

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

TATIANY REIS MELO

**A INTERFERÊNCIA DA BIOTINA EM EXAMES
TIREOIDIANOS**

**PATOS DE MINAS - MG
2018**

TATIANY REIS MELO

**A INTERFERÊNCIA DA BIOTINA EM EXAMES
TIREOIDIANOS**

Trabalho Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Patos de Minas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto
Coorientador: Prof. Me. Márcen Estêvão Mattos Júnior

**PATOS DE MINAS - MG
2018**

TATIANY REIS MELO

**A INTERFERÊNCIA DA BIOTINA EM EXAMES
TIREOIDIANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Patos de Minas
como requisito para obtenção do grau de Biomedicina – FACULDADE PATOS DE
MINAS.

_____ de _____ 2018

Orientador:

Prof. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto

Examinador:

Prof. Me. José Amir Babilônia

Examinadora:

Prof. Msc. Adrielle Laurinda Silva

Há, verdadeiramente, duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe está a ignorância.

Hipócrates

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Glândula tireoide.....	19
-----------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO₂ - Dióxido de carbono

FDA - Agência Federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos

FSH - Folículo estimulante

HCG – Gonadotrofina coriônica humana

HT - Hormônio tireoidiano

LH - Hormônio luteinizante

PILI CANALICULI - Síndrome dos cabelos impenteáveis

SUF – Síndrome das unhas frágeis

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TBG - globulina ligadora de tiroxina

TG - Tireoglobulina

TSH - Hormônio estimulante da tireoide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 A BIOTINA.....	11
2.1 Função metabólica da biotina.....	11
2.2 Absorção e digestão da biotina.....	12
2.3 Deficiência da biotina.....	13
3 CONSEQUÊNCIAS DO USO INDISCRIMINADO DA BIOTINA.....	15
3.1 Auto uso da biotina.....	15
4 A TIREOIDE	18
4.1 História da tireoide.....	18
4.2 Função da tireoide.....	18
<i>4.2.1 Síntese do hormônio da tireoide.....</i>	<i>21</i>
<i>4.2.2 Avaliação do hormônio (TSH).....</i>	<i>22</i>
<i>4.2.3 Hipotireoidismo.....</i>	<i>23</i>
<i>4.2.4 Hipertireoidismo.....</i>	<i>24</i>
5 BIOTINA E EXAMES TIREOIDIANOS.....	26
5.1 Diagnóstico tireoídiano.....	26
5.2 A interferência da biotina nos exames tireoídianos.....	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

A INTERFERÊNCIA DA BIOTINA EM EXAMES TIREOIDIANOS

BIOTINE INTERFERENCE IN TIREOIDIAN EXAMS

Tatiany Reis Melo¹

Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto²

Me. Márden Estêvão Mattos Júnior³

RESUMO

Objetivou-se apresentar a biotina, uma vitamina do complexo B, e como se dá sua interferência em exames laboratoriais tireoidianos. Para tanto, foram consultados livros, revistas e outras fontes de dados sendo, portanto, um trabalho de caráter qualitativo. A biotina possui grandes benefícios ao organismo humano quando bem utilizada. Contudo, seu uso indiscriminado pode acarretar alterações nos exames tireoidianos o que causa transtorno ao paciente. A vitamina H, como também é conhecida, altera a dosagem do TSH, T3 e T4 livres fazendo com que seu resultado acometa alterações elevadas no TSH e uma redução do T3 livre e do T4 livre, fazendo com que esse diagnóstico denote que o indivíduo possua uma disfunção tireoidiana. Portanto, a suplementação alta da biotina é relevante na variação dos exames laboratoriais tireoidianos e por esse transtorno o laboratório e o profissional da saúde devem estar cientes sobre a interferência laboratorial.

Palavras chave: Biotina. Exame. Estética. Tireoide.

ABSTRACT

The objective was to present biotin, a vitamin of the B complex, and how its interference in thyroid laboratory tests occurs. For this purpose, books, journals and other data sources were consulted and, therefore, a qualitative work. Biotin has great benefits to the human body when well used. However, its indiscriminate use can lead to changes in thyroid tests, which causes problems at patient. Vitamin H, as it is also known, alters the free TSH, T3 and T4 dosage, causing its result to affect high TSH changes and a reduction of free T3 and free T4, causing this diagnosis to denote that the individual possesses thyroid dysfunction. Therefore, high supplementation of biotin is relevant in the variation of thyroid laboratory tests and therefore the laboratory and the healthcare professional should be aware of this laboratory interference.

Keywords: Aesthetics. Biotin. Exam. Thyroid.

¹ Graduanda em Biomedicina, FPM, 2018. tatymeloesttica@outlook.com

² Professor orientador. FPM, 2018. MBA em Gestão da Qualidade Em Serviços Da Saúde. guerra.rdd@hotmail.com

³ Professor coorientador. FPM, 2018. Mestre em Ciências Fisiológicas. mardenbiomed@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A biotina é conhecida como uma vitamina do complexo B e, assim como todas as vitaminas é essencial para o organismo humano. Muitos são os benefícios que ela traz, sobretudo, aqueles voltados ao fortalecimento capilar e das unhas além da restauração da pele. Por assim ser, é muito cultuada na indústria cosmética, justamente pelo fato de sua função ser associada a cuidados estéticos. Seu uso de forma correta traz grandes benefícios ao ser humano, relacionado ao tratamento de cabelos e unhas, dentre outros. Contudo, se mal administrada pode acarretar problemas. Um deles está relacionado à interferência que a biotina exerce no exame tireoidiano.

A mesma altera o resultado laboratorial, causando assim, um “falso positivo”. Para que isso ocorra é necessário que a vitamina seja usada de forma indiscriminada, o que se torna bastante comum na contemporaneidade, uma vez que se busca muito a beleza. A preocupação com a saúde e a facilidade de comercialização dos suplementos vitamínicos e/ou minerais, aliadas ao forte apelo publicitário, têm estimulado a população ao consumo indiscriminado desses produtos, o que pode acarretar riscos à saúde (MATSUMOTO, et al., 2015).

A tireoide é uma glândula que exerce papel fundamental no organismo, no entanto quando há transtornos em seu funcionamento vários transtornos podem ocorrer na vida da pessoa. O mau funcionamento da glândula pode ocorrer por meio do hipotireoidismo e hipertireoidismo. Ambas as formas de apresentação da disfunção glandular, mesmo distintas requerem cuidados especiais como utilização de medicamentos, procedimentos diversos e até mesmo cirurgia se for o caso. A relação inversa e dinâmica entre alterações dos níveis de TSH T₃ e T₄ séricos determina uma supressão ou elevação hormonal (OLIVEIRA, 2010).

Sabe-se que cresce cada vez mais a procura por medicamentos sem orientação médica, o mesmo ocorre com a biotina. Pessoas tendem a ter acesso a esta forma de vitamina com finalidades distintas, mas todas voltadas para o cuidado estético. Porém, aquilo que pode parecer uma solução pode tornar-se um problema se mal administrada, pois interfere em exames tireoidianos e estes tendem a confirmar doenças relacionadas à glândula. Sendo assim, a pessoa pode ficar exposta a tratamento de algo que não possui, de fato.

