

BK. 79 03159



**ESTUDO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-TIREOIDEANO PELA
INFUSÃO DE TRH EM PORTADORES DE DOENÇA DE CHAGAS**

Neusa Maria Alves Abelin

**DISSERTAÇÃO E TESE - IEA 077
IEA - DT - 077**

SETEMBRO/1978

CONSELHO DELIBERATIVO

MEMBROS

Klaus Reinach – Presidente

Roberto D'Utra Vaz

Helcio Modesto da Costa

Ivano Humbert Marchesi

Admar Cervellini

PARTICIPANTES

Regina Elisabete Azevedo Baretta

Flávio Gori

SUPERINTENDENTE

Rômulo Ribeiro Pieroni

DISSERTAÇÃO E TESE - IEA 077
IEA - DT - 077

SETEMBRO/1978

**ESTUDO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-TIREOIDEANO PELA
INFUSÃO DE TRH EM PORTADORES DE DOENÇA DE CHAGAS**

Neusa Marie Alves Abelin

**Dissertação para obtenção do Título de "Mestre em
Ciências" - Orientador Prof. Dr. Willem Nicolau.
Apresentada e defendida em 19 de setembro de 1977,
ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.**

**INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
SÃO PAULO - BRASIL**

Série DISSERTAÇÃO E TESE IEA

INIS Categories and Descriptors

C45

Trypanosomiasis

Thyroid

Hypothalamus

Pituitary gland

TRH

Intravenous injection

TSH

Thyroxine

Triiodothyronine

Nota: A redação, ortografia e conceitos são de responsabilidade dos autores.

SUMÁRIO

	Página
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – Doença de Chagas e Disfunção Tireoideana	1
1.2 – Controle Hipotalâmico da Função Tireoideana e Sua Exploração Funcional pelo Teste de Infusão do Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH)	2
2 – PROPÓSITO DO TRABALHO	3
3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS	4
3.1 – Casuística	4
3.1.1 – Controles Normais	4
3.1.2 – Pacientes Chagásicos	4
3.2 – Métodos	13
3.2.1 – Teste de Infusão do TRH Sintético	13
3.2.2 – Dosagens	13
3.2.2.1 – Determinação do TSH Sérico	13
3.2.2.2 – Determinação da Triiodotironina (T ₃) Sérica	13
3.2.2.3 – Determinação da Tiroxina (T ₄) Sérica	14
3.3 – Tratamento Estatístico	14
4 – RESULTADOS	14
4.1 – Determinação do TSH Sérico Antes e Após a Infusão do TRH em Indivíduos Normais e Chagásicos	14
4.2 – Determinação do T ₃ Sérico Antes e Após a Infusão de TRH em Indivíduos Normais e Chagásicos	17
5 – DISCUSSÃO	26
6 – CONCLUSÕES	31
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ESTUDO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-TIREOIDEANO PELA INFUSÃO DE TRH EM PORTADORES DE DOENÇA DE CHAGAS

Neusa Marie Alves Abelin

RESUMO

A resposta do TSH e T_3 ao TRH sintético foi avaliada em dois grupos de pacientes: controles normais e pacientes chagásicos, provenientes da zona urbana de São Paulo.

O T_4 plasmático, PBI e TSH encontravam-se nos limites normais ao serem comparados com os dos controles normais, bem como os níveis de captação tireoideana de 2 e 24 horas; os níveis basais de T_3 estavam dentro dos limites normais exceto em três indivíduos cujos valores estavam acima desta faixa.

Após a infusão de TRH a magnitude de resposta secretória de TSH nos chagásicos foi significativamente maior quando comparada aos controles normais e a resposta secretória de T_3 semelhante a dos controles normais.

Observou-se nos pacientes chagásicos um aumento do estoque pituitário de TSH com reservas tireoideanas preservadas, podendo-se inferir que este aumento se deve a diferença na taxa de disponibilidade de TRH, condicionada pela distribuição neuronal própria da enfermidade.

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Doença de Chagas e Disfunção Tireoideana

O relacionamento entre doença de Chagas e disfunção tireoideana tem sido investigado desde o início da descrição do quadro clínico ocasionado pela infecção por *Trypanosoma cruzi*^(1,2,13). Entre os fatos que fortaleceriam para Chagas a hipótese deste relacionamento estariam a coexistência frequente de sinais de tripanossomíase em inúmeros casos de bóciós estudados, a presença do parasita na intimidade glandular, a infiltração mucóide do tecido subcutâneo e a ausência de bócio nas habitações não infestadas pelo hematófago. No entanto, até 1962 estes estudos eram inconclusivos no sentido de demonstrar uma anormalidade tireoideana originada pela moléstia de Chagas devido ao grande número de trabalhos que a eles se opuseram, tais como:

- inconstância da reação do desvio de complemento nos portadores de bócio sem outras manifestações da doença de Chagas, contrastando com a constante positividade da reação nas formas cardíacas bem definidas de moléstia^(4,9);
- semelhança do quadro histológico tireoideano de pacientes com doença de Chagas com aquele observado nos bóciós endêmicos europeus, bem como a infrequente presença do parasita na glândula⁽³⁾;
- demonstração de regiões com focos de bócio endêmico, ausência de tripanossomíase e pronunciada deficiência iódica, o que levaria a atribuir carência de iodo como causa principal de etiologia do bócio que incide nas regiões estudadas por Chagas^(4,9,60);

existência na Argentina de uma zona de tripanossomíase na qual não havia bócio endêmico⁽⁵¹⁾

Esses trabalhos levaram à hipótese de haver uma sobreposição de áreas endêmicas chagásicas e bociosas invalidando as premissas inicialmente propostas por Chagas.

LOBO⁽⁵¹⁾, em 1962, trabalhando em uma região de Goiana, centro de alta prevalência de bócio e tripanossomíase, através de estudos baseados na captação de iodo pela tireóide e dosagens de iodemia proteica (PBI), concluiu que não poderia ser demonstrada uma disfunção tireoideana em chagásicos. No mesmo ano, KIEFFER e colaboradores⁽⁴⁵⁾, valendo-se da existência de um núcleo populacional (Cássia dos Coqueiros - MG) amplamente estudado do ponto de vista epidemiológico da doença de Chagas, procederam estudos da função tireoideana com resultados que demonstraram serem as médias de captação e de iodoproteína plasmática inferiores às médias verificadas em indivíduos do grupo controle. Estes autores atribuíram o déficit funcional tireoideano, frequente em alta porcentagem de chagásicos, a uma possível diminuição do estímulo hipofisário. Em 1966, LOMONACO e colaboradores⁽⁵²⁾ estudando grande número de chagásicos crônicos observaram, primeiramente, que embora as médias das iodoproteinemias não indicassem diferenças significantes entre chagásicos e controles, a dispersão do grupo chagásico era bem maior que no grupo controle, além disso, apresentavam variações diárias extremamente amplas. Estas alterações foram interpretadas pelos autores como consequência da lesão nervosa, característica da doença de Chagas, a qual pode envolver ligações neuronais e circuitos homeostáticos responsáveis pela liberação do hormônio tireotrófico. Do mesmo modo, IAZIGI e colaboradores⁽³⁸⁾ estudando ratos com infecção chagásica crônica experimental, submetidos a dieta com baixo teor de iodo, chegaram à conclusão de que lesões hipotalâmicas poderiam justificar seus resultados caracterizados por uma hipertrofia tireoideana acentuada em comparação ao grupo controle, possivelmente correlacionada a uma maior liberação de TSH.

Outros trabalhos de natureza clínica surgiram tentando caracterizar uma perturbação que se manifestaria em diversos setores além do da iodoproteinemia e que poderia estar correlacionada a uma agressão do sistema nervoso central ou periférico.

REIS⁽⁵⁸⁾, observando as curvas glicêmicas de indivíduos chagásicos, notou grandes discrepâncias nos resultados quando comparados ao grupo controle. JARDIM⁽⁴¹⁾, verificando a sudorese por estímulo térmico, notou considerável diminuição da mesma nos pacientes chagásicos. VIEIRA, MAZZONCINI e LOMONACO⁽⁷¹⁾ constataram hiperpotassemia em um grande grupo de chagásicos crônicos com vários tipos de alterações orgânicas. DIAMENT e colaboradores⁽¹⁸⁾, estudando a liberação de ácidos graxos livres plasmáticos (AGL) sob estímulo de infusão de noradrenalina, inferiram que os mecanismos fisiológicos que promovem o retorno de AGL plasmáticos aos níveis anteriores à infusão de noradrenalina encontram-se alterados em sua intimidade. KIMACHI e colaboradores⁽⁴⁶⁾ explorando funcionalmente o eixo hipotálamo-hipofiseo-cortico adrenal na forma crônica da moléstia de Chagas encontraram uma anormalidade na regulação do referido eixo demonstrada pelos valores anormais de cortisol plasmático.

Baseados nestas observações de natureza clínica que sugerem um comprometimento hipotalâmico na moléstia de Chagas, diversos autores^(16,17,43,47,72,73) realizaram um estudo anatomo-patológico avaliando quantitativamente os elementos nervosos hipotalâmicos. Estes autores demonstraram que além de deservação há aumento da substância Gomori positiva, que segundo BARGMANN⁽⁴⁾ corresponderia à neurosecreção, principalmente elaborada pelos neurônios dos núcleos supraópticos e paraventriculares, e transportada via feixe hipotálamo neuro-hipófise.

1.2 - Controle Hipotalâmico da Função Tireoideana e Sua Exploração Funcional pelo Teste de Infusão do Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH)

Estudos fisiológicos e anatómicos realizados por HARRIS⁽³⁶⁾ e a demonstração por GUILLEMIN e colaboradores⁽²⁹⁾ da presença de substância hipotalâmica com atividade liberadora de

tireotrofina (TRH) tornaram possível a formulação da teoria de controle neurohumoral da secreção hipofisária de TSH. A comprovação por SCHALLY e outros^(62,66) da estrutura do TRH (L-piroglutamil-histidil-prolinamida) e a subsequente síntese deste tripeptídeo em vários laboratórios^(63,67), introduz novo método propedêutico para exploração funcional de tireóide possibilitando estudos mais pormenorizados das alterações que possam ocorrer no eixo hipotálamo-hipofiso-tireoideano. Desta maneira, vários estudos^(2,7,8,19,28,31,32,34,38) têm demonstrado que a administração oral ou intravenosa de TRH sintético promove em indivíduos normais aumentos significantes na concentração plasmática de tireotrofina, sem induzir modificações significativas em outros hormônios pituitários, com exceção da prolactina⁽³⁷⁾.

