

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM
ACHADOS CITOLÓGICOS DE TIREOIDITE CRÔNICA
AUTO-IMUNE E HIPERTIREOIDISMO CLÍNICO**

JULIANA DELFINO DOS REIS

**UBERABA-MG
2007**

JULIANA DELFINO DOS REIS

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES
COM ACHADOS CITOLÓGICOS DE
TIREOIDITE CRÔNICA AUTO-IMUNE E
HIPERTIREOIDISMO CLÍNICO**

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Patologia, área de concentração Patologia Clínica, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr.^ª Maria de Fátima Borges

Uberaba, MG
Junho/2007

Catálogo – na – fonte: Biblioteca da UFTM

R298a Reis, Juliana Delfino

Análise retrospectiva de pacientes com achados citopatológicos de tireoidite crônica auto-imune e hipertireoidismo clínico / Juliana Delfino dos Reis. - - 2007.

00f. :ta. ; fig. ; anexo

Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia, área de concentração “Patologia Clínica” - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2007.
Orientadora: Prof^ª. Dra. Maria de Fátima Borges.

1. Tireoidite. 2. Hipertireoidismo. 3. Doença de Graves.I. Título.
II. Borges, Maria de Fátima.

CDU- 616.441

Dedicatória

Aos meus pais, Manoel Roberto dos Reis e Cleide Lúcia Delfino dos Reis, pelo carinho , apoio e amor incondicionais.

Aos meus queridos irmãos Leonardo Delfino dos Reis e Rodrigo Delfino dos Reis, pelo companheirismo, lealdade e amizade.

Ao meu marido Marcelo Cavalcante Bazan, pelo amor e compreensão nos momentos de minha ausência.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Maria de Fátima Borges, professora adjunta da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pela confiança em mim depositada e por me orientar, não somente neste trabalho, mas em vários momentos de minha vida, sempre com muito carinho, sabedoria, paciência, compreensão e dedicação.

Ao Prof. Dr. Marcus Aurelio Lima, professor adjunto da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, pela realização dos exames de punção tireoidiana e estudo citológico de todos os casos incluídos neste trabalho.

À Profa Dra. Beatriz Hallal Jorge Lara, professora adjunta da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pela generosidade em realizar importante revisão deste trabalho e pelos exemplos de coragem e profissionalismo.

À Profa. Beatriz Pires Ferreira, professora adjunta da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo apoio, amizade e exemplos de disciplina e organização.

Às Profas. Elisabete Aparecida Mantovani Rodrigues de Resende e Elvi Cristina Fonseca Rojas, médicas colaboradoras da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo carinho, apoio, amizade e cumplicidade.

À Profa. Taciana Carla Maia Feilbeman, médica colaboradora do serviço de Endocrinologia da Universidade Federal de Uberlândia, amiga querida, pelo exemplo de determinação, dedicação e persistência.

À Profa. Heloísa Marcelina da Cunha Palhares, pelo apoio emocional em momentos difíceis e pela amizade.

Ao Prof. Octávio Barbosa Neto, pelo auxílio na análise estatística e execução gráfica deste trabalho

Ao Prof. Gilberto de Araújo Pereira, responsável pela Disciplina de Bioestatística da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pela orientação da análise estatística.

À Nelma Aparecida Ferreira Salgado e Denise Teresinha Cardoso, secretárias do Curso de Pós- Graduação em Patologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo tratamento sempre gentil e prestativo.

Lista de tabelas

- Tabela 1.** Dados clínicos dos pacientes portadores de Hashitoxicose, casos de número 1 a 28
- Tabela 1.** Dados clínicos dos pacientes portadores de Hashitoxicose, casos de número 29 a 45
- Tabela 2.** Dados clínicos dos pacientes portadores de doença de Basedow-Graves, casos de número 1 a 28
- Tabela 2.** Dados clínicos dos pacientes portadores de doença de Basedow-Graves, casos de número 29 a 51
- Tabela 3.** Sintomas e sinais de hipertireoidismo nos pacientes portadores de Hashitoxicose e nos pacientes portadores de doença de Basedow-Graves
- Tabela 4.** Dados descritivos das dosagens séricas do hormônio tireotrófico (TSH) no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose
- Tabela 5.** Dados descritivos das dosagens séricas de tiroxina livre (T4L) no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose
- Tabela 6.** Dados descritivos das dosagens séricas do hormônio tireotrófico (TSH) inicial e final, ao estudo, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose
- Tabela 7.** Dados descritivos das dosagens séricas de tiroxina livre (T4L) inicial e final, ao estudo, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose
- Tabela 8.** Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antimicrosomal dosado por hemaglutinação passiva (AcAM) no grupo de pacientes portadores de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose
- Tabela 9.** Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antitireoglobulina dosado por hemaglutinação passiva (AcAT) no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves e no

grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose

Tabela 10. Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antitreoperoxidase tireoidiana (AcTPO), dosado pelo método imunoquimioluminométrico, no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose

Tabela 11. Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antitreoglobulina dosado pelo método imunoquimioluminométrico, no grupo a pacientes de doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose

Tabela 12. Dados descritivos do volume tireoidiano, medido por ultrassonografia, no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose

Tabela 13. Dados descritivos do volume tireoidiano inicial e final, ao estudo, medido por ultrassonografia, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose

Tabela 14. Dados descritivos do tratamento com propiltiouracil (PTU) no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose e no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves

Tabela 15. Dados descritivos do tratamento com metimazol (MTZ) no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose e no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Esquematização simplificada do mecanismo de auto-imunidade tireoidiana
- Figura 2.** Tireoidite de Hashimoto (tiroidite crônica auto-imune): células foliculares tipo Askanazy e infiltrado linfocitário (coloração de May-Grünwald-Giemsa)
- Figura 3.** Doença de Basedow-Graves: lençol de células foliculares com sianais de hiperatividade (coloração de May-Grünwald-Giemsa)
- Figura 4.** Valores médios (\pm dpm) do hormônio tireotrófico (TSH) entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 5.** Valores médios (\pm dpm) do hormônio tiroxina livre (T4L) entre grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 6.** Valores médios (\pm dpm) do hormônio tireotrófico na fase inicial (TSHi) comparado com a fase final (TSHf) do estudo, nos pacientes do grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 7.** Valores médios (\pm dpm) do hormônio tiroxina livre na fase inicial (T4Li) comparado com a fase final (T4Lf) do estudo, nos pacientes do grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 8.** Valores médios (\pm dpm) das dosagens séricas do anticorpo antimicrosossomal dosado por hemaglutinação passiva (AcAM) entre grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 9.** Valores médios (\pm dpm) das dosagens séricas do anticorpo antitireoglobulina dosado por hemaglutinação passiva (AcAT), entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 10.** Valores médios (\pm dpm) das concentrações séricas do anticorpo antiperoxidase tireoidiana (AcTPO), dosado pelo método imunoquimioluminométrico, entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)
- Figura 11.** Valores médios (\pm dpm) das concentrações séricas do anticorpo antitireoglobulina (AcTG), dosado pelo método imunoquimioluminométrico, entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)

Figura 12.	Valores médios (\pm dpm) do volume da glândula tireóide, medido por ultrassonografia, entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx)	60
Figura 13.	Valores médios (\pm dpm) do volume tireoidiano inicial (Vol.i) e volume tireoidiano final (Vol.f), medido por ultrassonografia, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose (GHTx)	61
Figura 14.	Dados descritivos do tratamento com propiltiouracil (PTU) no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose (GHTx) e no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves (GBG)	66
Figura 15.	Dados descritivos do tratamento com metimazol (MTZ) no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose (GHTx) e no grupo de pacientes portadores de doença de Basedow-Graves (GBG)	67

Lista de Abreviaturas e Siglas

ng/dL.....	Nanograma por decilitro
μL	Microlitro
^{99m} Tc	Pertecnetato
¹³¹ I	Iodo radioativo 131
β	Beta
AcAM	Anticorpo antimicrosomal dosado por hemaglutinação passiva
AcAT	Anticorpo antitireoglobulina dosado por hemaglutinação passiva
AcTg	Anticorpo antitireoglobulina dosado pelo método imunoquimioluminométrico
AcTPO	Anticorpo antiperoxidase tireoidiana dosado pelo método imunoquimioluminométrico
CAA	Célula apresentadora de antígeno
cm	Centímetros
DAT	Droga antitireoidiana
DATs	Drogas antitireodianas
DBG	Doença de Basedow-Graves
DP	Desvio padrão
dpm	Desvio padrão da média
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro
GBG	Grupo Basedow-Graves
GHTx	Grupo Hashitoxicose

Htx	Hashitoxicose
IMC	Índice de massa corpórea
IFN γ	Interferon gama
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilogramas por metros quadrados
LFA-3	Antígeno funcional do linfócito-3
mCl	Milicurrie
mg	Micrograma
MHC	Molécula do complexo de histocompatibilidade maior
ml	Mililitro
mm	Milímetros
MTZ	Metimazol
mUI/L	Miliunidade internacional por mililitro
n	Número de indivíduos
PBAAF	Punção biópsia aspirativa com agulha fina
PTU	Propiltiouracil
RCT	Receptor da célula T
SAME	Serviço de arquivo médico
SUS	Sistema único de saúde
T4L	Tiroxina livre
TC	Tireoidite Crônica
TCA	Tireoidite Crônica Auto-imune
Tg	Tireoglobulina
TH	Tireoidite de Hashimoto

TL	Tireoidite Linfocítica
TPO	Peroxidase tireoidiana
TRab	Anticorpo antireceptor do hormônio tireotrófico
TRH	Terapia de reposição hormonal
UI/ml	Unidade internacional por mililitro
US	Ultrassonografia
Vmax	Valor máximo
Vmin	Valor mínimo
Vol.i	Volume inicial
Vol.f	Volume final
Vr:.....	Valor de referência
$X \pm DP$	Média \pm desvio padrão
%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que

Resumo

Descrita pela 1ª vez em 1912 por Hakaru Hashimoto, a Tireoidite de Hashimoto (TH), também denominada Tireodite Crônica Auto-imune (TCA) é a alteração mais freqüente da glândula tireoidiana. Clinicamente 70% dos pacientes são eutireóides, 10 a 20% hipotireóides e cerca de 5% apresentam hipertireoidismo. À essa última forma atípica de manifestação da TCA denominamos Hashitoxicose (HTx). O objetivo deste trabalho foi avaliar, retrospectivamente, pacientes portadores de Hashitoxicose com a finalidade de determinar as características clínicas e laboratoriais da doença e definir padrões que auxiliem no diagnóstico diferencial entre essa forma de hipertireoidismo daquele devido à doença de Basedow-Graves (DBG). Os critérios utilizados para inclusão dos pacientes foram: a) terem o diagnóstico de hipertireoidismo clínico primário auto-imune baseado em concentrações de TSH suprimidas, T4L elevadas e anticorpos antitireoidianos positivos; b) terem o diagnóstico citopatológico (PBAAF) de TCA ou DBG; c) serem diagnosticados em qualquer período compreendido entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005; d) terem seguimento ambulatorial regular. Após revisão dos prontuários foram selecionados dois grupos, sendo o grupo controle composto por 51 indivíduos com DBG e o grupo de estudo composto por 45 pacientes com HTx. Utilizaram-se o teste do Chi-quadrado com correção de Yates para a comparação dos resultados das variáveis de natureza categórica (sintomas e sinais de hipertireoidismo) entre os grupos e os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon para comparação das variáveis numéricas entre os dois grupos e entre os dados iniciais e finais ao estudo, no do grupo HTx. Os principais sintomas e sinais de hipertireoidismo (dispnéia, intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, queixas oculares, taquicardia, tremores de extremidades, pele quente e úmida, exoftalmia) foram mais freqüentes no GBG que no GHTx ($p < 0,001$), bem como o aumento do volume glandular à ultrassonografia ($p < 0,001$). As determinações séricas hormonais foram mais expressivas no GBG. Aos níveis de tiroxina livre (T4L) mais elevados se associaram valores de TSH mais supressos com uma nítida diferença entre os dois grupos ($p < 0,001$). Os valores dos anticorpos antitireoidianos também mostraram-se mais elevados no GHTx com $p < 0,001$. Com relação ao tratamento com drogas antitireoidianas, os pacientes do GHTx necessitaram usar baixas doses (PTU: 200mg/dia, MTZ: 40mg.dia), enquanto os pacientes do GBG necessitaram de doses mais elevadas (PTU: 400mg/dia, MTZ: 60mg/dia). Analisando a evolução clínica no GHTx a maioria dos

pacientes apresentou hipertireoidismo de curta duração (95%), evoluindo para hipotireoidismo espontâneo (55,5%), enquanto no GBG 84,3% dos casos necessitaram utilizar radioiodoterapia como tratamento definitivo. Concluímos que o hipertireoidismo devido à TCA difere do associado à DBG pela menor intensidade dos sinais, sintomas, pela mais curta duração, indicando quadro clínico e evolução de menor gravidade; que o hipertireoidismo associado à TCA, na maioria dos casos, evolui para remissão espontânea e, portanto, sem necessidade de terapia complementar com radioiodo; que não obstante as diferenças significantes, nas concentrações de TSH, T4L e anticorpos antitireoidianos entre os dois grupos, essas variáveis não foram suficientes para estabelecer a etiologia do hipertireoidismo e finalmente; que a PBAAF foi capaz de auxiliar na escolha da terapêutica do hipertireoidismo.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	25
1.1 Tireoidite Crônica Autoimune	26
1.1.1 Histórico	26
1.1.2 Epidemiologia	26
1.1.3 Patogênese	27
1.1.3.1 Resposta imune normal	27
1.1.3.2 Autoimunidade tireoidiana	28
1.1.4 Patologia	32
1.2 Hipertireoidismo e Tireoidite Crônica Autoimune	33
2. OBJETIVOS	38
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
3.1 Casuística	40
3.1.1 Grupo Hashitoxicose	40
3.1.2 Grupo Controle	41
3.2 Métodos	42
3.2.1 Avaliação clínica.....	42
3.2.1.1 Quadro clínico de hipertireoidismo.....	42
3.2.2 Avaliação tireoidiana.....	42
3.2.2.1 Anticorpos antimicrosomal e antitireoglobulina dosados por hemaglutinação passiva	43

3.2.2.2 Anticorpo antitireoperoxidase e anticorpo antitireoglobulina dosados pelo método imunoquimioluminométrico	43
3.2.2.3 Hormônio tireotrófico.....	44
3.2.2.4 Tiroxina livre	44
3.2.2.5 Cintilografia e captação tireoidiana com tecnécio (99mTC)	45
3.2.2.6 Ultrassonografia tireoidiana	45
3.2.2.7 Punção biópsia aspirativa com agulha fina	45
3.2.3 Avaliação do tratamento de hipertireoidismo	49
3.2.4 Evolução clínica	49
3.2.5 Análise estatística	49
4. RESULTADOS	51
4.1 Sintomas e sinais de hipertireoidismo	52
4.2 Avaliação tireoidiana	54
4.2.1 Hormônio tireotrófico e tiroxina livre	54
4.2.2 Anticorpos antitireoidianos	55
4.2.3 Ultrassonografia da tireóide	55
4.2.5 Captação/cintilografia tireoidiana	56
4.3 Tratamento do hipertireoidismo	67
4.4 Evolução clínica	69
5. DISCUSSÃO	74
6. CONCLUSÕES	83

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS85

8. ANEXOS92

INTRODUÇÃO

1.1 Tireoidite Crônica Auto-imune

1.1.1 Histórico

Em 1912, Hakaru Hashimoto descreveu quatro mulheres, inicialmente assintomáticas e que evoluíram para hipotireoidismo, com alterações da tireóide caracterizadas por aumento difuso e indolor da glândula, e infiltrado linfocítico intenso (DAYAN; DANIELS, 1996). Desde então, essa doença tem sido objeto freqüente de estudos clínicos e patológicos.

Decorridos mais de 40 anos, alguns autores descreveram a presença de anticorpos antitireoidianos em pacientes com esta desordem (LUXTON; COOKE, 1956, ROSE; WITEBSKY, 1956, CAMPBELL et al.,1956), sendo, a partir daí, reconhecida como uma doença tireoidiana auto-imune. Tem sido denominada Tireoidite de Hashimoto (TH), Tireoidite Crônica (TC), Tireoidite Linfocítica (TL) e, mais recentemente, Tireoidite Crônica Auto-Imune (TCA).

Durante alguns anos, a TCA foi considerada incomum e o diagnóstico era usualmente feito pelo cirurgião no momento da cirurgia, ou pelo patologista, após tireoidectomia. Com o advento da biópsia aspirativa da glândula tireóide e testes sorológicos, houve aumento do número de casos diagnosticados, sendo hoje considerada uma das doenças tireoidianas mais comuns (DE GROOT, 1996).

