

**Marcos Antonio Tambascia**

# **CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TIROIDITE SUBAGUDA**

**Aspectos Clínicos, Laboratoriais, Citológicos e Imunogenéticos**

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do grau de Doutor em Medicina (Clínica Médica)

Orientador:

Prof.Dr. João Hamilton Romaldini 

Campinas - 1992

03 - 06.1992

"O reconhecimento de uma doença não é um jogo com lampejos intelectuais, mas uma construção lógica de conclusões que são tiradas de uma observação cuidadosa e atualizada, com métodos inicialmente simples e cada vez mais sofisticados".

Fritz de Quervain

\* 4/maio/1868

+ 24/janeiro/1940

Professor de Cirurgia

Universidade de Bern - Suíça

# AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos,

- Ao Professor Dr. João Hamilton Romaldini, pela orientação científica e pelas valiosas apreciações ao longo deste estudo.

- Aos colegas da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pelo apoio incondicional e pela confiança irrestrita.

- À Dra. Maria Tereza Matias Baptista, colega do trabalho diário, pela revisão gramatical inicial.

- À Sra. Renati Assumpção, pelas revisões, sugestões e inúmeras discussões gramaticais e lingüísticas durante a redação final deste trabalho.

- Ao Eng. Wilton Pavin, pela introdução ao mundo da informática e pelo socorro imediato durante as inúmeras falhas humanas e de equipamento na área.

- À Professora Dra. Maria Helena Stangler Kraemer, do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela tipagem HLA dos pacientes estudados e pelas construtivas discussões na área da Imunologia.

- À Professora Dra. Mirian Trevisan, do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela leitura das lâminas obtidas por punção com agulha fina da tiróide e pelas microfotografias dos pacientes estudados.

- Ao Professor Doutor Renato M.E. Sabbatini, do Núcleo de Informática Biomédica e seu filho Marcelo Sabbatini pelo apoio na produção do texto em formato editorial.

- À Biomédica Dra. Sandra Grandin Pereira e demais funcionários do Laboratório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pela valiosa colaboração nas determinações hormonais dos pacientes deste estudo.

- Aos Professores Drs. Walter Pinto Jr, Reynaldo Quagliato Jr., Fernando Ferreira Costa, e José Antonio Rocha Gontijo, pela irrestrita solidariedade.

- Ao Professor Dr. Bernardo Léo Wajchenberg, alicerce da Endocrinologia nacional, que me introduziu nos caminhos da pesquisa médica.

- Aos residentes da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que ao procurar conhecimento, passam a ser, sem saber, um constante estímulo na carreira de um docente.

- Aos anônimos pacientes do Hospital das Clínicas da Unicamp, que ao procurar assistência, fornecem os elementos mais importantes para a pesquisa e docência médica - seus corpos e sentimentos.

À Júlia,  
Christiano e  
Alexandre,  
dedico esta tese.

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                              | <b>4</b>  |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA ESPECÍFICA</b> .....        | <b>6</b>  |
| 2.1. CONCEITO .....                                     | 6         |
| 2.2. INCIDÊNCIA .....                                   | 7         |
| 2.3. ETIOLOGIA .....                                    | 8         |
| 2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....                       | 9         |
| 2.5. EVOLUÇÃO DA DOENÇA .....                           | 10        |
| 2.6. TESTES LABORATORIAIS .....                         | 11        |
| 2.7. PATOLOGIA .....                                    | 13        |
| 2.7.1. MACROSCOPIA .....                                | 13        |
| 2.7.2. MICROSCOPIA ÓPTICA .....                         | 14        |
| 2.7.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA .....                     | 14        |
| 2.8. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS .....                      | 15        |
| 2.8.1. IMUNIDADE HUMORAL .....                          | 15        |
| 2.8.2. IMUNIDADE CELULAR .....                          | 16        |
| 2.9. O COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL ..... | 18        |
| 2.9.1. O POLIMORFISMO DO SISTEMA .....                  | 18        |
| 2.9.2. HLA E DOENÇAS .....                              | 20        |
| 2.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....                     | 21        |
| 2.11. TRATAMENTO .....                                  | 23        |
| <b>3. OBJETIVO</b> .....                                | <b>26</b> |
| <b>4. CASUÍSTICA</b> .....                              | <b>28</b> |
| 4.1. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS PACIENTES .....           | 28        |

|   |    |
|---|----|
| 4.1.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO . . . . .                    | 28 |
| 4.1.2. POPULAÇÃO DE EXCLUSÃO . . . . .                  | 28 |
| 4.1.3. DADOS DE ANAMNESE . . . . .                      | 29 |
| 4.1.4. ESTUDO DE RECIDIVA A LONGO PRAZO . . . . .       | 29 |
| 4.2. MATERIAIS E MÉTODOS . . . . .                      | 29 |
| 4.2.1. AVALIAÇÃO LABORATORIAL . . . . .                 | 29 |
| 4.2.2. CINTILOGRAFIA E CAPTAÇÃO DE RADIODO . . . . .    | 30 |
| 4.2.3. VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO . . . . .       | 30 |
| 4.3. AVALIAÇÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA HLA . . . . .   | 31 |
| 4.3.1. TIPOLOGIA DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA HLA . . . . . | 31 |
| 4.3.2. TÉCNICA DE TIPIFICAÇÃO DO SISTEMA HLA . . . . .  | 31 |
| 4.3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA . . . . .                    | 32 |
| 4.4. PUNÇÃO ASPIRATIVA DE TIRÓIDE . . . . .             | 32 |
| 5. RESULTADOS . . . . .                                 | 34 |
| 5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIAIS DOS PACIENTES . . . . .    | 34 |
| 5.1.1. NATURALIDADE . . . . .                           | 34 |
| 5.1.2. PROCEDÊNCIA . . . . .                            | 34 |
| 5.1.3. SITUAÇÃO CONJUGAL . . . . .                      | 34 |
| 5.1.4. SITUAÇÃO PREVIDENCIÁRIA . . . . .                | 34 |
| 5.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES . . . . .     | 34 |
| 5.2.1. COR . . . . .                                    | 34 |
| 5.2.2. IDADE . . . . .                                  | 34 |
| 5.2.3. SEXO . . . . .                                   | 35 |
| 5.2.4. DATA DA PRIMEIRA CONSULTA . . . . .              | 35 |
| 5.3. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA . . . . .         | 35 |
| 5.3.1. SINTOMAS . . . . .                               | 35 |

|   |    |
|---|----|
| 5.3.2. SINAIS GERAIS . . . . .                            | 35 |
| 5.3.3. SINAIS LOCAIS . . . . .                            | 36 |
| 5.4. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS . . . . .              | 36 |
| 5.4.1. NÍVEIS SÉRICOS DOS HORMÔNIOS TIROIDEANOS . . . . . | 36 |
| 5.4.2. CAPTAÇÃO E CINTILOGRAFIA TIROIDEANA . . . . .      | 42 |
| 5.4.3. VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO . . . . .          | 42 |
| 5.5. TRATAMENTO . . . . .                                 | 42 |
| 5.6. CITOLOGIA TIROIDEANA . . . . .                       | 43 |
| 5.7. CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA . . . . .                    | 43 |
| 5.8. RECIDIVA A LONGO PRAZO . . . . .                     | 43 |
| 6. DISCUSSÃO . . . . .                                    | 48 |
| 7. CONCLUSÕES . . . . .                                   | 59 |
| 8. RESUMO E ABSTRACT . . . . .                            | 61 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .                   | 64 |
| 10. ANEXOS . . . . .                                      | 82 |

# 1 Introdução

## 1. INTRODUÇÃO

Tiroidite é o termo utilizado para denominar a infiltração de células inflamatórias na glândula tiróide, resultando em um grupo diverso de doenças inflamatórias e infecciosas. O processo inflamatório pode ser localizado apenas na tiróide ou pode ser parte de uma agressão multissistêmica. A evolução clínica de uma tiroidite pode ser aguda e autolimitante ou crônica e progressiva. As condições que levam a uma tiroidite apresentam características clínicas e patológicas distintas, o que permite, na grande maioria dos casos, uma classificação relativamente precisa (MCGREGOR & HALL, 1988).