O aumento sérico do TSH após a administração intravenosa de TRH torna-se perceptível em cerca de 10 minutos, alcançando nível máximo em 20 a 45 minutos e subsequentemente declinando, para retornar aos níveis basais aos 120 minutos. Por outro lado, a administração oral de TRH causa um incremento da concentração de TSH com valores máximos situados entre 120 e 240 minutos. As doses injetadas intravenosamente variam entre 100 e 1600 µg, havendo uma correlação dose-resposta cuja proporcionalidade deixa de existir além de 800 µg.

Foram observadas diminuições nos níveis de resposta do TSH ao TRH com o aumento de idade. A resposta do TSH em mulheres é significativamente maior que em homens, podendo isto refletir uma diferença na reserva de TSH pituitário em resposta a níveis estrogênicos circulantes maiores, uma vez que ADAMS & MALOOF e outros^(1,23) já demonstraram que o etinilestradiol causa um aumento do TSH no soro, supressível com triiodotironina.

Têm sido referidas variações consideráveis na magnitude e tipo de resposta ao TRH em pacientes com hipotireoidismo secundário. Há evidências de respostas anormais, algumas vezes exageradas e/ou prolongadas. Nos pacientes com doenças hipotalâmicas os valores de TSH basais não diferem dos indivíduos normais, em oposição aos baixos níveis de TSH basais e que não se elevam com a ação estimulatória do TRH, nos pacientes com hipotireoidismo causado por afecção pituitária.

No hipotireoidismo primário, numerosos trabalhos^(20,27,30) têm confirmado a ocorrência de níveis basais de TSH sérico elevados bem como respostas aumentadas ou prolongadas ao estímulo com TRH quando comparadas com normais. Em contraposição, níveis de TSH indetectáveis e com respostas diminuídas ou ausentes têm sido demonstrados em pacientes com hipertireoidismo.

Recentemente, diversos trabalhos^(26,68,69) têm demonstrado que a injeção de TRH não só produz uma rápida elevação dos níveis de TSH no soro mas também um incremento dos níveis de triiodotironina. O concomitante aumento de T_3 em resposta ao TRH acrescenta outra dimensão a este teste, podendo permitir avaliações simultâneas de reservas pituitária e tireoideana.

Os pacientes que mostram um aumento evidente de TSH após a administração de TRH, mas não demonstram um aumento no T_3 circulante, provavelmente têm reservas tireoideanas reduzidas.

2 - PROPÓSITO DO TRABALHO

Diante das dúvidas existentes em relação a função tireoideana dos chagásicos e dos achados anatomopatológicos demonstrando alterações do Sistema Nervoso Central, o presente trabalho, utilizando técnicas mais atualizadas de pesquisa clínica especialmente o emprego do fator hipotalâmico sintético liberador de tireotrofina, visa trazer novas contribuições para o estudo funcional do eixo hipotálamo-hipofiso-tireoideano nos pacientes portadores da doença de Chagas. Será uma tentativa de confirmação da presença de disfunção tireoideana com alteração dos mecanismos de homeostase dos hormônios tireoideanos nos portadores de doença de Chagas e de elucidação do real comprometimento do eixo ao nível dos neurônios hipotalâmicos, levando a esclarecer a hipótese de etiologia dessa disfunção.

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 – Casuística

3.1.1 – Controles Normais

Constituído por dez indivíduos normais (cinco do sexo feminino e cinco do sexo masculino), moradores na cidade de São Paulo, sem antecedentes epidemiológicos chagásicos e com ausência de positividade nas reações de Machado Gerreiro e Imunofluorescência para moléstia de Chagas. As idades variavam entre 20 e 50 anos (média 33,5).

As características individuais quanto à idade, sexo, cor, procedência, peso e altura estão relacionadas na Tabela I.

Para caracterizar melhor o estado clínico dos indivíduos-controle foram realizados os seguintes exames:

- a) Hemograma
- b) Proteínas totais e frações (Método de Weichselbaum e Ness, adaptado para autoanalyser)
- c) Transaminases glutâmico pirúvica e glutâmico oxalacética (Método de Reitman e Frankel)
- d) Bilirrubinas totais e frações (Método de Malloy e Evelyn)
- e) Glicemia de jejum (Método da orto-toluidina)
- f) Uréia sérica (Método de Skeggs Marsk, modificado para uso em autoanalyser)
- g) Creatinina sérica (Método Folin-Wu, modificado para uso em autoanalyser)
- h) Iodoproteinemia – PBI (Método de Barker, modificado por Nicolau e colaboradores)
- i) Hormônio de crescimento – GH (Método de radioimunoensalo por duplo anticorpo)
- j) Dosagem de triiodotironina – T_3 (Método de radioimunoensalo)
- l) Determinação de tiroxina sérica – T_4 (Método de Competição)
- m) Determinação da porcentagem de retenção de T_3 ^{125}I (Método de competição)
- n) Urina tipo I
- o) Parasitológico de fezes
- p) Captação e mapa tireoideano utilizando ^{131}I .

3.1.2 – Pacientes Chagásicos

Com base em dados epidemiológicos e de exame físico, tendo positiva as reações de Machado

Tabela I

Controles Normais: Dados Clínicos

NOME	IDADE (anos)	SEXO	COR	PROCEDÊNCIA	TEMPO DE RADIAÇÃO EM SÃO PAULO	PESO ()	ALTURA (metros)
M.G.F.	31	F	br	capital - S.P.	-	36.800	1,49
L.A.R.	35	F	br	interior - BA	21 anos	65.000	1,80
I.A.A.	35	F	br	capital - S.P.	-	58.600	1,52
M.C.	28	F	br	interior - S.P.	-	52.500	1,50
L.R.A.	22	F	br	capital - S.P.	-	50.200	1,56
G.S.	20	M	br	interior - S.P.	-	65.400	1,71
J.P.A.	38	M	br	interior - S.P.	-	63.300	1,65
N.N.C.	41	M	br	capital - S.P.	-	67.200	1,58
L.S.P.	43	M	br	interior - S.P.	-	65.300	1,72
J.C.	42	M	br	capital - S.P.	-	76.000	1,69

Tabela III

Controles Normais: Dados Laboratoriais

9

NOME	SANGUE										T G O	T G P	g l i c e m i a mg/ 100 ml	u r e i a mg/l 100 ml	c r e a t i n i n a ng/ ml	G H ng/ ml	F E Z E S p a r a s i t o l o g i c o
	HEMOGRAMA			PROTEÍNAS Totais e Frações			BILIRRUBINA										
	e r i t r o c i t o	h e m o g l o b i l i n a	l e u c o c i t o s	a l b u m i n a	g l o b u l i n a	p r o t e i n a s	B D I	B D T	B I	B T							
M.G.F.	—	12,0	5800	5,1	1,5	6,6	0,1	0,4	0,1	0,5	18	11	76	33	0,7	3,7	Neg.
J.A.R.	4900000	13,5	6200	4,5	2,7	7,2	0,2	0,6	0,2	0,8	10	20	80	24	0,9	2,1	Neg.
I.A.A.	—	12,8	7500	4,3	2,2	6,5	0,1	0,3	0,2	0,5	22	9	74	35	0,7	3,1	Neg.
M.C.	5000000	13,6	8200	4,9	2,5	7,4	0,1	0,4	0,5	0,9	21	7	72	37	1,0	<1	—
L.R.C.	4500000	12,4	6700	4,6	2,2	6,8	0,1	0,3	0,4	0,7	33	26	78	25	0,5	4,2	E. Coli
G.S.	—	15,2	7600	4,3	1,6	5,9	0,1	0,1	0,2	0,3	14	11	68	17	—	2,0	Neg.
J.P.A.	5200000	14,8	8500	5,2	2,1	7,3	0,1	0,4	0,2	0,6	12	22	72	35	0,9	1,8	Neg.
N.N.C.	—	14,5	5100	4,7	2,3	8,0	0,3	0,3	0,4	0,7	11	13	77	22	0,7	2,6	Neg.
L.S.P.	5600000	16,9	5200	4,5	1,8	6,3	0,1	0,2	0,3	0,5	13	6	84	19	1,0	<1	Neg.
J.C.	5400000	15,6	5900	4,9	1,3	6,2	0,1	0,1	0,1	0,2	10	15	75	30	0,9	2,6	Neg.

Tabela V

Controles Normais: Dados de Função Tireoideana

Nome	Captação de I^{131} (%)		Cintilografia	PBI	RT ₃	T ₄	T ₃
	2 hs	24 hs		$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	%	$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	$\text{ng}/100 \text{ ml}$
M.G.F.	8,0	31,0	normal	5,6	27,0	7,0	143,4
I.A.R.	8,0	27,0	normal	7,6	31,0	6,1	130,0
I.A.A.	8,4	19,7	normal	6,3	28,0	5,8	120,6
M.C.	10,2	32,0	normal	7,2	30,0	6,4	128,4
L.R.A.	6,5	21,6	normal	6,4	29,0	7,1	150,0
G.S.	6,8	28,5	normal	6,5	29,0	6,9	140,0
J.P.A.	9,0	31,0	normal	7,8	30,0	8,4	125,0
N.N.C.	12,0	36,5	normal	5,8	27,0	7,9	125,8
L.S.P.	7,1	26,0	normal	7,5	28,0	6,1	136,2
J.C.	6,5	24,6	normal	5,9	29,0	8,5	120,0

Guerreiro e Imunofluorescência para a moléstia de Chagas, foram selecionados oito pacientes (dois do sexo feminino e seis do sexo masculino) compreendidos numa faixa etária entre 20 e 50 anos (média 36,5). Estes pacientes não apresentavam sinais ou sintomas clínicos que indicassem comprometimento orgânico caracterizando um estado crônico avançado da moléstia em questão ou dados clínicos que sugerissem uma disfunção tireoideana. Embora alguns pacientes fossem originários de zona endêmica de bócio, todos eles estavam radicados em São Paulo há mais de oito anos. Vale ainda salientar que nenhum dos indivíduos investigados apresentavam sinais de desnutrição nem se achavam em uso de medicamentos que pudessem interferir nos estudos realizados.

As características individuais quanto à idade, sexo, cor, procedência, tempo de radicação em São Paulo, peso e altura estão relacionadas na Tabela II.