Levando em consideração os problemas que podem ocorrer pelo uso indiscriminado da biotina, o presente estudo buscou analisar a interferência da biotina em exames tireoidianos assim como caracterizar a biotina e sua função como a glândula e sua importância para o organismo humano.

Reconhecendo a relevância do tema e a carência de estudos acerca dele é que o presente estudo se constrói numa tentativa de servir também como base de estudo para outros pesquisadores.

A pesquisa caracteriza-se como um estudo qualitativo de levantamento bibliográfico por valer-se da leitura de vários textos que abarcam o assunto, e fichá-los a fim de sintetizar o pensamento dos autores. Por ele, observou-se a constituição da biotina, a função da tireoide e da relação que ambas constituem, apresentada em resultados dos exames. Para realização da pesquisa foram buscadas fontes, tais como: textos como livros, revistas, jornais e outras formas de mídias que serviram para embasar o assunto e fundamentar as ideias apresentadas no estudo. O período da pesquisa foi de fevereiro a outubro de 2018.

2 A BIOTINA

A biotina é uma vitamina que participa do complexo B, sendo importante para o organismo humano por favorecer a melhoria na restauração da pele, fortalecimento capilar e unhas. É classificada como vitamina H, vitamina B7 ou B8 (ARAÚJO, et al, 2010).

Pode apresentar-se de forma solúvel ou insolúvel, sendo que no primeiro caso, ela é livre em álcali e água quente, portanto indissolúvel em gordura. Segundo Silva (et al, 2016), ela pode ser hidrossolúvel quando participa das vias metabólicas dos carboidratos, proteínas e lipídios, agindo como cofatores nos processos metabólicos.

A vitamina H pode ser encontrada em frutas, nozes, ovos, leite, fígado bovino e leveduras e sua ocorrência nesses alimentos é de forma livre. É considerada um cofator da enzima piruvato carboxilase, atuando no transporte de dióxido de carbono, sobretudo, por ser reciclável.

Os primeiros achados acerca da biotina ocorreram por volta de 1936, por Kögl e Tönis. Os pesquisadores isolaram da gema do ovo, uma substância fundamental para o crescimento da levedura, a qual denominaram de “biotina” (ARAÚJO, et al, 2010). O nome relaciona-se com *bios*, substância orgânica acessória encontrada em leveduras (LANSKA, 2012). Os achados basearam-se na percepção da biotina pela observação de crescimento microbiano.

Além de Lanska (2012), pesquisadores como György (et al., 1941) evidenciaram também uma outra substância protéica, denominada inicialmente por *avidalbumin* e depois passou a ser chamada de “avidina” por relacionar-se com a biotina. Essa proteína associada à biotina tem a capacidade de impedir sua absorção pelo organismo.

Apesar do nome da vitamina B7 passar a ser conhecida em 1936, anterior a esta data estudiosos já haviam feitos observações em experimentos com ratos que se alimentavam da clara do ovo. Sendo esta alimentação uma fonte de proteína, no decorrer do processo puderam observar dermatites, desordem neuromuscular e perda de pelos (ARAÚJO, et al, 2010).

2.1 Funções metabólicas da biotina

A biotina age como cofator fundamental nas quatro carboxilases realizando o transporte e fixação de CO₂ (dióxido de carbono) em diversas reações das vias metabólicas. Ela ocorre na síntese de ácidos graxos, na gliconeogênese, na produção de oxaloacetato e na síntese de proteínas e quebra dos aminoácidos (MOCK, 2007; LOMBARD; MOREIRA, 2011). Além disso, funciona como cofator.

Os cofatores são substâncias inorgânicas (íons metálicos) e orgânicas (coenzimas) úteis para ação das enzimas. As coenzimas e íons metálicos aderem-se de forma covalente na proteína da enzima conhecida como grupo prostético (NELSON; COX, 2008).

Para Voet; Voet (2011) várias vitaminas hidrossolúveis atuam como precursoras de coenzima, dentre elas a biotina que surge como antecessora da coenzima biocitina. A vitamina B7 também realiza várias reações de descarboxilação e transcarboxilação sendo executadas pelas bactérias intestinais.

Segundo Mock (2007) há nove tipos de enzimas que se relacionam com a biotina. Contudo, apenas quatro estão presentes no ser humano: “acetil-CoA carboxilase, piruvato carboxilase, propionil-CoA, metilcrotonil-CoA”.

A biotina, apesar de agir em várias vias metabólicas como a gliconeogênese, lipogênese e catabolismo de aminoácidos representa uma reação comum. Entretanto nessas reações a vitamina H desempenha uma função importante, atuando como transportadora de um átomo de carbono na forma oxidada, sendo o CO₂.

2.2 Absorção e digestão da biotina

A forma de obter os nutrientes da biotina ocorre pela via alimentar e absorção intestinal (SAID, 2004).

A biotina pode ser encontrada em vários alimentos tais como leite, fígado bovino, fermento, oleaginosas e vegetais. Em questão aos alimentos ingeridos que contém essa vitamina pode ser conjugada às proteínas ou em forma livre.

Quando gera a conjugação das proteínas, a biotina não é absorvida pela mucosa intestinal, ocasionando a quebra das macromoléculas de proteínas, assim liberando a vitamina em forma livre no organismo humano (BENDER, 2003; VANNUCCHI; CUNHA, 2009).

A princípio, proteases e peptidases gastrointestinais causam hidrólise, as proteínas conjugadas a biotina, gerando a liberação da biocitina sendo composto da

vitamina conjugada ao aminoácido lisina gerando biotina e lisina (SAID, 2009). Em seguida a esse processo, a biocitina é hidrolisada pelo efeito da enzima biotinidase que está presente no suco pancreático e em secreções da mucosa intestinal.

Essa quebra realizada pela biotinidase revela a forma livre da biotina sendo absorvida na mucosa intestinal (MOCK, 2007). A absorção da vitamina B7 acontece por difusão passiva lenta e por deslocamento ativo dependente do sódio nas partes proximais do intestino delgado (duodeno, jejuno e cólon). Quando ocorre a diminuição da vitamina, gera um mecanismo regulatório da sua absorção, entretanto com o acréscimo de carreadores da mucosa leva alta afinidade à biotina (VANNUCCHI; CUNHA, 2009).

A biotina encontra-se no sangue em pequena concentração sendo comparada a outras vitaminas hidrossolúveis. Entretanto sua forma livre no sangue ocorre em grande parte, sendo dissolvida na fase aquosa do plasma (MOCK, 2007).

Segundo Mock e Malik, 1992 foram realizadas pesquisas em humanos revelando que a ação da biotina livre no plasma refere a 81% e o restante da porcentagem está conjugada à enzima biotinidase em 2 ligações: ligação irreversível (covalente) 12% e ligações reversível não covalente 7%.

A biotinidase existe em todos os tecidos sendo fundamental para ligação da vitamina B7 no plasma, convergindo a uma proteína carreadora, assim impedindo a eliminação na urina (BENDER, 2003). A biotina ocorre também no fígado sendo um local de alta concentração e ação de enzimas que dependem desta vitamina (BALAMURUGAN, et al, 2003).

Devido a biotina ser livre no organismo humano, quando não anexada às carboxilases é oxidada e metabolizada, sendo excretada na urina. Vannuchi; Cunha (2009) salientam que, dessa forma, encontra-se pouca excreção biliar e quantidades significativas de biotina que são descobertas nas fezes que derivam da síntese de bactérias colônicas.