1.1.2 Epidemiologia

A incidência da TCA não é bem conhecida, uma vez que a maioria dos pacientes são assintomáticos. Alguns estudos populacionais têm registrado uma

incidência variável, em geral de 2 a 4%, chegando a 16% entre mulheres idosas (GORDIN et al.,1979, TUNBRIDGE et al., 1977; HAWKINS et al., 1979, 1980, PRENTICE et al., 1990). Em levantamento feito em nosso meio (Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG), esta doença respondeu por 52,8% dos casos de hipotireoidismo em adultos (BORGES et al.,1993).

A taxa de prevalência na população adulta varia de acordo com os critérios de diagnóstico, com a década quando os estudos foram realizados e com as características dos pacientes estudados. Williams et al. (1962) utilizando como critérios de diagnóstico anticorpos antitireoidianos séricos positivos, elevação dos níveis de hormônio tireotrófico (TSH) e presença de infiltrado linfocítico em material de autópsia, encontraram tireoidite focal (1 a 10 focos por centímetro quadrado) em 40% a 45% das mulheres e 20% dos homens, no Reino Unido e Estados Unidos, respectivamente. Quando uma tireoidite mais severa foi considerada (mais de 40 focos por centímetro quadrado), a prevalência declinou para 5% a 15% em mulheres e 1% a 5% em homens.

A TCA acomete principalmente o sexo feminino (7 a 15 mulheres para cada homem), com pico entre a terceira e quinta décadas (SAWIN et al.,1985, BAGCHI; BROWN; PARISH, 1990). Pode variar entre a raça branca e negra, sendo, em alguns estudos, duas vezes mais comum entre os primeiros (VANDERPUMP et al.,1995).

1.1.3 Patogênese

1.1.3.1 Resposta imune normal

O desencadeamento de uma resposta imunológica depende da apresentação de um antígeno ou epítipo antigênico ao sistema imune por uma célula apresentadora de antígeno (CAA), representada por populações de células especializadas, como macrófagos e monócitos.

A CAA capta o antígeno e após processá-lo o apresenta aos linfócitos T helper CD4+ (ThCD4+) através da molécula do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) classe II expressa em sua superfície. Para que a resposta imune seja finalmente desencadeada, é necessário que ocorra a interação entre o complexo MHCII/antígeno e o receptor da célula T (RCT), na presença de moléculas coestimulatórias como B7.1 e LFA-3 (antígeno funcional do linfócito-3) presentes na CAA e CD80/CD28 presentes no linfócito ThCD4+ (BONILLA, 2002, SAYAGH; VELLA, 2002; WEETMAN, 2003).

Na ausência das moléculas coestimulatórias ocorre refratariedade à ativação da resposta imune, processo que é denominado anergia. Este é um importante mecanismo de tolerância do sistema imunológico (BONILLA, 2002). Por outro lado, na presença destas moléculas, há ativação das células ThCD4+ após sua ligação com o complexo MHC II/antígeno. Estas células, uma vez ativadas, liberam diferentes citocinas como interleucinas, interferon gama e fatores de crescimento, que ativam células T citotóxicas CD8+ e células B produtoras de anticorpos. Pode ocorrer, portanto, ativação da imunidade celular e humoral.

Na imunidade celular, o linfócito T citotóxico CD8+ ativado interage com moléculas MHC classe I que são expressos na membrana celular da célula alvo e desencadeiam um processo de destruição celular via apoptose (BONILLA, 2002, SIEGEL et al., 1990; LAM-TSE; LERNMARK; DREXHAGE,2002).

Na imunidade humoral, os linfócitos B ativados se diferenciam em plasmócitos capazes de produzirem anticorpos contra antígenos específicos da célula alvo. Fazendo parte desta resposta imune, há as células T CD8+ supressoras que limitam e regulam, em parte, o processo, evitando a ativação exagerada do sistema imunológico, o que poderia levar a conseqüências indesejadas como a auto-imunidade (BONILLA, 2002).

1.1.3.2 Auto-imunidade tireoidiana

A patogênese da TCA ainda não foi totalmente esclarecida. As evidências indicam a existência de defeitos na tolerância aos antígenos tireoidianos que

resultam em dano à tireóide, na presença de fatores desencadeantes ambientais e genéticos. Os principais fatores ambientais considerados são: infecções, estresse, e gestação. (SINGER,1991; DAYAN; DANIELS,1996). Em relação aos fatores genéticos, estudos epidemiológicos têm demonstrado a existência de susceptibilidade genética para o desenvolvimento de TCA através das observações de uma ocorrência familiar comum, freqüência maior em mulheres (DAVIES et al., 1991), taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos de 30 a 60% (BRIX; KYVIK; HEGEDUS, 2000), maior freqüência em portadores de Síndrome de Turner e Síndrome de Down (DAVIES et al., 1991)

Os mecanismos que têm sido propostos para explicar a gênese desta doença e se baseiam nos mesmos mecanismos apresentados para grande parte das doenças auto-imunes; sendo eles (MACKAY; ROSEN, 2001, DAVIES, 2002) :

- Mimetismo molecular: de acordo com esta hipótese, a TCA está relacionada a uma resposta imune contra antígenos externos (vírus, bactérias), estruturalmente semelhantes às proteínas tireoidianas. Ocorreria uma reação cruzada e clones de células TCD4+ seriam ativados contra essas proteínas tireoidianas que passariam a ser reconhecidas, pelo sistema imune, como antígenos (VALTONEN et al.,1986; DAVIES et al., 1991, TOMER et al.,1993).
- Expressão de antígenos pelo complexo de histocompatibilidade maior (MHC): de forma inadequada, tireócitos passariam a expressar suas próprias proteínas a linfócitos TCD4+. Essa hipótese surgiu após achados de que tireócitos de pacientes com TCA podem expressar moléculas MHC classe II, o que não ocorre em tireócitos de indivíduos normais (HANAFUSA et al.,1983). Como consequência, os mesmos se tornam células apresentadoras de antígenos. A expressão de moléculas MHC classe II pelas células tireoidianas pode ser induzida por citocinas produzidas por células TCD4+ previamente ativadas. A forma como essas células se tornam ativadas não está bem definida, mas pode estar relacionada ao mecanismo de mimetismo molecular (NEUFELD; PLATZER; DAVIES,1989, KHOURY; PEREIRA; GREENSPAN,1991, CHIOVATO et al., 1993).
- Ativação de apoptose celular: a ativação da via apoptótica Fas-Fas ligante é um mecanismo habitual nos processos patológicos auto-

imunes. Esta é a principal via de apoptose celular e ocorre por uma interação entre uma molécula transmembrana na célula alvo, chamada Fas, com seu ligante presente na célula citotóxica, chamado Fas ligante. Portanto, a morte celular ocorre em células que expressam o Fas, ou seja, células alvo. Os tireócitos normais expressam somente o Fas-ligante (RAPOPORT; MACLACHLAN, 2001). Na TCA as células tireoidianas passam a expressar também a molécula Fas, induzidas por citocinas (interleucina1 beta, fator de necrose tumor alfa, interferon gama) secretadas por linfócitos e macrófagos ativados, tornando-as células alvo (KUAN; PASSARO, 1998, YAMAZAKI et al, 2000). Uma vez expressos nos tireócitos, Fas e Fas ligante, a apoptose pode ocorrer por vários mecanismos. O primeiro ocorreria pela interação do Fas ligante, expresso nos linfócitos CD8+ ativados, com o Fas expresso nos tireócitos. O segundo, poderia ocorrer através da interação Fas e Fas-ligante no mesmo tireócito, causando morte celular por mecanismo suicida e interação Fas Fas-ligante entre tireócitos vizinhos, causando apoptose por mecanismo fratricida. Por último, as células tireoidianas que expressam Fas-ligante, normalmente, teriam a capacidade de interagir com linfócitos CD8+ ativados que expressam Fas, tornando-os células alvo, impedindo a ação destes linfócitos. Na TCA, esse mecanismo defensivo poderia estar prejudicado (YAMAZAKI et al., 2000).

Em qualquer dos mecanismos acima expostos, uma vez ativadas, as células ThCD4+ liberam citocinas que ativam células ThCD8+ citotóxicas e células B produtoras de anticorpos antitireoidianos. Ocorre, assim, a ativação da imunidade celular e humoral, respectivamente.

A imunidade celular exerce um importante papel na patogênese da TCA através da apoptose celular. A destruição das células tireoidianas na TCA é o fenômeno patológico central e responsável pelo desarranjo da arquitetura folicular dos tireócitos (MAZZIOTTI et al., 2003).

No processo da imunidade humoral, os antígenos tireoidianos mais importantes são a tireoglobulina (Tg), a peroxidase tireoidiana (TPO) e o receptor do TSH, induzindo o aparecimento dos anticorpos antitireoglobulina (AcTg), antiperoxidase tireoidiana (AcTPO) antireceptor de TSH (TRab).

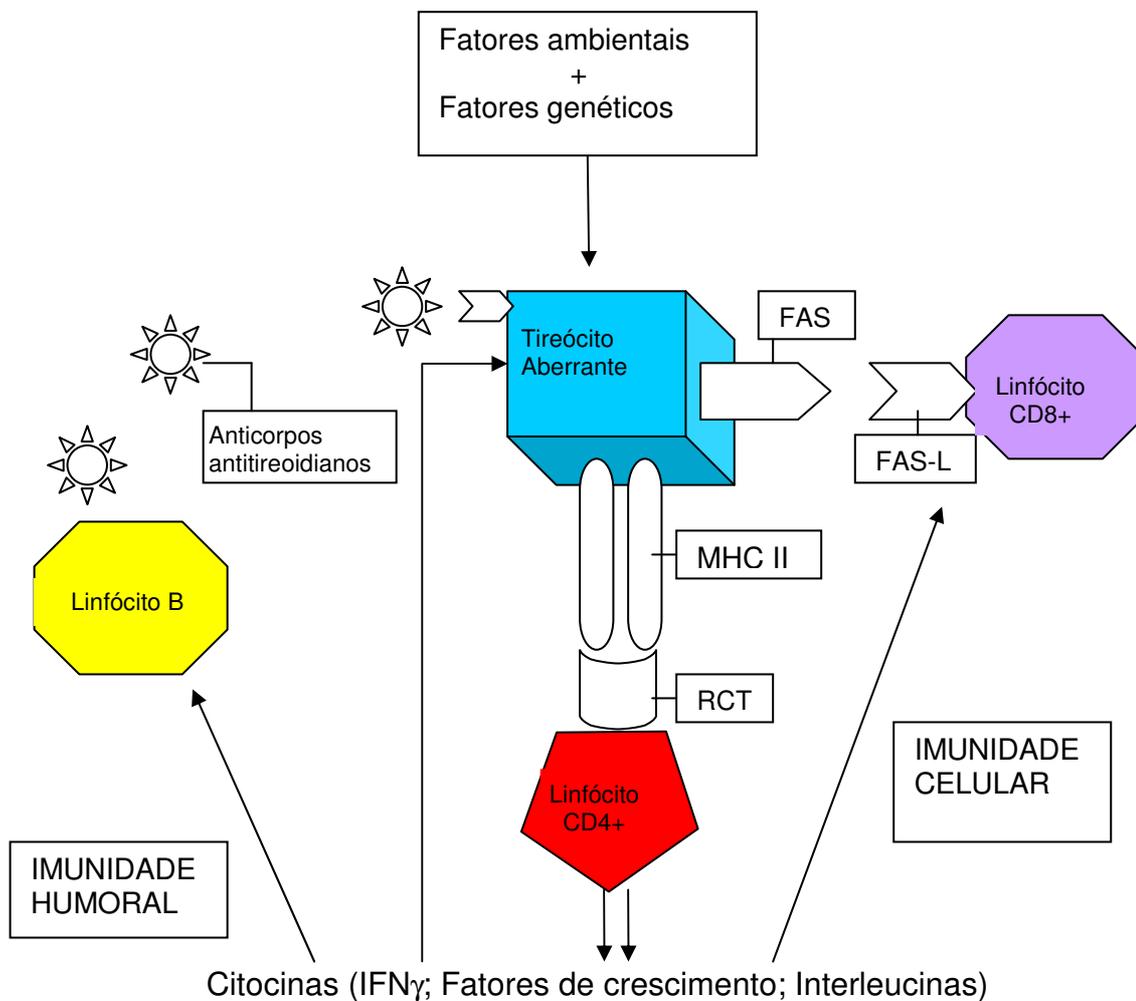


Figura 1. Esquematização simplificada do mecanismo de auto-imunidade tireodiana: tireócitos aberrantes expressam antígenos de histocompatibilidade classe II (MHC II) à linfócitos ThCD4+ que liberam diferentes citocinas como interferon gama (IFN γ) , fatores de crescimento e interleucinas que ativam células ThCD8+ citotóxicas e células B produtoras de anticorpos. A interação do Fas-ligante presente nos linfócitos ThCD8+ com a molécula Fas na membrana dos tireócitos aberrantes promove apoptose das células tireoidianas, enquanto os anticorpos desencadeiam um processo de lise celular mediada por complemento (modificado de DURON et al., 2003).

1.1.4 Patologia

Na TCA podem ser identificadas três entidades anátomo-clínicas que correspondem a estágios diferentes da mesma lesão (DAVIDSON; CAMPORA, 1991, BELFIORE; LA ROSA, 2001), quais sejam:

- Tireoidite linfocítica aguda: ocorre na fase incipiente da doença, geralmente presente em pacientes jovens, cursa com eutireoidismo e discreto aumento do volume da glândula. Em alguns pacientes os anticorpos antitireoidianos estão presentes em concentrações diminuídas ou mesmo indetectáveis. A glândula apresenta um acentuado infiltrado linfocítico, alterações oncocíticas discretas e leve destruição folicular. Células de Hürthle, também denominadas Askanazi, são esporádicas. As células linfóides são representadas principalmente por linfócitos maduros, mas plasmócitos podem estar presentes.
- Tireoidite linfocítica hipertrófica: forma mais característica da TCA, manifesta-se clinicamente por bócio difuso hipofuncionante, acompanhado por concentrações séricas elevadas de anticorpos antitireoidianos. O material obtido por punção biópsia aspirativa com agulha fina (PBAAF) revela infiltrado linfocítico formando centros germinativos e tendência a desorganização da arquitetura folicular. Regeneração folicular e fibrose intersticial podem estar presentes, e as células foliculares frequentemente apresentam transformação oncocítica. As amostras contêm escasso colóide, abundante celularidade, predominantemente linfóide ou epitelial. A maioria das células linfóides são linfócitos maduros ou plasmócitos. As células foliculares variam consideravelmente em número e morfologia e podem exibir alterações características de células ricas em

mitocôndrias ou células de Hürthle. Essas últimas caracterizam-se por serem células grandes, com margens bem definidas, citoplasma eosinofílico granular, núcleo hipercromático e pleomórfico, sendo consideradas patognomônicas de TCA.

- Tireoidite linfocítica atrófica: histologicamente representada por acentuada atrofia e fibrose folicular. Nesta fase, a PBAAF revela a presença de fibroblastos em grande quantidade, além de linfócitos e poucas células foliculares. Muitas vezes, as amostras são insatisfatórias devido à escassez do material que se consegue obter. Representa o estágio mais avançado da TCA e corresponde clinicamente ao quadro de hipotireoidismo manifesto.

1.2 Hipertireoidismo e Tireoidite Crônica Auto-imune

Aproximadamente 70% dos pacientes com TCA são assintomáticos. Geralmente, o diagnóstico é feito por investigação a partir de anormalidades em exames de rotina ou pela presença de um bócio difuso discreto, detectado ao exame físico. A confirmação pode ser feita pela presença de anticorpos antitireoidianos positivos associados à PBAAF da glândula, com achados citológicos típicos. Quando apresentam manifestações clínicas, mais de 20% são hipotireóides e menos de 5%, apresentam hipertireoidismo (DE GROOT, 1996).

A partir da década de 70 essa forma mais rara de apresentação, hipertireoidismo clínico associado a achados citopatológicos típicos de TCA, passou a receber maior atenção por parte de alguns pesquisadores (WOOLF, 1980).

Gorman et al. (1978) descreveram 4 pacientes (3 homens e 1 mulher) com hipertireoidismo clínico, entre 19 e 38 anos de idade, nos quais a tireóide estava aumentada de tamanho à palpação e hipocaptante à cintilografia com ¹³¹I. Foi excluída a possibilidade de tireoidite aguda, uma vez que nenhum paciente apresentava história prévia de infecção, febre ou dor tireoidiana à deglutição. A PBAAF realizada em quatro pacientes e a peça cirúrgica de um paciente submetido à tireoidectomia total revelaram alterações típicas de TCA com extenso

infiltrado linfocítico, ruptura dos folículos tireoidianos e presença de células de Hürthle. Nesses quatro casos submetidos ao estudo citológico, a fase de hipertireoidismo durou de 1 a 4 meses, com resolução espontânea e posterior evolução para hipotireoidismo. Em dois pacientes houve recorrência do episódio de hipertireoidismo. Esses achados foram considerados como decorrentes de uma liberação não regulada e transitória de conteúdo tireoidiano, em pacientes com tireoidite linfocítica e o quadro foi denominado de “tireoidite linfocítica com hipertireoidismo de resolução espontânea”.