Com a finalidade de melhor caracterizar o estado clínico dos pacientes foi realizada a seguinte série de exames complementares (Tabelas IV, VI e VII):

- a) Hemograma
- b) Proteínas totais e frações (Método de Weichselbaum e Ness, adaptado para autoanalyser)
- c) Transaminases glutâmico pirúvica e glutâmico oxalacética (Método de Reitman e Frankel)
- d) Bilirrubinas totais e frações (Método de Malloy e Evelyn)
- e) Glicemia de jejum (Método da orto-toluidina)
- f) Uréia sérica (Método de Skeggs Marsk, modificado para uso em autoanalyser)
- g) Creatinina sérica (Método Folin-Wu, modificado para uso em autoanalyser)
- h) Iodoproteinemia – PBI (Método de Barker modificado por Nicolau e colaboradores)
- i) Hormônio de crescimento – GH (Método de radioimunoensaio por duplo anticorpo)
- j) Dosagem de triiodotironina – T_3 (Método de radioimunoensaio)
- l) Determinação da tiroxina sérica – T_4 (Método de competição)
- m) Determinação da porcentagem de retenção de T_3 125 I (Método de saturação)
- n) Urina tipo I
- o) Parasitológico de fezes
- p) Eletrocardiograma
- q) Radiografia de tórax: área cardíaca
- r) Vectocardiografia
- s) Captação e mapa tireoideano.

Tabela II**Pacientes Chagásicos: Dados Clínicos**

NOME	IDADE (anos)	SEXO	COR	PROCEDÊNCIA	TEMPO DE RADICAÇÃO EM SÃO PAULO	PESO (Kg)	ALTURA (metros)
M.A.M.P.	43	F	br	Morro Agudo – SP	13 anos	67.700	1,57
M.V.S.	20	F	br	São Joaquim – MG	8 anos	43.300	1,53
G.C.J.	46	M	br	Jacobina – BA	24 anos	67.800	1,71
O.R.A.	20	M	br	Indiaporá – MG	12 anos	69.300	1,72
B.B.	46	M	br	Tanabi – SP	14 anos	61.300	1,67
D.M.P.	44	M	br	Morro Agudo – SP	15 anos	80.000	1,68
V.S.	41	M	br	Saúde – BA	25 anos	70.000	1,72
J.A.	32	M	br	sertão baiano	14 anos	65.000	1,65

Tabela IV

Pacientes Chagásicos: Dados Laboratoriais

NOME	SANGUE															FEZES	
	HEMOGRAMA			PROTEÍNAS TOTAIS E FRAÇÕES			BILIRRUBINA				T G O	T G P	glicemia	uréia	creatinina	G H	parasitológico
	eritrócitos	hemoglobina	leucócitos	albumina	globulinas	protéinas	B D	B T	B I	B T			mg/100 ml	mg/100 ml		ng/ml	
M.A.M.P.	4600000	13,5	5600	4,2	2,1	6,3	0,1	0,3	0,1	0,4	10	6	70	19	0,5	4,5	Neg.
M.V.S.	—	14,6	7100	4,8	9,9	7,7	0,1	0,2	0,2	0,4	—	—	94	22	—	3,0	Neg.
G.C.J.	4800000	13,5	3800	4,2	3,4	7,6	0,1	0,4	0,1	0,5	17	5	88	35	1,0	<1	E.Coli
O.R.A.	—	14,6	7900	4,9	3,0	7,9	0,1	0,3	0,2	0,5	10	6	75	33	0,5	1,5	S.Stect
B.B.	—	16,5	8300	4,7	2,8	7,5	0,1	0,1	0,1	0,2	12	5	86	22	—	4,5	Neg.
D.M.P.	5300000	15,5	6400	4,5	2,5	7,1	0,2	0,4	0,2	0,6	8	13	—	39	0,9	2,0	Neg.
V.S.	5100000	14,8	3500	5,7	2,3	8,0	0,1	0,2	0,5	0,7	13	6	74	24	1,3	3,3	Neg.
J.A.	—	15,9	8000	4,3	2,2	6,5	0,1	0,3	0,5	0,8	22	13	72	25	0,6	<1	Neg.

Tabela VI

Pacientes Chegásicos: Dados de Função Tireoideana

Nome	Captação de ^{131}I (%)		Cintilografia	PBI $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	RT ₃ %	T ₄ $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	T ₃ ng/100 ml
	2 hs	24 hs					
M.A.M.P.	8,0	26,0	normal	5,1	26,0	8,4	125,6
M.V.S.	7,5	26,6	normal	5,8	32,0	6,3	294,0
G.C.J.	6,0	17,2	normal	5,4	26,0	8,5	295,7
O.R.A.	5,9	22,0	normal	6,4	25,0	6,9	100,0
B.B.	8,0	29,0	normal	5,0	27,0	5,6	93,5
D.M.P.	7,5	22,0	normal	5,5	32,0	5,5	220,4
V.S.	7,4	20,8	normal	4,4	24,0	8,0	135,4
J.A.	16,5	40,5	normal	5,5	27,0	7,3	160,3

Tabela VII

Pacientes Chagásicos: Dados Eletrocardiográficos, Vectográficos e Radiológicos*

CASOS	ELETROCARDIOGRAMA	VECTOCARDIOGRAFIA	RADIOLOGIA
M.A.M.P.	NORMAL	NNP	NORMAL
M.V.S.	NORMAL	NORMAL	NORMAL
G.C.J.	NORMAL	NORMAL	NORMAL
O.R.A.	NORMAL	NNP	NORMAL
B.B.	NORMAL	SVE	CPn, AA, AMn, VE(+)
D.M.P.	HBAE - ARV	HBAE	CPn, AA, AMn, VE(+)
V.S.	NORMAL	NORMAL	CPn, AA, AMn, VE(+)
J.A.	NORMAL	SVE	NORMAL

* AA = aorta alongada; AM = arco médio; ARV = alteração repolarização ventricular; CP = circulação pulmonar; HBAE = hemibloqueio anterior esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; NNP = não necessariamente patológico; n = normal; + a +++ = graus de aumento.

Todos os pacientes estavam registrados no ambulatório da 2a. Divisão do Departamento de Clínica (Prof. Luiz Décourt) e passaram a ser acompanhados no ambulatório de Endocrinologia de 1a. Divisão do Departamento de Clínica (Prof. Antonio Barros de Ulhoa Cintra) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, submetendo-se voluntariamente ao estudo após os necessários esclarecimentos.

3.2 – Métodos

3.2.1 – Teste de Infusão do TRH Sintético

Todos os pacientes foram internados e receberam a dieta hospitalar normoproteica e normocalórica. Dois dias após a internação e precedido de jejum de 12 horas o teste tinha início entre 7,30 e 8,00 horas permanecendo, os pacientes, acamados durante o período de realização da prova. A veia do antebraço, para obtenção do sangue a ser dosado, foi cateterizada com "scalp vein" e mantida permeável pelo gotejamento lento de solução fisiológica. Nessa veia foi feita a infusão endoflébica, em tempo não superior a 30 segundos, de 400 µg de TRH (L-piro-glutamil-histidil-prolinamida)*, lote K 2640 B. Foram coletadas duas amostras basais nos tempos -6 e imediatamente antes da infusão (tempo zero). Subseqüente à administração de TRH, amostras sanguíneas foram obtidas aos 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 e 160 minutos.

Controles de pulsação, pressão arterial, realizados a cada 15 minutos durante o teste e a seguir cada 4 horas por 24 horas, não apresentaram alterações dignas de nota. Efeitos colaterais, possivelmente derivados da ação medicamentosa do TRH, tais como mal estar epigástrico, sabor amargo, necessidade urgente de micção, foram observados em seis pacientes.

As amostras coletadas foram centrifugadas e o soro preparado em alíquotas foi congelado e estocado imediatamente a uma temperatura de -20°C até o momento da realização dos ensaios.

3.2.2 – Dosagens

Todos os estojos utilizados para dosagens de amostras séricas foram previamente testados em nosso laboratório quanto a seus parâmetros de reprodutibilidade, precisão, exatidão, sensibilidade e tempo de validade.

3.2.2.1 – Determinação do TSH Sérico

As dosagens de hormônio tireotrófico (TSH) foram realizadas pelo método de radioimunoensaio com duplo anticorpo, utilizando estojos de hTSH**. Os valores são expressos em µU/ml de soro, sendo considerados como limites da normalidade aqueles compreendidos entre 1,0 a 5,0 µU/ml.

3.2.2.2 – Determinação da Triiodotironina (T₃) Sérica

A determinação da triiodotironina sérica foi realizada pelo método de radioimunoensaio, utilizando estojos de dosagem***. Os valores são expressos em ngT₃/100 ml, sendo considerados como limites da normalidade aqueles compreendidos entre 75 e 220 ngT₃/100 ml.

(*) Laboratórios Roche.

(**) Bio-Ria (Division de l'Institut de Endocrinologie Inc., Montreal, Canada).

(***) Ames Co., Indiana, U.S.A.

3.2.2.3 – Determinação da Tiroxina (T_4) Sérica

A determinação da tiroxina sérica foi realizada pelo método de BRAVERMAN e colaboradores⁽⁹⁾, utilizando o princípio de deslocamento competitivo da ligação da tiroxina radioativa com as proteínas plasmáticas transportadoras. As dosagens foram realizadas com estojos[®] e os valores normais para o método oscilam entre 4,7 a 10,7 $\mu\text{g } T_4/100 \text{ ml}$ de soro.

3.3 – Tratamento Estatístico

Para a análise estatística dos dados laboratoriais de TSH e T_3 , obtidos nos diferentes grupos e tempos estudados, calcularam-se a média e o desvio padrão.

Para os valores de TSH testaram-se as diferenças entre os grupos, entre os indivíduos, entre os tempos e na interação tempo-grupo, como um todo, através da análise de variância plano "split-plot" e entre os tempos individualmente, para os diferentes grupos, através da análise de variância "um fator e dois níveis"^(10,15), considerando-se para ambas as análises, significantes as diferenças para $\alpha < 0,05$.

Outro parâmetro estudado foi a significância da diferença entre as médias, nos diferentes grupos, para os valores de TSH nos tempos basais e 30 minutos (considerado como pico máximo de resposta) através do emprego do teste "LSD" (diferença significante mínima) com um coeficiente de confiança pré-estabelecido de $\alpha = 0,05$.

A análise dos valores de T_3 envolveu o estudo do acréscimo porcentual em relação ao basal, para os grupos controles e chagásicos. Para o estudo da significância do incremento utilizou-se o teste "LSD" ao nível de significância de $\alpha = 0,05$. Para o estudo da diferença entre os grupos, entre os indivíduos, entre os tempos e na interação tempo-grupo empregou-se a análise de variância plano "split-plot".

Os cálculos estatísticos foram programados e realizados em computador Burroughs B-6700 e em computador de mesa Hewlett Packard 9100-B.