2.3 Deficiência da biotina

A deficiência da biotina primária é considerada escassa, mas há relatos que ocorrem em populações que absorvem alta quantidade de ovo cru. Esse processo concede a presença da avidina sendo uma glicoproteína que está na clara do ovo não

cozido, tendo uma alta conexão pela vitamina H, se tornando indisponível no organismo humano (VANNUCHI; CUNHA 2009).

Indivíduos com má nutrição alimentar desenvolvem maior carência de biotina devido à deficiência da biotinidase e das carboxilases. Pessoas que apresentam problemas no fígado e rins tendem a demonstrar maior carência de biotina. Tal fato é devido a relevância que esses órgãos representam para o transporte da vitamina.

Além de comprometer o fígado e rins, a escassez da vitamina pode gerar problemas de pele. Para Vannuchi; Cunha (2009) relacionam à deficiência de biotina a dermatite esfoliativa, o que causa alopecia por atrofia dos folículos pilosos, conjuntivite e ataxia.

Em relação à segunda deficiência, que caracteriza-se pela carência da biotinidase, que se dá pela quebra da ligação entre biotina e proteína que provém da dieta ou peptídeos (biocitina), assim permite que a vitamina seja livre no organismo, (SILVA E SAYANE 2016) verificam-se sérios problemas assim como a má nutrição. Sendo assim, pacientes que contêm essa deficiência são incapacitados a utilizar o complexo biotina e proteína da alimentação, resultando na perda da vitamina quando ocorre a excreção.

Conforme relata Lara (et al., 2014) em estudos realizados acerca da biotina evidenciam sérios problemas consequentes da sua deficiência que são: crises epiléticas, deficiência auditiva, distúrbios visuais, comprometimento da medula espinhal, anormalidades dermatológicas, anormalidades respiratórias, disfunção imunológica, aspecto neuropatológica e aspecto de neuroimagem.

A ausência dessa vitamina afeta também indivíduos que utilizam medicamentos anticonvulsivos por longo tempo sendo prejudicados pela deficiência da biotina, pois impossibilita absorção intestinal e leva a extensão do catabolismo tecidual da vitamina (VANNUCHI; CUNHA, 2009). Percebe-se que de acordo com o processo da biotina, ela é uma vitamina essencial para o ser humano gerando vários benefícios a sua saúde.

3 CONSEQUÊNCIAS DO USO INDISCRIMINADO DA BIOTINA

3.1 Auto administração da biotina

A busca pela beleza tem feito com que várias pessoas desenvolvam ações que vão ao encontro de um bom resultado em relação à aparência. A satisfação em sentir-se bem e manter uma boa aparência é algo positivo; contudo, é preciso que as ações desempenhadas tenham amparo profissional para que algo bom se torne um prejuízo físico para a pessoa.

Hoje, é comum, a automedicação, o que pode gerar sérios problemas para o usuário do medicamento. O mesmo ocorre em relação ao uso de produtos químicos voltados para manutenção da beleza física. Nesse aspecto enquadra-se a biotina. Por ser uma vitamina essencial voltada, sobretudo para o crescimento e revitalização de cabelos e unhas, esse complexo vitamínico se não bem utilizado pode gerar transtornos ao usuário.

Segundo a Revista Notícias Medicina Laboratorial 2016, “a biotina, ou vitamina B7, hoje prescrita para diversas condições médicas também tem sido usada sem prescrição médica por muitas pessoas procurando solucionar problemas de pele ou queda capilar”.

Atualmente utilizada no tratamento de esclerose e algumas raras doenças metabólicas e mitocondriais, a biotina, ao ser estudada no Brasil, foi identificada como fator de interferência em exames laboratoriais, quando utilizada de forma indiscriminada.

No estudo, foi possível evidenciar que a biotina está amplamente disponível em formulações genéricas comercializadas sem receita médica, “geralmente em comprimidos de até 10 mg, representando uma ingestão de 100 a 200 vezes maior que as estimativas normais de ingestão dietética” (REVISTA NOTÍCIAS MEDICINA LABORATORIAL, 2016).

Conforme o CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS -, a biotina é disponibilizada sob a forma de cápsula, comprimidos ou solução líquida, em geral na dose de 10mg ou 10mg/ml (nas soluções líquidas), sendo sua administração oral e preferencialmente fora das refeições, uma vez ao dia (CONITEC, 2012). A dosagem pode variar de acordo com a necessidade, sendo a biotina mais

utilizada em tratamentos de biotinidase, ou seja, quando o organismo não consegue realizar tal processo e desta forma a biotina não pode ser liberada a partir de pequenos biotinilpeptídeos e da biocitina.

A síndrome dos cabelos impenteáveis – *pili canaliculi* – é alteração rara da haste dos cabelos ou pelos, manifestando-se com cabelos arrepiados ou impenteáveis, que se caracteriza por sulcos ou canais longitudinais identificados na microscopia eletrônica de varredura. Pode ser herdada geneticamente, em geral de forma autossômica dominante (CUNHA; FILHO, et al., 2008).

Componente do Complexo B, a biotina atrela-se ao desenvolvimento do folículo piloso; sendo sua deficiência geradora de alopecia difusa e despigmentação dos cabelos.

Dos nutrientes estudados em alopecia mais comumente conhecida como “queda de cabelos”, a biotina tem demonstrado particular importância. Sabe-se que a deficiência de biotina está relacionada com a perda de cabelos e pelos corporais, por isso exerce papel direto ou indireto no ciclo capilar, pois atua em processos metabólicos de síntese proteica, expressão hormonal juntamente com outras vitaminas e proteínas (FINNER, 2013).

Não só no caso dos cabelos, a vitamina B também auxilia no tratamento de unhas. A síndrome das unhas frágeis (SUF) é alteração inespecífica que se caracteriza por diminuição da resistência ungueal (COSTA, et al., 2007).

Em estudo realizado sobre a SUF, Colombo (et al, 1990) recomendaram que a biotina (2,5mg/dia) seja usada nos casos de SUF por períodos que variam entre seis e 12 meses, que de acordo com alguns estudos leva à melhora do quadro em até 67% dos casos.

Pelo fato de se ter acesso a essas informações, que ao olhar do consumidor são “milagrosas” é que cresce de forma espontânea o consumo indiscriminado de medicamentos.

A automedicação pode, contudo, conduzir a alguns problemas para os consumidores. Estes resultam de uma inadequada utilização dos medicamentos que, na maioria dos casos, nasce de informação inexata e insuficiente sendo uma cultura farmacológica de fontes duvidosas (LOPES, 2013).

O uso excessivo da biotina não altera a disfunção endócrina, mas, mascara os resultados de exames laboratoriais o que leva a falsos resultados e, por conseguinte, um tratamento equivocado e errôneo.

Assim sendo, por ser bastante utilizada no tratamento capilar, o conhecimento de tal fato faz com que pessoas busquem de forma indiscriminada seu uso. Por mais que a vitamina B auxilie no tratamento capilar ela deve ser acompanhada por profissional competente, uma vez que pode desencadear alguns problemas ao organismo, como é o caso de falsos resultados laboratoriais, principalmente os voltados à análise do funcionamento da tireoide.