A forma aguda abrange a tiroidite supurativa e a tiroidite subaguda. A forma de manifestação crônica inclui: a tiroidite de Hashimoto ou linfocítica (em sua forma atrófica e com bócio), a focal, a indolor, a fibrosa de Riedel, a crônica supurativa e a não supurativa.

A tiroidite subaguda é uma forma de tiroidite inflamatória, não bacteriana, de provável etiologia viral. Embora o termo tenha uma conotação temporal, podendo ser utilizado para denominar qualquer inflamação tiroideana de duração intermediária, ele é empregado para definir especificamente essa doença.

Durante a evolução as tiroidites podem mimetizar outras doenças tiroideanas ou mesmo sistêmicas, assim como outras doenças tiroideanas podem simular uma tiroidite.

O reconhecimento das várias manifestações da tiroidite subaguda e a sua relação com outras doenças tiroideanas é essencial para um diagnóstico e tratamento corretos. Um conhecimento detalhado da tiroidite subaguda pode assegurar uma base de conhecimentos para quase todos os aspectos clínicos e laboratoriais da tiroidologia (HAMBURGER, 1986).

**2**

**Revisão da Literatura Específica**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA ESPECÍFICA

### 2.1. CONCEITO

Em 1895, Mygind descreveu a chamada "tiroidite aguda simples", que considerava ser distinta da tiroidite supurativa, por não formar abscesso na tiróide. Foi porém, De Quervain quem, em 1904, publicou um trabalho sobre a moléstia, com características clínicas, patológicas e sinais funcionais, incluindo um sumário de 62 casos próprios e os descritos na literatura da época. Por vários anos persistiu confusão e controvérsia com relação à classificação das tiroidites. Em 1936 De Quervain e Giordanengo a redescreveram e a diferenciaram da tiroidite aguda, criando assim uma nosologia própria para a doença que denominaram então de tiroidite subaguda.

A tiroidite subaguda tem uma série de sinônimos, muitos dos quais possuem apenas interesse histórico. Entre esses sinônimos citam-se: tiroidite aguda simples, tiroidite não infecciosa, tiroidite difusa aguda ou subaguda, tiroidite de células gigantes, tiroidite de células pseudogigantes, tiroidite granulomatosa, estruma granulomatosa, tiroidite migratória e tiroidite pseudotuberculosa. Atualmente é conhecida por uma designação eponímica, uma vez que o nome de De Quervain está associado a ela (VOLPÉ, 1979). Geralmente afeta uma glândula normal, evolui com um curso limitado ou prolongado e, após um período ativo de poucas semanas a vários meses, desaparece espontaneamente sem deixar seqüelas. Apesar desse curso benigno, autolimitado, a tiroidite subaguda traz com freqüência uma série de problemas funcionais e de dificuldade diagnóstica.

Recentemente inúmeros casos de uma forma silenciosa ou indolor foram descritos na literatura médica (CRILE & RUNSEY, 1950 - NIKOLAI *ET AL.*, 1981 - SAKIYAMA, 1986). Alguns a consideram uma variante da forma clássica (VOLPÉ, 1979) enquanto outros a classificam como uma doença com características auto-imunes transitórias, tendo em vista as suas diferenças sistêmicas (TAJIRI *ET AL.*, 1986) e mesmo genéticas (FARID *ET AL.*, 1983 - HAWES *ET AL.*, 1982).

## 2.2. INCIDÊNCIA

A freqüência exata dessa doença é bastante variável. Inicialmente, foi considerada rara (CRILE & RUNSEY, 1950 - INGBAR & FREINKEL, 1958) mas, recentemente, sua detecção tem aumentado, provavelmente após um melhor conhecimento de sua nosologia e do avanço tecnológico nas provas diagnósticas.

A doença manifesta-se amplamente em todo o mundo. A literatura relata casos nos Estados Unidos da América, Canadá, Grã-Bretanha, Japão, Israel, Argentina, Finlândia, Suécia (GOROWSKI *ET AL.*, 1978), Chile (CAFARENA *ET AL.*, 1977), Iraque (KHALIL, 1979) e Irlanda (FARRELL & MCKEENA, 1987). No Brasil alguns autores também fazem referência a ela (ALBUQUERQUE *ET AL.*, 1965 - BORRELLI & REIS, 1970 - CALEGARO & CALEGARO, 1979). Tem sido reportada como 0,01% de todas as admissões hospitalares e de 1 a 6,2% de todos os pacientes com doença tiroideana (GREENE, 1971). Ocorre mais comumente entre a segunda e a quinta décadas de vida (VOLPÉ, 1979) e é extremamente rara em crianças (BUCHTA & PRICE, 1980 - GEM & THEODOR, 1988). As mulheres são mais afetadas, na proporção de 3 a 6:1 (GREENE, 1971 - VOLPÉ, 1979) e de 5:2 (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Parece não apresentar predileção racial, familiar, social, ou urbana).

Maior freqüência de casos tem sido descrita nas estações quentes do ano (MARTINO *ET AL.*, 1987). No Brasil encontrou-se em Londrina, Paraná, um aumento dos casos nos meses de verão e inverno (CALEGARO & CALEGARO, 1979).

A forma silenciosa ou indolor apresenta-se com incidência variável segundo a região estudada. Alguns autores chegam a afirmar ser essa forma responsável por 14 a 23% de todos os casos de hipertiroidismo (DORFMAN *ET AL.*, 1977). Já outros autores (SCHORR *ET AL.*, 1986 - VITUG & GOLDMAN, 1985) reportam uma baixa incidência da tiroidite silenciosa. De qualquer maneira, se a forma clássica em várias ocasiões, chega a confundir os observadores, a forma silenciosa ou indolor seguramente é subdiagnosticada, sendo sua incidência desconhecida no Brasil.

### 2.3. ETIOLOGIA

A tiroidite subaguda é uma entidade inflamatória, sendo hoje amplamente rejeitada a sugestão inicial de que poderia ser originada por uma infecção bacteriana. Frazer propôs a teoria de um agente viral como sua causa (FRAZER & HARRISON, 1952). Volpé, em sua revisão (1979), cita as conclusões de Steinberg (1960) sobre os vários aspectos clínicos da doença que sugerem a etiologia viral:

1. Geralmente é precedida por infecção do trato respiratório alto.
2. Existe freqüentemente uma fase prodrômica, caracterizada por dores musculares, mal estar geral e fadiga.
3. A doença pode ocorrer concomitantemente a uma doença viral específica.
4. A regra é a recuperação total após semanas ou meses.
5. Freqüentemente não ocorre leucocitose. O discreto aumento, quando encontrado, é visto também nas fases iniciais de outras doenças virais.