4 – RESULTADOS

Os dados gerais dos exames complementares referentes aos pacientes controles e chagásicos encontram-se expressos nas Tabelas III, IV, V, VI e VII.

4.1 – Determinação do TSH Sérico Antes e Após a Infusão do TRH em Indivíduos Normais e em Chagásicos

Os valores de TSH obtidos antes e após a infusão de TRH em indivíduos normais e chagásicos, bem como as médias e desvios padrões encontram-se nas Tabelas VIII e IX respectivamente. Foi considerado como nível basal a média das dosagens nos tempos menos seis e zero minutos, visto ambas determinações apresentarem variações muito pequenas para um mesmo indivíduo. Em alguns pacientes, o nível basal de TSH sérico não atingiu o valor mínimo de sensibilidade para o método de radioimunoensaio, sendo expresso como valor não detectável (ND) e, para fins estatísticos, considerado como 1.

O valor basal de TSH plasmático em ambos os grupos oscilou entre 1,2 e 4,5 $\mu\text{U/ml}$, obtendo-se para os indivíduos controles a média $1,80 \pm 1,30 \mu\text{U/ml}$ e para os chagásicos $1,23 \pm 1,18 \mu\text{U/ml}$. Ao serem submetidos ao tratamento estatístico de análise de variância (Um fator e dois níveis), os valores basais de ambos os grupos não apresentaram diferença significativa.

(9) Ames Co., Indiana, U.S.A.

Tabela VIII

Controles Normais: Valores de TSH ($\mu\text{U/ml}$) Após Infusão I.V. Rápida de 400 U de TRH*

PACIENTE	SEXO	TEMPO (minutos)							
		0	5	10	30	45	60	120	180
M.G.F.	F	ND	5,1	7,5	10,0	8,5	6,0	4,0	4,0
I.A.R.	F	1,7	6,7	9,1	10,7	7,8	5,0	-	2,0
I.A.A.	F	4,5	6,1	6,3	12,0	11,6	7,8	5,7	4,0
M.C.	F	1,8	7,1	12,0	14,6	10,6	6,2	6,1	5,0
L.R.A.	F	2,5	4,0	7,0	8,6	6,2	4,0	5,1	1,3
G.S.	M	1,3	1,6	2,3	5,6	4,8	3,9	2,8	2,4
J.P.A.	M	ND	ND	3,0	6,9	6,0	4,0	1,0	1,0
N.N.C.	M	1,2	3,0	4,0	6,1	5,9	4,0	4,0	2,0
L.S.P.	M	ND	2,0	2,5	5,9	7,0	3,0	2,5	2,0
J.C.	M	2,0	5,8	10,0	8,2	6,7	4,3	4,1	4,0
Média		1,60	4,24	6,37	8,86	7,49	4,82	3,92	2,77
Desvio Padrão		1,30	2,23	3,37	2,97	2,23	1,44	1,63	1,36

* ND = não detectável; - = não analisado.

Tabela IX

Pacientes Hipotiroseados: Valores de TSH ($\mu\text{U/ml}$) Após Infusão I.V. Rápida de 400 U de TRH*

PACIENTE	SEXO	TEMPO (minutos)							
		0	5	10	30	45	60	120	180
M.A.M.P.	F	3,2	19,3	20,0	31,5	25,1	23,4	18,2	13,2
M.V.S.	F	ND	2,4	8,4	12,0	8,9	7,5	5,9	2,2
G.C.I.	F	1,2	3,7	8,3	20,4	16,4	10,6	7,6	5,3
O.R.A.	M	2,2	5,5	12,1	18,0	15,0	13,0	8,5	5,6
B.B.	M	ND	1,5	2,7	7,6	3,1	2,3	1,2	2,1
D.M.P.	M	1,3	1,6	2,3	6,6	9,5	7,5	2,8	2,4
V.S.	M	1,9	7,3	20,0	28,0	18,4	20,0	14,2	5,8
J.A.	M	ND	7,8	17,1	18,7	20,9	15,1	7,5	5,9
Média		1,23	6,12	11,37	17,84	14,66	12,42	8,23	5,31
Desvio Padrão		1,18	5,84	7,14	8,97	7,16	6,98	5,61	3,61

* ND = não detectável.

Todos os pacientes mostraram-se responsáveis à ação do TRH, notando-se elevação do TSH sérico decorridos 5 minutos do estímulo hipofisário (Figuras 1, 2 e 3). O ponto máximo da curva de ascensão do TSH plasmático foi atingido entre 10 e 45 minutos para os indivíduos controles (um paciente aos 10 minutos, oito pacientes aos 30 minutos e aos 45 minutos) e entre 30 e 45 minutos para os indivíduos chagásicos (seis pacientes aos 30 minutos e dois pacientes aos 45 minutos). O valor médio elevado situou-se para ambos os grupos aos 30 minutos, com média e desvio padrão de $8,86 \pm 2,97 \mu\text{U/ml}$ para os indivíduos controles (variação de 5,6 a $14,6 \mu\text{U/ml}$) e $17,84 \pm 8,97 \mu\text{U/ml}$ para os chagásicos (variação de 6,6 a $31,5 \mu\text{U/ml}$); notando-se a seguir queda gradual do nível de TSH sérico, que tendem a atingir os valores basais, decorridos 120 a 180 minutos do estímulo pelo TRH.

Submetendo-se estes dados a análise de variância tipo "Plano Split-Plot" (Tabela X) constatamos a existência de diferenças significantes ($0,01 < \alpha < 0,05$) entre o grupo controle e chagásico, e altamente significantes ($\alpha < 0,001$) entre os indivíduos, os tempos, e na interação tempo-grupo quando confrontados os diferentes grupos.

Estes resultados sugeriram a continuação da análise a fim de estabelecer em que tempos esta diferença se fazia notar, empregando-se para tanto a análise de variância tipo "Um fator e dois níveis" onde obtivemos nos tempos 30, 45, 60, 120 e 180 minutos diferenças significantes entre os grupos normais e chagásicos. Nos demais tempos estudados não foram encontradas diferenças significativas ao nível estabelecido de $\alpha = 0,05$.

Valendo-se do emprego do teste "LSD" (Diferença mínima significante), outro parâmetro estudado foi a diferença entre as médias nos tempos basais e trinta minutos (considerado como pico máximo), onde constatamos para ambos os grupos, controles e chagásicos, serem as mesmas significantemente diferentes a um nível pré estabelecido de $\alpha = 0,05$.

4.2 - Determinação do T_3 Sérico Antes e Após a Infusão de TRH em Indivíduos Normais e Chagásicos

Os valores de T_3 obtidos antes e após a infusão de TRH em indivíduos normais e chagásicos bem como as médias e desvios padrões encontram-se nas Tabelas XI e XII, respectivamente. Observa-se que em alguns tempos os valores que não puderam ser detectados foram estimados para fins de análise estatística, através das retas de regressão linear.

Considerou-se como nível basal a média das dosagens aos tempos menos seis e zero minutos, visto as duas determinações apresentarem variações muito pequenas para um mesmo indivíduo. Nos indivíduos controles a média obtida foi $131,94 \pm 10,08 \text{ ng/100 ml}$ e nos chagásicos $178,11 \pm 82,12 \text{ ng/100 ml}$.

Após a injeção de TRH verificou-se lenta ascensão do nível de T_3 sérico, atingindo aos 180 minutos os valores médios máximos de $181,88 \pm 26,33 \text{ ng/100 ml}$ (variação de 136 a 220 ng/100 ml) para os controles e de $245,39 \pm 96,88 \text{ ng/100 ml}$ (variação de 140 a $390,9 \text{ ng/100 ml}$) para os chagásicos.

Submetendo-se os dados laboratoriais de T_3 sérico dos diferentes grupos à análise de variância tipo "Plano split-plot" (Tabela XIII) estudou-se a diferença entre grupos, onde foi verificado que, no global, ambos se comportam de maneira análoga. Entretanto, quando se estudou a diferença entre os indivíduos e entre os tempos verificou-se que se mostraram significantemente diferentes, controles e chagásicos. Significância esta não constatada quando se analisou a interação tempo-grupo.

A seguir, comparou-se pelo teste LSD (Diferença mínima significante) os valores médios para cada tempo em relação ao basal, observando-se que o valor médio de T_3 sérico passou a diferir significantemente do basal, para o grupo controle, a partir dos 30 minutos, após a infusão rápida de TRH; e para os chagásicos a partir dos 10 minutos ($t = 1,9829$ para $\alpha = 0,05$).

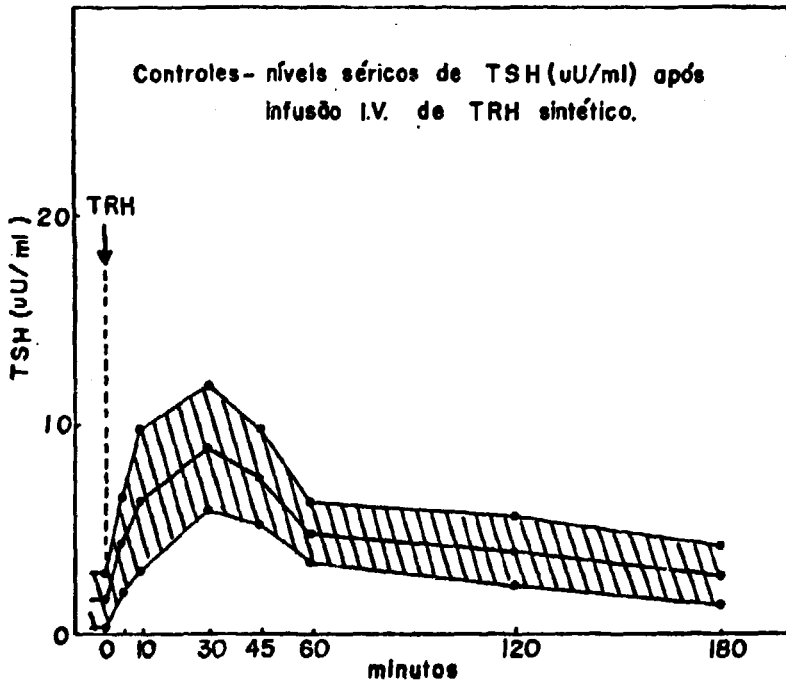


Figura 1 - Representação Gráfica dos Níveis Séricos de TSH ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Após Infusão Rápida I.V. de $400\mu\text{g}$ de TRH Sintético, no Grupo Controle