4 A TIREOIDE

4.1 História da tireoide

A tireoide é uma glândula essencial para a regulação do consumo energético, desenvolvimento, crescimento e maturação de vários órgãos do corpo humano. A glândula da tireoide foi reconhecida por Galeno pela primeira vez no século II d.C., relatando o órgão anatômico humano que atribui o nome grego *thyreo* a escudo, por associar o formato da glândula a um escudo. Posteriormente o estudioso Vesalius concedeu uma informação fundamental, acrescida pela descrição de Wharton que denominou a glândula da tireoide, relatando sua definição comparada à pesquisa de Galeno (REZENDE, 2004).

Com passar dos anos, estudiosos continuaram suas pesquisas. De simples finalidade estética a glândula passou a ter relevância ao constatarem sua função controladora de órgãos e hormônios no organismo.

No início do século XX os pesquisadores isolaram uma proteína contendo iodo, chamando-a de tireoglobulina idealizando a representação ativa da glândula (LUNARDELLI, 2007).

Em 1915 Edward Kendall separou, identificou e trabalhou com uma atual substância contendo ação hormonal chamada tiroxina. Por volta de 1929, Charles Harington estabeleceu a síntese da L- tiroxina fazendo dela o primeiro hormônio sintético. Tal hormônio facilita a determinação das ações bem como da quantidade da atividade biológica no homem e nas espécies vertebradas.

4.2 Função da tireoide

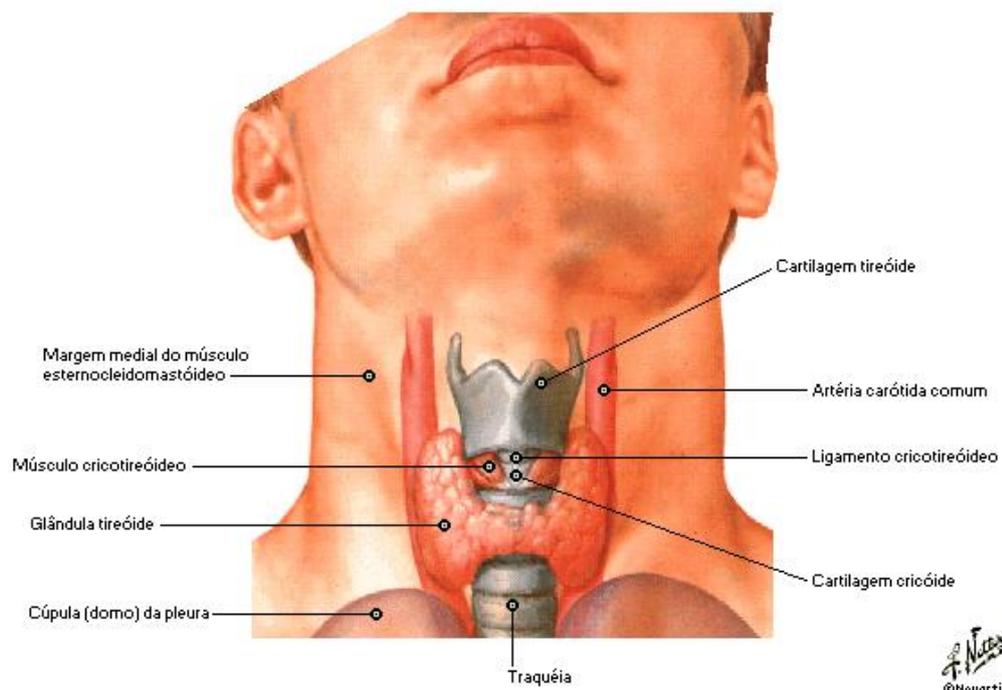
A glândula tireoide é fundamental na produção dos hormônios que regulam o consumo energético, desenvolvimento e crescimento (OLIVEIRA, 2010). Esse processo ocorre em sua estrutura e funcionabilidade do eixo hipotálamo-hipófise e tireoide que regula o método de biossíntese e aporte nutricional de iodo sendo um componente importante destes hormônios e sucessor de sua função (VONONIOLO; KOPP, 2004).

Tal glândula é fundamental na regulação do funcionamento dos órgãos humanos sendo essencial como cérebro, o coração, o fígado e os rins. Ela também age de modo direto no crescimento e desenvolvimento ao longo da fase infantil e adolescência reajustando ciclos menstruais, fertilidade, peso, memória, concentração, humor e controle emocional.

A tireoide localiza-se no terço inferior do pescoço, sucessivamente abaixo da laringe, envolvendo a parte anterior da traquéia, no local das vértebras C 5 e T1. Ela situa-se entre os músculos esterno-tireoideo e esterno-hioideo, sendo um órgão vascularizado, implementado pelas artérias tireóideas superior e inferior (SANTOS, 2009).

Situada no plano mediano do pescoço, a glândula pode ser comparada às letras U ou H. Em sua estrutura normal, seu peso é avaliado em torno de 15 a 25 gramas no indivíduo adulto (McPHERSON; PINCUS; 2012). Seu formato também lembra uma borboleta sendo composta por dois lobos laterais, que se ligam por uma pequena ponte de tecido tiroideu designada de istmo (SANTOS, 2009).

Figura1. Glândula tireoide.
Glândula Tireóide in Situ
Vista Anterior



Fonte: NETTER: Frank H. Netter Atlas De Anatomia Humana. 5.ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011.

A glândula divide-se em lóbulos sendo compostos de 20 a 40 folículos que são distribuídos por um tecido conjuntivo extremamente vascularizado. Esses folículos tem um formato anelar, sendo uma parte de células foliculares que envolve um meio contendo coloide, hormônio tireoidiano, tireoglobulina e diversas glicoproteínas. Portanto os folículos representam a síntese do local e armazena o hormônio da tireoide (McPHERSON; PINCUS; 2012).

A composição da coloide é realizada pela tireoglobulina (TG) que ocorre como base na síntese dos hormônios tireoidianos (HT) e uma estreita parte de tiroalbumina iodada. Este processo encontra-se em pequena conexão com vasos sanguíneos, vasos linfáticos e terminações nervosas adrenérgicas (INZUCCHI, 1999).

Para Junqueira e Carneiro (2004) a tireoide é conceituada como uma glândula endócrina resultando na forma endodérmica sendo evoluída primeiramente na porção cefálica do tubo digestivo e sua finalidade ocorre quando os hormônios são sintetizados pela tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) que determina o metabolismo corporal. A tireoide é a primeira glândula endócrina desenvolvida no embrião (JUNQUEIRA, 2014).

A triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4) são liberadas na corrente sanguínea sendo conduzidas a tecidos alvos. Porém a T3 é produzida na porcentagem de 10% e a T4 de 90% sendo um hormônio em alta quantidade no corpo humano (BURCH, 2009).

Quando esses hormônios são transportados aos tecidos-alvo a T4 é transformada em T3 que corresponde ativação do hormônio nas células alvo, representando uma alta afinidade para os receptores nucleares (TURNER, 2002).

O método de biossíntese da T3 e T4 integra um conjunto sendo um grupo proteico. Por ser a proteína mais ampla, que ocorre na glândula da tireoide e a tiroglobulina que contém funções que geram armazenamento inativo da tireoide e do iodo.