Ainda falando a favor da etiologia viral, encontramos na literatura descrições de casos de associação de tiroidite subaguda com epidemia de caxumba (EYLAN *ET AL.*, 1958). Em 12 casos publicados em 1958, o vírus da caxumba foi isolado em 2 e nos 10 casos restantes a fixação de complemento foi positiva (FELIX-DAVIES, 1958). Volpé encontrou anticorpos para vários agentes virais durante o curso de tiroidite subaguda, sem a evidência da doença viral específica, como anticorpos para o vírus do resfriado comum, Cocksackie, adenovírus e caxumba (VOLPÉ *ET AL.*, 1967). Associou-se também com sarampo, mononucleose infecciosa, miocardite, doença da arranhadura do gato (VOLPÉ, 1979), encefalite de St. Louis (GOLDMAN *ET AL.*, 1977), pericardite (MARANON *ET AL.*, 1976), síndrome de Sweet (ALCALAY *ET AL.*, 1987), infecção por Clamídia (SCHOFIELD & KEAL, 1986) e Pneumocistis carini (GALLANT *ET AL.*, 1988).

Em 1975 e 1976 foram descritas as características morfológicas, citológicas e biológicas dos vírus isolados de pacientes com tiroidite subaguda (SATO, 1975 - STANCEK *ET AL.*, 1975 - STANCEKOVA *ET AL.*, 1976). Em 1979 isolou-se

um vírus espumoso de glândulas tiroideanas afetadas (WERNER & GELDERBLUM, 1979). As características citológicas da tiróide são comparáveis às obtidas pela incubação de vírus isolados da tiróide em cultura de células *in vitro* (STANCEKOVA *ET AL.*, 1976). É interessante notar, contudo, que nunca foram observados corpos de inclusão viral em tiróide obtida durante a evolução dessa doença (BASTENIE *ET AL.*, 1972). A freqüência maior dos casos de tiroidite subaguda durante o verão coincide também com a maior freqüência de infecções virais, em particular algumas infecções por enterovírus (Echovírus, Coxsackie A e B). Todos esses dados suportam a visão de que uma tiróide normal pode desenvolver sinais clínicos e patológicos de tiroidite subaguda sob a influência de variados agentes virais (VOLPÉ *ET AL.*, 1967 - BASTENIE *ET AL.*, 1972).

## 2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Caracteristicamente a tiroidite subaguda leva a um comprometimento que evolui ao longo do tempo, sendo seu comportamento classicamente dividido em três estágios (CZERNIAK & STEIMBERG, 1957 - LARSEN, 1974 - LEBACQ *ET AL.*, 1976). O primeiro corresponde à instalação do processo inflamatório, fase essa chamada de inicial ou aguda, onde, devido à maior ou menor agressão aos folículos, é provocada a liberação de hormônios armazenados. O achado característico dessa fase é a incapacidade do tirócito de captar o íon iodeto, sendo detectados níveis circulantes tanto normais como elevados dos hormônios tiroideanos e das iodoproteínas. O segundo estágio corresponde ao de transição, onde ocorre a recuperação parcial da ruptura dos folículos e onde encontramos o retorno da captação do radiodo e do TSH. O terceiro estágio é caracterizado pela fase de recuperação ou de remissão, onde todos os parâmetros retornam à completa normalidade.

A instalação da doença é variável, mas na maioria das vezes, é aguda, com duração de alguns dias, acompanhada de dor cervical, febre e mal estar geral. Dores difusas no pescoço, ou com maior intensidade em um dos lobos tiroideanos, disfagia e fadiga sugerem uma infecção viral do trato respiratório alto. Após alguns dias a febre eleva-se, principalmente no período vespertino, podendo atingir 40 graus centígrados. A tiróide aumenta e torna-se marcadamente sensível, surgindo os sinais gerais. A severidade do quadro varia e não pode ser esquecida como diagnóstico diferencial em febres de origem obscura (CALEGARO *ET AL.*, 1982 - ESTOPINAN *ET AL.*, 1986).

Formas atípicas aparecem ocasionalmente (ENDO, 1981 - GUILHAUME *ET AL.*, 1979 - LUCAS & HONORATO, 1979 - MORRISON & CAPLAN, 1978 - ROTEMBERG *ET AL.*, 1986 - WALL *ET AL.*, 1976) e, em cerca de 30% dos casos, podem ser confundidas com hipertiroidismo (BRAUMAN & GILBOA, 1980 - CHOPRA *ET AL.*, 1978 - DORFMAN *ET AL.*, 1977 - GORDON & GRYFE, 1981 - LLAMAS *ET AL.*, 1980), com doença maligna (JENSEN *ET AL.*, 1986 - ROTEMBERG *ET AL.*, 1986), com miopatia tirotóxica (TAJIMA *ET AL.*, 1984), com hepatite (DELZANT *ET AL.*, 1982 - FENNEL & TOMKIN, 1978 - GIROUD *ET AL.*, 1980 - KINTZ, 1981 - WACHTEL, 1982), com faringite (VOLPÉ & JOHNSON, 1957) e com amiloidose (IKENOUE *ET AL.*, 1988).

Nas formas típicas, o paciente caracteristicamente refere dor na região cervical, de intensidade moderada a severa, ocupando um ou os dois lobos. Tipicamente a dor irradia-se da região da tiróide para o ângulo da mandíbula, para o ouvido do lado afetado ou para ambos. Se, inicialmente, apenas um lobo estiver envolvido, posteriormente o outro lobo se tornará igualmente afetado. A dor pode também ser irradiada para a região anterior do tórax ou ficar apenas na tiróide. Tossir, engolir ou mover a cabeça podem agravar a dor. O encontro de linfadenopatia cervical é raro.

Sinais físicos e sintomas de hipertiroidismo, como nervosismo, tremor, pequena perda de peso, intolerância ao calor e taquicardia são descritos em cerca de 30 a 50% dos casos (BRAUMAN & GILBOA, 1980).

## 2.5. EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Mesmo se o quadro inicial for grave e a duração da fase aguda longa, a evolução natural da tiroidite subaguda é caracterizada por regressão dos sinais sistêmicos e locais, tendo como regra a recuperação da função tiroideana, inclusive na forma indolor (INADA *ET AL.*, 1981). Contudo, mesmo nos casos leves, pode haver recidiva após um período de remissão de dias, semanas ou meses (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Porém, a recidiva a longo prazo é extremamente rara (BAUMAN & FRIEDMAN, 1983).

A duração média do quadro doloroso é de 2 a 5 meses. O prolongamento da doença produz completa depleção do colóide estocado dentro da glândula, com conseqüente diminuição de sua reserva de iodo (SMALLRIDGE *ET AL.*, 1986

- FRAGU *ET AL.*, 1982) e virtual falência para a síntese das iodotironinas. Se a doença for suficientemente prolongada, pode ocorrer uma fase de hipotireoidismo clínico ou subclínico, que pode persistir por várias semanas ou meses (TEIXEIRA *ET AL.*, 1985).

Raramente os pacientes com tireoidite subaguda evoluem para hipotireoidismo permanente (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - IVY, 1961 - LIO *ET AL.*, 1984 - MARINONI & MARINONI, 1984 - TIKKANEN & LAMBERG, 1982 - VOLPÉ, 1979) ocorrendo nesses casos uma importante infiltração plasmocitária na tireóide (HNILICA & NYULASSY, 1985). Recentemente, no entanto, pacientes que previamente foram afetados por tireoidite subaguda desenvolveram hipotireoidismo quando submetidos a alta ingestão de iodo, sugerindo que discretas anormalidades na organificação do iodo com conseqüente defeito de síntese hormonal podem persistir por longo tempo (ROTI *ET AL.*, 1990).