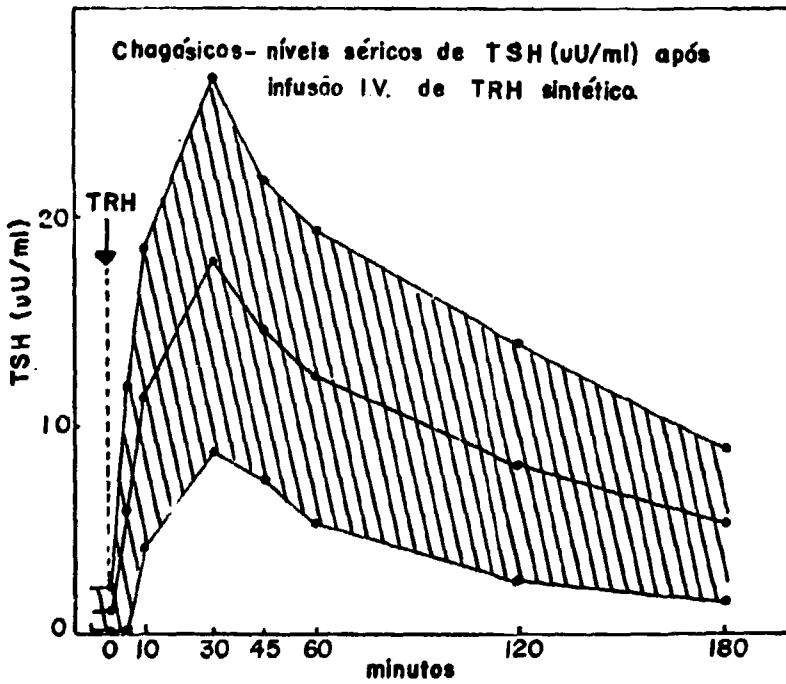


Figura 2 - Representação Gráfica dos Níveis Séricos de TSH ($\mu\text{g}/\text{ml}$) Após Infusão Rápida I.V. de $400 \mu\text{g}$ de TRH Sintético, no Grupo Chagásico

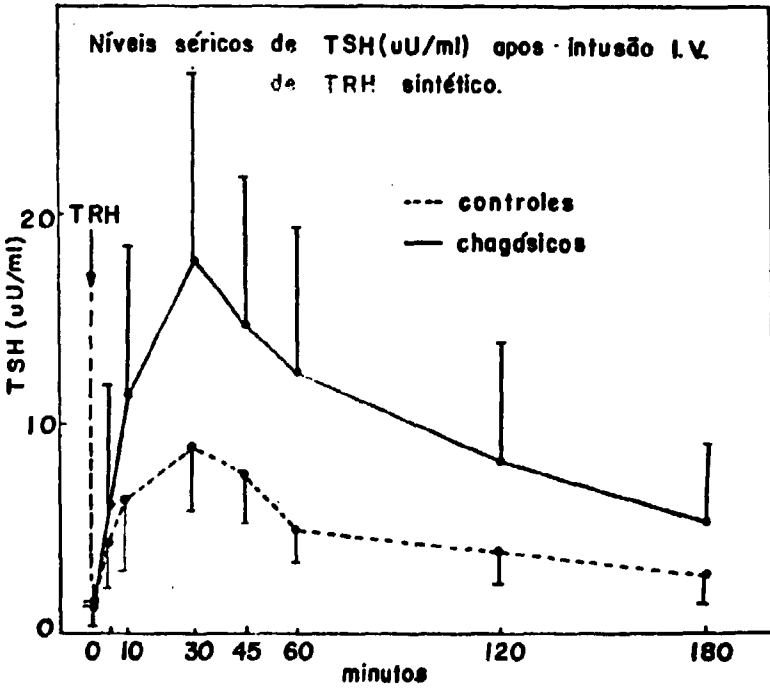


Figura 3 - Representação Gráfica Comparativa dos Níveis Séricos de TSH ($\mu\text{g/ml}$) Após Infusão Rápida I.V. de 400 μg de TRH Sintético nos Grupos Chagásico e Controle

Tabela X

Análise de Variância (ANOVA) Referente aos Valores de TSH Sérico dos Grupos Controles e Chagásicos

FONTE DE VARIACÃO	G L		S Q	Q M	F
Entre grupos	1		775,8	775,8	6,512*
Resíduo	16		1906,3	119,1	
Entre indivíduos	17	17	2682,1	157,8	7,612***
Entre tempos	7		1697,2	242,5	44,852***
Interação tempo x grupo	7		309,1	29,9	5,526***
Resíduo	112		605,4	5,4	
Dentro do indivíduo	126	126	2611,7	20,7	
TOTAL	143		5293,9		

* significante ao nível $0,01 < \alpha < 0,05$

** significante ao nível $0,001 < \alpha < 0,01$

*** significante ao nível $\alpha < 0,001$

Tabela XI

Controles Normais: Valores de T_3 (ng/100 ml) Após Infusão I.V. Rápida de 400 U de TRH

PACIENTE	SEXO	TEMPO (minutos)							
		0	5	10	30	45	60	120	180
M.G.F.	F	143,4	141,1	140,1	139,1	144,0	151,0	143,1	—
I.A.R.	F	130,0	131,5	131,2	134,0	136,0	142,0	160,0	171,0
I.A.A.	F	120,6	119,2	120,6	126,0	126,0	124,2	128,3	136,0
M.C.	F	128,4	130,2	134,6	140,0	146,6	152,1	158,2	160,3
L.R.A.	F	150,0	152,6	163,8	164,0	178,1	176,0	180,6	220,0
G.S.	M	140,0	140,0	147,4*	153,0	160,0	162,0	162,0	168,0
J.P.A.	M	125,0	125,0	130,0	136,0	147,0	145,0	160,0	180,0
N.N.C.	M	125,8	126,7	152,9	163,1	152,8	155,0	176,1	199,6
L.S.P.	M	136,2	135,0	142,0	144,6	150,0	160,0	171,0	192,0
J.C.	M	120,0	120,0	120,8	126,1	136,6	152,4	178,0	210,0
Média		131,94	132,13	138,34	141,59	147,71	151,97	161,73	181,88
Desvio Padrão		10,08	10,37	13,81	12,27	14,35	13,63	16,32	26,33

* Valor estimado para fins de análise estatística.

Tabela XII

Pacientes Crigásicos: Valores de T_3 (ng/100 ml) Após Infusão I.V. Rápida de 400 U de TRH

PACIENTE	SEXO	TEMPO (minutos)							
		0	5	10	30	45	60	120	180
M.A.M.P.	F	125,6	124,1	126,7	115,9	140,0	147,7	174,0	169,0
M.V.S.	F	294,0	312,0	328,1	316,5	329,3	336,6	349,1	382,3
G.C.J.	F	295,7	289,7	313,9	313,6	312,6	306,8	302,1	390,9
O.R.A.	M	100,0	126,2	116,3	124,2	128,8	135,3*	155,8	184,3
B.B.	M	93,5	99,0*	100,7	104,7	112,0	116,7	113,7	140,9
D.M.P.	M	220,4	235,6	235,6	237,2	258,2	240,1	268,3	269,7
V.S.	M	135,4	134,8	148,7	144,7	145,2	153,1	165,2	176,9
J.A.	M	160,3	162,2	160,6	189,1	183,4	225,4	242,1	249,1
Média		178,11	185,45	191,33	193,61	201,19	207,21	221,29	245,39
Desvio Padrão		82,12	82,16	89,82	86,43	86,57	83,15	81,73	96,88

* Valor estimado para fins de análise estatística.

Tabela XIII

Análise de Variância (ANOVA) Referente aos Valores de T_3 Sérico dos Grupos Controles e Chagásicos

FONTE DE VARIAÇÃO	G L		S Q	Q M	F
Entre grupos	1		101183,5	101183,5	3,618 ns
Resíduo	15		419542,1	27969,5	
Entre indivíduos	16	16	520725,6	32545,4	65,841***
Entre tempos	7		44882,4	6411,8	50,686***
Interação tempo x grupo	7		657,9	94,0	0,743 ns
Resíduo	105	105	13278,2	126,5	
Dentro do indivíduo	119		58818,5	494,3	
TOTAL	135		579544,1		

ns não significante

• significante ao nível $0,01 < \alpha < 0,05$ ** significante ao nível $0,001 < \alpha < 0,01$ *** significante ao nível $\alpha < 0,001$

O incremento relativo do nível de T_3 plasmático indicou o valor médio de elevação máxima relativa de 39,38% para o grupo controle e de 42,52% para o grupo chagásico (Figuras 4, 5 e 6, e Tabela XIV).

5 – DISCUSSÃO

Com a disponibilidade do TRH tornou-se possível investigar diretamente, através do incremento dos níveis séricos de TSH e T_3 , a capacidade de reserva hipofisária e tireoideana, respectivamente e de maneira indireta, pelos padrões de resposta destes níveis séricos hormonais à infusão de TRH, a integridade do eixo hipotálamo-hipofisário. Investigação esta que assume real valor em portadores de doença de Chagas quando na tentativa de identificar um comprometimento do eixo ao nível dos neurônios hipotalâmicos, objetivo primordial de nossa pesquisa.

A injeção endovenosa de TRH induz em indivíduos normais uma descarga rápida e breve de uma fração do "pool" hipofisário de TSH, cuja amplitude de resposta varia entre indivíduos, mas sua seqüência no tempo se faz de uma maneira constante, ou seja, a elevação dos níveis basais se fazem notar a partir dos 10 minutos, atingindo uma elevação máxima que se situa entre 20 e 45 minutos, declinando a seguir.

A variabilidade de amplitude de resposta, encontrada por diversos autores^(22,70), entre indivíduos normais para uma mesma dose de TRH, depende de uma série de fatores incluindo principalmente níveis séricos basais de T_3 e T_4 circulante, presença de drogas como corticosteróides, estrógenos e outras, diferentes preparações de TRH, diferente sensibilidade e acuracidade dos métodos usados em diversos laboratórios e possivelmente a diferenças na taxa de disposição de TRH.

A dose endovenosa de 400 μ g de TRH utilizada em nossa pesquisa fornece estímulo hipofisário satisfatório, concordando com aqueles obtidos em estudos previamente realizados por outros autores^(40,53,59,70), e inclusive tem sido recomendada por SNYDER & UTIGER⁽⁷⁰⁾ como dose standart para avaliação de secreção de TSH, embora doses menores possam ser utilizadas.