A circulação dos hormônios da tireoide é interligada à proteína plasmática, sendo que 70% do T4 une a globulina que se fixa na tirotoxina (TBG, *thyroxine-binding globulina*); 20% se acopla na transferrina (anteriormente nomeada de pré albumina de ligação) e 10% à albumina. Os órgãos como o fígado e o rim são fundamentais nessa transformação e também vários hormônios tendo uma parte livre são metabolicamente ativados (McPHERSON; PINCUS; 2012).

Além desses processos que ocorre com a glândula da tireoide tem-se um outro tipo celular denominada de célula parafolicular ou célula C que se encontra no epitélio folicular ou constitui um conjunto isolado entre os folículos tireoidianos. O que mais observa-se nessas células é que ocorre existência de vários grânulos que mede aproximadamente 100-180 nm de diâmetro. Os grânulos que foram mencionados anteriormente possui um hormônio denominado calcitonina que são sintetizado por estas células resultando o nível baixo de cálcio no plasma impossibilitando a reabsorção do osso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

4.2.1 Síntese do hormônio da tireoide

Os hormônios da tireoide são produzidos no interior das células foliculares da glândula da tireoide que são disponíveis na circulação sanguínea resultando no hormônio estimulante da tireoide conhecido como TSH (SMITH et al., 2002).

Na síntese dos hormônios da tireoide o iodo é o componente essencial, portanto ele situa-se ligando à tireoglobulina (TG) considerada uma glicoproteína de alto peso molecular (660.000 daltons) que auxilia na biossíntese dos hormônios da tireoide. A tiroglobulina possui na sua formação em alta quantidade de resíduos do aminoácido da tirosina, que determina os hormônios da tireoide (DUNN; DUNN, 2001).

Na estimulação pelo TSH, o iodo participa dentro das células foliculares como iodo inorgânico tornando-se hormônio tireoidiano: tiroxina (T4) e 3,5,3´tri-iodotironina (T3) gerando uma série de fases metabólicas (HENRY 2012).

Na síntese que gera uma ampla molécula que se refere à tireoglobulina são guardadas, em um recipiente intracelular designada de coloide, e há uma transformação de T4 para T3 sendo um sistema hormonal mais ativo (GRANNER, 2003; SMITH et al., 2002).

Nas propriedades da glândula da tireoide ocorre uma concentração de iodo sendo acessível à condensação dos hormônios tireoidiano 3,5,3´ triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), porém existe 80% do T3 plasmático que vem de 5 monodeiodinação e do T4 nos tecidos alvo. Desta forma o iodo é o elemento completo da molécula dos hormônios da tireoide estabelecendo 59% e 65% das moléculas de T3 e T4 (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A deficiência do iodo na dieta gera grandes problemas no organismo humano. A biossíntese do hormônio da tireoide exige uma ação adequada dessa glândula com

um aporte dietético adequado de iodo que conduz a várias reações bioquímicas que ocorre nas células foliculares da tireoide.

Cada folículo tireoidiano é revestido de células epiteliais que se organizam em volta do lúmen com várias coloides sendo a principal a tireoglobulina (ARVAN, 2005), referente uma glicoproteína que exerce a síntese dos hormônios tireoidianos.

4.2.2 Avaliação do hormônio (TSH)

O TSH é considerado um hormônio estimulante da tireoide e sua produção ocorre no lobo anterior da hipófise sendo uma glândula pequena que localiza-se na base do encéfalo, induzindo seu aumento ou reduz atividade da HT conforme o comando hipotálamo.

O hormônio TSH também é conhecido como célula tireótrofa que se encontra no ser humano normal, sendo considerado glicoproteico que participa da família do hormônio luteinizante (LH), do folículo estimulante (FSH), da gonadotrofina coriônica humana (HCG) e assim temos uma participação da mesma subunidade alfa e apresenta uma divisão de unidades beta específico (GRAF; CARVALHO, 2002).

A ação secretada pela hipófise no hormônio TSH que gera a estimulação da tireoide a produzir a tiroxina T4 e a triiodotironina T3 que executa uma reação negativa no tireótrofo ocorrendo uma conexão direta. De acordo com esse processo, acontecem mínimas alterações no hormônio da tireoide que convertem em mudanças nas concentrações séricas do TSH, sendo este hormônio a base indicativa nas modificações discretas da no tocante à concepção tireoidiana (ANDERSEN, 2002)

Na prática laboratorial, inicialmente, ocorreu a primeira análise da produção do TSH que determinava uma única alteração no organismo humano sendo o hipotireoidismo. Com o passar dos anos outras pesquisas foram realizadas obtendo a segunda análise tendo uma sensibilidade aprimorada de 0,1 a 0,2 mU/L. No decorrer dos resultados não satisfatórios fizeram um outro estudo com a terceira análise tendo uma resposta importante o que fez ocorrer uma sensibilidade funcional de 0,01 a 0,02 mU/L sendo viável o diagnóstico do hipertireoidismo (WARDLE, 2001).

Conforme o desenvolvimento das pesquisas no exame de TSH foi possível perceber uma eficiência de qualidade no diagnóstico da tireoide que identificou as alterações no organismo humano sendo hipotireoidismo e hipertireoidismo (CARVALHO; PEREZ; WARD, 2013).

4.2.3 Hipotireoidismo

Na determinação do hipotireoidismo seu processo ocorre no metabolismo humano sendo ocasionado pela deficiência na circulação dos hormônios T3 e T4 da glândula da tireoide para compor sua funcionabilidade normal.

O sistema principal da doença tireoidiana é designado do hipotireoidismo primário sendo causado pela carência da própria glândula, mas também ocorre o hipotireoidismo secundário quando atinge a hipófise gerando uma redução no TSH e por fim, o hipotireoidismo terciário em que ocorre aumento na eliminação do hormônio liberador da tireotrofina TRH. Portanto, o hipotireoidismo secundário e terciário são reunidos sendo representados pelo hipotireoidismo central que corresponde ao mínimo dos casos referente a 5% (SILVA, et al, 2011).

As causas fundamentais no hipotireoidismo primário decorrem de doenças autoimune da tireoide sendo designada de Tireoidite de Hashimoto determinada pelo aparecimento de auto anticorpos, pela carência de iodo, diminuição do tecido da tireoide por iodo radioativo ou por cirurgia utilizada no método da doença de Graves e da neoplasia tireoidiana (NOGUEIRA, et al, 2011).

O hipotireoidismo nos dias atuais é considerada uma doença popular, segundo Silva (et al, 2011), e de acordo com os autores citados, sua disfunção atinge o maior número sendo mulheres se comparado aos homens e ocorre com mais presença no envelhecimento humano.

O autor ainda salienta que os sintomas clínicos baseiam-se no tempo em que a doença é acometida e da intensidade da patologia que está acometendo o órgão da tireoide, entretanto, os indicativos são vários como fadiga, sensibilidade ao frio, aumento de peso, dores musculares, desregulação menstrual, epiderme seca, sonolência, perda da memória, depressão, alteração no tamanho da glândula, carência da audição, diminuição do ritmo cardíaco, pressão alterada, queda de pelos, unhas frágeis entre outros (SILVA, et al., 2011).