## 2.6. TESTES LABORATORIAIS

Na tireoidite subaguda o estudo ecográfico da tireóide, tem demonstrado padrão característico de ecos homogêneos de baixa amplitude na fase aguda, e mudança sonográfica com a evolução da doença (BENKER *ET AL.*, 1988 - BLUM *ET AL.*, 1977).

Os testes de função tireoideana podem ser compreendidos quando o processo patológico é levado em consideração. Inicialmente a destruição inflamatória da tireóide resulta em importante liberação de colóide dos folículos lesados para o interstício e daí para a circulação. Isto inclui uma série de materiais iodados, como proteínas, proteases, peptídeos e aminoácidos, resultando num aumento da concentração do PBI (iodo ligado à proteína). Ocorre também uma liberação dos hormônios tireoideanos armazenados, responsável pelas manifestações de hipertireoidismo, vistas em cerca de 50% dos pacientes, em variados graus de intensidade (VOLPÉ, 1979). Paralelamente ao aumento da concentração sérica dos hormônios tireoideanos ocorre uma elevação característica da tireoglobulina sérica (IZUMI & LARSEN, 1978 - MADEDDU *ET AL.*, 1985 - SMALLRIDGE *ET AL.*, 1986 - UNGER & EFIRA, 1980), que pode persistir por longo tempo, sem outra evidência de inflamação (IZUMI & LARSEN, 1978). É curioso, contudo, que os níveis de T3 são menos elevados do que na doença de Graves o que poderia explicar as manifestações mais leves de hiper-

tiroidismo nestes pacientes (WEIHL *ET AL.*, 1977). O mesmo ocorre com as determinações de T4 e T3 livres (YOSHIDA *ET AL.*, 1982). A fase de hipertiroidismo continua até que a glândula atinja um estágio de depleção do colóide pré-formado, o que pode durar no máximo algumas semanas.

A exploração funcional da tiróide nessa patologia tem sido feita pelo teste de estímulo do TSH com TRH exógeno, em várias fases da doença (GORDON & GRYFE, 1981 - GÓROVSKI *ET AL.*, 1978 - MADEDDU *ET AL.*, 1980 - MADEDDU *ET AL.*, 1984 - TEIXEIRA *ET AL.*, 1985 - WEIHL *ET AL.*, 1977). A liberação do TSH fica diminuída na fase aguda, não se correlacionando com o grau de hipertiroidismo, falando a favor de algum outro fator circulante influenciando a resposta do TSH. Também é possível que discretas elevações nas concentrações dos hormônios tiroideanos, embora dentro dos limites normais, possam ser consideradas elevadas pela hipófise, suprimindo a resposta do TSH ao TRH em certas circunstâncias (MADEDDU *ET AL.*, 1980).

Teixeira *ET AL.* (1985) nota:am que nos casos em que havia maiores níveis de hormônios tiroideanos circulantes, ocorria uma resposta maior do TSH ao TRH na fase de recuperação, sugerindo que na tiroidite subaguda ocorre uma diminuição da reserva funcional tiroideana.

Na fase aguda da doença, quando sinais clínicos sugerem hipertiroidismo e os níveis de T3 e T4 encontram-se elevados, a captação tiroideana do I131 é paradoxalmente baixa ou mesmo nula (WERNER *ET AL.*, 1949 - KITCHENER *ET AL.*, 1989)/o que tem sido considerado como um dos mais característicos sinais da fase aguda (GREENE, 1971). Nessa fase a tiróide passa a captar intensamente Gálio 67, característica de processos inflamatórios (SANDERS *ET AL.*, 1986).

Na fase de recuperação ocorre a restauração da bomba de iodo, que contribui para a normalização da função tiroideana (KAMIO *ET AL.*, 1977). Não existe aumento da captação do radioiodo após TSH exógeno nas primeiras semanas de doença, indicando que uma lesão da célula tiroideana é um fator crucial no distúrbio do mecanismo da concentração de iodo (DORFA & BERAUD, 1961).

Se a recuperação da função celular for prolongada, aparecerá uma fase de hipotiroidismo que pode durar até meses. Isto está associado à elevação dos níveis do TSH, sendo visto em 25% dos pacientes.

As alterações laboratoriais não hormonais mais importantes são inespecíficas, refletindo a magnitude da reação inflamatória. A velocidade de hemossedimentação é marcadamente elevada, freqüentemente acima de 100 mm/hora, e guarda estreita relação com a evolução do quadro (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Se na fase dolorosa a velocidade de hemossedimentação for normal, o diagnóstico deve ser reavaliado. Paralelamente, o encontro de aumento do fibrinogênio plasmático poderia explicar o aumento da velocidade de hemossedimentação (BASTENIE *ET AL.*, 1972). As globulinas séricas também podem elevar-se, como em qualquer infecção (MOREAU *ET AL.*, 1987). A fosfatase alcalina (DALOVISIO *ET AL.*, 1978 - VOGT, 1960), outras enzimas hepáticas (KINTZ, 1981) e a enzima de conversão da angiotensina (SMALLRIDGE *ET AL.*, 1983) podem elevar-se na fase aguda, mostrando o provável comprometimento sistêmico desta patologia.

A leucocitose pode ser inconstante ou mesmo transitória, nunca excedendo 20.000/mm<sup>3</sup>, o que tem sido relacionado à invasão de polimorfonucleares neutrófilos no folículo afetado (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - CRILE & RUNSEY, 1950).

## 2.7. PATOLOGIA

Dados anatomo-patológicos atuais são raros devido à evolução benigna da doença, melhora dos procedimentos diagnósticos e substituição da cirurgia pelo tratamento clínico. No entanto, alterações características são descritas com a introdução da punção aspirativa de tiróide com agulha no arsenal diagnóstico (PERSSON, 1968).

### 2.7.1. MACROSCOPIA

A descrição macroscópica, obtida quando da realização de cirurgia para afastar o diagnóstico de neoplasia, geralmente revela o tecido afetado diferindo do parênquima normal por sua cor branco-amarelada e pela consistência firme (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Existe uma reação inflamatória envolvendo a cápsula e uma discreta aderência à traquéia e tecidos vizinhos, podendo a glândula ser facilmente separada. O aumento da tiróide é geralmente moderado, podendo ficar restrito a um lobo ou parte dele.

### 2.7.2. MICROSCOPIA ÓPTICA

Em sua descrição original, De Quervain e Giordanengo (1936) resumem as principais características microscópicas da tireóide na tireoidite subaguda:

a - aumento do número, descamação e degeneração das células epiteliais.

b - alterações e desaparecimento do colóide.

c - penetração de leucócitos polimorfonucleares, células redondas e células do tecido conjuntivo e formação de células gigantes (tipo corpo estranho) ao redor do colóide não reabsorvido.

d - desenvolvimento de reação do tecido conjuntivo.

Esses achados microscópicos nunca foram obtidos antes do décimo dia. Portanto, as reações iniciais não são conhecidas e é provável que o padrão histológico multiforme represente fases diferentes da inflamação parenquimatosa. Aparentemente o processo começa com extensa destruição celular de folículos previamente normais, seguindo-se necrose celular e descamação. Secundariamente ocorre infiltração de hemácias, geralmente formando células multinucleadas ao redor de uma massa central de colóide. Posteriormente ocorre uma proliferação de tecido fibroso. Embora faltem provas morfológicas, o retorno da função tiroideana ao normal assim como a normalização do mapeamento com isótopo radioativo sugerem que, na maioria dos casos, o processo não deixa seqüelas importantes.