Os resultados de nossos estudos no grupo controle não diferiram daqueles verificados por alguns autores^(27,55,68,69,70); exibem níveis basais de TSH abaixo de 5,0 μ U/ml ($1,60 \pm 1,30$), sendo estes níveis no sexo feminino discretamente superiores daqueles encontrados nos pacientes do sexo masculino. Esta diferença nos níveis basais de TSH condicionada pelo sexo dos pacientes nem sempre tem sido constatada pelos diferentes autores⁽²⁵⁾. O incremento de TSH após a infusão do TRH tornou-se perceptível a partir dos 5 minutos com elevação máxima atingida entre 10 e 45 minutos. A magnitude de resposta de TSH ao TRH no sexo feminino também foi maior quando comparada com o sexo masculino.

Todos os indivíduos controles exibiram níveis basais séricos de T_3 e incremento destes níveis após a infusão de TRH semelhantes àqueles referidos na literatura^(68,69).

Caracterizamos a resposta do grupo chagásico, ao estímulo pelo TRH, por maior incremento de TSH, mas com aumento de T_3 circulante não significativamente diferente quando comparado ao grupo controle.

Os níveis basais de TSH nos chagásicos eram discretamente inferiores ($1,23 \pm 1,18$) mas não estatisticamente significantes, em comparação ao grupo controle ($1,60 \pm 1,30$). Provavelmente esta diferença se faz notar por ser o grupo chagásico constituído em sua maioria por pacientes do sexo masculino.

Apenas um paciente chagásico (B.B.) se comportou na sua resposta em relação ao estímulo por TRH dentro da faixa de normalidade para os valores de TSH, mas mesmo assim sua porcentagem de incremento (638,5%) foi superior a média do grupo controle (480,7%).

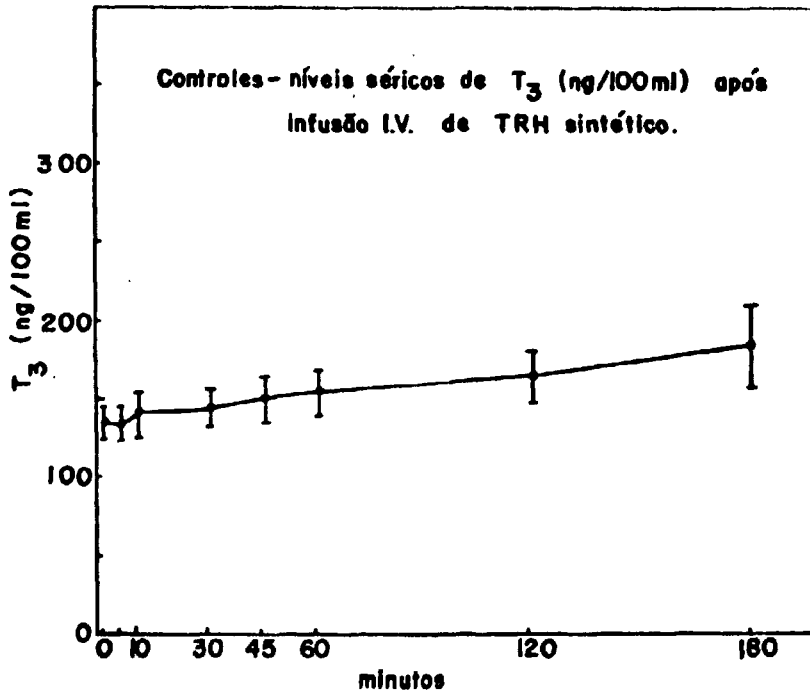


Figura 4 - Representação Gráfica dos Níveis Séricos de T_3 (ng/100 ml) Após Infusão Rápida I.V. de 400 μ g de TRH Sintético no Grupo Controle

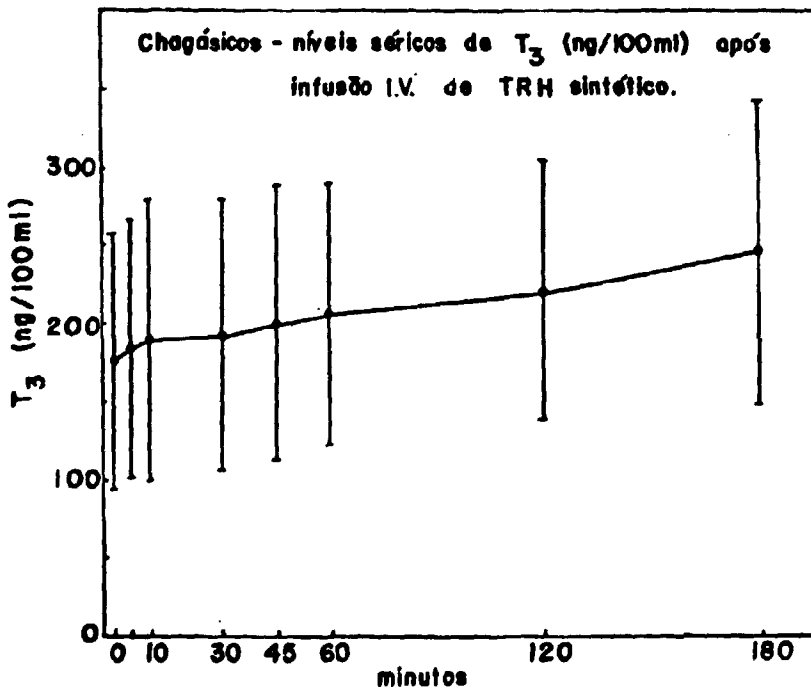


Figura 5 - Representação Gráfica dos Níveis Séricos de T_3 (ng/100 ml) Após Infusão Rápida I.V. de 400 μ g de TRH Sintético, no Grupo Chagásico

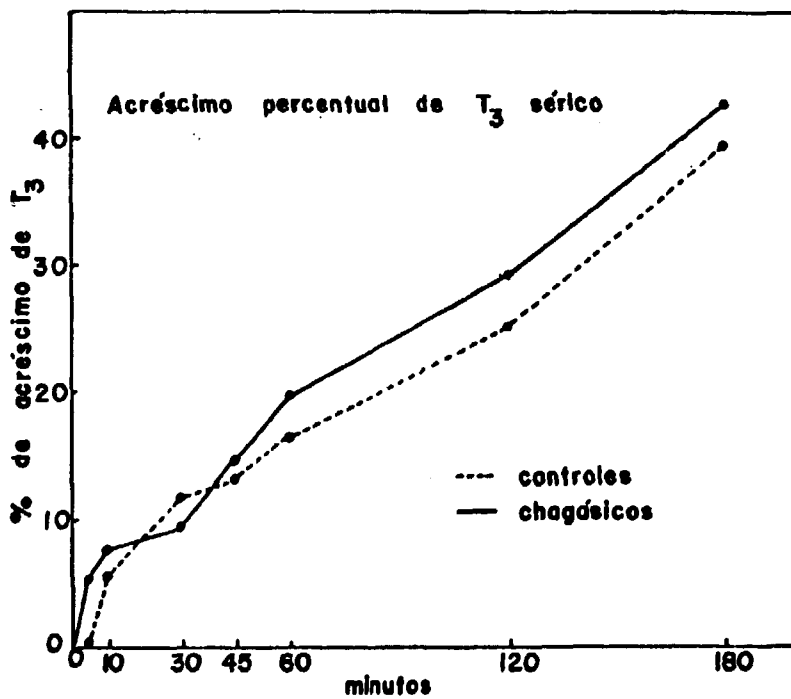


Figura 6 - Representação Gráfica Comparativa do Acréscimo Percentual dos Níveis Séricos de T_3 em Relação ao Basal, nos Grupos Controle e Chagásico

Tabela XIV

**Varição Percentual dos Níveis de T₃ Sérico Após Infusão I.V. de
400 µg de TRH Sintético nos Grupos Controle e Chagásico**

TEMPOS (minutos)	VARIÇÃO PORCENTUAL	
	CONTROLES	CHAGÁSICOS
5	0,33	5,20
10	5,63	7,44*
30	11,63*	9,32
45	13,26	14,57
60	16,38	19,42
120	25,19	28,95
180	39,38	42,52

* Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,005$).

Quanto aos valores de T_3 sérico, embora havendo comportamento análogo entre os grupos em estudo, a análise estatística revelou a existência de diferença significativa entre os indivíduos e entre os tempos dos referidos grupos. Deve-se esta diferença, provavelmente, à existência no grupo chagásico de três indivíduos (M.V.S., G.C.J., D.M.P.), cujos níveis basais e subsequentes respostas no tempo estão consideravelmente aumentados em relação aos outros pacientes, bem como a presença de dois pacientes com níveis basais aquém dos nossos controles.

Esta dispersão dos valores de função tireoideana já foi demonstrada em trabalhos anteriores realizados por LOMONACO e colaboradores (1966), quando a dosagem sérica do PBI.

Chama-nos a atenção que destarte os altos níveis basais de T_3 em alguns indivíduos chagásicos, todos responderam com maior incremento de TSH e T_3 em resposta ao TRH, bem como encontravam-se dentro da faixa de normalidade os demais testes de função tireoideana realizados. Este fato, possivelmente, afasta nesses indivíduos a existência de hipertireoidismo, visto ser bem conhecida a correlação inversa entre os níveis de hormônios circulantes e TSH, como também a falha de incremento do TSH plasmático em resposta ao estímulo de TRH nos hipertireóides. O aspecto relativo à secreção preferencial de T_3 nestes indivíduos devido a provável iodoprivação será discutida em parágrafos posteriores.

Naqueles indivíduos chagásicos cujos níveis basais de T_3 encontram-se abaixo da faixa considerada normal através dos nossos controles, poder-se-ia inferir a existência de hipotireoidismo primário. Nossos pacientes apresentam como dados adversos para esta hipótese, níveis normais de captação e de T_4 bem como o incremento de T_3 em resposta ao estímulo com TRH. Além disso, seria fato extranhável no hipotireoidismo, a queda dos níveis séricos de T_3 antecedendo a dos níveis séricos de T_4 ; tratando-se de situação totalmente inversa aquela comumente encontrada.

