabela 4 - Valores Médios do Metabolismo Basal em Casos de Eutireoidismo, Hiper e Hipotireoidismo

	Diagnóstico	Nº Casos	Média	Desvio Padrão	
Eutireoidismo	Eutireoidismo	114	+ 14,3	± 11,5	
	B. difuso simples	180	+ 15,4	± 17,5	
	B. uninodular simples	61	+ 17,5	± 13,05	
	B. plurinodular simples	23	+ 19,5	± 15,5	
Hipertireoidismo	B. difuso tóxico	97	+ 56,3	± 19,2	
	B. uninodular tóxico	16	+ 57,8	± 23,6	
	B. plurinodular tóxico	12	+ 45,1	± 17,2	
	Hipotireoidismo	10	- 4,9	± 3,5	

B = bócio

O teste t mostra existir no grupo rotulado de eutireoidismo uma diferença significativa ($P = 0,05$) entre o valor médio dos "normais" e do bócio plurinodular simples, fato que não ocorreu com o PBI. Além disso, a ampla variação que ocorreu nos valores do MB dos diversos grupos (eutireoidismo, hipertireoidismo e hipotireoidismo) foi acompanhado de extenso imbricamento dos valores entre os diversos grupos. Na figura 3 representa-se o gráfico de distribuição de freqüência dos valores do MB para o "normal", hipertireoidismo e hipotireoidismo.

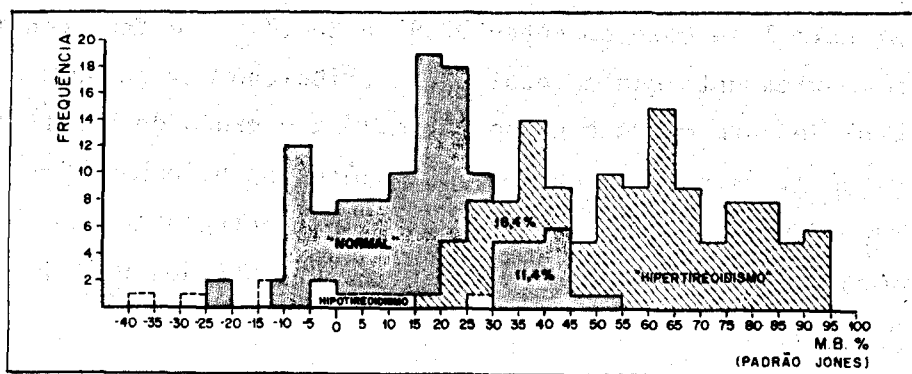


Fig. 3 - Gráfico de distribuição de freqüências dos valores do metabolismo basal entre os grupos "normal", hipo e hipertireoidianos. Nota-se que o imbricamento de valores do grupo "normal" para os grupos de hiper e hipofunção é muito extenso, tornando pouco válida essa determinação, pelo menos na forma técnica com que foi realizada.

Para os normais, e considerando a probabilidade de 95%, os valores se distribuem entre $-8,7\%$ e $+37,3\%$ ($14,3 \pm 2 \times 11,5$). Considerando estas cifras como limite para o normal, tem-se um erro de 18,4% quando se consideram os valores de hipertireoidianos distribuídos abaixo de 37,3%. Os valores do MB nos bócios difusos tóxicos para uma probabilidade de 95% são de 17,9 a 94,7. Por outro lado, 11,4% dos indivíduos normais assumiram valores superiores a 37,3%.

No caso do hipotireoidismo 60% dos valores estão distribuídos na área correspondente ao grupo "normal".

Colesterol no Sôro

Não houve diferença significativa ao nível de $P < 0,05$ entre as médias dos valôres da colesterolemia nos diversos grupos eutireoidianos (tabela 5). Em relação com os hipertireoidianos sômente deixou de ser significativa a diferença entre o grupo "normal" e o bôcio uninodular tóxico. Foi significativa a diferença entre os grupos "normal" e "hipertireoidismo" e o grupo dos hipotireoidianos. Estatisticamente verifica-se, portanto, que o colesterol tende a assumir valôres mais baixos no hipertireoidismo e mais elevados no hipotireoidismo. Numa probabilidade de 95% os extremos do normal se colocam entre 97,9 e 284,7. Nestas condições há um imbricamento quase total na distribuição dos valôres de colesterol do sôro entre o grupo "normal" e o grupo de hipertireoidianos (fig. 4) e cêrca de 48% dos valôres no hipotireoidismo caem no grupo dos "normais". Deve-se assinalar, entretanto, que valôres superiores a 300 mg/100 ml sô foram encontrados no hipotireoidismo.

Tabela 5 - Valôres Médios e Respectiveos Desvios Padrões do Colesterol no Sôro

	Diagnóstico	Nº Casos	Média (mg/100ml)	Desvio Padrão (mg/100ml)	
Eutireoidismo	Eutireoidismo	122	191,3	± 46,7	
	B. dif. simples	143	173	± 62,4	
	B. uninodular simples	44	179,7	± 62,3	
	B. plurinodular simples	21	182,1	± 36,2	
	B. difuso tóxico	96	148,1 $P \geq 0,05$	± 35,2	Hipertireoidismo
	B. uninodular tóxico	12	170	± 29,6	
	B. plurinodular tóxico	11	159,8 $P \geq 0,05$	± 41,6	
	Hipotireoidismo	31	305,0 $P \geq 0,05$	± 81,0	