Dois anos após, Nikolai et al. (1980), descreveram 56 casos de doença tireoidiana que denominaram de tireoidite silenciosa com hipertireoidismo. Tratava-se de uma forma de hipertireoidismo transitório caracterizado por tireóide de tamanho normal ou discretamente aumentada e indolor, níveis plasmáticos elevados de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), baixa captação de ¹³¹I e resolução espontânea do hipertireoidismo em 2 a 5 meses. Em todos os casos, o estudo citológico demonstrou infiltrado linfocítico, difuso ou focal, típico de TCA. Casos semelhantes, anteriores a 1980, com casuística menor, foram descritos por Blonde; Witkin; Harris (1976), Morrison; Caplan (1978) e Gordon (1978).

Woolf (1980) apresentou um trabalho de revisão dos estudos descritos de apresentação atípica de TCA, desde o início dos anos 70 até abril de 1980. Foram avaliados 112 pacientes com 122 episódios de hipertireoidismo, sendo 68 mulheres e 44 homens. Todos os casos se caracterizavam por hipertireoidismo auto-limitado, alguns com recidivas, acompanhados por alterações inflamatórias do parênquima tireoidiano e marcada redução na captação de ¹³¹I. A maioria dos autores tentou definir essa entidade como uma forma de tireoidite subaguda ou tireoidite linfocítica, porém faltavam subsídios para incluí-la totalmente em uma dessas apresentações da doença. A ausência total de dor, velocidade de hemossedimentação normal ou discretamente elevada e a presença de infiltrado linfocítico difuso à PBAAF, a distinguiu da tireoidite subaguda. Além disso, outros autores tinham dificuldade de caracterizá-la como tireoidite linfocítica, pois, além da ausência de anticorpos antitireoidianos, a evolução clínica lembrava tireoidite subaguda, mas o quadro citológico era compatível com TCA. Alguns pesquisadores passaram a reconhecer essa doença como uma variante da TCA, a ela se referindo pelos sinônimos: “hipertireoidite”, “tireoidite silenciosa com tireotoxicose” ou “Hashitoxicose” (DAVIES; LARSEN, 2002).

Em contrapartida, Doniach (1959), Shane et al. (1965), Fatourechí; Mcconahey; Woolner (1971); Buchanan et al. (1977), demonstraram a existência de casos de hipertireoidismo cujos exames laboratoriais eram compatíveis com o diagnóstico de Doença de Basedow-Graves (DBG), porém com achados histopatológicos típicos de TCA.

Fatourechí; Mcconahey; Woolner (1971), avaliaram peças cirúrgicas de 24 pacientes submetidos à tireoidectomia subtotal para tratamento de DBG, na Clínica Mayo (Universidade de Minnesota-EUA), no período compreendido entre 1950 e 1968. O diagnóstico de hipertireoidismo por DBG havia se baseado na clínica compatível e taxa metabólica basal elevada. Os achados histopatológicos permitiram dividir os casos em três grupos: grupo 1- composto por 9 (37,6%) pacientes com DBG, mas com alterações microscópicas típicas exclusivas de tireoidite de Hashimoto ; grupo 2- composto por 5 (20,8%) pacientes com DBG clínica e infiltrado linfocítico extenso associado à mínima hipertrofia do parênquima; grupo 3- composto por 10 (41,6%) pacientes com DBG clínica e alterações típicas de TCA ao lado de hipertrofia folicular característica da DBG. Esse estudo demonstra claramente que muitos pacientes com hipertireoidismo atribuído a DBG são, de fato, portadores de TCA com achados histológicos característicos desta doença. Por outro lado, a ocorrência de hipertrofia do parênquima tireoidiano associado à infiltração linfocitária e a células de Hurthle indicam a possibilidade de concomitância das duas entidades nosológicas na mesma glândula.

Da mesma forma, outros estudos demonstraram que a TCA e a DBG apresentam anormalidades imunológicas em comum e que fazem parte de um espectro denominado doenças tireoidianas auto-imunes, podendo ocorrer em um mesmo indivíduo (TAMAI et al., 1985, TOMER et al., 1999).

Baseados nesses estudos, concluiu-se que a atribuição do hipertireoidismo auto-imune à DBG, durante muito tempo, foi uma cômoda simplificação, pelo fato de ser considerado muito mais freqüente e de se associar a marcadores clínicos como exoftalmia e mixedema pré-tibial. Entretanto, os dados histológicos introduziram neste cenário a necessidade de se estabelecer claramente a diferenciação diagnóstica entre TCA e DBG.

A diferenciação entre essas duas formas de tireotoxicose é importante para a seleção da terapia, evitando-se cirurgia, radioiodoterapia ou uso prolongado de drogas antitireoidianas (DATs) desnecessariamente.

Até o presente momento, poucos estudos abordaram essa questão. Além disso, o hipertireoidismo devido à TCA tem recebido diferentes denominações como tireoidite silenciosa, tireoidite pós-parto, tireoidite linfocítica com hipertireoidismo de resolução espontânea, hipertireoidite, tireoidite indolor, Hashitoxicose ou Hashi-Graves. A confusa e inadequada nomenclatura reflete a dificuldade de se fazer o diagnóstico diferencial entre todas essas entidades que algumas vezes se superpõem.

De todos os termos, o nome menos comprometedor seria Hashitoxicose (HTx), que indica a tireotoxicose na presença de Tireoidite de Hashimoto ou TCA, e, ao mesmo tempo, presta homenagem ao patologista que descreveu a entidade.

No presente estudo empregaremos o termo Hashitoxicose como sinônimo de TCA com hipertireoidismo.

OBJETIVOS

- Avaliar, retrospectivamente, pacientes portadores de Hashitoxicose com a finalidade de determinar as características clínicas e laboratoriais da doença.
- Definir padrões que auxiliem no diagnóstico diferencial entre o hipertireoidismo devido à doença de Basedow-Graves e à Hashitoxicose

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Para seleção dos casos foram utilizados livros de registros da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Nestes registros são anotados, ao final de cada dia de atendimento do ambulatório de tireóide, a data na qual o paciente foi atendido, o registro no serviço de admissão médica (SAME) e o diagnóstico. Posteriormente, foi efetuada, no SAME, uma revisão detalhada de todos os prontuários selecionados.

Não obstante tratar-se de ambulatório assistencial, os pacientes são atendidos segundo protocolos definidos de avaliação da função tireoidiana. Na primeira consulta, são obtidas amostras de sangue para dosagens dos hormônios tireotrófico (TSH) e tiroxina livre (T4L), anticorpos antitireoidianos, ultrassonografia cervical e PBAAF da glândula tireóide

Os critérios utilizados para a seleção dos pacientes foram: a) diagnóstico inicial no período compreendido entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005; b) diagnóstico de hipertireoidismo primário auto-imune, baseado em concentrações séricas de TSH suprimidas (menores que 0,38 mU/mL), T4L elevadas (maiores que 2,3ng/dL) e anticorpos antitireoidianos positivos (títulos de anticorpos antimicrosomal e antitireoglobulina dosados por hemaglutinação passiva até o ano de 2000 menores que 1:160 e valores de anticorpos antiperoxidase tireoidiana e antitireoglobulina dosados por método imunoquimioluminométrico, a partir de 2001, maiores que 10UI/mL e 20UI/mL, respectivamente c) diagnóstico citopatológico (PBAAF) de TCA; d) seguimento ambulatorial regular.

Foram selecionados 45 pacientes de acordo com os critérios acima descritos e considerados como portadores de Hashitoxicose

Como grupo controle foram selecionados 51 pacientes com hipertireodismo clínico-laboratorial e diagnóstico citopatológico de Doença de Basedow-Graves, pareados pela faixa etária com o grupo Hashitoxicose.

Os grupos de indivíduos estudados ficaram assim caracterizados:

3.1.1 Grupo Hashitoxicose

Constituído por 45 indivíduos, 39 mulheres e 6 homens, com idades entre 12;0 e 69;0 anos; meses (mediana: 37;0), e peso, altura e IMC variando entre 41;8 e 92;0Kg (mediana: 57;7), 145;0 e 178;8cm (mediana: 162;0) e 14;9 e 38;0Kg/m² (mediana:22;1) respectivamente. As características clínicas estão individualizadas na tabela 1.

Os pacientes deste grupo serão referidos, abreviadamente, como GHTx.

A cintilografia e captação tireoidiana foi feita em apenas nove dos 45 pacientes, devido à limitação de realização deste exame em todos os casos.

3.1.2 Grupo controle

Constituído de 51 indivíduos, 41 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com idades entre 14;0 e 55;0 anos; meses (mediana: 33;0). O peso, altura e IMC variando entre 34;0 e 82;0Kg (mediana: 53;4), 142;0 e 189;0cm (mediana: 163;0) e 16;3 e 28;2Kg/m² (mediana: 21;0) respectivamente. Será referido, abreviadamente, como GBG, e suas características clínicas encontram-se individualizadas na tabela 2.

A cintilografia e captação tireoidiana foi feita em apenas 28 dos 51 pacientes, pela mesma razão anteriormente referida.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Avaliação clínica

3.2.1.1 Quadro clínico de hipertireoidismo

Comparamos o quadro clínico de hipertireoidismo, relatado nos prontuários, entre os grupos GHTx e GBG. Os dados clínicos foram divididos em sintomas e sinais, de acordo com a classificação descrita por Williams et al.(1946):

- Sintomas: nervosismo; sudorese excessiva; intolerância ao calor; palpitação; fadiga; perda de peso; dispnéia; fraqueza; aumento do apetite; queixas oculares (turvação visual, diplopia, fotofobia, ardor e ressecamento ocular); edema de membros inferiores; diarreia; distúrbios menstruais (oligomenorréia, amenorréia, redução do fluxo menstrual).
- Sinais: taquicardia; bócio; tremores nas mãos; alterações da pele (pele quente e úmida); sinais oculares (protrusão do globo ocular ou exoftalmia, edema de conjuntiva, edema periorbital, hiperemia conjuntival, retração palpebral, sinal de *lid-lag*, tremor das pálpebras semicerradas); fibrilação atrial; esplenomegalia; eritema palmar; ginecomastia; sopro à ausculta da tireóide.

3.2.2 Avaliação tireoidiana

3.2.2.1 Anticorpos antimicrosomal e antitireoglobulina dosados por hemaglutinação passiva

Os anticorpos antimicrosomal (AcAM) e antitireoglobulina (AcAT) dosados pelo método de hemaglutinação passiva, foram expressos em

positividade ou negatividade segundo um “cut-off”, pré-estabelecido. Eram considerados positivos aqueles soros com títulos superiores a 1:160 (AMINO et al., 1976).

Esse método para dosagem de anticorpos antireoidianos foi utilizado até o ano de 2000. A partir desta data passou-se a utilizar os métodos imunométricos, sobretudo a quimioluminescência.

3.2.2.2 Anticorpos antitireoperoxidase tireoidiana e antitireoglobulina dosados pelo método imunoquimioluminométrico

Os anticorpos antitireoperoxidase tireoidiana (AcTPO) e antitireoglobulina (AcTg) foram determinados pelo método imunoquimioluminométrico através de um imunoensaio enzimático de fase sólida, utilizando-se aparelho IMMULITE®, que possui uma unidade analisadora totalmente automatizada e randômica. A unidade identifica as amostras, as unidades-teste e os reagentes por meio de código de barras, os reagentes e amostras são pipetados, incubados, as unidades-teste são lavadas e centrifugadas, substrato luminescente (adamantil dioxetano) é adicionado e faz-se a leitura da luminescência em luminômetro de alta densidade (BRONSTEIN; JUO; VOYTA, 1991; BABSON, 1991). O interior de cada unidade-teste contém uma pérola de poliestireno com 6,5 mm de diâmetro, revestida com anticorpo monoclonal de peroxidase tireoidiana humana altamente purificada, onde acontece a reação quimioluminescente. Nestas unidades foram pipetados 15µl das amostras (antígenos) e o reagente (fosfatase alcalina de intestino de vitela conjugada com anticorpo monoclonal de murino anti-IgG humana, em tampão). Os estojos comerciais foram fornecidos pela Diagnostic Products Corporation (Estados Unidos). Valores de referência: AcTPO <10UI/mL AcTg <20UI/mL.

3.2.2.3 Hormônio tireotrófico

O hormônio tireotrófico (TSH) foi determinado pelo método imunométrico através da dosagem quantitativa do TSH em soro, em conjunto com o analisador IMMULITE® (BRONSTEIN; VOYTA; THORPE, 1989; BABSON, 1991), utilizando-se estojos comerciais fornecidos pela Diagnostic Products Corporation (Estados Unidos). O interior de cada unidade-teste contém uma pérola de poliestireno com 6,5 mm de diâmetro, revestida com anticorpo monoclonal de TSH de rato, onde acontece a reação quimioluminescente. Nestas unidades foram pipetados 75µl das amostras (antígenos) e o reagente (fosfatase alcalina de intestino de vitela conjugada com anticorpo monoclonal de cabra de anti-TSH, em tampão). Os valores de referência estão entre 0,38 e 4,50 mUI/mL.

3.2.2.4 Tiroxina livre

A tiroxina livre (T4L) foi dosada pelo método imunoensaio competitivo análogo, em conjunto com o analisador IMMULITE® (BRONSTEIN; VOYTA; THORPE, 1989; BABSON, 1991). O interior de cada unidade-teste contém uma pérola de poliestireno com 6,5 mm de diâmetro, revestida com anticorpo monoclonal murino de T4, onde acontece a reação quimioluminescente. Nestas unidades foram pipetados 10µl das amostras (antígenos) e o reagente (fosfatase alcalina de intestino de bezerro conjugada com antiligante, tamponizado em preservativo). Os estojos comerciais foram fornecidos pela Diagnostic Products Corporation (Estados Unidos). E os valores de referência estão entre 0,8 e 2,3 ng/dL.

3.2.2.5 Captação do Tecnécio (99mTc), cintilografia tireoidiana

O tecnécio foi administrado intravenosamente, como pertecnetato, $^{99m}\text{TcO}_4$, nas doses que variaram de 1 a 10mCi, e a captação, obtida após 30 a 60 minutos. Imagens cintilográficas foram obtidas através de uma gama câmera.

Valores de referência para captação do ^{99m}Tc estão entre 1 e 4% da dose administrada.

3.2.2.6 Ultrassonografia tireoidiana

A ultrassonografia tireoidiana foi feita utilizando-se um aparelho de marca ATL (Philips Medical Systems Company; Inc., Estados Unidos), modelo HDI 1500, com transdutor linear de 7,5 megahertz, com ponto focal de 3,0cm. O aparelho faz cortes longitudinais e transversais e, em seguida, fornece automaticamente a área e o volume dos lobos direito, esquerdo e istmo. A área e volume totais de toda a tireóide são obtidos, fazendo-se a soma das dimensões do istmo e de ambos os lobos tireoidianos. O volume total da glândula tireoidiana, considerado normal, varia de 8,0ml a 15,0ml.

3.2.2.7 Punção biópsia aspirativa com agulha fina (PBAAF)

Antes de ser realizada a PBAAF, é explicado o procedimento ao paciente, respondidas todas as suas dúvidas e obtido seu consentimento verbal. O patologista, auxiliado pelo residente de endocrinologia, informa que não é utilizado anestésico local (já que a punção é rápida), e que não se espera nenhuma complicação, mas que poderá haver um desconforto ou hematoma discreto no local

A biópsia dos casos apresentados é feita de acordo com as técnicas padronizadas e empregadas ambulatorialmente. Ao paciente é solicitado que se coloque na posição supina e com hiperextensão do pescoço para expor a tireóide. Para maior suporte é colocado um travesseiro abaixo dos ombros. O paciente é orientado a não deglutir, não conversar e nem a se mover durante o exame. Empregam-se agulhas com diâmetros externos de 0,6 e 0,7mm e comprimento de 2,5cm, presas a seringas de 10ml conectadas a um citoaspirador de metal que serve de suporte. Após assepsia com álcool iodado, a tireóide é imobilizada com

os dedos indicador e polegar e a agulha inserida na glândula. A sucção é aplicada, tracionando-se o êmbolo da seringa e criando vácuo com volume negativo de 10 a 12ml. Posteriormente, a agulha é movimentada para trás e para frente, 3 a 6 vezes, em diferentes ângulos, sob constante sucção para representação adequada da área alvejada. Em seguida, o êmbolo é liberado e a sucção eliminada. Finalmente, a agulha é removida da glândula e pressiona-se o sítio da punção.

O material obtido é depositado em lâminas histológicas secas e limpas e cuidadosamente disperso entre duas lâminas, obtendo-se de 2 a 5 esfregaços. Alguns destes, após rotulados, são fixados em álcool a 95% por, pelo menos, 5 minutos e outros secos ao ar.

Os esfregaços, fixados em álcool, são corados pela técnica de Papanicolau modificada (Shorr), e os secos ao ar, corados com a clássica coloração de May-Grunwald-Giemsa.