Respostas exageradas de TSH ao estímulo pelo TRH têm sido descritas:

- no hipotireoidismo primário, onde os altos valores basais de TSH e característico padrão de resposta do TRH são conseqüência de uma diminuída retroação negativa sobre os tirotrofos devido aos baixos níveis de tiroxinemia, bem como do decréscimo da taxa de destruição do TRH e de aparente aumento da sensibilidade do tirotrofo ao TRH⁽³⁰⁾. Nossos resultados afastam a referida causa, pois tanto os valores basais de TSH como os valores de T_4 encontram-se dentro da normalidade e o aumento de T_3 circulante em resposta ao TRH demonstra reserva tireoideana intacta.
- na desnutrição protéica, onde os dados da literatura^(55,5) são discordantes e exigem maiores especulações, mas que igualmente não pode ser atribuída como causa da resposta exagerada de TRH de nossos casos, pois todos os pacientes apresentam além de satisfatório estado de saúde clínica, dados de dosagem de GH sérico basal e de proteínas totais e frações dentro da faixa de normalidade.
- no bócio endêmico, no qual além de resposta aumentada de TSH pode haver também secreção preferencial de T_3 , que por sua vez estaria condicionada a graves carências nutricionais de iodo. Aqui cabe ressaltar que naqueles indivíduos não bociosos, mas vivendo em condições de carência crônica de iodo, seu padrão metabólico é o mesmo que os dos pacientes bociosos, ou seja, apresentam excreção urinária de iodo muito baixa, iodeto inorgânico do plasma diminuído, captação de radioiodo aumentada com níveis normais de PBI^(48,54). Nesta hipótese, também dificilmente se enquadrariam nossos pacientes, pois além de se encontrarem radicados na zona urbana de São Paulo há mais de oito anos, nenhum deles apresenta bócio tanto clínica como cintigraficamente e os níveis de captação e de T_4 encontram-se dentro da faixa de normalidade.
- nos distúrbios hipotalâmicos pituitários, quer de origem funcional, quer de origem tumoral

cuja razão da ocorrência de aumentos exagerados e/ou prolongados de TSH após TRH, tenta ser explicada pelos autores^(6,21,22,24,44,57) através de uma maior sensibilidade dos tirocitos a administração do TRH exógeno, consequência de diminuição ou falta endógena deste neurohormônio ou devido a um aumento da reserva de TSH nas células normais ou neoplásicas.

Quanto ao padrão de resposta retardado de TSH ao TRH, comumente encontrado nos distúrbios hipotalâmicos, HALL e colaboradores⁽³³⁾ sugerem que isto se deva ao tempo requerido para o TRH promover a síntese de TSH. Entretanto, FAGLIA e colaboradores⁽²⁴⁾ demonstraram que 81,5% dos seus pacientes com resposta retardada exibem considerável aumento de TSH aos 10 minutos após infusão de TRH, sugerindo que a hipótese nestes casos não encontra-se depletada de TSH.

Sendo a doença de Chagas uma enfermidade que se caracteriza por agressões ao sistema nervoso e diante de nossos resultados e considerações, resta-nos a hipótese etiopatogênica de um distúrbio hipotalâmico como responsável por maior reserva hipofisária de TSH. Distúrbio este nem sempre detectável visto que o doente chagásico pode possuir um espectro amplo de resposta, o qual estaria condicionado ao tempo de evolução da doença e consequentemente ao grau de agressão hipotalâmica, assim como a presença ou não de outras patologias superpostas as quais poderiam modificar o perfil de comportamento hipofiso-tireoideano.

6 – CONCLUSÕES

Os pacientes estudados, portadores da doença de Chagas, apresentaram:

- Níveis basais normais de TSH, T₄ e PBI
- Níveis basais de T₃ dentro da normalidade, com exceção de três indivíduos cujos valores encontravam-se acima desta faixa
- Níveis de captação tireoideana de ¹³¹I dentro da faixa de normalidade
- Após infusão de TRH, resposta secretória de TSH aumentada, quando comparada a dos controles
- Resposta secretória de T₃, induzida pela infusão de TRH, semelhante a resposta dos controles.

Conclui-se que nos chagásicos existe um aumento do estoque pituitário de TSH com reservas tireoideanas preservadas, podendo-se inferir que este aumento se deva a diferenças na taxa de disponibilidade de TRH, condicionada pela destruição neuronal própria da enfermidade.

ABSTRACT

The TSH and T₃ response to synthetic TRH was evaluated in two groups of patients: normal and with Chagas' disease, from the urban area of São Paulo.

Plasma T₄, PBI and TSH values were within the normal range, when compared with those found in the controls; so were the thyroid uptakes of 2 and 24 hours; the basal levels of T₃ were within the normal range except in three subjects whose values were higher than normal.

After TRH administration the amount of TSH secretion in patients with Chagas' disease was increased when compared to normal ones, while T₃ secretion was unaltered.

It is suggested that in the Chagas' disease there is an increase in the pituitary TSH, while the thyroid reserve is preserved. This increase could be due to a difference in the regulation rate of TRH, which is determined by the neuronal degeneration caused by the disease itself.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, L. C. & MALOOF, F. The effects of estrogens on the serum levels of thyrotropic hormone in humans. *J. clin. Investigation*, 49:1a., 1970.
2. ANDERSON, M. S.; BOWERS, A. J. K.; SCHALCH, D. S.; SNYDER, P. J.; UTIGER, R. D.; WILBER, J. F.; WISE, A. J. Synthetic thyrotropin-releasing hormone. A potent stimulator of thyrotropin secretion in man. *New Engl. J. Med.*, 285:1279, 1971.
3. AZEVEDO, A. P. Histologia patológica da glândula tireóide na forma aguda da moléstia de Chagas. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 27(2):93-123, 1933.
4. BARGMANN, W. Neurosecretion. *Int. Rev. Cytol.*, 19:183-200, 1966.
5. BECKERS, C. & INGENBLEEK, Y. Triiodothyroni and thyroid-stimulating hormone in protein calorie malnutrition in infants. *Lancet*. *Nov.*, 1:845, 1975.
6. _____; MASKENS, A.; CORNETTE, C. Interêt de la "thyrotropin-releasing hormone (TRH) en physiopathologie thyroïdienne". *Ann. d'endocr.*, 32(6):865-7, Nov./Dec., 1971.
7. BOWERS, C. Y.; SCHALLY, A. V.; HAWLEY, W. D.; GUAL, C.; PARLOW, A. Effect of thyrotropin-releasing factor in man. *J. clin. Endocr. Metab.*, 28(7):978-82, Jul. 1968.
8. _____; SCHALLY, A. V.; SCHALCH, D. S.; GUAL, C.; KASTIN, A. J.; FOLKERS, K. Activity and specificity of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 39(3):352-5, 1970.
9. BRAVERMAN, L. H.; VAGENAKIS, A. G.; FORSTER, A. E.; IGBAR, S. H. Evaluation of a simplified technique for the specific measurement of serum thyroxine concentration. *J. clin. Endocr. Metab.*, 32(4):497-502, Apr. 1971.
10. BROWLEE, K. A. *Statistical theory and methodology in science and engineering*. 2.ed. New York, Wiley, 1965.
11. BURGUS, R. & GUILLEMIN, R. Hypothalamic releasing factors. *A. Rev. Biochem.*, 39:499-526, 1970. (143 ref. art. de revisão).
12. CHAGAS, C. Etiologia do bócio endêmico no estado de Minas Gerais. *Revta. Med. S. Paulo*, 13(9):164, 1910.
13. _____. Moléstia de Carlos Chagas ou tireoidite parasitária. *Rev. Med. São Paulo*, 14:337-356, 1911.
14. CHOPRA, I. J.; CORNELL, J. S.; HERSHMAN, J. M.; SALOMON, D. H.; ULLER, R. P.; VAN HERLE, A. J. Thyroid physiology in health and disease. UCLA conference. *Ann. Intern. Med.*, 81:68, 1974.
15. COCHRAN, W. G. & COX, G. M. *Experimental designs*. 2.ed. New York, Wiley, 1957.
16. COSTA, R. B. Anterior hypothalamus in human Chagas disease. *Revta. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 13:92-8, 1971. (In Portuguese).

17. _____. Hypothalamic changes in the chronic phase of experimental Chagas's disease. *Revta. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 13:336-45, 1971. (In Portuguese).
18. DIAMENT, J. Estudo da liberação de ácidos graxos livres plasmáticos em jejum e após infusão de noradrenalina na doença de Chagas crônica. *Revta. Hosp. clin. Fac. Med. Univ. S. Paulo*, 28:179-94, 1971.
19. DUCOMMUN, P. Increase of plasma TSH concentration following injection of purified hypothalamic TRF. *Endocrinology*, 77:792-6, 1965.
20. FAGLIA, G.; FERRARI, C.; NERI, V.; PECCOZ, P. B.; AMBROSI, B.; TRAVAGLINI, P. Preliminary observations on the effects of a synthetic thyrotropin releasing factor in normal and endocrinopathic subjects. *Folia endocr.*, 24:23-31, 1971.
21. _____. PECCOZ, P. B.; AMBROSI, B.; FERRARI, C.; NERI, V. Prolonged and exaggerated elevations in plasma thyrotropin (HTSH) after thyrotropin releasing factor (TRF) in patients with pituitary tumors. *J. clin. Endocr. Metab.*, 33(6):999-1002, Dec. 1971.
22. _____. PECCOZ, P. B.; AMBROSI, B.; FERRARI, C.; TRAVAGLINI, P. The effects of a synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal and endocrinopathic subjects. *Acta endocr.*, 71:209-25, 1972.
23. _____. PECCOZ, P. B.; FERRARI, C.; AMBROSI, B.; SPADA, A.; TRAVAGLINI, P.; PARACCHI, S. Enhanced plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone following oestradiol administration in man. *Clin. Endocr.*, 2:207-10, 1973.
24. _____. PECCOZ, P. B.; FERRARI, C.; AMBROSI, B.; SPADA, A.; TRAVAGLINI, P.; PARACHI, S. Plasma thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with pituitary and hypothalamic disorders. *J. clin. Endocr. Metab.*, 37(4):598-601, Oct. 1973.
25. FLEISCHER, N.; LORENTE, M.; KIRKLAND, J.; KIRKLAND, R.; CLAYTON, G.; CALDERON, M. Synthetic thyrotropin-releasing factor as a test of pituitary thyrotropin reserve. *J. clin. Endocr. Metab.*, 34(4):617-24, Apr. 1972.
26. GARCIA, M. C.; DEL REI, F. E.; ESCOBAR, G. M. Lack of inhibition of TRH in the hypothyroid rat by small dose of-T₃. *Excerpta médica*, session 1, abstracts 2, Jun. 9-13, 1975.
27. GUAL, C.; WILBER, J. F.; TELLO, C.; RIOS, E. Administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) as a clinical test for pituitary thyrotropin reserve. *Rev. Invest. clin.*, 24:35-56, 1972.
28. GUILLEMIN, R. The hypothalamic hypophysiotropic thyrotropin-releasing factor. *Vitam. Horm.*, 29:1-39, 1971. (158 ref. art. de revisão).
29. _____. SAKIZ, E.; WARD, D. N. Purification du facteur hypothalamique (TRH) stimulant la sécrétion de l'hormone hypophysaire thyroïdienne (TSH) par la méthode de distribution à contre-courant. *C. r. Hebd. séanc. Acad. Sci.*, 258:6567, 1964.
30. HAIGLER JR., E. D.; PITTMAN, J. A.; HERSHMAN, J. M.; BAUGH, C. M. Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. *J. clin. Endocr. Metab.*, 33(4):573-81, Oct. 1971.
31. HAJJAR, R. A.; ANDERSON, M. S.; SAMAN, N. A. Thyrotropin-releasing hormone as a pituitary-function indicator. A comparison with other tests. *Archs Intern. Med.*, 132:836-9, 1973.