B = Bôcio

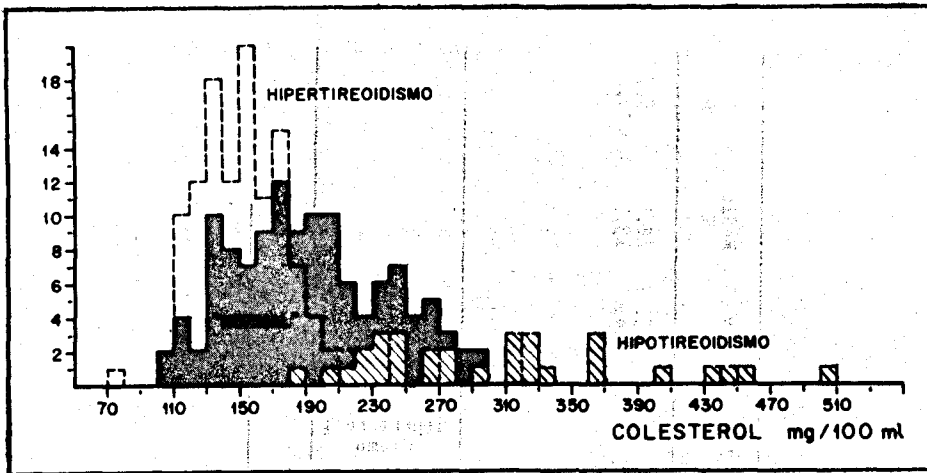


Fig. 4 - Gráfico de distribuição de frequências dos valores do colesterol do soro entre os grupos "normal", hiper e hipotireoidianos. Para maiores detalhes, ver texto.

Captação Tireoidiana Precoce do Iôdo Radioativo (^{131}I)

Na tabela 6 discriminam-se os valores médios da captação precoce realizada cerca de 120 minutos após a administração da dose teste de ^{131}I e expressos em porcentagem da dose administrada. Para $P < 0,05$ foi significativa a diferença entre o valor médio do grupo "normal" e dos portadores das diversas modalidades de bôcio simples.

Foi também significativa, dentro daquele mesmo nível probabilístico, a diferença entre os valores médios dos três grandes grupos estudados: eutireoidismo, hipertireoidismo e hipotireoidismo. Quando se comparam no gráfico de distribuição de frequências o grupo normal e o grupo do hipertireoidismo (fig. 5) verifica-se que o erro de diagnóstico deste último grupo é de 12,6% tomando-se como limite superior da normalidade o valor de 25% para uma probabilidade de 95%. Somente 4,3% dos indivíduos "normais" teriam valor de captação precoce superior a 25%.

Tabela 6 - Captação Precoce de ¹³¹I

Diagnóstico		Nº Casos	Média %	Desvio Padrão %	Sexo	Nº	Média %	%
Eutireoidismo	"Normais"	208	13,1	6,75	m	59	18,8	5,7
	B. difuso simples	272	61,2	8,6	f	149	13,7	7,0
	B. uninodular simples	97	16,06	8,8				
	B. plurinodular simples	31	18,7	9,1				
	B. difuso tóxico	126	57,5	23,28	Hipertireoi- dismo			
	B. uninodular tóxico	21	33,66	12,15				
	B. plurinodular tóxico	11	40,0	18,26				
Hipotireoidismo		8*	4,1	1,99				

B = Bócio

* Excluídos os casos de defeitos de síntese e disgenesia tireoidiana

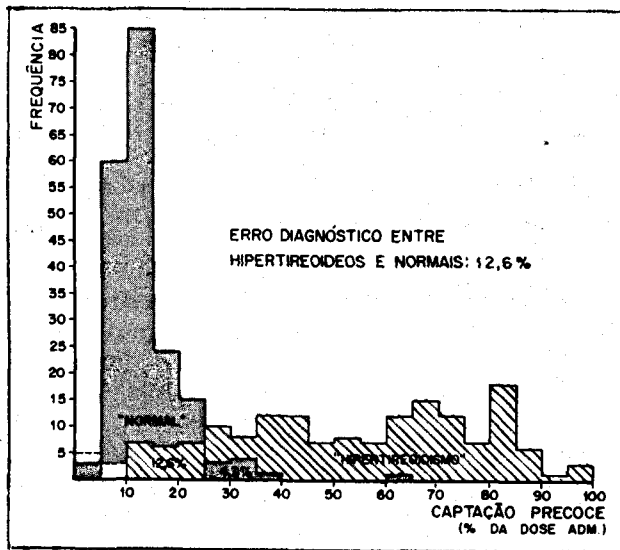


Fig. 5 - Gráfico de distribuição de freqüências dos valores de captação precoce (2 horas) entre os grupos "normal" e hipertireoidianos. Nota-se que o erro diagnóstico deste último grupo é de 12,6% tomando-se como limite superior da normalidade, para $P < 0,05$, o valor de 25%. Somente 4,3% dos "normais" assumiram valores superiores a 25%.

Captação Tireoidiana Tardia de ^{131}I

A estimativa da captação tardia foi efetuada aproximadamente 24 horas após a administração da dose teste.