Assim, tem-se a análise laboratorial para tirar qualquer dúvida dos sintomas que ocorrem no hipotireoidismo, sendo fundamental a realização da dosagem do TSH, T3 e T4 livre, e seu resultado acomete alterações elevadas no TSH e uma redução do T3 livre e do T4 livre portanto com esse diagnóstico que foi descrito anteriormente o indivíduo possui uma disfunção tireoidiana.

4.2.4 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo representa um aumento intensivo metabólico acarretando alterações na função da tireoide que decorre do acréscimo na circulação dos hormônios T3 e T4 livres. Os fatores importantes no hipertireoidismo decorrem da hiperplasia difusa da tireoide que relaciona a doença de Graves, o bócio com vários nódulos aumentando sua função, o que decorre em uma neoplasia contendo sua função em excesso na tireoide (BARROSO, et al., 2012).

No hipertireoidismo alguns autores encontraram um outro termo referindo-se à tireotoxicose sendo utilizados como sinônimos mas o primeiro conceito ocorre uma alteração na produção dos hormônios da tireoide e o segundo termo apresenta um aumento nos hormônios da tireoide em tecidos alvos que decorre por alteração da função da glândula ou pelo consumo de hormônios da tireoide.

O hipertireoidismo é dividido em declarado ou subclínico, sendo que na primeira situação gera uma alta concentração dos hormônios da tireoide e elimina o TSH e no subclínico o procedimento ocorre na ausência do TSH com padrões normais do HT na carência do distúrbio hipofisário ou hipotalâmico (SILVA, et al., 2011).

As causas do hipertireoidismo são divididas em duas fases: a primeira endógena que gera uma alta produtividade hormonal da tireoide ou a eliminação do tecido tireoidiano pelo sistema inflamatório liberando na corrente sanguínea o HT e a segunda fase refere-se fase exógena que associa a utilização de medicamentos. Em vários casos de tireotoxicose pelo hipertireoidismo evidencia-se três principais patologias como a doença de Graves, bócio com variedade de nódulos e uma neoplasia tóxica (SILVA, et al., 2011).

A doença de Graves consiste no processo mais frequente do hipertireoidismo sendo 60 % a 80% atingindo basicamente mulheres entre a idade de 40 a 60 anos que foram analisados a taxa de incidência de 2% em mulheres e 0,2% em homens (JACKOBSON, et al, 1997).

As ocorrências clínicas mais frequentes no hipertireoidismo podem ser observadas em uma conexão dos níveis hormonais e seu aspecto físico ocorrendo fraqueza, nervosismo, ansiedade, sudorese em excesso, taquicardia, bócios volumosos, perda de peso, dificuldade ao respirar, edema entre outros (MAIA et al., 2013).

Portanto, para avaliar os distúrbios do hipertireoidismo são realizados exames laboratoriais analisando a função da glândula da tireoide sendo TSH que consta diminuído e o T4 livre que está alterado assim temos o diagnóstico clínico.

5 BIOTINA E EXAMES TIREOIDIANOS

5.1 Diagnóstico tireoidiano

O diagnóstico laboratorial é essencial para análise da disfunção tireoidiana sendo que decorrem de situações prevalentes que geram resultados decisivos. Referente à análise clínica o teste de qualidade é fundamental para a identificação do distúrbio tireoidiano sendo que vários pacientes que ocorrem os sinais e sintomas da patologia são imperceptíveis ou inexistente e somente através da avaliação bioquímica que identificamos esse transtorno (CARVALHO; PEREZ; WARD, 2013).

O exame de TSH representa uma avaliação no diagnóstico da doença tireoidiana e sua prática define um ensaio imunométrico de terceira geração, com sensibilidade funcional de 0,01 a 0,02 mU/L. Portanto esse processo que ocorre no ensaio do TSH é fundamental na análise do hipotireoidismo e do hipertireoidismo sendo retirada a possibilidade de ocorrer doença hipofisária e hipotalâmica, significando modificações mínimas no T4 livre resultando em alterações nas concentrações séricas do TSH assim tornando um excelente indicador nas alterações da produção da glândula da tireoide (VALENTE, 2013).

Biondi; Cooper (2008, p. 79) identificaram por meio de pesquisa que:

Atualmente, o valor de referência para adultos considerado normal para níveis de TSH sérico é entre 0,4-4,5 mUI/L. Contudo, é difícil estabelecer um valor de referência universal já que variações entre diferentes ensaios utilizados podem ocorrer e que os níveis circulantes de TSH são heterogêneos em relação à glicosilação e à atividade biológica (BIONDI, COOPER, 2008, p. 79).

O TSH é um exame que gera incidência maior em grávidas e pacientes que apresentam quadro propício a doenças tireoidianas. Quando o hormônio tireoestimulante está alterado é necessário um segundo pedido de exame confirmatório que deve ser analisado antes de se iniciar o tratamento.

As integrações do T4 e T3 livre são consideradas importantes se comparadas aos hormônios totais, sendo um hormônio livre ativado na corrente sanguínea. Além desse processo ocorrem diversas modificações nas proteínas transportadoras variando as concentrações séricas do T4 e do T3 total, mesmo a posição tireoidiana estando diferente em cada caso (CARVALHO, et al, 1998).

Na rotina laboratorial são realizadas análises da função da tireoide através do TSH e do T4 livre. Observando-se as dosagens do exame tem-se o diagnóstico do hipertireoidismo e do hipotireoidismo. O hormônio T4 livre não sofre alterações com facilidade nas proteínas transportadoras HT e assim tem-se uma modificação intra individual mínima. Entretanto o TSH expõe uma ligação log linear com variações do T4 livre e apresenta testes de alta sensibilidade (STROCKIGT J.R, 2001).

As dosagens do T3 e do T4 são considerados hormônios de confiança na função da tireoide e também são reconhecidos como ensaios de primeira linha quando ocorre alteração no hormônio tireoestimulante. Para Carvalho (2013),

As concentrações séricas de T3 e T4 total e livre são medidas por imunoensaios competitivos (IMAs). O valor de referência para adultos para o T4T é de 4,5-12,6 µg/dL (58-160 nmol/L) e para o T3T de 80-180 ng/dL (1,2-2,7 nmol/L) (2,56) (CARVALHO, et al., 2013, p. 197).

Portanto é de grande importância que os exames de TSH, T3 e T4 sejam analisados nos exames da tireoide e que seus valores de referência citados anteriormente tenham prevalência no exame clínico do paciente.

5.2 A interferência da biotina nos exames tireoidianos

A intervenção sobre o fármaco em pesquisas clínicas atribuiu um processo marcante na prática laboratorial, sendo ocasionado alterações nos exames analisados. Há estudos que relatam que o consumo de substâncias químicas referente a suplementos fornecem altas doses de biotina que ocorrem interferência nas análises laboratoriais em imunoensaios alterando a função tireoidiana. Por consequência desse processo, a inter-relação analítica com a biotina gera um transtorno no diagnóstico do paciente.

Percebe-se que, atualmente, as pessoas estão se preocupando com saúde estética, e se auto medicam com a biotina, sobretudo por influência da mídia e por ações de divulgação de marketing, sendo realizado por empresas de suplementação que destacam seus potenciais na ação de fortalecer unhas, evitar a queda capilar, revitalizar a pele facial e corporal, porém há pequenas evidências clínicas a esse fator que é divulgado. De acordo com Moraes (2018, p. 5):

O risco efetivo entra em jogo, relatou a FDA, com os suplementos obtidos sem receita médica, que podem ter até 650 vezes a dose diária recomendada da biotina. É esse nível elevado que pode causar um falso-positivo ou um falso-negativo nos testes.