A interpretação citológica de todos os casos foi feita por um único patologista com ampla experiência em citologia de tireóide. Todos os pacientes incluídos neste trabalho, tanto do GHTx como do GBG, foram submetidos à PBAAF, seguindo as técnicas acima descritas. Os critérios utilizados no diagnóstico de TCA e DBG foram os descritos por Davidson; Campora (1991), quais sejam:

- TCA: o diagnóstico se baseia em 3 achados histopatológicos fundamentais, a) destruição das células epiteliais com degeneração e fragmentação da membrana basal folicular. As células foliculares remanescentes apresentam-se hiperlásticas, com epitélio simples, citoplasma abundante exibindo alterações oxífilicas, sendo chamadas de células de Askanazi, virtualmente patognomônicas de TCA; b) infiltrado linfocítico intersticial, difuso e intenso, composto de linfócitos maduros e plasmócitos. Formam centros germinativos obliterando e desestruturando os espaços foliculares; c) substituição do tecido destruído por fibrose.
- DBG: os folículos são pequenos e revestidos com epitélio colunar hiperplásico, e contêm escassa quantidade de colóide que mostram muitas ranhuras marginais e vacuolização. Os núcleos das células foliculares são vesiculares e com localização basal, exibindo mitoses

ocasionais. O citoplasma é pálido e finamente granular. Projeções papilares do epitélio hiperplásico se estendem até os lúmens dos folículos. Infiltrado linfocítico, células de Hurthle e granulomas podem ser vistos ocasionalmente.

Os quadros citológicos de TCA e DBG estão ilustrados nas figuras 2 e 3, respectivamente.

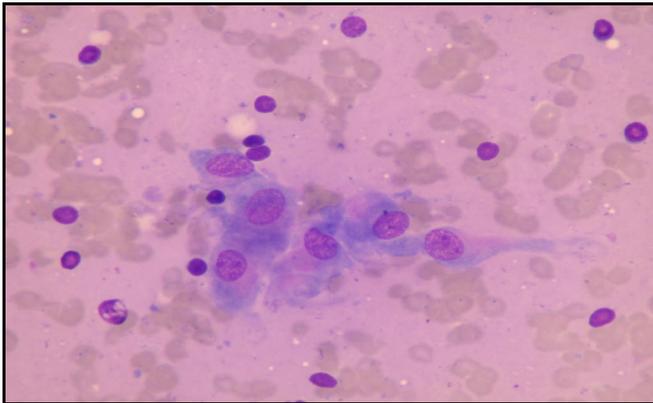


Figura 2- Tireoidite de Hashimoto: células foliculares tipo Askanazy e infiltrado linfocitário (coloração de May-Grünwald-Giemsa)

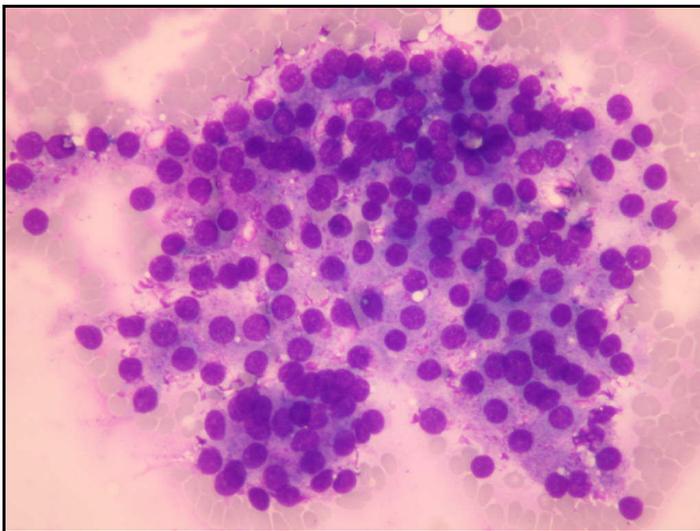


Figura 3- Doença de Basedow-Graves: lençol de células foliculares com sinais de hiperatividade (coloração de May-Grünwald-Giemsa).

3.2.3 Avaliação do tratamento de hipertireoidismo

O serviço de endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFTM adota como primeira opção para tratamento de hipertireoidismo, as tionamidas (metimazol ou propiltiouracil) em associação ou não a beta-bloqueadores, seguindo a mesma linha de mais de 80% dos especialistas da Europa (LEECH; DAYAN,1998). Após um período de compensação clínica e laboratorial, os pacientes entram em um período de redução da medicação segundo indicações dadas pelos sinais clínicos e dosagem de TSH e T4L, até atingirem a dose de manutenção. Os pacientes que apresentam descompensação ou remissão do hipertireoidismo são encaminhados para terapia definitiva com iodo radioativo.

Na comparação do tratamento entre os grupos foram utilizados os parâmetros: a) terapêutica empregada; b) dose inicial das medicações c) tempo para atingir compensação clínica; d) necessidade de tratamento definitivo com radioiodoterapia.

3.2.4 Evolução clínica

O comportamento da função tireoidiana dos dois grupos estudados foi analisado desde o diagnóstico inicial de hipertireoidismo até a data final deste trabalho. Em cada grupo os pacientes foram distribuídos em subgrupos de acordo com o *status* tireoidiano podendo ser, hipotireoidismo, eutireoidismo ou hipertireoidismo.

3.2.5 Análise estatística

Inicialmente, os dados clínicos, laboratoriais e os referentes ao tratamento, tanto do grupo controle quanto do GHTx, foram submetidos a uma análise descritiva a partir de medidas de centralidade (média, mediana) e de dispersão

(desvio padrão, valores mínimo e máximo). Dados clínicos, de natureza categórica (sinais e sintomas), foram estudados a partir de frequências absolutas e relativas. Os resultados da análise descritiva estão apresentados em tabelas e gráficos.

Para análise dos resultados foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos, dependendo do comportamento das variáveis. A comparação das variáveis numéricas entre os grupos GHTx e GBG, entre as variáveis do próprio GHTx, foi realizada após aplicação dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilks, com a finalidade de verificar se tinham distribuição normal.

Para comparação das variáveis numéricas entre os dois grupos foram utilizados os testes não-paramétricos Mann-Whitney e Wilcoxon.

Para comparação das variáveis numéricas no grupo GHTx foram utilizados os seguintes testes: a) teste de Wilcoxon, para comparar os valores de T4L e volume da glândula tireóide, antes e após o tratamento; b) teste t-Student pareado, para comparação dos valores de TSH antes e após o tratamento. A comparação dos valores de anticorpos (AcAM, AcAT, AcTPO e AcTg) antes e após o tratamento, dentro desse grupo, não foi possível. Em alguns casos, os anticorpos não foram dosados novamente e, portanto, não obtivemos uma amostra pareada suficiente para teste de comparação do tipo antes *versus* depois.

A análise estatística foi feita utilizando o software Sigma Stat®, versão 2.0 (StatSoft, Inc; Estados Unidos). O nível de significância para todos os testes foi de 5% ou $p < 0,05$.

RESULTADOS

4.1 Sintomas e sinais de hipertireoidismo

Em relação aos sintomas encontramos uma freqüência, estatisticamente significativa ($p < 0,001$), de dispnéia, intolerância ao calor, perda de peso, palpitações e queixas oculares, entre os pacientes do GBG quando comparados aos do GHTx. Não houve diferença estatística quando avaliamos nervosismo ($p = 0,032$), fadiga ($p = 0,125$) e fraqueza ($p = 0,515$).

Quanto aos sinais de hipertireoidismo, os achados de taquicardia, tremores de extremidades, pele quente e úmida e alterações oculares foram mais freqüentes no GBG que no GHTx, ($p < 0,001$). A freqüência de bócio difuso foi igual nos dois grupos ($p = 0,338$).

O período em que o paciente permaneceu em hipertireoidismo clínico, mesmo utilizando medicação (duração do hipertireoidismo), foi maior no GBG (média de 22,4 meses; variação de 11 a 48 meses) em relação ao GHTx (média de 4,7 meses; variação de 3 a 20 meses), $p < 0,001$.

Os principais sintomas e sinais de hipertireoidismo apresentados pelos pacientes do GHTx e GBG estão representados na tabela 3, a seguir.

4.2 Avaliação tireoidiana

Os dados de avaliação tireoidiana entre os GHTx e GBG, que foram estatisticamente significantes, serão primeiramente comentados e a seguir descritos e representados nas tabelas de número 4 a 13 e nas figuras de número 4 a 13. Os valores individuais das determinações séricas de TSH, T4L, AcTPO, AcTg, AcAM e AcAT, bem como os dados de ultrassonografia,

cintilografia/captação tireoidiana dos dois grupos encontram-se representadas nos anexos A.1 e A.2, respectivamente.

4.2.1 Hormônio tireotrófico e tiroxina livre

O TSH foi dosado em todos os pacientes do GHTx e GBG. No GHTx variou de 0,002 a 0,08mUI/mL, com mediana de 0,02mUI/mL. No GBG variou de 0,001 a 0,03mUI/mL, com mediana de 0,002mUI/mL. Quando comparados os dois grupos, os valores de TSH do GBG foram significativamente menores que os do GHTx ($p < 0,001$; tabela 4 e figura 4).

O T4L também foi dosado em todos os casos. No GHTx variou de 2,6 a 6,2ng/dL, com mediana de 3,0ng/dL. No GBG variou de 4,1 a 7,9ng/dL, com mediana de 5,6ng/dL. Houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos ($p < 0,001$; tabela 5 e figura 5).

Quando comparados os valores de TSH e T4L iniciais e ao final do estudo, no GHTx, os mesmos foram estatisticamente significantes. A média do TSH inicial foi de $0,02 \pm 0,016$ mUI/mL e do TSH final foi de $1,90 \pm 0,50$ mUI/mL, com $p < 0,001$ (teste t de Student pareado; tabela 6 e figura 6). A mediana do T4L inicial foi de 3,0ng/dL e do T4L final, de 1,3ng/dL, ($p < 0,001$; tabela 7 e figura 7).

4.2.2 Anticorpos antitireoidianos

Os títulos dos anticorpos AcAM e AcAT foram determinados em 46,6% ($n=21$) dos pacientes do GHTx e em 62,7% ($n=32$) dos pacientes do GBG. No GHTx, os títulos de AcAM variaram de 1:160 a 1:1200000, com mediana de 1:6400 e os títulos de AcAT variaram de 1:160 a 1:160000, com mediana de 1:6400. No GBG, os títulos de AcAM variaram de 1:160 a 1:1600, com mediana de 1:168 e os títulos de AcAT variaram de 1:160 a 1:102400, com mediana de 1:160. Observou-se valores estatisticamente menores ($p < 0,001$) de AcAM e AcAT

nos pacientes do GBG em relação aos pacientes do GHTx (tabelas 8 e 9 e figuras 8 e 9).

Os valores de AcTPO e de AcTg foram dosados em 84.4% (n=38) dos pacientes do GHTx e em 80.4% (n=41) dos pacientes do GBG. No GHTx, os valores de AcTPO variaram de 11,3 a 4763UI/mL, com mediana de 857UI/mL, e os valores de AcTg variaram de 20 a 5822UI/mL, com mediana de 128UI/mL. No GBG, os valores de AcTPO variaram de 10 a 7516UI/mL, com mediana de 123UI/mL e os valores de AcTg variaram de 20 a 1131UI/mL, com mediana de 20UI/mL. As concentrações de AcTPO e AcTg foram significativamente menores no GBG em relação ao GHTx, ($p<0,001$; tabelas 10 e 11 e figuras 10 e 11).

4.2.3 Ultrassonografia da tireóide

A ultrassonografia da tireóide foi realizada em todos os pacientes dos dois grupos. O volume da glândula no GHTx variou de 9,0 a 50,0ml, com mediana de 16,3ml. No GBG variou de 12,6 a 60,5ml, com mediana de 26,9ml. A comparação entre os dois grupos demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$; tabela 12 e figura 12).

No GHTx o volume tireoidiano inicial variou de 9 a 50ml (mediana:16,2ml) e foi significativamente maior ($p<0,001$) do que o volume tireoidiano ao final do estudo, que variou de 8 a 23,4ml (mediana: 13,8) (tabela 13 e figura 13).

4.2.4 Captação e cintilografia tireoidiana

Realizada em 17.6% (n=9) dos pacientes do GHTx e em 39,2% (n=20) dos pacientes do GBG. No GHTx, variou de 0,5 a 6%, com mediana de 1,0%. No GBG, variou de 4,5% a 7%, com mediana de 5,5%. Devido à grande diferença no número de casos submetidos ao exame, não foi possível comparação estatística entre os dois grupos.

Tabela 4. Dados descritivos das dosagens séricas de hormônio tireotrófico (TSH) no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores Hashitoxicose.

GRUPOS	TSH♦(mUI/mL)				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	51	0,001	0,002	0,030	0,006 ± 0,008
GHTx	45	0,002	0,020	0,080	0,020 ± 0,015

♦Hormônio tireotrófico; valores de referência: 0,38 a 4,50 mUI/mL

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmin; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GBG = Grupo Basedow-Graves; GHTx = Grupo Hashitoxicose

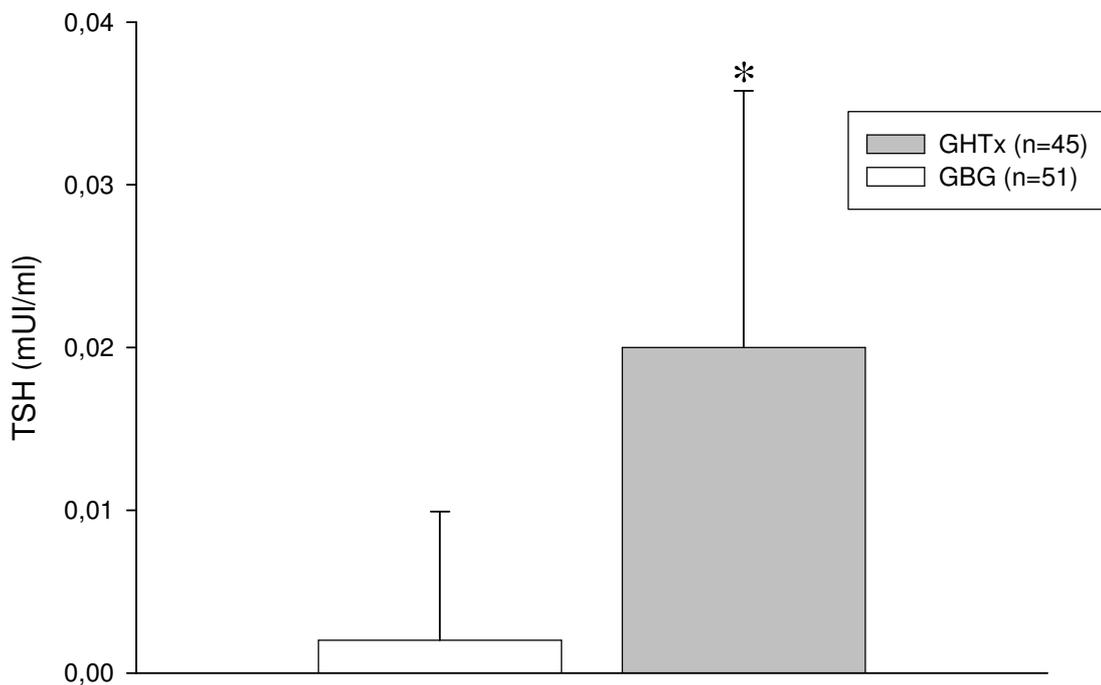


Figura 4. Valores médios (\pm dpm) do hormônio tireotrófico (TSH) entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx). (* $p < 0,001$).

Tabela 5. Dados descritivos das dosagens séricas de tiroxina livre (T4L) no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GRUPOS	T4L♦(ng/dL)				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	51	4,10	5,60	7,90	5,71 ± 0,96
GHTx	45	2,60	3,00	6,20	3,00 ± 0,83

♦Tiroxina livre; valores de referência: 0,8 a 2,3 ng/dL

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmin; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GBG = Grupo Basedow-Graves; GHTx = Grupo Hashitoxicose

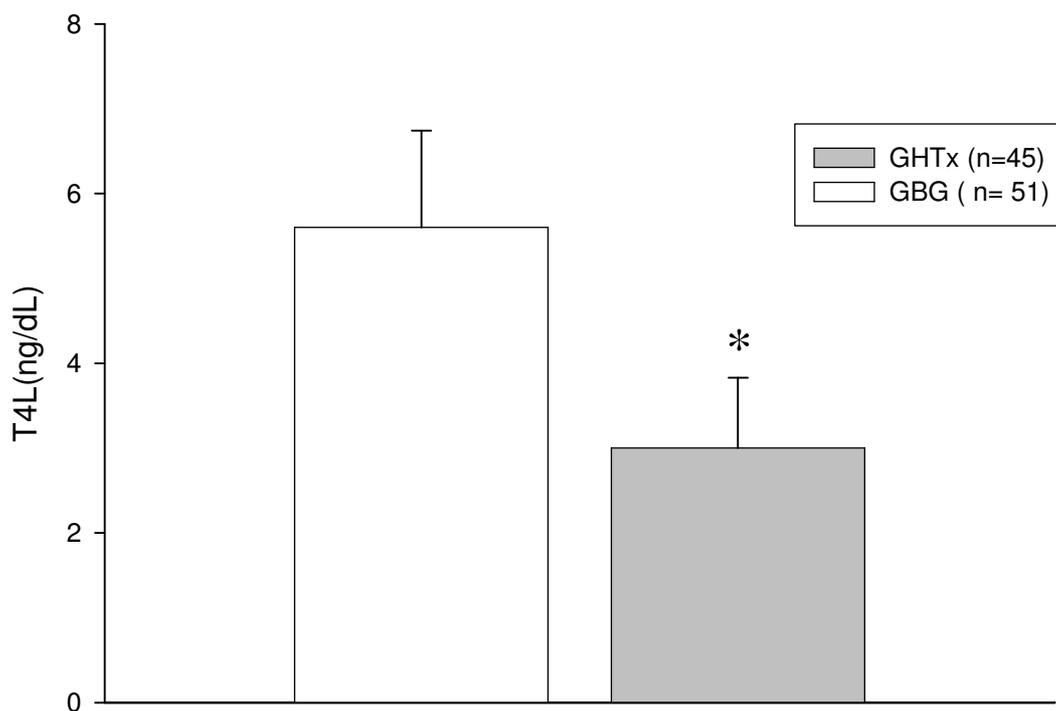


Figura 5. Valores médios (\pm dpm) do hormônio tiroxina livre (T4L) entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx). (* $p < 0,001$).