Na tabela 7 estão anotados os valores médios e respectivos desvios padrões das mesmas condições referidas nas tabelas precedentes. No grupo dos eutireoidianos o teste t esclarece que a diferença entre a média dos "normais" e do bôcio plurinodular simples foi significativa para $P < 0,05$, não havendo significância para os demais grupos de eutireoidianos. Foi igualmente significativa ($P < 0,05$) a diferença entre os valores médios do grupo de eutireoidianos e dos grupos de hiper e hipotireoidismo. Na figura 6, considerando os limites extremos dos valores normais para uma probabilidade de 95% (12 a 60%), o erro diagnóstico é razoavelmen

Tabela 7 - Captação Tardia de ^{131}I

	Diagnóstico	Nº Casos	Média %	Desvio Padrão %	
Eutireoidismo	"Normal"	218	35,9	12,1	
	B. difuso simples	280	41,4	15,6	
	B. uninodular simples	93	40,9	15,6	
	B. plurinodular simples	33	43,9	15,6	
	B. difuso tóxico	134	76,2	15,9	Hipertireoi- dismo
	B. uninodular tóxico	21	62,9	16,3	
	B. plurinodular tóxico	14	65,6	21,3	
	Hipotireoidismo*	8	6,75	6,6	

B = Bócio

* Excluídos os casos de defeitos de síntese e disgenesia tireoidiana

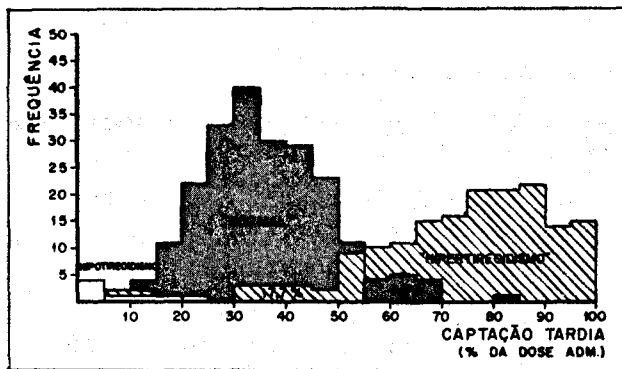


Fig. 6 - Gráfico de distribuição de freqüências da captação tardia. O erro diagnóstico é relativamente alto (17,7%) quando se compara o grupo hipertireoidiano com o normal. Somente 4,6% dos "normais" assumem valores de captação tardia superiores a 60%.

te alto (17,7%) quando se compara o grupo hipertireoidiano com o "normal". Somente 4,6% dos indivíduos "normais" assumem valores de captação tardia superior a 60%.

Iodemia Protéica e Captação Tireoidiana de ^{131}I nos Defeitos Congênitos de Síntese dos Hormônios Tireoidianos

Em todos os 7 casos de defeito de síntese onde foi possível o diagnóstico clínico de hipofunção da tireóide o PBI do sôro foi significativamente mais baixo que o mínimo de PBI dos euti-reoidianos dentro do nível de 95% (3,5 $\mu\text{g}/100$ ml de sôro). A captação mostra-se caracteristicamente anormal em todos os casos onde havia defeito de organificação (perclorato-positivo), sendo a captação precoce elevada e a captação tardia reduzida, exceto no caso 7, onde a captação tardia não assume esta característica. Nos dois outros casos de defeito de síntese (possível defeito de desalogenação ou de acoplamento) as captações foram normais (tabela 8).

Iodemia Protéica, Colesterol no Sôro e Captação Tireoidiana de ^{131}I nas Disgenesias Tireoidianas (Tireóides Ectópicas)

Em todos os casos estudados, exceto no caso 11, havia a síndrome clínica de maior ou menor evidência de hipofunção tireoidiana (tabela 9). Os níveis de PBI em todos êles se acham abaixo do mínimo normal para a probabilidade de 95%, variando de 0,3 a 3 $\mu\text{g}/100$ ml de sôro. Dos 12 casos de hipotireoidismo clínico em que o colesterol foi dosado no sôro, em 6 dêles havia hipercolesterolemia; nos demais o colesterol no sôro foi normal.

No caso 11, onde o PBI e o colesterol do sôro se acham dentro dos níveis normais, não havia sinais e sintomas evidentes de hipotireoidismo. A captação tardia em todos os casos estêve em nível inferior ao mínimo do normal para uma probabilidade de 95%.

Tabela 8 - Captação de ^{131}I nos Defeitos Congênitos de Síntese dos
Hormônios Tireoidianos (% da Dose Administrada)

Caso	Sexo	Idade (anos)	Reg.	Captação Precoce	Captação Tardia	PBI	Colesterol	Estado Clínico	Teste do Perclorato
1 - A.P.F.S.	m	20	1.016	72 %	17 %	1,9		Cretinismo	Positivo
2 - I.V.	m	6	712.733	48 %	18 %	2,5	201	Hipotireoidismo	Positivo
3 - F.A.A.	m	37	728.702	19 %	46 %	2,0	320	Hipotireoidismo	Negativo
4 - J.R.L.G.	m	15	1.074	74 %	28 %	0,5		Cretinismo	Positivo
5 - J.S.A.	m	15	657.552	8 %	39 %	1,5	366	Hipotireoidismo	Negativo
6 - J.F.S.	m	5	661.010	70 %	25 %	2,6		Hipotireoidismo	Positivo
7 - J.F.L.G.	m	23	399.196	42 %	54 %	1,7		Hipotireoidismo	Positivo

Tabela 9 - Exames de Laboratório nas Tireóides Ectópicas

(a Captação é Expressa em Porcentagem da Dose Administrada)