32. HALL, R. Thyroid-stimulating hormone response to synthetic thyrotropin releasing hormone in man. *Br. med. J.*, 132:836-9, 1973.
33. _____; BESSER, G. M.; ORMSTON, B. J.; CRYER, R. J. The thyrotropin-releasing hormone test in diseases of the pituitary and hypothalamus. *Lancet*, 1:759-63, 1972.
34. _____; BESSER, G. M.; ORMSTON, B. J.; CRYER, R. J.; GARRY, R. Response to thyrotropin releasing hormone. *Lancet*, 2:213, 1971.
35. HARRIS, G. W. *Neural control of the pituitary gland*. London, E. Arnold, 1955.
36. HERSHMAN, J. M. & PITTMAN JR., J. A. Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen, and chorionic thyrotropin. *J. clin. Endocr. Metab.*, 36(3):497-501, Mar. 1973.
37. HERSHMAN, J. M. & PITTMAN JR., J. A. Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J. clin. Endocr. Metab.*, 31(4):457-60, Oct. 1970.
38. IAZIGI, N.; LOMONACO, D. A.; VERISSIMO, J. M. T.; OLIVEIRA, H. L. Função tireoidiana de ratos com infecção chagásica crônica: influência do teor de iôdo na dieta. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 17(7):227-36, Jul. 1971.
39. IKKOS, D. G.; PAPADODIMA, L. E.; DALLES, K. A new test of the reserve capacity of the pituitary to secrete thyrotrophic hormone. *J. clin. Endocr. Metab.*, 31(1):98-101, Jul. 1970.
40. JAQUET, P.; CODACCIONI, J. L.; OLIVIER, C.; CARLON, N.; VAGUE, J. Effects de l'injection I.V. de TRH synthétique en pathologia hypophysaire. *Annls. Endocr.*, 33:331-9, 1972.
41. JARDIM, E. Experimental acute Chaga's disease: parasitism of the hypothalamus. *Archos Neuropsiquiatr.*, 29:190-7, 1971. (In Portuguese).
42. JOHNSON, N. L. & LEONE, F. C. *Statistics and experimental design: in engineering and physical sciences*. New York, N. Y., Wiley 1964. v.2.
43. JORG, M. & ORLANDO, A. S. Neurosíndrome mínima na tripanosomíase cruzi crônica. *Mem. Inst. Osw. Cruz.*, 65:63, 1967.
44. KARLBERG, B. E. & ALMQVIST, S. Clinical experience with the thyrotrophin releasing hormone (TRH) stimulation test in patients with thyroid, pituitary and hypothalamic disorders. *Acta endocr.*, 72:697-713, Jan./Apr. 1973.
45. KIEFFER, J.; LOMONACO, D.; PIERONI, R. R.; OLIVEIRA, H. L. Exploração funcional da tireóide em chagásicos. In: 4th INTERAMERICAN Symposium on the peaceful application of nuclear energy, Mexico City, Inter American Nuclear Energy Commission, 1962. Washington, D. C., Pan American Union, 1962.
46. KIMACHI, T.; LOMONACO, A. D.; VERÍSSIMO, J. M. T. Exploração funcional do eixo hipotalamo-adenohipófise-cortex adrenal na forma crônica de moléstia de Chagas. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 20(2):57-60, fev. 1974.
47. KOBERLE, F. & ALCANTARA, F. G. Mecanismo da destruição neuronal do sistema nervoso na moléstia de Chagas. *Hospital (Rio de Janeiro)*, 57:173, 1960.
48. KOUTRAS, D. A. Iodine metabolism in endemic goitre. *Ann. Clin. Res.*, 4:55-63, 1972.

49. LOBO, A. L. Bócio endêmico e doença de Chagas. *Hospital (Rio de Janeiro)*, 21(6):49, 1942.
50. _____. Doença de Chagas e bócio endêmico. *Brasil Med.*, 53(6):1031-3, 1939.
51. LOBO, L. C. G.; FRIDMAN, J.; ROSENTHAL, D.; ULISSEA, R.; FRANCO, S. Interrelationship of endemic goiter and Chagas'disease. *J. clin. Endocr. Metab.*, 22:1182, 1962.
52. LOMONACO, D. A.; OLIVEIRA, H. L.; KIEFER, J.; PIERONI, R. R. Abnormal regulation of thyroid function in patients with chronic Chagas'disease. *Acta endocr.*, 53:162-76, 1960.
53. MARTUL, P.; RAPP, N.; WISWELL, J. G.; MARTIN, L. G.; CONNOR, T. B. Clinical studies with thyrotropic releasing hormone: a test of anterior pituitary reserve. *Johns Hopkins Med. J.*, 131:178-83, 1972.
54. MEDEIROS NETO, J. A. *Bócio e cretinismo endêmico: estudo da ação do TRH antes e após terapêutica com óleo iodado*. São Paulo, 1973. (Tese de Livre Docência).
55. _____. SUCUPIRA, M. S.; MATTAR, E.; PUPO, A. A.; SCHENKMAN, L. S.; HOLLANDER, C. S. *Pituitary functional reserve in human chronic protein-calorie malnutrition*. (Trabalho apresentado no IV Congresso Boliviano de Endocrinologia, Panamá, Nov. 1973).
56. ORMSTON, B. J.; CRYER, R. J.; GARRY, R.; BESSER, G. M.; HALL, R. Thyrotropin-releasing hormone as a thyroid-function test. *Lancet*, 2:10-4, 1971.
57. PATEL, Y. C. & BURGER, H. G. Serum thyrotropin (TSH) in pituitary and or hypothalamic hypothyroidism: normal or elevated basal levels and paradoxical responses to thyrotropin-releasing hormone. *J. clin. Endocr. Metab.*, 37(2):190-6, Aug. 1973.
58. REIS, L. C. F.; OLIVEIRA, H. L.; VIEIRA, C. B. Curvas glicêmicas anormais observadas em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. *Rev. Goiana Med.*, 6:155, 1960.
59. SCHALCH, D. S.; BARCENA, D. G.; KASTIN, A. J.; SCHALLY, A. V.; LEE, L. A. Abnormalities in the release of TSH in response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with disorders of the pituitary, hypothalamus and basal ganglia. *J. clin. Endocr. Metab.*, 35(4):609-15, Oct. 1972.
60. SCHALLY, A. V. & KASTIN, A. J. The present concept of the nature of hypothalamic hormones stimulating and inhibiting the releases of pituitary hormones. *Triangle*, 9:19-25, 1969. (95 ref. art. rev.).
61. _____. ARIMURA, A.; BOWERS, C. Y.; KASTIN, A. J.; SAWAND, S.; REDDING, T. W. Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 24:497, 1968.
62. _____. ARIMURA, A.; BOWERS, C. Y.; SAWAND, S.; KASTIN, A. J.; REDDING, T. W.; SAITO, E. T. *Physiological and biochemical studies on some highly purified hypothalamic releasing factors in pharmacology of hormonal polypeptides and proteins*. New York, Bach & Paolatti, 1968. p.158-66.
63. _____. ARIMURA, A.; BOWERS, C. Y.; WAKABAYASHI, I.; KASTIN, A. J.; REDDING, T. W.; MITTLER, J. C.; NAIR, R. M. G.; SEGAL, A. J. Purification of hypothalamic releasing hormones of human origin. *J. clin. Endocr. Metab.*, 31(3):291-300, Sep. 1970.
64. _____. ARIMURA, A.; KASTIN, A. J.; BOWERS, C. Y.; BARRET, J. F.; J. J. *Recent advances in endocrinology proceedings of the VII Congresso Panamericano de Endocrinologia*. São Paulo, E. Matter, 1971. p.293.

65. SCHALLY, A. V.; BOWERS, C. Y.; LOCKE, W. Neurohumoral function of the hypothalamus. *Amer. J. Med. Sci.*, 248:79, 1964.
66. _____; BOWERS, C. Y.; REDDING, T. W. Presence of thyrotropin hormone-releasing factor (TRF) in porcine hypothalamus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121:718, 1966.
67. _____; BOWERS, C. Y.; REDDING, T. W. Purification of thyrotropin hormone-releasing factor from bovine hypothalamus. *Endocrinology*, 78:726, 1966.
68. SHENKMAN, L.; MITSUMA, T.; HOLLANDER, C. S. Modulation of pituitary responsiveness to thyrotropin-releasing hormone by triiodothyronine. *J. Clin. Invest.*, 52:205-9, Jan. 1973.
69. _____; MITSUMA, T.; SUPHAVAI, A.; HOLLANDER, C. S. Triiodothyronine and thyroide-stimulating hormone: a new test of thyroidal and pituitary reserve. *Lancet*, 1:111-2, 1972.
70. SNYDER, P. J. & UTIGER, R. D. Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J. clin. Endocr. Metab.*, 34(2):380-5, Feb. 1972.
71. VIEIRA, C. B.; MAZZONCINI, M.; LOMONACO, D. A. Variação da potassemia na forma crônica da moléstia de Chagas. *Rev. Paul. Med.*, 66:239, 1965.
72. VILLELA, E. Elementos do sistema nervoso central parasitado pelo *T. cruzi*. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 26:27-84, 1932.
73. _____. Estudo histopatológico do sistema nervoso central em paralisia experimental determinada por *Schizotrypanum cruzi*. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 19:175-93, 1926.
74. WILLIAMS, E. S.; PHAROAH, P.; LAWTON, N. F.; EKINS, R.; ELLIS, S. M. Serum T₃ concentration in subjects from an area of endemic goiter. *Israel J. Med. Sci.*, 8:1871, 1972.



INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Caixa Postal, 11049 – Pinheiros
CEP 05508
01000 – São Paulo – SP

Telefone: 211-6011
Endereço Telegráfico – IEATOMICA
Telex – 011-23592 IENA BR