Tabela 6. Dados descritivos das dosagens séricas do hormônio tireotrófico (TSH) inicial e final, ao estudo, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GHTx					
	n	Vmín.	Mediana	Vmáx.	X ± DP*
TSH♦ inicial	45	0,002	0,020	0,080	0,020 ± 0,010
TSH final	45	1,200	1,800	2,900	1,900 ± 0,500

♦Hormônio tireotrófico; valores de referência: 0,38 a 4,50 mUI/ml

*Teste t-student pareado; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmin; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GHTx = Grupo Hashitoxicose.

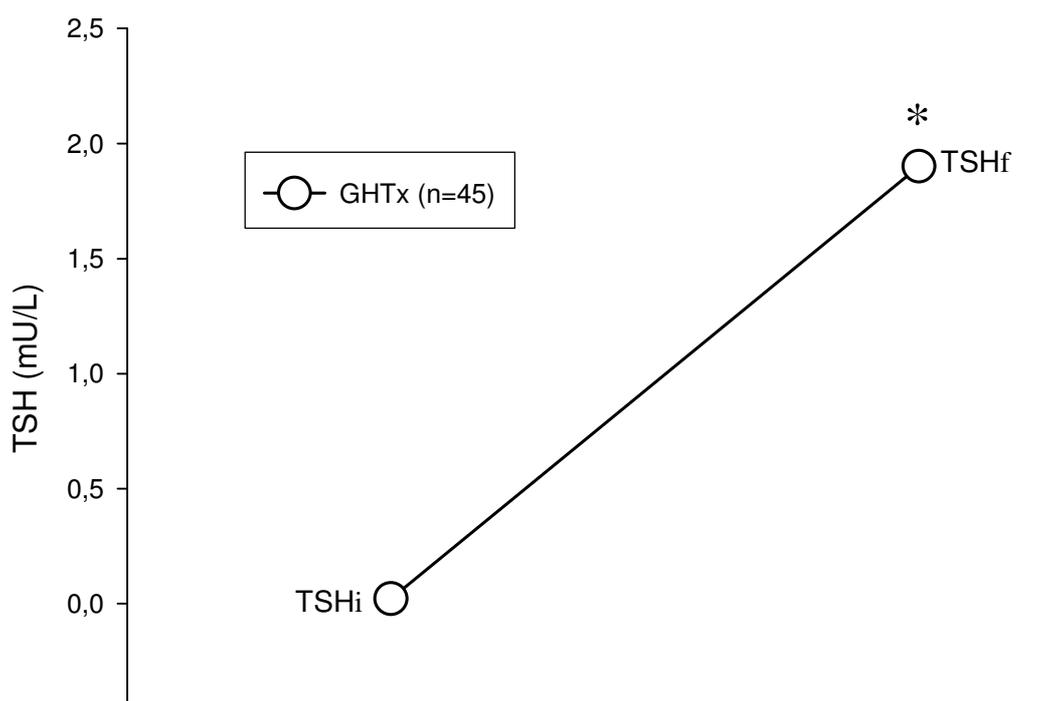


Figura 6. Valores médios do hormônio tireotrófico na fase inicial (TSHi) comparado com a fase final (TSHf) do estudo, nos pacientes do grupo Hashitoxicose (GHTx). (* $p < 0,001$).

Tabela 7. Dados descritivos das dosagens séricas de tiroxina livre (T4L) inicial e final, ao estudo, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GHTx					
	n	Vmín.	Mediana	Vmáx.	X ± DP*
T4L♦ inicial	45	2,60	3,00	6,20	3,34 ± 0,83
T4L final	45	1,10	1,30	1,90	1,33 ± 0,19

♦Tiroxina livre; valores de referência: 0,8 a 2,3 ng/dL

*Teste de Wilcoxon; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmin; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GHTx = Grupo Hashitoxicose

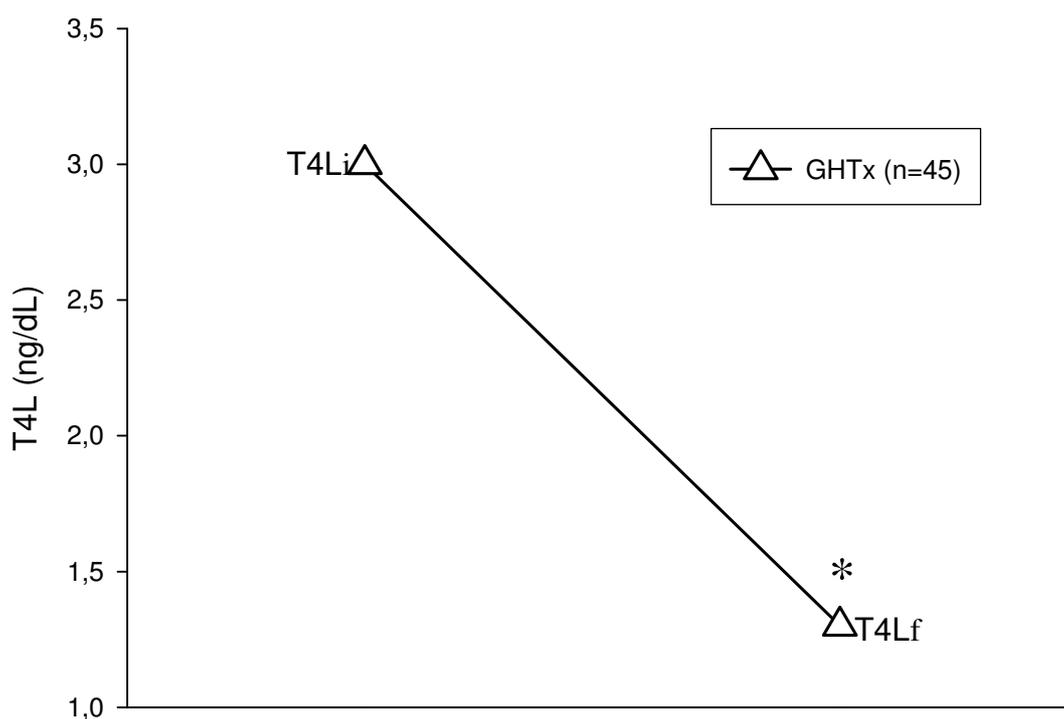


Figura 7. Valores médios do hormônio tiroxina livre na fase inicial (T4Li) comparado com a fase final (T4Lf) do estudo, nos pacientes do grupo Hashitoxicose (GHTx). (* $p < 0,001$).

Tabela 8. Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antimicrosomal dosado por hemaglutinação passiva (AcAM), no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GRUPOS	AcAM♦				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	32	1:160	1:168	1:102400	1:3646 ± 1:18032
GHTx	21	1:160	1:6400	1:224400	1:106627 ± 1:258176

♦Anticorpo antimicrosomal dosado por hemaglutinação passiva; valor de referência < 1:160

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmín; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GBG = Grupo Basedow-Graves; GHTx = Grupo Hashitoxicose

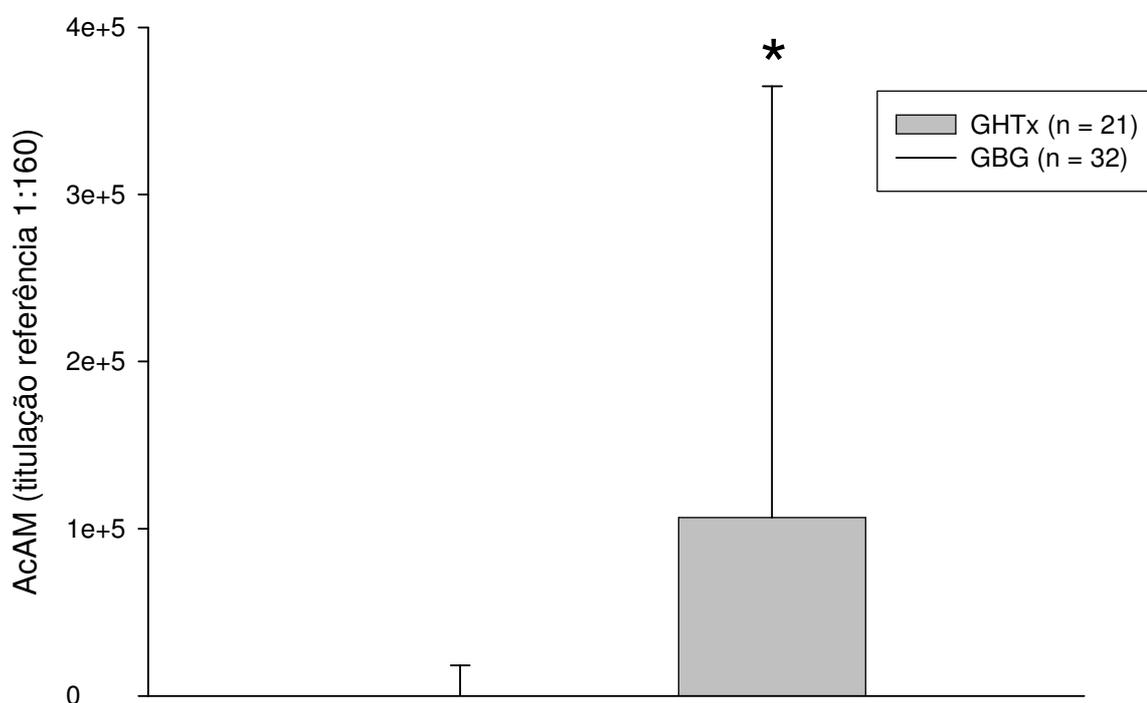


Figura 8. Valores médios (\pm dpm) do anticorpo anti-microsomal dosado por hemaglutinação passiva (AcAM) entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose. (* $p < 0,001$).

Tabela 9. Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antitireoglobulina dosado por hemaglutinação passiva (AcAT) no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GRUPOS	AcAT♦				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	32	1:160	1:160	1:102400	1:3590 ± 1:18040
GHTx	21	1:160	1:6400	1:160000	1:13739 ± 1:40157

♦Anticorpo antitireoglobulina dosado por hemaglutinação passiva; valor de referência < 1:160

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmín; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GBG = Grupo Basedow-Graves; GHTx = Grupo Hashitoxicose

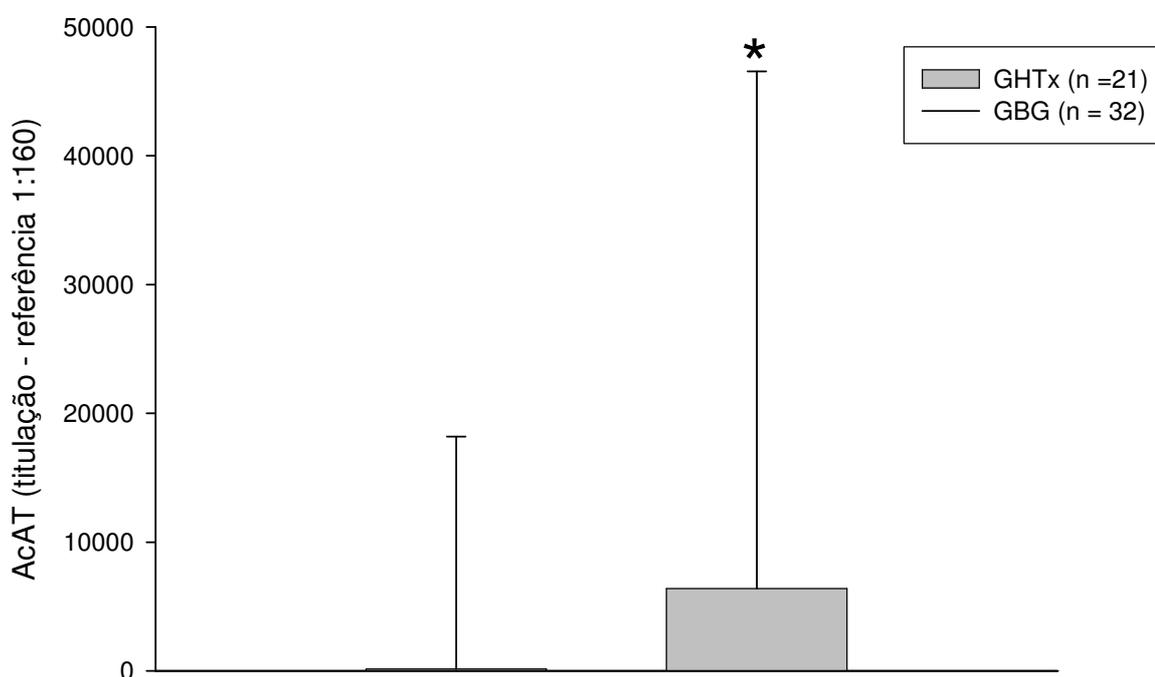


Figura 9. Valores médios (\pm dpm) do anticorpo antitireoglobulina dosado por hemaglutinação passiva (AcAT) entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx). * $p < 0,001$.

Tabela 10. Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antiperoxidase tireoidiana (AcTPO), dosado pelo método imunoquimioluminométrico, no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GRUPOS	AcTPO♦(UI/mL)				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	41	10,00	123,00	7516,00	370,20 ± 1170,00
GHTx	38	11,30	857,00	4763,00	914,00 ± 1005,00

♦Anticorpo antiperoxidase tireoidiana; valor de referência < 10,00 UI/mL

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmín; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GHTx = Grupo Hashitoxicose; GBG = Grupo Basedow- Graves

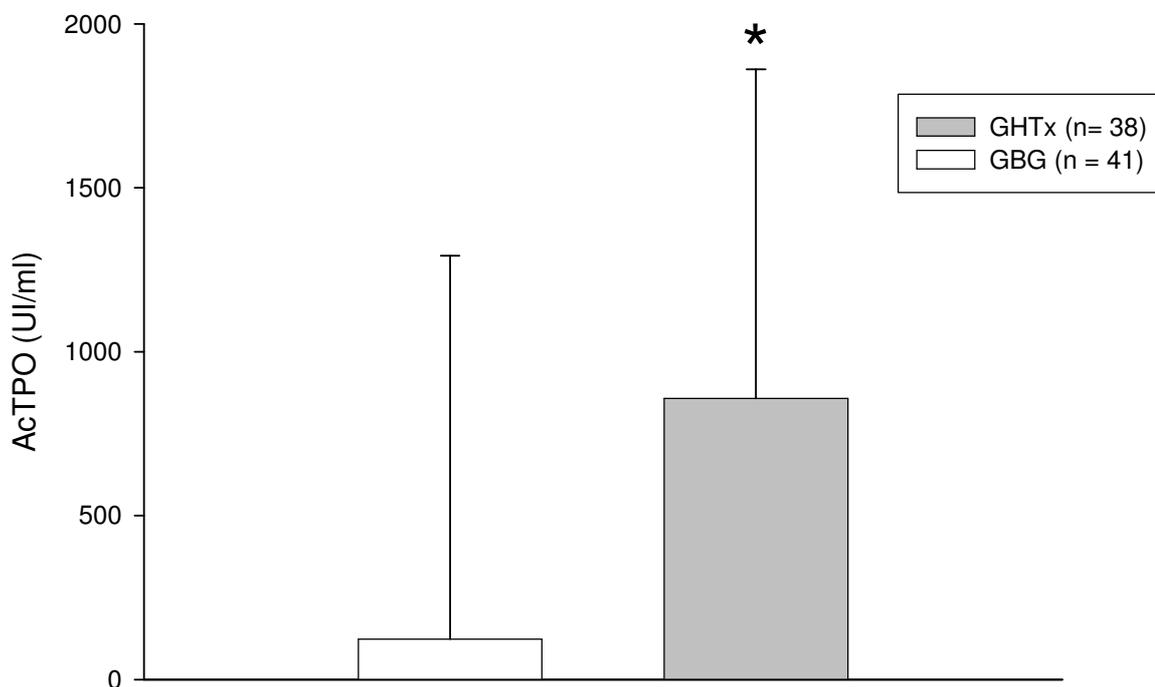


Figura 10 . Valores médios (\pm dpm) das concentrações séricas do anticorpo antiperoxidase tireoidiana (AcTPO), dosado pelo método imunoquimioluminométrico, entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo

Tabela 11. Dados descritivos das dosagens séricas do anticorpo antitireoglobulina (AcTg), dosado pelo método imunoquimioluminométrico, no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GRUPOS	AcTg(UI/mL) ¹				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	41	20,00	20,00	1131,00	105,60 ± 201,60
GHTx	38	20,00	128,00	5822,00	352,00 ± 942,00

¹AcTg = anticorpo antitireoglobulina; valor de referência < 20,0 UI/mL

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa (p<0,001)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmin; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GBG = Grupo Basedow-Graves; GHTx = Grupo Hashitoxicose.