Caso	Pront.	Sexo	Idade (anos)	PBI ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	Captação		Colesterol no sêro ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)
					2 horas	24 horas	
1	13.210	f	5	2,8	5,0	2,5	218
2	12.408	f	12	3,0	2,0	2,0	316
3	12.389	f	22	0,8	6,5	4,0	402
4	1.052	f	12	1,1	4,5	5,0	175
5	1.108	m	19	2,5	7,0	7,5	249
6	1.117	f	3	1,3	9,5	8,5	279
7	12.809	f	8	2,2	10,5	5,0	446
8	11.309	f	8/12	2,9	9,0	4,5	-
9	11.715	f	1	1,5	1,5	0,5	-
10	9.294	m	15	1,4	14,0	0,5	235
11	9.848	f	46	4,8	3,5	2,5	239
12	1.064	m	11	1,0	6,0	8,0	316
13	1.062	m	4	0,3	7,5	3,0	402
14	1.085	f	12	1,0	1,5	1,5	295
15	1.091	m	5	0,5	5,0	7,5	231

DISCUSSÃO

A metodologia laboratorial aplicada ao diagnóstico das disfunções tireoidianas sofreu enorme evolução nestes últimos 30 anos, não apenas pela introdução dos isótopos na pesquisa biológica mas pela padronização de técnicas suficientemente sensíveis para a dosagem do iôdo estável. Esta evolução tornou possível passar de uma etapa onde se dispunha apenas de métodos que mediam indiretamente o nível dos hormônios tireoidianos pelos seus efeitos periféricos (determinação do metabolismo basal, dosagem do colesterol no sôro, prova da tolerância à creatina), para a situação atual em que a função tireoidiana é avaliada pelas estimativas diretas dos níveis de hormônios circulantes (PBI, BEI) ou da capacidade da glândula em acumular iôdo radioativo (curvas de captação). Certas provas propedêuticas foram desenvolvidas para esclarecimento de outras funções específicas da tireóide.

Assim, a prova de supressão da função tireoidiana com o uso da triiodotironina (T_3)⁽³⁰⁾ visa a confirmar ou afastar o diagnóstico de tireotoxicose na presença de captações elevadas; a prova do estímulo com hormônio tireotrófico tem por objetivo fazer o diagnóstico diferencial entre hipotireoidismo primário e secundário (hipotireoidismo hipotireotrófico); a prova de perclorato permite descobrir distúrbio na conversão do iodeto inorgânico a iôdo orgânico pela tireóide; provas sorológicas destinadas a evidenciar a natureza imunobiológica da etiologia de certas tireoidites.

A iodemia protéica pode ser considerada como estimativa muito aproximada da quantidade de hormônios tireoidianos presentes na circulação sanguínea e dá uma idéia aproximada da quantidade de hormônios que está sendo produzida e liberada pela glândula. Nos indivíduos com função normal da tireóide, independentemen

te da presença ou ausência de patologia morfológica, isto é, colocados naquela categoria que se denominou "eutireoidismo" (englobando "normais" e portadores de bócio simples) a dosagem do PBI se revelou como o melhor índice isolado de avaliação funcional da glândula. Entretanto, a boa execução desta delicada técnica de dosagem do PBI depende de uma série de cuidados que visam, essencialmente, a evitar a contaminação do material em uso por iodo exógeno e algumas substâncias químicas que podem influir na reação catalítica. Para tanto é indispensável que a dosagem seja realizada em laboratório separado e que contenha no seu interior somente as drogas utilizadas no método. Tal precaução é facilmente compreendida, tendo em vista que o iodo a ser estimado em amostras de 1 ml de soro não ultrapassa normalmente de 8 centésimos de micrograma.

A iodemia protéica representa o total de iodo ligado às proteínas (iodo hormonal). O iodeto livre circulante de origem alimentar e proveniente da desalogenação periférica (iodeto pré-tireoidiano) e presente numa quantidade média de 0,19 µg/100 ml de soro, não é medido na iodemia protéica. Entretanto, a ingestão de grandes quantidades de iodo sob as mais diversas formas (iodeto de sódio, lugol, cápsulas de sais minerais, xaropes, laxativos) ou aplicação na pele e mucosas de soluções iodadas como esterilizantes na colheita de sangue ou curativos, podem elevar de tal forma o iodeto livre circulante que a separação de iodo-proteína livre dos iodetos inorgânicos se torna impossível. É necessário, portanto, ao considerar a importância prática de uma dosagem de PBI, para fins diagnósticos, que não apenas se tenha em mente a necessidade de boa execução técnica do método, isto é, boa experiência do analista, mas também a exclusão de eventuais fatores de contaminação do laboratório ou do paciente.

Contaminação do paciente por iodo exógeno e que se man

têm por período de tempo mais longo é, principalmente, aquela devida a exames radiográficos com uso de contraste orgânico iodado (colecistogramas, urografias, mieloventriculografias); nestes casos a iodemia protéica pode manter-se em níveis elevados por semanas, meses e até anos, como é o caso da contaminação devida à presença de Lipiodol no sistema liquórico.

A análise qualitativa da iodemia protéica em indivíduos normais revela que cerca de 90% do valor de PBI são dados pela taxa de tiroxina, os 10% restantes sendo devidos a proteínas iodadas pouco conhecidas. Estas proteínas foram estudadas por Stanbury e col. (28), tendo revelado propriedades físicas e imunológicas semelhantes à albumina. Este fato leva à suposição de que a tireóide pode, em condições normais, iodizar uma pequena parte de albumina sérica.