O padrão citológico obtido por punção aspirativa, é característico (CHANG *ET AL.*, 1983 - PERSSON, 1968) e revela a presença de inúmeras células gigantes (chegando até 60 núcleos cada), mesmo quando obtido no início do quadro doloroso. Essas alterações desaparecem em alguns dias e, em algumas situações, como na forma silenciosa, é observada uma infiltração linfocitária importante (SANDERS *ET AL.*, 1986 - MIZUKAMI *ET AL.*, 1988).

### 2.7.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA

São poucos os dados de literatura com referência às alterações vistas em microscopia eletrônica (VOLPÉ *ET AL.*, 1967). Relatam, porém, importante

espessamento da membrana basal das células foliculares. Alguns dos achados ultra-estruturais, como o aspecto cilíndrico, protusões apicais, dilatações das cisternas endoplasmáticas e a presença de um aparelho de Golgi bem desenvolvido, sugerem aumento da atividade celular (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Essa hiperatividade é diferente daquela induzida pelo TSH ou pelo TSA<sub>b</sub> (Anticorpo estimulador da tiróide), pois não há pseudópodes apicais com gotículas de colóide (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Estudos de microscopia eletrônica não têm conseguido demonstrar corpos de inclusão viral nas células tiroideanas e nem nas células inflamatórias (VOLPÉ *ET AL.*, 1967).

## 2.8. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

### 2.8.1. IMUNIDADE HUMORAL

Vários autores têm sugerido que alterações auto-imunitárias possam ter papel na patogênese da tiroidite subaguda (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - STRAKOSCH *ET AL.*, 1978 - VOLPÉ *ET AL.*, 1967). A característica básica da doença tiroideana autoimune é a presença de anticorpos séricos contra diversos componentes do tecido tiroideano. No entanto, a presença de anticorpos contra antígenos tiroideanos na tiroidite subaguda ocorre apenas na minoria dos casos e geralmente em títulos baixos, transitórios e correlacionam-se pobremente com a evolução da doença.

Recentemente, porém, foi demonstrada a presença de anticorpos contra determinantes antigênicos de peso molecular entre 177-10 quilodaltons (Kd), presentes em preparações tiroideanas. Tais anticorpos não são encontrados em controles normais. Esses anticorpos persistiram por até 39 meses após a fase aguda da tiroidite subaguda e, nesses casos, podem representar uma anormalidade tiroideana persistente (WEETMAN *ET AL.*, 1987).

Anticorpos contra o receptor do TSH podem reagir com esse receptor fazendo as mesmas ações do hormônio, podendo ocasionar um estado de hiperfunção tiroideana. Esse anticorpo é o fator patogênico da doença de Graves. No entanto, existem anticorpos que apenas competem com o TSH pelo mesmo receptor, sem estimular a célula tiroideana. Essas imunoglobulinas apenas competem com o TSH pelo mesmo sítio de ligação e podem ser avaliadas porque provocam um deslocamento do TSH marcado, *in vitro*, quando postos a competir com receptores de TSH purificados.

Tem sido encontrada a presença de imunoglobulina ao receptor do TSH circulante durante a fase aguda da tiroidite clássica (BLIDDAL *ET AL.*, 1985 - STRAKOSCH *ET AL.*, 1978 - WAGAR & MAKINEN, 1983 - WALL *ET AL.*, 1982). Contudo, o método empregado nesses ensaios foi o de radio-receptor, no qual o anticorpo demonstrado impede a ligação do TSH marcado com I131 em membranas de células tiroideanas. Esse ensaio não mede a capacidade do anticorpo em estimular células tiroideanas. Não tem sido encontrada correlação entre a presença ou ausência desse anticorpo e o estado funcional tiroideano. Em ensaio que quantifica a geração de adenosina monofosfato cíclica (AMP-c), o resultado da medição do anticorpo estimulador da tiróide foi negativo (VOLPÉ, 1979). Com base nesses estudos pode-se concluir que:

1) Na fase aguda da tiroidite subaguda, alguns pacientes apresentaram um anticorpo inibidor da ligação do TSH na membrana tiroideana que poderia ser um dos responsáveis pela baixa captação do I131 nesses pacientes (STRAKOSCH *ET AL.*, 1978 - WALL *ET AL.*, 1982).

2) Esse mesmo anticorpo, quando avaliado pela capacidade de estimular a tiróide, apresentou resultado negativo.

3) Em todos os casos em que foi encontrado, o anticorpo desapareceu em algumas semanas.

Pode-se então concluir que esse anticorpo não é uma imunoglobulina estimuladora da tiróide e sim meramente um anticorpo ao receptor do TSH. Como sua presença não se correlaciona com a fase hipertiroideana dessa patologia não possui efeito patogênico. Provavelmente representa uma resposta apropriada e secundária à liberação de antígenos tiroideanos por uma sensibilização fisiológica. Como a quantidade e função da subpopulação de linfócitos supressores é normal nessa doença; essa produção de auto-anticorpos é temporária (VOLPÉ *ET AL.*, 1979).

### 2.8.2. IMUNIDADE CELULAR

Diversos autores têm demonstrado evidências de que a imunidade por células está envolvida na tiroidite subaguda, indicando sensibilização de linfócitos T para alguns antígenos tiroideanos (CHARTIER *ET AL.*, 1980 - GALLUZZO *ET AL.*, 1980 - IWATANI *ET AL.*, 1982 - KARLSSON *ET AL.*,

1986 - ROSE *ET AL.*, 1981 - TOTTERMAN, 1978 - WALL *ET AL.*, 1976). Tal sensibilização, assim como a resposta humoral, é transitória e, provavelmente, representa outro elemento de resposta imune secundária, normal à liberação de antígenos tiroideanos.

Chartier *ET AL.* (1980) demonstraram que na tiroidite subaguda, em sangue periférico aparecem monócitos exibindo receptores Fc. Associou-se esse fato à população fagocitária, como resposta não específica para a lesão tiroideana induzida por vírus.

Galluzzo *ET AL.* (1980) demonstraram alterações transitórias de imunidade celular contra frações antigênicas nucleares, ribossômicas, mitocondriais e microsomais.

Karlsson *ET AL.* (1986) e Leclere *ET AL.* (1986) demonstraram que as células foliculares tiroideanas expressam antígenos do sistema HLA DR e que as células citotóxicas/supressoras encontradas são DR positivas, ou seja, são células T ativadas, indicando auto-sensibilização para antígenos tiroideanos (WALL *ET AL.*, 1982). Porém, como a função supressora é normal, essas alterações são temporárias.

Fukazawa *ET AL.* (1984) estudando linfócitos K periféricos na tiroidite subaguda, encontraram um fator que inibe as células Killer transitoriamente, indicando uma agressão celular.

Recentemente, contudo, alguns autores (SMALLRIDGE *ET AL.*, 1986 - WEETMAN *ET AL.*, 1987), reportando alterações imunológicas prolongadas em pacientes com tiroidite subaguda e referências de tirototoxicose seguida de tiroidite subaguda (WEETMAN *ET AL.*, 1987 - WERNER, 1979), sugerem que são necessários novos estudos para avaliar se as anormalidades imunológicas relacionam-se à predisposição para a destruição induzida por vírus ou são secundárias a essa destruição (AHMANN & BURMAN, 1987).