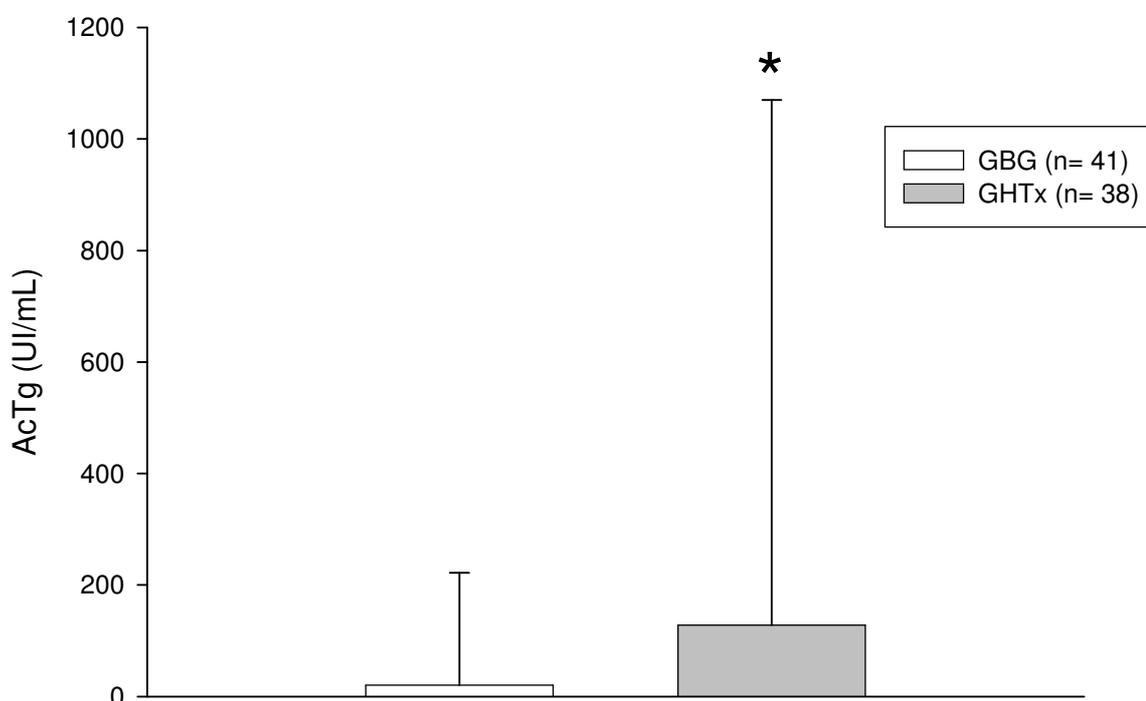


Figura 11. Valores médios (\pm dpm) das concentrações séricas do anticorpo antitireoglobulina dosado pelo método imunoquimioluminométrico (AcTg) entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx). *p< 0,001.

Tabela 12. Dados descritivos do volume tireoidiano, medido por ultrassonografia, no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves e no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GRUPOS	US volume total♦ (ml)				
	N	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GBG	51	12,60	26,90	60,50	28,43 ± 9,50
GHTx	45	9,00	16,20	38,30	17,70 ± 6,00

♦Ultrassonografia da tireóide (volume total); valor de referência = 8 a 15ml

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmín; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GBG = Grupo Basedow-Graves; GHTx = Grupo Hashitoxicose.

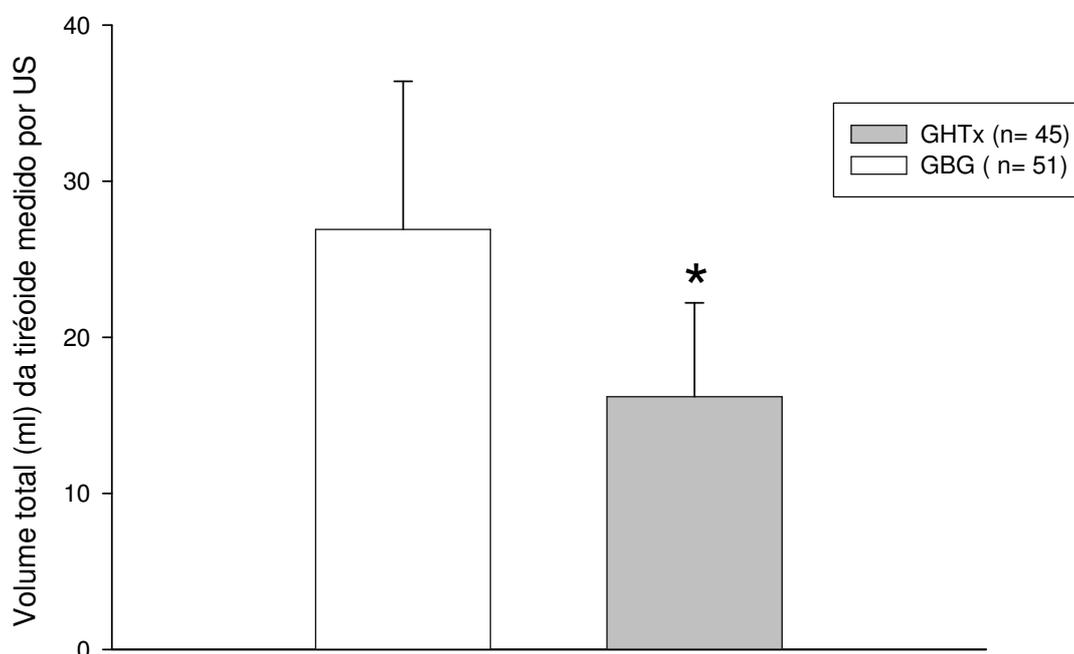


Figura 12 . Valores médios (\pm dpm) do volume da glândula tireóide, medido por ultrassonografia, entre o grupo Basedow-Graves (GBG) e o grupo Hashitoxicose (GHTx). * $p < 0,001$.

Tabela 13. Dados descritivos do volume tireoidiano inicial e final ao estudo, medido por ultrassonografia, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose.

GHTx					
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
Volume inicial♦	45	9,0	16,2	38,3	17,7 ± 6,0
Volume final	45	8,0	13,20	23,40	13,8 ± 3,4

♦Volume da glândula tireóide medido por ultrassonografia; valores de referência: 8,0 a 15,0 ml
 *Teste de Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)
 n= Número de indivíduos; X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmin; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente; GHTx = Grupo Hashitoxicose

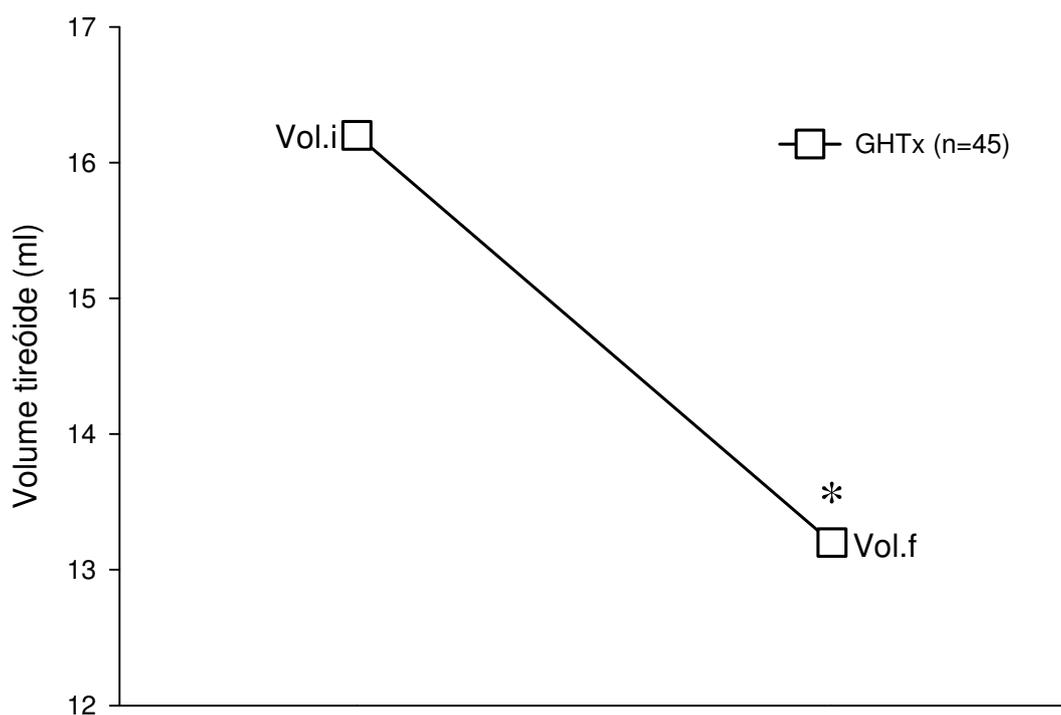


Figura 13. – Valores médios (\pm dpm) do volume tireoidiano inicial (Vol.i) e volume tireoidiano final (Vol.f), ao estudo, medido por ultrassonografia, no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose (GHTx). * $p < 0,001$

4.3 Tratamento do hipertireoidismo

Dos 45 pacientes do GHTx, 82.2% (n=37) receberam tratamento com drogas antitireoidianas (DATs). A droga mais utilizada foi o propiltiouracil (PTU) (n=19) na dose média de 244,4mg/dia, para atingir compensação clínica, seguido do metimazol (MTZ) (n=18) na dose média de 35,3mg/dia. Em menos da metade dos casos (44.4%; n=20), foi prescrito β -bloqueador, sendo o propranolol o medicamento de escolha (dose média de 57,5mg/dia), seguido do atenolol (dose média de 50mg/dia). A análise descritiva do tratamento com DAT e β -bloqueador, neste grupo de pacientes está representada no anexo A3.

No GBG todos os pacientes receberam tratamento inicial com drogas antitireoidianas (DATs) em associação com β -bloqueadores. Em 56,8% dos casos (n=29) o antitireoidiano utilizado foi o metimazol e a dose média para compensação clínica foi de 52,8mg/dia. No restante dos casos foi prescrito propiltiouracil na dose média de 454,5mg/dia. Beta bloqueador foi utilizado em 100% dos casos, sendo a droga de escolha o propranolol (média de 82,4mg/dl), seguido do atenolol (média de 70mg/dia). A análise descritiva do tratamento com DAT e com β -bolqueador, neste grupo de pacientes, está representadas no anexo A4.

As doses das DATs utilizadas (PTU e MTZ) foram estatisticamente maiores no GBG em comparação com o GHTx ($p < 0,001$) e estão representadas nas tabelas 14 e 15 a seguir.

Tabela 14. Dados descritivos do tratamento com propiltiouracil (PTU) no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose e no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves.

GRUPOS	PTU(mg/d) ¹				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GHTx	19	200,00	200,00	400,00	244,00 ± 78,40
GBG	22	400,00	400,00	600,00	454,50 ± 91,17

¹Propiltiouracil

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos que receberam tratamento com PTU

X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmín; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente

GHTx = Grupo Hashitoxicose; GBG = Grupo Basedow-Graves.

Tabela 15. Dados descritivos do tratamento com metimazol (MTZ) no grupo de pacientes portadores de Hashitoxicose e no grupo de pacientes portadores de Doença de Basedow-Graves.

GRUPOS	MTZ(mg/d) ¹				
	n	Vmín.	Mediana*	Vmáx.	X ± DP
GHTx	18	20,00	40,00	60,00	35,30 ± 11,80
GBG	29	40,00	60,00	60,00	52,80 ± 9,21

¹Metimazol

*Teste Mann-Whitney; diferença significativa ($p < 0,001$)

n= Número de indivíduos que receberam tratamento com PTU

X ± DP = Média ± desvio padrão; Vmín; Vmáx = valores mínimo e máximo, respectivamente

GHTx = Grupo Hashitoxicose; GBG = Grupo Basedow-Graves

4.4 . Evolução clínica

Grupo Hashitoxicose:

A evolução clínica deste grupo está esquematizada na figura 14 e representada, individualmente, no anexo A5.

O tempo de seguimento ambulatorial dos pacientes deste grupo variou de 12 a 120 meses (mediana: de 72 meses). Neste período, do ponto de vista clínico e laboratorial, os pacientes apresentaram comportamento variável da função tireoidiana após a fase inicial de hipertireoidismo:

- 55,5% (n=25) evoluíram espontaneamente para hipotireoidismo, necessitando de terapia substitutiva com levotiroxina. A duração da fase de hipertireoidismo deste subgrupo foi, em média, 3,9 meses, variando de 3 a 6 meses. Destes, 88% (n=22) permaneceram com função tireoidiana estável em reposição hormonal, enquanto 12% (n=3) apresentaram recidiva do hipertireoidismo (casos 5, 6 e 15), que ocorreu em um tempo que variou de 36 a 72 meses (mediana: 50 meses) após o hipotireoidismo. Em todos os pacientes que apresentaram recidiva foi necessário uso de DAT e os valores de T4L variaram de 3,9 a 4,8ng/dL (mediana de 4.4ng/dL). Nos casos 5 e 15, a duração do hipertireoidismo foi de 8 e 6 meses, respectivamente; após esse tempo evoluíram para eutireoidismo, sem necessidade de uso de DAT. No caso 6, o hipertireoidismo foi mais prolongado (15 meses), sendo necessário o uso de DAT em dose elevada. Após a redução da mesma, houve descompensação clínica que motivou encaminhamento para radioiodoterapia resultando em eutireoidismo. Em todos os casos, no período de recidiva, houve aumento dos anticorpos AcTPO e AcTg , em comparação aos valores obtidos na avaliação inicial.
- 40% (n=18) evoluíram espontaneamente para eutireoidismo. A fase de hipertireoidismo variou de 2 a 8 meses (mediana: 4,2). Destes, 77,7% (n=14) permaneceram em eutireoidismo e, posteriormente, os casos 2 e 33 evoluíram para hipotireoidismo após um período de 25 e 22 meses, respectivamente. Cerca de 22% (n=4) apresentaram recidiva do hipertireoidismo (casos 1, 10, 28 e 41) após período de 12 a 24 meses de

eutireoidismo (mediana de 17 meses). Todos receberam tratamento com DAT. Os casos 1 e 10, após 9 e 6 meses, respectivamente, evoluíram para eutireoidismo sem medicação. Os casos 28 e 41, após período de 2 e 3 meses, respectivamente, evoluíram para hipotireoidismo, necessitando de terapia de substituição com levotiroxina.

- 4,5% (n=2) dos pacientes (casos 18 e 42) apresentaram hipertireoidismo, necessitando uso de DAT, por um período de 18 e 20 meses, respectivamente, em doses elevadas para compensação clínica (propiltiouracil 600mg/dia), associado à β -bloqueador (80mg/dia de propranolol). Durante a redução para dose de manutenção houve descompensação do quadro, sendo indicado o tratamento com ^{131}I . Nestes 2 casos, na fase de hipertireoidismo, foi feita a cintilografia e captação com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a qual revelou glândula hipercaptante de 6,5 e 7%, respectivamente. Após a radioiodoterapia, em um prazo de 8 e 10 meses, respectivamente, esses pacientes evoluíram para hipotireoidismo.

Grupo Basedow-Graves

A evolução clínica deste grupo está esquematizada na figura 15 e representada, individualmente, no anexo A6.

O acompanhamento neste grupo variou de 19 a 120 meses (mediana: 73,4 meses) e não foi observada diferença significativa em relação ao tempo de seguimento dos pacientes do GHTx ($p= 0,521$).

Durante a terapia com DAT, os pacientes apresentaram comportamento variável quanto à redução das doses para concentrações de manutenção:

- 72,5% (n=37) apresentaram descompensação clínica no momento da redução da dose de compensação para a dose de manutenção da DAT, necessitando de tratamento com iodo radioativo (10mCi de ^{131}I). Durante o seguimento destes, 59,5% (n=22) evoluíram para hipotireoidismo necessitando de reposição com levotiroxina. Destes, 24,3% (n=9) permaneceram em eutireoidismo, dos quais, 77,7% (n=7) estão sem medicação e 22,3% (n=2) estão em uso de metimazol (5mg/dia); 16,2% (n=6) receberam uma segunda dose de

¹³¹I devido à persistência do hipertireoidismo, e posteriormente evoluíram para hipotireodismo.