A triiodotironina, por estar em pequena quantidade (menos de 10% do total do iodo hormonal) e por conter menor quantidade de iodo em sua molécula, contribui muito pouco para o valor do PBI.

Em 258 indivíduos "normais" (tabela 3) foi encontrado um valor médio de 5,7 microgramas por 100 ml de soro ($\sigma = \pm 1,0$) e na tabela 2 estão os valores do PBI em normais relacionados com os grupos etários. O encontro de iodemia protéica mais alta na criança não tem, até o momento, uma explicação plausível. Podem-se aventar várias hipóteses como, por exemplo, maior necessidade metabólica da criança ou aumento de proteínas transportadoras. Nos recém-nascidos os níveis são caracteristicamente bem mais altos, com uma média de 9,07 $\mu\text{g}/100$ variando de 6,0 a 15,4 $\mu\text{g}/100$ segundo o trabalho realizado por Ramos e col. (21).

O bócio tóxico, invariavelmente, acompanhou-se de aumento do PBI.

Em 98,8% dos casos de tireotoxicose os valores se encontram acima de 8 $\mu\text{g}/100$ ml de soro, valor considerado como máximo normal, sendo raros os casos de PBI abaixo deste nível. Não houve nenhuma correlação entre o grau de hipertireoidismo e o nível de PBI sanguíneo; casos com PBI pouco acima do normal e valores extremamente elevados ($> 25 \mu\text{g}$) não significam maior gravidade clínica de tireotoxicose.

É interessante notar que o valor médio de PBI no bócio tóxico uninodular (doença de Plummer) é significativamente mais baixo que nos outros tipos de tireotoxicose (fig. 1). Este fato é de interpretação ainda obscura, provavelmente relacionado a um menor "pool" de iodo intratireoidiano. No hipotireoidismo os valores se situam abaixo de 3,5 $\mu\text{g}/100$ ml de soro. Existem, porém, alguns casos, pouco frequentes e rotulados como defeito de síntese de hormônios tireoidianos, onde o PBI se encontra em nível normal. Nestes casos o PBI é, em grande parte, representado por proteína iodada metabolicamente inativa e liberada em circulação. A precipitação dessas proteínas pelo n-butanol acidificado que, simultaneamente, solubiliza os aminoácidos iodados, dá uma idéia da distribuição do iodo na fração realmente ativa (hormonal) e naquela representada pelos iodoproteínas insolúveis e inativas. A medida do iodo extraível pelo butanol⁽¹¹⁾ foi introduzida, especialmente, com a finalidade de esclarecer certos resultados falsos da iodemia protéica em desacordo com o quadro clínico. Situação análoga, de valores elevados, é encontrada nas tireoidites, logo após as intervenções cirúrgicas sobre a tireóide, ou administração de doses terapêuticas de ^{131}I , e em alguns tipos de neoplasias funcionantes da tireóide, onde é possível a saída anormal de "iodoproteínas" para a circulação.

Alterações quantitativas da proteína transportadora da tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) no sangue podem ocasionar mo

dificações das taxas de iodemia protéica. O T_4 e T_3 são transportados no sangue em ligação com uma fração específica das proteínas plasmáticas TBG (thyroxin-binding globulin) que, na electroforese, aparece na zona inter- α .

A fração ligada está em equilíbrio estoiquiométrico com pequenas quantidades de T_4 e T_3 livres e disponíveis para a penetração na célula. Torna-se evidente que, na condição de aumento de TBG, maior quantidade de hormônio tireoidiano será ligada à globulina, privando o organismo de quantidades ideais de hormônio livre. Existem situações onde, pela diminuição do TBG, ocorre exatamente o inverso da condição precedente. Para compensar estas situações, o organismo põe em jôgo o eixo hipotálamo-hipofisário, produzindo aumento ou diminuição da secreção de T_4 e T_3 .

Na gravidez, como na administração de estrógenos (incluindo anovulatórios), há aumento da proteína transportadora levando a diminuição da fração hormonal livre. Nestas condições a tireóide, sob a ação do estímulo hipotálamo-hipofisário, aumenta a secreção de T_3 e T_4 a fim de manter o metabolismo periférico em níveis normais. Diminuição de iodemia protéica tem sido observada durante a administração de andrógenos (diminuição da proteína transportadora) e nas nefroses (perda urinária da proteína transportadora). Em ambos os casos a queda da iodemia protéica não leva ao hipotireoidismo, já que existe concomitantemente manutenção dos níveis de T_3 e T_4 livres.

A determinação do metabolismo basal foi estudada em pacientes de ambulatório, não sedados, tentando-se reproduzir, ao máximo, as condições habituais encontradas na prática médica. Demonstra-se desta maneira que a determinação do metabolismo basal não pode, na maioria dos casos, confirmar ou infirmar uma hipótese diagnóstica sob as condições técnicas com que tem sido realizado no Hospital das Clínicas. Verifica-se que os indivíduos com