## 2.9. O COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL

### 2.9.1. O POLIMORFISMO DO SISTEMA

No homem, o Complexo de Histocompatibilidade Principal (CHP) está localizado no braço curto do cromossoma 6 e inclui vários tipos de genes (DAUSSET, 1979 - BODMER, 1986). Esses genes codificam dois tipos de glicoproteínas polimórficas de superfície celular: os antígenos leucocitários humanos de transplantação (HLA), três componentes do complemento (C2 e C4 da via clássica, e o Fator B da properdina da via alternativa) e dois sistemas enzimáticos (a glioxilase de glóbulos vermelhos, e a 21-hidroxilase adrenal). Os antígenos do sistema HLA são controlados por pelo menos 4 *loci*, HLA-A, B, C e D (DR, DP e DQ) que são extremamente poli-alélicos. Esses *loci* são geralmente transmitidos nos cromossomos paternos, em bloco, como um haplótipo.

A frequência de encontrar um determinado alelo de um *locus* HLA, com um outro alelo em um segundo *locus*, deveria ser simplesmente o produto de frequência de cada alelo na população. Contudo, certas combinações de alelos são encontradas com uma frequência maior do que a esperada. Esse fenômeno é chamado de desequilíbrio de ligação ou associação preferencial. Muitas hipóteses têm tentado explicar tal fato, incluindo uma vantagem seletiva de um determinado haplótipo, migração, mistura e isolamento das populações. As associações mais conhecidas incluem os alelos A1-B8, A3-B7, A29-BW44, A1-CW7 e B35-CW4 (FAUCHET, 1986).

A expressão dos alelos HLA é codominante, possuindo um indivíduo 2 antígenos de cada série, um herdado da mãe e outro do pai. Os antígenos HLA-A, B e C (chamados de Classe I) são expressos na superfície de todas as células nucleadas e os antígenos HLA-D (conhecidos como de Classe II) são mais restritos, sendo encontrados em linfócitos B, monócitos (macrófagos), espermatozóides, células de Langherhans da pele e pequena população de células T não ativadas. Sob ativação, uma grande parte de células T expressa antígenos HLA-D na sua superfície. Durante os processos inflamatórios algumas células epiteliais podem expressar antígenos da Classe II (DAAR, 1984).

Os produtos das regiões Classe I e II podem ser identificados sorologicamente: por resposta imune-celular *in vitro* (em nível molecular por sequência gênica e

por estudos de fragmentos de DNA obtidos com restrição genômica), por identificação bioquímica (ponto isoelétrico) e por amplificação enzimática do DNA (Polymerase Chain Reaction) (MOLLER, 1985).

Os antígenos da Classe I são glicoproteínas de membrana celular, constituídos por uma cadeia pesada extremamente polimórfica, de peso molecular de 43.000 quilodaltons (Kd). Apresentam cinco regiões distintas: três domínios extracelulares, um domínio da transmembrana e a porção terminal citoplasmática (GUILD & STROMINGER, 1984). O segundo e o terceiro domínios estão intimamente associados com a beta 2-microglobulina, que constitui a cadeia leve não polimórfica e é codificada por um gene do cromossomo quinze.

Os antígenos da Classe II, que na espécie humana compreendem o HLA-DR, DP e DQ, são constituídos por uma cadeia pesada alfa, com peso molecular de 39.000 quilodaltons e uma cadeia pesada beta, de peso molecular 28.000 quilodaltons, sendo as duas cadeias pesadas associadas não covalentemente (HUMPHREYS *ET AL.*, 1976).

As moléculas CHP possuem homologia com os receptores imunoglobulínicos das células B, com os receptores das células T e com a molécula Thy, que fica expresso na superfície das células T do camundongo. Esta homologia não está esclarecida, mas pode significar uma especialização funcional da membrana para reconhecer e transmitir informações ao interior da membrana celular (LAFFERTY, 1988).

Cada um dos genes das Classes I e II é extremamente polimórfico, certamente mais ainda do que pode ser definido por análise sorológica. Esse polimorfismo foi definido através de testes sorológicos. Até o momento já foram identificados 20 especificidades para o *locus A*, cinquenta para o *locus B*, oito para o *locus C* e quatorze para o *locus DR* (STRACHAM, 1987 - TROWSDALE, 1987).

O polimorfismo do Sistema HLA vem sendo estudado com o objetivo de explicar o mecanismo que originou o seu aparecimento e a sua continuidade. Com relação às moléculas CHP Classe I, as diferenças entre os genes são possivelmente resultantes da duplicação gênica entre os *loci* relacionados e não relacionados (SERJEANTSON, 1989).

### 2.9.2. HLA E DOENÇAS

Com a descoberta do Sistema HLA há cerca de 30 anos, surge uma série de procedimentos tentando relacionar esse sistema com doenças. Estudos iniciais foram realizados entre doentes não aparentados, porém pertencentes a uma mesma população étnica e geográfica. Assim, foram definidas as primeiras associações com os antígenos de histocompatibilidade (SIGNAL & BLAJCHMAN, 1973 - HANSEN *ET AL.*, 1977).

Nas pesquisas entre HLA e doenças estabeleceram-se critérios que deveriam englobar considerações como sexo, idade, grupo étnico e região geográfica semelhantes para pacientes e controles.

Uma série de doenças tem sido encontrada em associação a antígenos do sistema HLA. Estudos dessa associação têm fornecido importantes subsídios aos estudos sobre sua heterogeneidade, hereditariedade e natureza da doença. Uma associação entre tiroidite subaguda e o alelo HLA B35 tem sido encontrada em caucasianos ocidentais (AISINGER *ET AL.*, 1978 - BUC *ET AL.*, 1979 - FARID *ET AL.*, 1983 - JENKINS & FARID, 1979 - MÁJSKY & FEIX, 1977 - NYULASSY *ET AL.*, 1977 - NYULASSY *ET AL.*, 1978 - REINER *ET AL.*, 1976) e em orientais (GOTO *ET AL.*, 1985 - YEO *ET AL.*, 1981). Essa relação genética pode indicar uma suscetibilidade não usual da tiróide à infecção viral nesses grupos étnicos em particular. No entanto, o significado preciso dessa associação ainda não está claro.

Uma série de possibilidades foi aventada para explicar a associação entre HLA e doenças, como por exemplo que as moléculas HLA atuariam como receptores para agentes virais. Outra possibilidade seria a provável similaridade estrutural entre essas moléculas e os agentes infecciosos e ainda a provável restrição dos antígenos HLA para determinados vírus ambientais (KRAEMER, 1989).

Nyulassy *ET AL.* (1977) comentam a associação do HLA B35 com doença de Hodgkin, púrpura de Henoch-Schoenlein, a nefropatia de Bolkan e mononucleose infecciosa e concluem ser essa uma evidência de complexo gênico suscetível à vírus.

A tiroidite subaguda pertence a uma categoria de doenças nas quais existe uma forte associação a antígenos do sistema HLA em todos os grupos étnicos

pesquisados. A espondilite anquilosante, associada com o alelo B27, e a doença de Behcet com o alelo B51, também pertencem a essa categoria (GOTO *ET AL.*, 1985).

A forma silenciosa ou indolor também está relacionada à presença do antígeno HLA B35. Nesses casos, porém, acrescenta-se ainda a presença do alelo HLA DR3 (HAWE *ET AL.*, 1982).