27,5% (n=14) dos casos mantiveram eutireoidismo durante a redução das DAT para dose de manutenção. Após a suspensão das mesmas, 15,7% (n=8) permaneceram em eutireoidismo e 11,8% (n=6) apresentaram recidiva do hipertireoidismo. Neste subgrupo, foram reintroduzidas doses elevadas de DAT para controle clínico e, posteriormente os pacientes foram submetidos ao tratamento definitivo com 10mCi de ¹³¹I, sendo que 3 evoluíram para hipotireoidismo e 3 permanecem em eutireoidismo sem medicação

DISCUSSÃO

A DBG, mais conhecida como doença de Graves nos países de língua inglesa e como doença de von Basedow na Europa continental, tem sido considerada, há séculos, a principal causa de hipertireodismo (DAVIES; LARSEN, 2002). Entretanto, a partir de 1942, estudos histológicos de peças cirúrgicas de pacientes com hipertireoidismo atribuído à DBG, demonstraram que alguns casos tratava-se, na realidade, de tireoidite crônica de Hashimoto (EDEN; TROTTER, 1942). Posteriormente, vários relatos de hipertireoidismo clínico associado à histologia de TCA foram descritos (DONIACH, 1959; BUCHANAN et al., 1961, ZELLMANN; SEDGWICK, 1966, FATOURECHI; MCCONAHEY; WOOLNER 1971, FISHER et al., 1975, AMINO, 1988), porém, em uma minoria, foi feita uma descrição clínico laboratorial desta patologia (RUBIO et al., 1996, NABHAN; KREHER; EUGSTER, 2005).

No presente estudo, uma amostra de 45 pacientes clinicamente hipertireóides com achados citológicos de TCA foi comparada à outra amostra de pacientes igualmente hipertireóides, mas com citologia compatível com o DBG, buscando limites que possam auxiliar o diagnóstico diferencial entre essas duas entidades.

Nos dois grupos, a idade foi semelhante (mediana: 37 anos GHTx ; mediana: 33 anos GBG; $p > 0,05$) e houve um predomínio do sexo feminino. Esses dados estão de acordo com trabalhos epidemiológicos que atestam a maior incidência de doença auto-imune da tireóide em mulheres, com pico entre 20 e 40 anos de idade (VANDERPUMP et al., 1995, BJORO et al., 2000, HOLLOWELL et al., 2002) Entretanto, tais estudos não fazem distinção entre as causas de doença auto-imune e não mencionam especificamente a prevalência das várias etiologias do hipertireoidismo.

Os sintomas apresentados pelos pacientes evidenciaram maior intensidade das manifestações fisiológicas do excesso de hormônios tireoidianos no GBG. Houve frequência maior de palpitações, intolerância ao calor, perda de peso, dispnéia e queixas oculares entre os pacientes do GBG em relação ao GHTx.

Além disso, sintomas de sudorese excessiva, aumento de apetite e diarreia estiveram presentes apenas nos pacientes do GBG. Quando comparadas queixas menos específicas como nervosismo, fadiga e fraqueza não foram encontradas diferenças entre os dois grupos ($p > 0,05$). Woolf (1980) descreveu 52 casos de hipertireoidismo em pacientes apenas com tireoidite silenciosa, encontrando uma maior frequência de sintomas como nervosismo, perda de peso, palpitações, fadiga e intolerância ao calor. Nenhum estudo comparou especificamente os dois grupos aqui estudados.

No exame físico os sinais de hipertireoidismo foram mais explícitos no GBG, caracterizado por um número maior de casos com alterações oculares, taquicardia, tremores de extremidades, pele quente e úmida. Destes, as alterações oculares, especialmente exoftalmia, foi um marcador importante de DBG presente em 90,2% dos casos. No GHTx, em apenas 2 pacientes (4,4%) foi descrita a presença de exoftalmia. Essa proporção foi semelhante à encontrada no estudo de Burch; Wartofsky (1993) que relataram associação de exoftalmia à TCA em 5% dos casos.

À palpação da glândula, foi detectada a presença de bócio em 100% dos pacientes nos dois grupos, sugerindo que a maioria dos casos de HTx podem ser atribuídos à forma hipertrófica da TCA. Rubio et al. (1996) encontraram uma frequência de 93,2% de bócio entre pacientes com HTx. Em um grupo de crianças com HTx ($n=69$), Nabhan; Kreher; Eugster (2005) descreveram bócio difuso em 74% dos casos. Portanto, na criança, podemos nos deparar com hipertireoidismo devido à HTx sem bócio, mas, no adulto, isto seria uma ocorrência inabitual.

A comparação das manifestações de hipertireoidismo entre os pacientes dos dois grupos evidencia a maior gravidade do quadro clínico da DBG em relação à HTx, sobretudo no comprometimento do sistema cardiovascular.

Quanto aos exames laboratoriais, as determinações séricas hormonais também foram mais expressivas nos pacientes do GBG. Aos níveis de tiroxina livre mais elevados se associaram valores de TSH mais supressos com uma nítida diferença entre os dois grupos ($p < 0,001$).

Em nenhum dos trabalhos descritos na literatura, que comparam dosagens dos hormônios tireodíacos entre pacientes com hipertireoidismo auto-imune, houve referência a grupo similar ao que consideramos como Hashitoxicose. O mais próximo ao presente estudo foi reportado por Rubio et al., (1996).

Encontraram níveis mais elevados de triiodotironina total ($p < 0,005$) em pacientes com DBG quando comparados a pacientes com HTx, enquanto que concentrações de T4 total e TSH não diferiram ($p > 0,05$). Entretanto, os critérios diagnósticos entre DBG e HTx foram diferentes e imprecisos.

Até o ano de 2000, os anticorpos antireoidianos (AcAM e AcAT) eram determinados através de hemaglutinação passiva. A partir de 2001 foram dosados pelo método de imunoluminescência. Por este motivo, em muitos pacientes ($n = 21$ GHTx; $n = 32$ GBG) esse dado foi apresentado no método mais antigo, mas no período de hipertireoidismo clínico.

Em relação aos anticorpos tireoidianos, observaram-se diferença ($p < 0,001$) nas concentrações séricas de AcAM /AcTPO e AcAT/AcTg entre os dois grupos. Diversos trabalhos demonstram maior prevalência de anticorpos antitireoidianos em pacientes com TCA em relação a pacientes com DBG (DONIACH; HUDSON; ROITT, 1960, DUCORNET; MOISSON-MEER; DUPREY, 1991, SPENCER, 2001, SARAVANAN; DAYAN, 2001). Entretanto, são escassos estudos que fazem este comparativo entre grupos de pacientes semelhantes aos aqui analisados. Hu et al. (2003) avaliaram 49 casos de DBG e 22 casos de TCA cursando com hipertireoidismo, com o objetivo de investigar a importância dos anticorpos no diagnóstico diferencial entre estas duas doenças. Os autores encontraram valores séricos de AcTPO e AcTg significativamente maiores ($p < 0,05$) no grupo de pacientes com TCA (86,36% de positividade) comparados ao grupo de DBG (48,98% de positividade), o oposto ocorrendo em relação ao TRab (83,67% de positividade DBG versus 13,64% de positividade TCA). No estudo não foi discriminada a porcentagem específica dos anticorpos AcTPO e AcTg em cada grupo, impedindo a comparação com os achados do presente trabalho.

A determinação do TRab, apesar de ser útil no diagnóstico diferencial de formas especiais de tireotoxicose, não foi analisada neste estudo pelo fato de o mesmo ser retrospectivo e os dados dos pacientes envolvidos terem sido compilados a partir de 1995, quando a dosagem do TRab não estava disponível para uso clínico em nosso meio. Contudo, alguns pesquisadores têm demonstrado que, aproximadamente, 10% a 30% dos pacientes com DBG podem apresentar TRab negativo (SAYAMA et al., 1998, COSTAGLIOLA et al., 1999, SCHOTT et al., 2000) e que esses mesmos anticorpos podem ser encontrados em 10 a 20% de pacientes com tireoidite destrutiva e em até 30 a 35% de

pacientes com tireoidite silenciosa (MORITA et al, 1990), reduzindo a capacidade do método para diferenciar a etiologia da tireotoxicose.

A cintilografia e captação tireoidiana com ^{99m}Tc foi feita em apenas 9 pacientes do GHTx e em 20 pacientes do GBG, pelos motivos previamente expostos, o que impediu a análise estatística e conclusões mais claras. Na maioria dos pacientes com HTx, a captação não exibiu um padrão especial, sendo normal em 7, enquanto que, na DBG, a captação foi aumentada na maioria dos pacientes (mediana: 5,5%).

Os relatos da literatura que atribuem o hipertireoidismo encontrado na TCA à destruição folicular referem-se ao fato de que a cintilografia e captação estariam diminuídas tal como ocorre na tireoidite subaguda e na tireoidite silenciosa (MEIER; KAPLAN, 2001, INTENZO et al., 2003, PEARCE; FARWELL; BRAVERMAN, 2003). Entretanto, nos poucos casos em que foi realizada nessa casuística, a captação foi normal e não, reduzida. Quanto ao GBG, realmente observou-se captação aumentada em todos, enquanto que isso só pôde ser observado em dois casos do GHTx.

A ultrassonografia feita em todos os pacientes indica que no GBG o volume glandular (mediana: 26,9ml, variação de 12,6 a 60,5ml) foi bem maior ($p < 0,001$) do que no GHTx (mediana: 26,9ml, variação de 9 a 38,3ml). Entretanto, devido às superposições de volume entre os dois grupos, este parâmetro torna-se pouco específico para o diagnóstico diferencial entre as duas doenças.

Alguns autores reportaram que o ultrassom poderia diferenciar a DBG de outras formas de hipertireoidismo, como a TCA e a tireoidite subaguda, baseados na menor resistência e maior fluxo sanguíneo arterial (VITTI et al., 1995, SALEH et al., 2002, KURITA et al, 2005). Esses dados, entretanto, não puderam ser resgatados nesta avaliação retrospectiva por não se encontrarem expressos nos laudos e pela não disponibilidade dos exames originais.

Analisando a evolução clínica dos pacientes portadores de HTx e DBG também foram encontradas muitas diferenças. No GHTx a maioria dos pacientes apresentou hipertireoidismo de curta duração (mediana: 4 meses) evoluindo para hipotireoidismo espontaneamente ($n=25$) ou para eutireoidismo ($n=18$). Apenas dois pacientes apresentaram hipertireoidismo mantido, o que motivou encaminhamento para tratamento definitivo com radioiodoterapia. Estes dois pacientes tiveram suas lâminas de PBAAF revistas e, após correlação clínico-

citológica, a revisão foi compatível com DBG associada à tireoidite focal, o que contribuiu para imprecisão diagnóstica. Portanto, se excluirmos estes dois casos, poderíamos afirmar que todos os pacientes desta casuística evoluíram espontaneamente para a remissão do hipertireoidismo inicial sem necessidade de terapia complementar (radioiodo ou cirurgia).

Em alguns pacientes que evoluíram para eutireoidismo (n=4; 22%; casos 1, 10, 28 e 41) e mesmo entre os que evoluíram para hipotireoidismo (n=3; 12%; casos 5, 6 e 15) observou-se, em período posterior, durante o seguimento, surtos de hipertireoidismo que, como no início, evoluíram espontaneamente, com remissão. Entre os três pacientes com hipotireoidismo que recidivaram, surpreendentemente um deles permaneceu em hipertireoidismo de duração mais prolongada (15 meses), utilizando 40mg/dia de metimazol, sendo encaminhado para o radioiodo. Revendo a lâmina obtida por PBAAF, encontrou-se TCA associada a sinais de hiperatividade folicular e características similares à DBG. Não se trata aqui de imprecisão diagnóstica mas da coexistência das duas doenças na mesma glândula. Este achado já foi relatado por diversos autores, quando analisaram peças cirúrgicas de pacientes que haviam sido tireoidectomizados como método de tratamento definitivo de DBG (DONIACH; HUDSON; ROITT, 1960, SHANE et al., 1965, FATOURECHI; MCCONAHEY; WOOLNER, 1971, BUCHANAN et al., 1977, FALK; BIRKEN; RONQUILLO, 1985). Ao lado de quadro anátomo-patológico de DBG encontraram também células de Hürthe, linfócitos formando centros germinativos; portanto, as duas doenças, concomitantemente.

Em contrapartida, entre os pacientes com DBG, a maioria (n=43; 84,3%), não apresentou cura espontânea do hipertireoidismo, necessitando utilizar a radioiodoterapia como tratamento definitivo sendo que em 6 (casos 24, 27, 33, 41, 48 e 50) deles a primeira dose não foi suficiente, com necessidade de repetição da mesma.

O eutireoidismo espontâneo foi observado em 8 pacientes (15,7%) após serem tratados com DAT durante um período que variou de 11 a 42 meses (mediana: 20 meses; casos: 2, 5, 6, 15, 17, 30, 47, 51). Entretanto, a revisão das lâminas não revelou características de TCA.

Segundo a literatura (LEECH; DAYAN, 1998, COOPER, 1998), a remissão espontânea do hipertireoidismo da DBG e evolução para hipotireoidismo ou

permanência em eutireoidismo, pode ocorrer e é muito variável, sendo reportado como de 10 a 98% dos casos. Esta remissão pode estar relacionada ou ser atribuída a vários fatores como intensidade do infiltrado linfocitário na glândula (HIROTA et al., 1986), títulos baixos de TRab, duração do tratamento com DAT, tamanho do bócio, níveis basais de triiodotironina, idade e sexo do paciente (LEECH; DAYAN, 1998, COOPER, 1998, PEARCE; BRAVERMAN, 2004). A TCA, isolada ou associada à DBG, poderia explicar a remissão de alguns casos de hipertireoidismo, como mostram relatos de Tamai et al. (1987, 1989), Mizukami et al. (1992).

Atualmente, o diagnóstico diferencial mais preciso só poderia ser feito com a PBAAF de todos os casos de DBG de uma casuística de pacientes com hipertireoidismo, tendo em vista que uma minoria de casos de DBG é submetida a tireoidectomia no presente. Alguns desses pacientes seriam portadores de HTx e não de DBG.

Com relação ao tratamento com DAT, 37 (82,2%) pacientes com HTx necessitaram usar baixas doses de DAT (mediana da dose PTU: 200mg/dia, variação de 200 a 400mg/dia; mediana da dose MTZ: 40mg/dia, variação de 20 a 60mg/dia) por um curto período de tempo (mediana: 4 meses), enquanto que todos os pacientes do GBG necessitaram de doses mais elevadas (mediana da dose PTU: 400mg/dia; mediana da dose MTZ: 60mg/dia) ($p < 0,001$) e por um tempo que variou de 11 a 48 meses (mediana: 22 meses) ($p < 0,001$), refletindo a gravidade do hipertireoidismo associado à DBG.

Portanto, a comparação dos dados clínicos e laboratoriais entre os dois grupos permite afirmar que na TCA o hipertireoidismo é menos grave, de curta duração, necessita de baixas doses de DATs para compensação e evolui, na maioria dos casos, para remissão espontânea, não necessitando de terapia complementar. Em uma minoria dos casos, entretanto, o tempo de evolução da doença indica que a remissão pode não ocorrer espontaneamente.

Em relação ao prognóstico do paciente com hipertireoidismo, as concentrações séricas de TSH, T4L, anticorpos antireoidianos, e mesmo a intensidade do quadro clínico, não auxiliaram o médico a definir a etiologia do hipertireoidismo ou a optar por um plano de tratamento que levasse à cura definitiva. Por outro lado, a PBAAF, em 82,2% dos casos ($n=42$) auxiliou o médico a definir que os pacientes deveriam ser seguidos apenas clinicamente.

A compensação clínica prévia dos pacientes com hipertireoidismo, antes da decisão de tratamento definitivo com radioiodo, faz parte do protocolo de abordagem dos pacientes com hipertireoidismo do serviço de endocrinologia da FMUFTM, e está de acordo com as condutas observadas em outros países da Europa (LEECH; DAYAN, 1998). Entretanto, nos EUA, existe uma preferência pela resolução rápida do hipertireoidismo, com indicação precoce da radioiodoterapia. Neste caso, através da PBAAF, poder-se-ia diagnosticar casos compatíveis com HTx, nos quais o paciente não necessitaria de radioiodoterapia como primeira opção e seria suficiente aguardar a resolução espontânea da doença.

Uma questão central e interessante é a compreensão da fisiopatologia do hipertireoidismo nos pacientes portadores de DBG e naqueles com HTx. Na primeira, o hipertireoidismo tem sido atribuído à presença de anticorpos estimuladores da tireóide (TRab) que competem com o TSH na interação com seu receptor específico, localizado na célula folicular tireoidiana, ativando a proteína G, acoplada ao receptor, estimulando o sistema adenilciclase e a produção de AMP cíclico (MCLACHLAN et al., 1986, REES; MCLACHLAN; FURMANIAK, 1988, SHIMOJO et al., 1996). Dessa forma, simulam a ação do AMPc, estimulando síntese e secreção hormonal, crescimento glandular e aumento da vascularização tireoidiana (REES; MCLACHLAN; FURMANIAK, 1988).