bócio plurinodular simples apresentam níveis de metabolismo basal significativamente mais altos que aquêles apresentados por indivíduos normais. É possível que a ansiedade, presente com mais frequência nos portadores de bócios plurinodulares, geralmente mais volumosos e mais desconfortantes, seja a razão do achado de valores mais elevados nestas condições. Embora não significante, pode-se notar que a média dos níveis de metabolismo basal tende a elevar-se progressivamente partindo dos indivíduos normais até o bócio plurinodular simples (quando adquire significância), passando pelo bócio difuso e uninodular (tabela 4). O exame da figura 2 mostra que 91 de 97 indivíduos com bócio difuso tóxico apresentaram valores iguais ou acima de + 25% e que apenas 1 paciente apresentou níveis abaixo de + 20%, fato que nos leva a excluir praticamente em nosso Serviço, o diagnóstico de hipertireoidismo em indivíduos com valores abaixo d'êste nível. Os falsos positivos, entretanto, são numerosos nos casos de indivíduos clinicamente eutireoidianos e valores tão altos como + 40%, na ausência de dados clínicos positivos, podem ser desprezados. A determinação do metabolismo basal tem-se revelado, no entanto, um bom índice de função tireoidiana nas mãos de outros autores⁽²⁹⁾. Êstes, porém, realizam o teste em condições ótimas, o paciente é internado, recebe sedação barbitúrica e realiza 4 determinações no intervalo de dois dias; o menor valor obtido é tomado como o mais próximo da realidade. Esta maneira de realização do metabolismo basal não é factível em nosso meio na prática corrente. Já que êste exame pode ser substituído, com vantagens, por outros, êle deve ser abandonado quando não puder ser realizado nas condições acima citadas, pelo menos como parâmetro isolado de avaliação da função tireoidiana.

Os dados de literatura mostram que no hipertireoidismo existe, tanto a síntese aumentada do colesterol, como o aumento na sua degradação e excreção^(3,6,22,23,24). O encontro de níveis

de colesterolemias baixas em pacientes com hipertireoidismo, entretanto, não é a regra⁽¹⁹⁾.

Em nossos estudos, apesar de um grande imbricamento entre os valores dos diversos grupos levantados, há uma diferença significativa entre os níveis de colesterol dos indivíduos "normais" e dos portadores de bócio tóxico e bócio plurinodular tóxico. Esta significância não foi encontrada quando se comparam indivíduos "normais" com aqueles portadores de bócio uninodular tóxico. Os níveis mais próximos da normalidade apresentados pelos bócios uninodulares tóxicos talvez sejam devidos a dois fatores: o grupo etário e os valores da iodemia protéica. O grupo etário desta nosologia é nitidamente superior àquele do bócio difuso tóxico e se uma correlação fosse feita levando-se em consideração grupos etários, uma diferença maior dos níveis de colesterol provavelmente seria encontrada em relação aos normais. Quanto ao nível de hormônio circulante, refletido pela dosagem da iodemia protéica, verificou-se (tabela 3) que os portadores de bócio uninodular tóxico apresentam iodemias protéicas menos elevadas que os indivíduos com bócio difuso tóxico, o que poderia explicar a menor queda da colesterolemia naquela condição. Esta última hipótese, no entanto, pode sofrer as mais justas críticas, já que não se conhecem bem as proporções hormonais (T_3/T_4) no bócio uninodular tóxico. Assim, uma iodemia protéica menos elevada poderia, entretanto, ser mais rica em T_3 , o que ocasionaria efeitos metabólicos comparáveis ou superiores a iodemias protéicas em níveis do bócio difuso tóxico. Outra crítica seria referente à competência enzimática dos tecidos-alvos de aceitar toda a oferta hormonal. É possível que os sistemas de transporte celular se saturem de hormônio, protegendo-se assim de aumentos excessivos de T_3 e/ou T_4 .

Apesar de haver uma diferença significativa entre o grupo "normal" e bócio difuso tóxico a figura 4 mostra grande imbricamento

camento entre os valores dos dois grupos, o que invalida este exame quando tomado isoladamente para o diagnóstico da hiperfunção tireoidiana. Os níveis de colesterolemia, no entanto, têm-se mostrado de grande valor para o seguimento clínico do paciente quando submetido ao tratamento tanto com as drogas antitireoidianas como com radioisótopos, orientando o médico sobre a conveniência de intensificar ou diminuir a magnitude do tratamento.

O encontro de hipercolesterolemia é altamente sugestivo de hipotireoidismo quando concorda com os dados clínicos do paciente. Outras moléstias não relacionadas à patologia tireoidiana podem exibir também hipercolesterolemia como, por exemplo, as síndromes nefróticas, icterícia obstrutiva, diabetes descompensado, hipertensão essencial e fases precoces do jejum.

Apenas 5 dos 31 hipotireoidianos estudados apresentaram níveis abaixo de 239 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, tendo-se verificado a média de 305 μg , com um valor máximo de 510. Valores abaixo de 300 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ são comumente encontrados em casos de hipotireoidismo confirmados (48%). Aqui também a dosagem de colesterol mostra-se extremamente valiosa no seguimento de pacientes em tratamento com hormônios tireoidianos.

Os níveis percentuais de acúmulo de iôdo radioativo (captação de ^{131}I) foram realizados em nossos pacientes em intervalos de cerca de 2 h e 24 h após a administração da dose. Os resultados obtidos às duas horas são sujeitos a crítica, já que não houve possibilidade de realizar esta medida exatamente 2 horas após a administração da dose. Atrasos na leitura de até 15 minutos foram frequentes nas medições. Nos indivíduos normais esta falha é perfeitamente desprezível, pois dá erros de menos de 1%. Nos hipertireoidianos, em que a velocidade de captação é alta, verificamos que este erro pode ser de até 3% (dados não publicados).

Já às 24 horas, variações amplas deste limite não ocasionam erros apreciáveis, pois o ritmo de transferência da radiação no sentido tireoide-sangue é lento (cêrca de 1% para o normal e 4% para o tireotóxico do total glandular no espaço de 24 horas⁽¹⁴⁾).