Na realização das análises imunométrica ocorre a aplicação do método sanduiche sendo que a biotina externa expõe valores falsos baixos do TSH dosado e nos ensaios competitivos geram alterações nas dosagens da vitamina B7 ocasionando valores falsamente altos nos hormônios T4 e T3. Porém, é necessário evidenciar a intervenção da biotina o mais rápido possível e nesse processo acontece análises que aplica a relação biotina-estreptavidina (REVISTA NOTÍCIAS MEDICINA LABORATORIAL, 2016).

Atualmente na análise realizada da conexão biotina-estreptavidina ocorre um processo com alta relevância que abrange versatilidade e sensibilidade, concedendo a ação de antígenos. Estes atributos favorecem o aumento característico da marcação em fatos de fixação extensa ou processamento falho e a redução do tempo de execução e das despesas da técnica realizada. Assim proporcionam um crescimento da qualidade na marcação tendo um aspecto visual favorável com melhor intensidade.

Entretanto, o aumento da sensibilidade gera resultados negativos que decorre da expansão da biotina endógena encontrada em quantidades mínimas ou na extensão de anticorpo primário conectado sendo não específico ao seu processo efetivo (GARCIA, 2013).

Conforme a interferência da vitamina B7 decorre de um método específico sendo que o volume e a duração da intervenção modifica-se conforme o analito, a concentração da vitamina B7 e o fabricante. Com base no proexame, nas análises de imunoensaios que relaciona a biotina e estreptavidina são expostos à interferência da biotina exógena existente na amostra (PROEXAME, 2017). Porém, a vitamina B7 está presente na amostra e disputa com os reagentes biotinilados pelo local de conexão dos reagentes de estreptavidina.

Em questão dos indivíduos que consomem excessivamente até 10 mg/dia essa interferência laboratorial encerra sua ação no metabolismo humano em torno de 2 dias após a retirada da vitamina H do seu cotidiano (REVISTA NOTÍCIAS MEDICINA LABORATORIAL, 2016).

A vitamina B7 destaca uma absorção rápida sendo realizado através da mucosa intestinal sendo liberado na urina por isso quando é suspenso o seu consumo não ocasiona efeito errôneo no diagnóstico dos exames tireoidianos.

Portanto, a suplementação alta de biotina é relevante na variação dos exames laboratoriais tireoidianos e por esse transtorno o laboratório e o profissional da saúde deve estar ciente sobre os fármacos que o paciente está usando para se obter um resultado exato de sua patologia.

Além desses procedimentos frequentes deve ser informado a utilização de todos os medicamentos que foi consumido durante 2 a 3 dias antes de ser realizado os exames e para finalizar anamnese clínica é importante que o paciente não esqueça de mencionar chás, ervas, laxantes, homeopáticos e suplementos vitamínicos para evitar possíveis interferências sobre os exames analisados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do estudo foi possível perceber que por ser do complexo B, a biotina é uma vitamina altamente importante ao ser humano, pois auxilia na restauração tanto capilar quanto das unhas. Não só no sentido estético ela atua como cofator fundamental nas quatro carboxilases realizando o transporte e fixação de CO₂ (dióxido de carbono) em diversas reações das vias metabólicas.

Sua carência pode comprometer o bom funcionamento do organismo como é o caso de problemas de fígado e rins. Por outro lado se administrada em doses elevadas ela pode interferir em exames laboratoriais tireoidianos o que causa complicação à pessoa que faz uso da vitamina, justamente pelo fato de correr o risco de ter um diagnóstico falso em relação ao funcionamento da glândula tireoide. A tireoide é uma glândula essencial para a regulação do consumo energético, desenvolvimento, crescimento e maturação de vários órgãos do corpo humano. Seu mau funcionamento pode denotar carência ou excesso de hormônios (T3, T4, TSH) chamadas, respectivamente de hipotireoidismo e hipertireoidismo.

O diagnóstico laboratorial é essencial para análise da disfunção tireoidiana sendo que decorrem de situações prevalentes que geram resultados decisivos. O aumento da sensibilidade gera resultados negativos que decorre da expansão da biotina endógena encontrada em quantidades mínimas ou na extensão de anticorpo primário conectado sendo não específico ao seu processo efetivo.

Assim sendo, o resultado torna-se falso e se os profissionais envolvidos não tiverem conhecimento do uso indiscriminado da biotina, a pessoa diagnosticada pode tratar de uma doença que não possui, gerando problemas ao organismo.

É importante conhecer a interferência da biotina nos exames para que se evite seu uso abusivo ou sem necessidade. Diante de uma ditadura da beleza em que se vive hoje, é comum, cada vez mais pessoas buscarem pela biotina com fins estéticos. Contudo, a maioria desconhece sua interferência em exames.

Com base nesse estudo, foi possível evidenciar que são necessários mais estudos acerca da biotina e sua relação com exames laboratoriais além de que, também é preciso maior divulgação dos transtornos que seu uso indiscriminado pode causar.

REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, S; PEDERSEN, K. M; BRUUN, N. H, LAURBERG, P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to understanding of subclinical thyroid disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** N.87, p.1068-72, 2002.
- ARAÚJO, W, A. G. et al. Biotina na nutrição animal. **Revista eletrônica Nutritime.** V 7, n. 01, 1150-60, 2010.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Disponível em: < <https://amb.org.br/> > Acesso em 23 set. 2018.
- ARVAN, P.: Thyroglobulin: Chemistry, biosynthesis and secretion. In: BRAVERMAN, L. E., AND UTIGER, R.D., eds. **Werner and Ingbar`s the Thyroid** 9 ed. Lippincott Williams: Wilkins, New York, 2005.
- BALAMURUGAN, K.; ORTIZ, A.; SAID, H. M. Biotin uptake by human intestinal and liver epithelial cells: role of the SMVT system. **American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology**, v.285, n.1, p.73-77, 2003.
- BARROSO, C.F; Santos, A. F. F.dos; Pessoa, P.P.; Santos, L.B.; Pires, L.V.; Castro, L.M.; Pimentel, A.; Mancini-Filho, J.; Cozzolino, S.M.F.; Maia, C.S.C. Estado Nutricional Relativo ao Zinco em Pacientes com Hipertireoidismo. **Nutrire**, v.37, n. supl., p 27, 2012.
- BENDER, D. A. **Nutritional biochemistry of the vitamins.** 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
- BIONDI, B. COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev.** V. 29: p.76-131, 2008.
- BIOTINA PODE INTERFERIR EM RESULTADOS DE IMUNOENSAIOS. **Revista Notícias-Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, 2016, edição 85, ano 7, p. 10-11.
- BRASIL, Secretaria de Ciências, Tecnologias e Insumos estratégicos. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.** 2012.
- BURCH, W. M. Basic Information about thyroid gland. In: Burch, W. M. 100 Questions & Answers about Thyroid. **Disorders.** V. 121.p. 1-30, 2016.
- CARVALHO, G. A.; PEREZ, C. L. S.; WARD, L. S. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 57, n. 3, p. 193-204, 2013.