Na TCA a causa do hipertireoidismo é controvertida. Alguns autores têm-no atribuído à destruição folicular por lise dos tirócitos e liberação de hormônios contidos no estoque intratireoidiano (AMINO, 1988, MARRIOT et al., 1989, DUCORNET; MOISSON-MEER; DUPREY, 1991, KRAIEM et al., 1992). Entretanto, tal como na DBG, na HTx os pacientes apresentam inicialmente bócio difuso e, em 10 a 30% dos casos, anticorpos antireceptor de TSH positivo (ENDO et al., 1978), ao lado de processos de ativação da imunidade celular. Poderíamos deduzir que, no início do processo, haveria o hipertireoidismo tanto por destruição, como por estimulação do receptor de TSH, mas, evolutivamente, os processos de imunidade celular, anteriormente descritos, predominariam. Esse mecanismo se refletiria, clinicamente, na resolução do hipertireoidismo, na diminuição do volume glandular e na atrofia tireoidiana a longo prazo.

Alguns pacientes, após evoluírem para hipotireoidismo apresentaram recorrência do hipertireoidismo, provavelmente relacionada com a ativação de

anticorpos estimuladores do TSH, cuja ação sobrepuja os processos de destruição celular em curso.

No presente estudo, a duração da fase de hipertireoidismo de 4 meses (mediana; mínimo: 2 meses; máximo: 20 meses) poderia ser compatível com a hipótese de destruição celular, à semelhança da tireoidite subaguda, tireoidite silenciosa, tireoidite pós-parto. No entanto, a cintilografia realizada em apenas 9 pacientes não foi compatível com essa hipótese, a não ser em 1 caso, no qual a glândula foi hipocaptante.

Um estudo prospectivo, correlacionando anticorpos anti-receptor de TSH, captação tireoidiana, ultrassonografia com doppler colorido e PBAAF da glândula tireóide, em diferentes fases de evolução da doença, seria ideal para a compreensão dos mecanismos patogênicos do hipertireoidismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMINO, N. Autoimmunity and hypothyroidism. **Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.**, London, v. 2, n. 3, p. 591-617, Aug. 1988.

AMINO, N. et al. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, Oxford, v. 5, n. 2, p. 115-25, Mar. 1976.

BABSON, A. L. The Cirrus IMMULITE[™] automated immunoassay system. **J. Clin. Immunoassay**, Wayne, v. 14, n.2, p. 83-8, 1991.

BAGCHI, N.; BROWN, T. R.; PARISH, R. F. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: an study in a urban US community. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 150, n. 4, p. 785-7, Apr. 1990.

BELFIORE, A.; LA ROSA, G. L. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 361-400, Jun. 2001.

BJORO, T. et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population: the Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, v. 143, n. 5, p. 639-47, Nov. 2000.

BLONDE, L.; WITKIN, M.; HARRIS, R. Painless subacute thyroiditis simulating Graves' disease. **West J. Med.**, San Francisco, v. 125, n. 1, p. 75-8, Jul. 1976.

BONILLA, F. A. The cellular immune response: up to date clinical reference library. version 10.2. Washington, 2002. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 18 jun. 2006.

BORGES, M. F. et al. Hipotireoidismo: experiência de atendimento em nível terciário na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG. **Rev. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 3, n. 3, p. 136-9, Jul./Set. 1993.

BRIX, TH; KYVIK, KO, HEGEDUS, L. A population –based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v.85, p.

BRONSTEIN, I.; JUO, R. R.; VOYTA, J. C. Novel chemiluminescent adamantly 1,2 dioxetane enzyme substrate. In: STANLEY, P.; KRISHA, L. J. (Ed.).

Bioluminescence and chemiluminescence. Chichester: John & Son, 1991. p. 74-82.

BUCHANAN, W. W. et al. The association of thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. **Br. Med. J.**, London, v. 1, n. 25, p. 843-7, 1961.

BURCH, H. B.; WARTOFSKY, L. Graves' ophthalmopathy. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 14, n. 6, p. 747-93, Dec. 1993.

CAMPBELL, P. N. et al. auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). **Lancet**, London, v. 271, n. 6947, p.820-2, Oct. 1956.

CHIOVATO, L. et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 77, n.6, p. 1700-1705, Dec. 1993.

COOPER, D. S. Antithyroid drugs for treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 27, n. 1, p. 225-47, Mar. 1998.

COSTAGLIOLA, S. et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 84, n. 1, p. 90-7, Jan. 1999.

DAVIDSON, H. G.; CAMPORA, R. G. Thyroid. In: BIBBO, M. (Ed.). **Comprehensive cytopathology.** Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. p. 649-70.

DAVIES, T. F. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis): up to date clinical reference library. version 10.2. Washington, 2002. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em 18 jun.2006.

DAVIES, T. F.; LARSEN, P. R. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.). **Williams textbook of endocrinology.** 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. p. 331-420.

DAVIES, T. F. et al. Evidence of limited variability of antigen receptors on intrathyroidal T cells in autoimmune thyroid disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 325, n. 4, p. 238-44, Jul. 1991.

DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. Chronic autoimmune thyroiditis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 335, n. 2, p. 99-107, Jul. 1996.

DE GROOT, L. J. Hashimoto's thyroiditis. In: DE GROOT, L. J.; LARSEN, P. R.; HENNEMAN, G. (Ed.). **The thyroid and it's diseases.** 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996. p. 307-22.

DONIACH, D. Thyrotoxicosis merging into Hashimoto's disease. **Proc. R. Soc. Med.**, London, v. 52, n. 3, p. 178-9, Mar. 1959.

DONIACH, D.; HUDSON, R. V.; ROITT, I. M. Human autoimmune thyroiditis: clinical studies. **Br. Med. J.**, London, v. 1, n. 5170, p. 365-73, Feb. 1960.

DUCORNET, B.; MOISSON-MEER, DUPREY J. Hashimoto's disease and hyperthyroidism. **Ann. Med. Interne (Paris)**, Paris, v. 142, n. 3, p. 181-96, 1991.

DURON, F. et al. Thyroidites. **Endocrinologie-Nutrition**, Paris, v.10, n.8, p.1-10, May. 2003.

EDEN, K. C.; TROTTER, W. R. A case of lymphadenoid goiter associated with the full clinical picture of Graves' disease. **Br. J. Surg.**, Chichester, v. 29, p. 320-2, 1942.

ENDO, K. et al. Detection and properties of TSH-binding Hashimoto's thyroiditis inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 46, n. 5, p. 734-9, May 1978.

FALK, S. A.; BIRKEN, E. A.; RONQUILLO, A. H. Graves' disease associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, Rochester, v. 93, n. 1, p. 86-91, Feb. 1985.

FATOURECHI, V.; MCCONAHEY, W. M.; WOOLNER, L. B. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 46, n. 10, p. 682-9, Oct. 1971.

FISHER, D. A. et al. The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 40, n. 5, p. 795-801, May 1975.

GIORDANO, C. et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. **Science**, Washington, v. 275, n. 5302, p. 960-3, Feb. 1997.

GORDIN, A. et al. Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in a Finnish population. **Acta Endocrinol. (Copenh)**, Copenhagen, v. 90, n. 1, p. 33-42, Jan. 1979.

GORDON, M. "Silent " thyroiditis with symptomatic hyperthyroidism in an elderly patient. **J. Am. Geriatr. Soc.**, New York, v. 26, n. 8, p. 375-7, Aug. 1978.

GORMAN, C. A. et al. Transient hyperthyroidism in patients with lymphocytic thyroiditis. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 53, n. 6, p. 359-65, Jun. 1978.

HANAFUSA, T. et al. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. **Lancet**, London, v. 2, n. 8359, p. 1111-5, Nov. 1983.

HAWKINS, B. R. et al.. Autoantibodies in a Australian population: I. Prevalence and persistence. **J. Clin. Lab. Immunol.**, Scotland, v. 2, p. 211-5, Feb., 1979.

HAWKINS, B. R. et al..Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in the randomly selected populations. **Lancet**, London, v. 15, n. 2, p. 1057-9, Nov. 1980.

HIROTA, Y. et al. Thyroid function and histology in a forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 62, n. 1, p. 165-9, Jan. 1986.

HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 87, n. 2, p. 489-99, Feb. 2002.

HU, Y. M.; LIU, W.; LU, G. H. Significance of combining tests of thyroid autoantibodies in differential diagnosis between Graves' disease and Hashimoto's hyperthyroidism. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, Beijing, v. 83, n. 11, p. 940-2, Jun. 2003.

INTENZO, C. M. et al. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. **Radiographics**, Easton, v. 23, n. 4, p. 857-69, Jul./Aug. 2003.

KHOURY, E. L.; PEREIRA, L.; GREENSPAN, F. S. Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection in vitro: evidence for a dual mechanism of induction. **Am. J. Pathol.**, Philadelphia, v. 138, n. 5, p. 1209-23, May 1991.

KRAIEM, Z. et al. Changes in stimulating and blocking TSH from hypo-to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, Oxford, v. 36, n. 2, p. 311-4, Feb. 1992.

KUAN, N. B. S.; PASSARO, E. J. Apoptosis: programmed cell death. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 133, n.7, p. 773-75, Jul. 1998.

KURITA, S. et al. Measurement of thyroid blood flow área is useful for diagnosing the cause of thyrotoxicosis. **Thyroid**, New York, v. 15, n. 11, p. 1249-52, Nov. 2005.

LAM-TSE, W. K.; LERNMARK, A.; DREXHAGE, H. A. Animal models of endocrine/organ-specific autoimmune diseases: do they really help us to

understand human autoimmunity? **Springer Seminars in Immunopathology**, Oxford, v. 24, n. 3, p. 297-321, Dec. 2002.

LEECH, N. J.; DAYAN, C. M. Controversies in the management of Graves' disease. **Clin. Endocrinol.(Oxf.)**, Oxford, v. 49, n. 3, p. 273-80, Sep. 1998.

LUXTON, R. W.; COOKE, R. T. Hashimoto's struma lymphomatosa: Diagnostic value and significance of serum-flocculation reactions. **Lancet**, London, v. 271, n. 6934, p. 105-9, Jul. 1956.

MACKAY, I. R.; ROSEN, F. S. Autoimmune diseases. **N Engl. J. Med.**, Boston, v.345, n. 5, p. 340-48, Aug. 2001.

MARIOTTI, S. et al. Recent advances in the understanding of humoral and cellular mechanisms implicated in thyroid autoimmune disorders. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, New York, v. 50, n. 1, pt. 2, p. S73-84, Jan. 1989.

MAZZIOTTI, G. et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells in autoimmune thyroid disease. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 25, n. 4, p. 238-44, Apr, 2003.

MCLACHLAN, S. M. et al. TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**, Oxford, v. 24, n. 2, p. 223-30, Feb. 1986.

MEIER, D. A.; KAPLAN, M. M. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 291-313, Jun. 2001.

MIZUKAMI, Y. et al. Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlations in 601 cases. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v. 23, n. 9, p. 980-88, Sep. 1992.

MORITA, T. et al. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 71, n. 4, p. 1051-55, Oct. 1990.

MORRISON, J.; CAPLAN, R. H. Typical and atypical ("silent") subacute thyroiditis in a wife and husband. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 138, n. 1, p. 45-51, Jan. 1978.

NABHAN, Z. N.; KREHER, N. C.; EUGSTER, E. A. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 146, n. 4, p. 533-6, Apr. 2005.

NEUFELD, D. S.; PLATZER, M.; DAVIES, T. F. Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells. **Endocrinology**, Springfield, v. 124, n. 1, p. 543-5, Jan. 1989.

NIKOLAI, T. F. et al. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 140, n. 4, p. 478-82, Apr. 1980.

OKAYASU, I. et al. Racial and age related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 101, n. 6, p. 698-702, Jun. 1994.

PEARCE, E. N.; BRAVERMAN, L. E. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 84, n. 3, p. 833-47, Jun. 2004.

PEARCE, E. N.; FARWELL, A. P.; BRAVERMAN, L. E. Thyroiditis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 348, n. 26, p. 2646-55, Jun. 2003.

PRENTICE, L. M. et al. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v. 123, n. 5, p. 493-8, Nov. 1990.

RAPOPORT, B.; MACLACHAN, S. M. Thyroid autoimmunity. **J. Clin. Invest.**, Bethesda, v.108, n.9, p. 1253-59, Nov. 2001.

REES, S. B.; MCLACHLAN, S. M.; FURMANIAK, J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 9, n. 1, p. 106-21, Feb. 1988.

ROSE, N. R.; WITEBSKY E. Studies on organ specificity: Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbits thyroid extracts. **J. Immunol.**, Baltimore, v. 76, n. 6, p. 408-16, Jun. 1956.

RUBIO, J. A. et al. Hashitoxicosis: criterios diagnósticos y evolución a los diez años de seguimiento. **Rev. Clín. Esp.**, Madrid, v. 196, n. 4, p. 217-22, Apr. 1996.

SALEH, A. et al. Differential diagnosis of hyperthyroidism: doppler sonographic quantification of thyroid blood flow distinguishes between Graves' disease and diffuse toxic goiter. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, Heidelberg, v. 110, n. 1, p. 32-6, Jan. 2002.

SARAVANAN, P.; DAYAN, C. M. Thyroid auto-antibodies. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 315-37, Jun. 2001.

SAWIN, C. T. et al. The aging thyroid: thyroid deficiency in Framingham Study. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 145, n. 8, p. 1386-8, Aug. 1985.

SAYAGH, M. H.; VELLA, J. P. MHC structure and function: up to date clinical reference library. version 10.2. Wahington, 2002.

SAYAMA, N. et al. Measurement of red blood cell zinc concentration with Zn-test kit: discrimination between hyperthyroid Graves' disease and transient thyrotoxicosis. **Endocr. J.**, Tokyo, v. 45, n. 6, p. 767-72, Dec. 1998.

SCHOTT, M. et al. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation. **Horm. Metab. Res.**, Stuttgart, v. 32, n. 10, p. 429-35, Oct. 2000.

SHANE, L. L. et al. Chronic thyroiditis: a potentially confusing clinical picture. **Am. J. Med. Sci.**, Philadelphia, v. 250, n. 5, p. 532-41, Nov. 1965.

SHIMOJO, N. et al. Induction of Graves'-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, v. 93, n. 20, p. 11074-9, Oct. 1996.

SIEGEL, R. M. et al. Mechanisms of autoimmunity in the context of T cell tolerance: insights from natural and transgenic animal model systems. **Imunol. Rev**, Copenhagen, v. 118, n. 1, p. 165-92, Dec. 1990.

SINGER, P. A. Thyroiditis: acute, subacute, and chronic. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 75, n. 1, p.61-77, Jan. 1991.

SPENCER, C. A. **International Thyroid Testing Guidelines**: proposed National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practices Guidelines, 2001. Disponível em: <<http://www.nacb.org>>. Acesso em: 20 nov. 2006.

TAMAI, H. et al. Immunogenetics of Hashimoto's and Grave's disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 60, n. 1, p 62-66, Jan. 1985.

TAMAI, H. et al. The mechanism of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease after antithyroid drug treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 64, n. 4, p. 718-22, Apr. 1987.

TAMAI, H. et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 69, n. 1, p. 49-53, Jul. 1989.

TOMER, Y. et al. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 84, n. 12, p. 4656-64, 1999.

TUNBRIDGE, W. M. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 481-93, Dec. 1977.

VALTONEN, V. V. et al. Serological evidence for the role of bacterial infection in the pathogenesis of thyroid diseases. **Acta Med. Scand.**, Stockholm, v. 219, n. 1, p. 105-11, 1986.

VANDERPUMP, M. P. et al. The incidence of thyroid disorders in the communit: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, Oxford, v. 43, n. 1, p. 55-68, Jul. 1995.

VITTI, P. et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. **J. Endocrinol. Invest.**, Milano, v. 18, n. 11, p. 857-61, Dec. 1995.

WEETMAN, A.P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. **European J. Endocrinol.**, Oslo, v. 148, n. 1, Jan., 2003.

WILLIAMS, R. H. Thiouracil treatment of thyrotoxicosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 6, p. 1-22, 1946.

WILLIAMS, E. D.; DONIACH, I. The pos-mortem incidence of focal thyroiditis. **J. Pathol. Bacteriol.**, London, v. 83, p. 255-64, Jan. 1962.

WOOLF, P. D. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 1, n. 4, p. 411-20, Fall 1980.

YAMAZAKI, H. et al. Apoptosis and the thyroid: the biology and potential implications for thyroid disease. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes**, Boston, v. 7, n.5, p. 260-264, Oct. 2000.

ZELLMANN, H. E.; SEDGWICK, C. E. Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease: coincidental occurrence. **Lahey Clin. Found Bull.**, Boston, v. 15, n. 2, p. 53-8, 1966.