Medidas das captações levadas a efeito 48 h após a administração da dose são perfeitamente dispensáveis sob o ponto de vista de diagnóstico. Um ou outro caso em que se pretenda medir o ritmo secretório glandular deve ser seguido com captações por vários dias ou semanas.

Tanto a captação precoce como a tardia do ^{131}I revelaram-se ótimos testes de medida de função tireoidiana. Os casos em que houve imbricamento dos valores puderam ser, posteriormente, perfeitamente caracterizados pelo teste da supressão da tireotrofina com T_3 .

A caracterização laboratorial de efeitos de síntese engloba tãda uma sistemática que inclui desde exames mais corriqueiros, como da iodemia protéica, até análises mais complicadas, que só podem ser realizadas em laboratórios mais especializados, como a análise cromatográfica dos compostos iodados do sôro e tecido tireoidiano, a ultracentrifugação das proteínas iodadas, os testes de sobrecarga de iodotirosinas marcadas^(15,16,17). Os casos estudados nesta série sempre tiveram iodemias protéicas baixas, de acôrdo, portanto, com o quadro clínico. Todavia, nem sempre êste fato ocorre. Iodemias protéicas normais ou altas podem ser encontradas nos casos de defeitos de síntese em que proteínas iodadas são anormalmente lançadas em circulação. Nestes casos as iodemias protéicas estão em desacôrdo, na maioria dos casos, com o quadro clínico. Esta última eventualidade leva a pensar em defeito de síntese hormonal, quando afastadas outras causas que também levam

a esta discrepância (tireoidites, lesão glandular por radiação ac tífica).

Os níveis de captação precoce de ^{131}I encontram-se elevados na maioria dos casos. A rápida queda dos níveis de captação que se segue à administração de perclorato de potássio caracteriza a não incorporação do iodeto às proteínas tireoidianas (deficiência de citocromo-oxidase). Exemplos típicos desta conduta foram encontrados nos casos 1, 2, 4, 6 e 7 (tabela 8). O encontro de uma captação precoce em níveis altos, seguida de níveis relativamente mais baixo às 24 horas, em hipotireoidianos com bôcio, leva à imediata suspeita de defeito de organificação.

Nos casos de tireóides disgenéticas foram observadas sempre iodemias protéicas e captações baixas, concordes com o estado clínico do paciente (13,14).

Em muitos casos pode-se observar que o nível de captação de 24 horas é menor que o da captação precoce. Este fato é devido à baixa reserva tireoidiana que apresentam estes indivíduos com alto teor de TSH circulante, o que promove rápida velocidade de renovação.

SUMMARY

Common laboratory procedures used in the diagnosis of thyroid diseases and in treatment evaluation are discussed.

The measurement of serum protein-bound iodine is the most helpful diagnostic aid. The 2 and 24-hours radioiodine uptakes are also valuable laboratory adjuncts. Technical conditions prevailing in this hospital and other laboratories in this country and the probable interference of other factors make the BMR values unreliable. Blood cholesterol levels overlap considerably in normal and altered thyroid conditions; it is a useful parameter, however, in the evaluation of the response to treatment. Laboratory tests in the diagnosis of defective synthesis of thyroid hormone are discussed; most helpful are the serum protein-iodine, the 2- and 24-hour uptakes and perchlorate tests. The importance of thyroid scintigram to detect ectopic glandular tissue is stressed.

These conclusions are based on the study of 917 patients.

RÉSUMÉ

Un étude critique a été réalisée sur les méthodes laboratoriels les plus importantes pour le diagnostic des alterations de la thyroïde.

L'avaliation des taux de l'iode lié aux protéines seriques (PBI), suivi par la

determination de la fixation de l'iodure radio-actif par la glande, sont les plus importantes méthodes pour le diagnostic des disfonctions thyroïdiennes.

Une baisse corrélation clinique-laboratoire a été trouvée, quand on se sert de la détermination du métabolisme basal pour la confirmation diagnostique.

La cholestérolémie ne doit pas être utilisée, que pour l'évaluation pendant le traitement, en raison de la grande dispersion des chiffres entre les malades atteints par des altérations de la fonction glandulaire et les individus normaux.

Dans 917 individus ici rapportés, on a inclus 37 malades souffrants d'hypothyroïdisme, dont 7 à cause des troubles de la hormonogénèse et 15 avec atrophie glandulaire.

REFERÊNCIAS

1. Barker, S. B. - Determination of protein-bound iodine. J. biol. Chem., 173: 715, 1948.
2. Boyd, G.S.; Oliver, M.F. - Thyroid hormones and plasma lipids. Br. med. Bull., 16: 138, 1960.
3. Byers, S.O.; Rosenman, R.H.; Friedman, M.; Biggs, M.W. - Rate of cholesterol synthesis in hypo and hyperthyroid rats. J. exp. Med., 96: 513, 1952.
4. De Groot, L.J. - Kinetic analysis of iodine metabolism. J. clin. Endocr., 26: 149, 1966.
5. De Groot, L.J.; Postel, S.; Litvak, J.; Stanbury, J.B. - Peptide linked iodothyrosines and iodothyronines in the blood of a patient with congenital goiter. J. clin. Endocr. Metab., 18: 158, 1958.
6. Friedman, M.; Byers, S.O.; Rosenman, R.H. - Changes in excretion of intestinal cholesterol and sterol digitonides in hyper and hypothyroidism. Circulation, 5: 657, 1952.
7. Greer, M.A.; Smiah, G.E. - Method for increasing the accuracy of the radioiodine uptake as a test for thyroid function by the use of desiccated thyroid. J. clin. Endocr. Metab. 14: 1374, 1954.