## 2.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico não apresenta dificuldades em pacientes com manifestações clínicas típicas. Contudo, a faringite é um erro diagnóstico comum nos estágios iniciais, uma vez que "dor de garganta" é uma queixa comum. No entanto, se a dor for localizada bem na região cervical anterior, associada a um aumento doloroso do volume da tiróide, é necessário corrigir o diagnóstico (VOLPÉ & JOHNSON, 1957).

Uma porcentagem dos pacientes com tiroidite crônica de Hashimoto pode apresentar um aumento doloroso da tiróide, que pode ser indistingüível da tiroidite subaguda (VOLPÉ, 1979 - LEUNG & HEDGE, 1988 - SHIGEMASA *ET AL.*, 1990). No entanto, a captação de I131 raramente está completamente suprimida, como nos estágios iniciais da tiroidite subaguda, e os títulos elevados do anticorpo antitiróide na tiroidite de Hashimoto, podem levar ao diagnóstico correto.

No início do quadro, a tiroidite supurativa aguda pode ser difícil de distinguir da tiroidite subaguda (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - HAMBURGER, 1986 - SZABO & ALLEN, 1989 - VOLPÉ *ET AL.*, 1967 - VOLPÉ, 1979). Felizmente, porém, essa patologia é rara e as manifestações iniciais ficam mais graves com sinais evidentes de supuração da tiróide. Apesar de hemorragia e/ou necrose de um nódulo ou cisto de tiróide também poderem produzir sintomas de dor local, esses desaparecem em alguns dias, inexistem sinais sistêmicos e, em geral, há antecedentes de nódulo ou bócio (VOLPÉ, 1979).

O globo histérico pode ser confundido com tiroidite subaguda, principalmente quando os sintomas persistirem por muito tempo. Esses pacientes relatam sensação de pressão no pescoço ou de uma bola na garganta, mas o exame clínico não revela qualquer aumento do volume tiroideano (VOLPÉ, 1979).

O crescimento rápido de carcinoma de tiróide, principalmente o anaplásico, pode estar associado à dor e hipersensibilidade da tiróide, mas o nódulo, geralmente aderente a estruturas adjacentes, a linfadenopatia e a evolução clínica, levam ao diagnóstico correto (ROSEN *ET AL.*, 1966 - WATTS & SEWELL, 1988).

Ocasionalmente, pacientes com tiroidite subaguda são diagnosticados, inicialmente, como portadores de hipertiroidismo, e mesmo alguns pacientes com hipertiroidismo por doença de Graves, podem ter uma glândula algo dolorosa (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - ALVES *ET AL.*, 1989), que sugere um diagnóstico de tiroidite subaguda. A variante indolor é a mais facilmente confundida com hipertiroidismo, especialmente em algumas regiões geográficas (BRAUMAN & GILBOA, 1980 - BURROUGHS *ET AL.*, 1981 - DORFMAN *ET AL.*, 1977 - GINSBERG & WALFISH, 1977 - GORDON & GRYFE, 1981 - HAMBURGER, 1986 - HAY, 1985 - LLAMAS *ET AL.*, 1980 - LUCAS & HONORATO, 1979 - SANDERS *ET AL.*, 1986 - VITUG & GOLDMAN, 1985). Nessa situação, a captação de I131 diminuída, a evolução natural, bem como o estudo citológico por punção aspirativa, permitem o diagnóstico correto.

Durante a fase hipotiróidea, alguns pacientes podem, erroneamente, ser diagnosticados como portadores de hipotiroidismo permanente (VOLPÉ, 1979), quando o que ocorre é apenas uma fase temporária de hipotiroidismo, geralmente subclínico.

Greene (1971) preparou uma tabela com as possibilidades de diagnóstico diferencial de tiroidite subaguda: tiroidite aguda supurativa, celulite de pescoço, adenite cervical, otalgia, esofagite, febre de origem obscura, tiroidite de Hashimoto, miosite, mixedema, neurite, bócio nodular, faringite, psiconeurose, estruma de Riedel, sarcoidose, síndrome da articulação temporo-mandibular, adenoma tiroideano, carcinoma tiroideano, tirotoxicose, tonsilite e abscesso dentário.

Recentemente, tem sido descrita a tirotoxicose induzida por amiodarona (GUDBJORNSSON *ET AL.*, 1987 - MIASKIEWICZ *ET AL.*, 1987), mascarando quadro de tiroidite subaguda dolorosa.

## 2.11. TRATAMENTO

Tão logo foi reconhecido que a tiroidite subaguda tinha uma evolução autolimitada, a tireoidectomia foi afastada como opção terapêutica, permanecendo apenas quando persiste a suspeita de carcinoma tiroideano. Em décadas passadas a radioterapia foi usada como uma forma bastante popular de tratamento. As dosagens variavam de 200 a 2000 rads (BASTENIE *ET AL.*, 1979 - GREENE, 1971 - VOLPÉ, 1979), contudo falhavam em 25% dos casos e a resposta era considerada lenta, quando comparada com o uso de corticoesteróides. Nos últimos 30 anos, essa técnica não mais tem sido utilizada, principalmente pelo fato hoje conhecido de que os efeitos da radiação de baixa dose induzem ao carcinoma de tiróide. Tal terapia hoje é contra-indicada (WALFISH & VOLPÉ, 1978).

O tratamento com antibióticos, sulfonamidas e iodo é ineficaz (BASTENIE *ET AL.*, 1979). Os hormônios tiroideanos têm sido utilizados por alguns autores, principalmente na ocorrência de exacerbações repetidas, prevenindo recidivas posteriores (BASTENIE *ET AL.*, 1979 - GREENE, 1971 - WEIHL *ET AL.*, 1977). Pode ser que nesses casos o TSH endógeno esteja mantendo a doença e, na verdade, alguns trabalhos citam que o TSH exógeno poderia agravar ou precipitar uma tiroidite (GREENE, 1971).

A maioria dos autores concorda que o uso de corticoesteróides é a medida terapêutica mais eficaz (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - GREENE, 1971 - VOLPÉ, 1979 - YAMAMOTO *ET AL.*, 1979). Em geral, a resposta clínica ocorre em questão de dias. Embora altamente eficaz em aliviar os sintomas, parece não afetar o processo patológico básico. Provavelmente age suprimindo a resposta inflamatória e permitindo que o processo patológico progrida em um curso agora subclínico (VOLPÉ, 1979). Geralmente é necessário iniciar o tratamento com doses farmacológicas, diminuindo então a dose progressivamente. No entanto, essa medida terapêutica induz uma taxa crescente de recidiva do quadro, principalmente quando se interrompe o tratamento precocemente.

Salicilatos, fenilbutazona (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - GREENE, 1971) e outros agentes anti-inflamatórios não hormonais (DOLECEK, 1977) têm sido freqüentemente utilizados com bons resultados. Porém, a maioria dos autores considera que esses agentes são eficazes somente nos casos leves da doença.

Em alguns casos, nos quais a sintomatologia de hipertiroidismo é importante, o uso de drogas beta- bloqueadoras, em doses leves, pode ser útil (VOLPÉ, 1979).

Resumindo, no estado atual de conhecimento, a medida terapêutica mais eficaz parece ser a corticoterapia, e o uso de hormônios tiroideanos pode ser útil para prevenir recidivas.