CARVALHO, G.A, WEISS, R.E, VLADUTIU, A. O, REFETOFF, S. Complete deficiency of thyroxine-binding globulin (TBG-CD Buffalo) caused by a new nonsense mutation in the thyroxine-binding globulin gene. **Thyroid**. V. 8, p. 161-5, 1998.

COSTA, I Maria C. et al. Síndrome das unhas frágeis. **Revista Brasileira de Dermatologia**. [online]. 2007, vol.82, n.3, pp. 263-267.

CUNHA FILHO, R. R. da et al. **Síndrome dos cabelos impenteáveis (pili canaliculi)**: variabilidade clínica em 12 membros de uma família. *Revista Brasileira de Dermatologia*, 2008, vol.83, no.1, p.53-55.

DUNN, J. T., DUNN, A. D. Update on Intrathyroidal Iodine Metabolism, **Thyroid**, V. 11, N. 5, p. 407-414, 2001.

FINNER, A. M. Nutrition and hair: deficiencies and supplements. **Dermatol Clin**. 2013, ano 31, vol1, p.167-72.

GARCIA, C. S. P. **Avaliação da técnica imunohistoquímica como método de detecção da apoptose a nível celular**. 2013. 123 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologias da produção animal) – Instituto Politécnico Viseu. Viseu, 2013.

GRANNER, D. K. The diversity of endocrine system. In: MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; MAYES, P.A.; RODWEL, V.W. eds. **Harper`s Illustrated Biochemistry**. 26 edition. International edition: The McGraw-Hill Companies, 2003.

GRAF, H., CARVALHO, G. A. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. **Arq Bras Endo Metab**, v 46, p. 51-64. 2002.

GYÖRGY, P.; ROSE, C. S.; EAKIN, R. E.; SNELL, E. E.; WILLIAMS, R. J. Egg-white injury as the result of nonabsorption or inactivation of biotin. **Science**, v.93, n.2420, p.477-478, 1941.

INZUCCHI, S.E.; BURROW G.N. The thyroid gland and reproduction. In: SAMUEL S.C. YEN, ROBERT B. JAFFE, ROBERT L. BARBIERI. **Reproductive endocrinology**: physiology, pathophysiology, and clinical management. Fourth Edition, 1999.

JACKOBSON, D. L; GANGE, S. J, ROSE, N. R, GRAHAM, N. M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. **Clin Immunol Immunopathol**, v 84, p.223-43, 1997.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

LANSKA, D. J. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.61, n.3, p.246-253, 2012.

LARA, T. D. et al.,. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. 2014. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Artigo-DB-RMMG_2014-2.pdf> Acesso em 11. Ago. 2018.

LOMBARD, J.; MOREIRA, D. Early evolution of the biotin-dependent carboxylase family. **BMC Evolutionary Biology**, v.1, p.232-254, 2011.

LOPES, M. C. C. P. **Aconselhamento farmacêutico em suplementação alimentar**.70f. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Fernando Pessoa, Porto.

LUNARDELLI, I. A. **Efeito dos modelos experimentais de hipertireoidismo e hipotireoidismo sobre aspectos bioquímicos e comportamentais em ratos adultos**. 2016. Disponível em<<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/12203/000624306.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em 16. Jun. 2018.

MAIA, A. L. et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Arq Bras Endocrinol Metab**.v.57, n.3, p.205-232, 2013.

MATSUMOTO, L. T. A.; SAMPAIO, G. R.; BASTOS, D. H. M. Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v.31, n.7, Rio de Janeiro, 2015.

MOCK, D. M.; MALIK, M. I. Distribution of biotin in human plasma: most of the biotin is not bound to protein. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.56, n.2, p.427-432, 1992.

MOCK, D. M. Biotin. In: ZEMPLINI, J.; RUCKER, R. B.; MCCORMICK, D. B.; SUTTIE, J. W. (Eds). **Handbook of vitamins**. 4 ed. Boca Raton: CRC Press, 361-384p, 2007.

MC PHERSON, R. A.; PINCUS, M. R. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais de Henry**. 21ª ed. Barueri: Manole, 2012.

MORAES, M. O poder da vitamina B12. **Revista Roche News**. V. 19, n. 01, 2018.

NELSON, D.; COX, M. M. **Lehninger principles of biochemistry**. 5 ed. New York: W.H. Freeman and Company, 1158p, 2008.

NETTER: Frank H. Netter **Atlas De Anatomia Humana**. 5.ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011.

NOGUEIRA, C. S. et al. Hipotireoidismo: diagnóstico. **AMBANS**, 2011. Disponível em: <<http://diretrizes.amb.org.br/ans/hipotireoidismo-diagnostico.pdf>> Acesso em 20. Ago. 2018.

OLIVEIRA, A. S. **Transporte de hormônios tireoidianos em hemácias de pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo primário**. 2009. 104f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de Brasília. Brasília, 2009.

OLIVEIRA, T. L. de **Caracterização clínica e molecular de pacientes com hipotireoidismo congênito de Monte Santo-Bahia-Brasil**. 2010. 56 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2010.

REZENDE, J. M. Tireóide or tireóide. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.48, n.3, p.432-434, 2004.

SAID, H. M. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of watersoluble vitamins. **Annual Review of Physiology**, v.66, p.419-446, 2004.

_____. Cell and molecular aspects of human intestinal biotin absorption. **Journal of Nutrition**, v.139, n.1, p.158-162, 2009.

SANTOS, C. S. S. F. **Tiróide e paratiróide: Diagnóstico laboratorial**. 2009. 59f. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas) – Universidade do Porto, Porto, 2009.

SILVA, E.; SAKANE, M. M. **Análise da biotina em amostras de vitaminas comerciais e manipulada utilizando espectroscopia no infravermelho**. 2016. Disponível em:

<http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/RE_0426_0145_01.pdf> Acesso em 18 jul. 2018.

SILVA, C. C. **Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide**. 2013. 51 f. Dissertação. (Mestrado em Biomedicina) - Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2013.

SILVA, A. S. et al. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde. **Revista Amrigs**. Porto Alegre, v. 4, n. 55, p. 380-388, out. 2011.

SMITH, J. W.; EVANS A.T.; COSTALL, B.; SMYTHE, J.W. Thyroid Hormones, brain function and cognition: a brief review. **Neurosci Behav Reviews**, v.26, p. 45-60, 2002.

STOCKIGT, J.R. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. **Endocrinol Metab Clin North Am**. V. 30, p. 265-89, 1991.

WARDLE C. A; FRASER W. D, SQUIRE C. R. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. **Lancet**, v.; 357, p.1013-4. 2001.

VALENTE, O. Rastreamento diagnóstico das principais disfunções da tireoide. **Diagn. Tratamento**. V. 18, N.1, 2013.

VANNUCCHI, H.; CUNHA, S. F. C. **Funções plenamente reconhecidas de nutrientes - vitaminas do complexo B: tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, biotina e ácido pantotênico**. São Paulo: ILSI Brasil, 2009.

VOET, D, VOET, J. G. **Biochemistry**. 4 ed. New York: John Wiley & Sons, 2011.

VONO-TONIOLO, J.; KOPP, P. Thyroglobulin gene mutations and other genetic defects associated with congenital hypothyroidism. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, v. 48, p. 70-82, 2004.