8. Hamoslsky, M. W.; Goloditz, A.; Freedberg, A.S. - The plasma protein thyroid hormone complex in man. III: Further studies on use the in vitro red, blood cell uptake of ^{181}I -1-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function, J. clin. Endocr. Metab., 19: 103, 1959.
9. Huz, S.; Roberts, A.; Evans, R.D. - Radioactive iodine as an indicator in study of thyroid physiology, Proc. Soc.exp.Biol. Med., 38: 510, 1938.
10. Lawwon, J.D. - The free Achilles reflex in hypothyroidism and hyperthyroidism, New Engl. J. Med., 259: 761, 1958.
11. Man, E.B.; Bondy P.K. - Clinical significance os serum butanol extractable iodine. J. clin. Endocr., 17: 1373, 1957.
12. Means, J. H.; De Groot, L. J.; Stanbury, J.B. - The Thyroid and its Disease. Blakiston, New York, ed. 3, 1963.
13. Medeiros Neto, G.A.; Assis, L. M.; Nicolau, W.; Pieroni, R.R.; Cintra, A.B.U. - Aspectos clínicos e evolutivos da ectopia na glândula tireóide. Revista Ass. méd. bras. 12: 376, 1966.
14. Medeiros Neto, G.A.; Kieffer, J.; Nicolau, W.; Cintra, A.B.U. - Plasma chromatography of iodinated compounds in cryptothyroidism. J. clin. Endocr., 27: 1053, 1967.
15. Medeiros Neto, G.A.; Nicolau, W.; Coelho Neto, A.S.; Bloise, W.; Assis, L.M.; Pieroni, R.R.; Cintra, A.B.U. - Defeitos metabólicos na síntese dos hormônios tireoidianos. Revista Ass. méd. bras., 12: 57, 1966.
16. Medeiros Neto, G.A.; Nicolau, W.; Kieffer, J.; Cintra, A.B.U. - Thyroidal iodoproteins in Pendred syndrome, J. clin.Endocr., 28: 1205, 1968.

17. Nicolau, W.; Coelho Neto, A. S.; Assis, L.M.; Sandoval, A.C.; Medeiros Neto, G.A.; Bloise, W.; Luthold, W.W.; Dêcourt, L.; Pieroni, R.R.; Cintra, A.B.U. - Sporadic goiter due to hypothyroxigenesis: report of four cases with iodine organification defect. *Revta. Ass. méd. bras.*, 10:316, 1964.
18. Nicolau, W.; Luthold, W. W.; Cintra, A.B.U. - Iodemia protéica: metodologia e aplicações em patologia clínica. *Revta.paul Med.*, 58: 138, 1961.
19. Peters, J.P.; Man, E.B. - The significance of serum cholesterol in thyroid disease, *J. clin. Invest.*, 29: 1, 1950.
20. Pieroni, R.R.; Kieffer, J.; Coelho Neto, A.S.; Wajchenberg, B. L.; Nicolau, W.; Luthold, W.W.; Bloise, W.; Gnecco, O.; Machado, M.N.; Toledo, A.; Rosa, J.C. - Uso del ^{131}I en propedêutica tireoidea. In the Use of Radioisotopes in Animal biology and Medical Sciences, Symposium, México City, Nov. 21. Dec.1, 1961.
21. Ramos, J.L.A.; Nicolau, W.; Corradini, H.B.; Luthold, W. W.; Facchini, F.P.; Pieroni, R.R.; Ray, E.J. - Iodemia protéica e bilirrubinemia: tentativa de correlação em recém-nascidos a termo normais. *Revta. Hosp. Clín. Fac. Med. Univ. São Paulo*, 21: 206, 1966.
22. Rosenman, R. H.; Byers, S.O.; Friedman, M. - The mechanism responsible for the altered blood cholesterol content in deranged thyroid states, *J. clin. Endocr.*, 12: 1287, 1952.
23. Rosenman, R.H.; Friedman, M.; Byers, S.O. - Changes in biliary cholesterol in abnormal thyroid states. *Science*, 114: 210, 1951.

24. Rosenman, R.H.; Friedman, M.; Byers, S.O.- Observations concerning the metabolism of cholesterol in hypo and hyperthyroid rat. *Circulation*, 5: 589, 1952.
25. Sheftel, A. G. - Determination of total and free cholesterol, *J. Lab. clin. Med.*, 29: 875, 1944.
26. Stanbury, J.B.; Chapman, E.M. - Congenital hypothyroidism with goitre: absence of an iodine concentrating mechanism, *Lancet*, i: 1162, 1960.
27. Stanbury, J.B.; Hedge, A.N. - A study of a family of goitrous cretins, *J. clin. Endocr.*, 10: 1471, 1950.
28. Stanbury, J.B.; Janssen, M.A. - The iodinated albumin like component of the plasma of thyrotoxic patients. *J.clin.Endocr. Metab.*, 22: 978, 1962.
29. Wayne, E.J. - Clinical and metabolic studies in thyroid diseases. *Br. med. J.*, i:1, 1960.
30. Werner, S.C. - Response to triiodothyronine as index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism, *J.clin. Invest.*, 35: 57, 1956.