# **3**

## **Objetivo**

### 3. OBJETIVO

Esse trabalho tem a finalidade de descrever e caracterizar a doença tiroidite subaguda entre os pacientes atendidos pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Assim serão analisadas:

- a. as peculiaridades do quadro clínico.
- b. os achados laboratoriais relevantes, incluindo o estado funcional tiroideano.
- c. a determinação genética, avaliada pela associação com os antígenos do Sistema HLA.
- d. dados citológicos da tiróide, obtidos pela punção aspirativa da glândula.

**4**  
**Casuística**

## **4. CASUÍSTICA**

### **4.1. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS PACIENTES**

Foram estudados 61 pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, no período de janeiro de 1982 a dezembro de 1986. Foram utilizados os seguintes critérios para inclusão no estudo:

#### **4.1.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO**

a - pacientes que possuíam prontuários no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

b - pacientes atendidos com o diagnóstico clínico e laboratorial de tireoidite subaguda, utilizando o seguinte critério diagnóstico: quadro clínico com as características típicas, como dor em região tiroideana, com ou sem irradiação para outras regiões, febre e a presença de endurecimento doloroso da tireóide e ausência de sinais de supuração no local.

c - pacientes que apresentaram seguimento ambulatorial com tempo suficiente para a comprovação clínica e laboratorial de tireoidite subaguda e para o acompanhamento da regressão total dos sinais e sintomas.

O presente estudo foi totalmente baseado em dados clínicos obtidos diretamente dos pacientes, que a nós foram encaminhados, após o primeiro atendimento. Nenhum dos pacientes incluídos no estudo foram informados que se tratava de um estudo especial.

#### **4.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os pacientes que não compareceram às consultas posteriores ao primeiro atendimento e pacientes com outras patologias tiroideanas e/ou endócrinas.

### 4.1.3. DADOS DE ANAMNESE

A anamnese foi detalhada, procurando caracterizar bem as queixas do paciente, bem como o exame físico. Foram avaliadas as características do quadro de dor, como a sede, intensidade, comparação, extensão, irradiação, fenômenos acompanhantes e horário. Odinofagia foi considerada como sendo disfagia dolorosa. O exame físico especial incluiu uma descrição das características palpatórias da tiróide, principalmente a sua forma, sua consistência e sensibilidade. Foi ainda avaliada a presença de sinais gerais como astenia, febre e os sinais característicos de hiperfunção tiroideana, como a temperatura e a presença de umidade na pele, taquicardia e tremor de extremidades. Em nossa casuística todos os pacientes se apresentaram para a primeira consulta na fase aguda. Assim, para efeito prático na avaliação sazonal da doença, a data da primeira consulta foi considerada como início da patologia.

Foram também considerados os dados referentes à cor, idade e sexo.

Para caracterizar socialmente a população, foram anotados os dados referentes à naturalidade, procedência, situação conjugal e previdenciária.

Como tiroidite subaguda pertence à condição médica em que uma conduta terapêutica deve ser imediata, toda a avaliação laboratorial foi realizada antes e/ou durante e/ou após o tratamento.

### 4.1.4. ESTUDO DE RECIDIVA A LONGO PRAZO

Todos os pacientes analisados no estudo foram reconvocados por carta ou telefonema, para ser avaliada a presença ou não de recidiva a longo prazo.

## 4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

As técnicas laboratoriais utilizadas para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes foram:

### 4.2.1. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

As concentrações dos hormônios tiroideanos, triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e hormônio tireotrófico (TSH) foram medidas pela técnica de radio-

imuno-ensaio de duplo anticorpo. Essa medição foi efetuada na Unidade de Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. O sangue foi coletado utilizando-se material descartável. Após a separação, o plasma foi estocado a - 20 graus centígrados, até a época apropriada para as dosagens.

Foram utilizados "kits" comerciais fornecidos pela firma Trilab R.R. Diagnóstico e Reagentes. Os coeficientes de variação intra e interensaio foram respectivamente 5,3 e 6,5% para o T4 e 6,6 e 8,4% para o T3. A sensibilidade do ensaio foi de 0,2 ng/ml para o T4 e de 15 ng/ml para o T3. Os valores normais utilizados foram os referenciados pela firma fornecedora e confirmados em indivíduos sem afecção tiroideana atendidos pelo Serviço de Endocrinologia da UNICAMP. Controles normais apresentaram valores de 4,2 a 12,5 ug% para o T4 e 75 a 260 ng% para o T3.

#### **4.2.2. CINTILOGRAFIA E CAPTAÇÃO DE RADIODO**

Para a realização da cintilografia e captação tiroideana foi utilizado o  $I^{131}$  como traçador, na dose média de 80 uCi, administrado em jejum, por via oral. Passadas 2 e 24 horas, foram determinados os valores de captação e realizada a cintilografia.

Para a cintilografia foi utilizado o mapeador linear Philips, modelo XL 6040/10, na velocidade de varredura de 10 a 15 mm/s. Os valores de captação foram determinados na unidade de captação com colimador apropriado e corresponderam à 5 a 18% para a segunda hora e 20 a 45% para a vigésima quarta.

#### **4.2.3. VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO**

Foi utilizado o método de Westergreen, com valores normais de até 5 mm para a primeira hora e de até 12 mm para a segunda hora. Essas determinações foram efetuadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

### 4.3. AVALIAÇÃO DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA HLA

#### 4.3.1. TIPOLOGIA DOS ANTÍGENOS DO SISTEMA HLA

Os antígenos dos *loci* HLA A, B e C dos pacientes e controles normais foram tipificados pela técnica de microlinfocitotoxicidade de Terasaki, com anti-soros fornecidos pela firma Behring-Werke, Marburg, República Federal da Alemanha, pelo Departamento de Imunologia e Microbiologia da Escola Paulista de Medicina e do Institut de Recherches Sur las Maladies du Sang, Hospital Saint Louis, Paris, França). No painel de especificidades foram analisados, onze alelos para o *locus* A, 16 para o *locus* B e 4 para o *locus* C.

Os antígenos testados foram o A1, A2, A3, A9, A10, A11, A23, A26, A28, A29, AW33, B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B17, B21, B27, B35, B40, BW41, BW44, BW56, BW64, CW2, CW3, CW4, CW7.

O grupo controle foi obtido em um estudo prévio de 157 indivíduos caucasianos normais, não relacionados, provenientes da mesma região, pela mesma técnica e utilizando os anti-soros da mesma procedência (KRAEMER, 1989). Os exames de pacientes e indivíduos do grupo controle foram realizados no Laboratório de Histocompatibilidade do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

#### 4.3.2. TÉCNICA DE TIPIIFICAÇÃO DO SISTEMA HLA

O teste para a pesquisa dos antígenos HLA foi realizado nas placas de microlinfocitotoxicidade, previamente preenchidas em cada escavação com 1 ul de cada um dos anti-soros HLA. O sangue periférico dos pacientes e controles foi coletado em seringa descartável com 0,1 ml de heparina. Em seguida foi misturado volume a volume com solução fisiológica, centrifugado em gradiente de Ficoll-Hypaque a 200 x g por 30 minutos. A fração contendo os linfócitos foi retirada com pipeta Pasteur e em seguida lavada por duas vezes com solução salina balanceada de Hanks. O botão celular foi novamente suspenso na mesma solução e, ou usado imediatamente, ou congelado em nitrogênio líquido para uso posterior. Inicialmente, em cada orifício foi colocado 1 ul da suspensão celular. A concentração dos linfócitos foi de 4.000.000 células/ml. As placas

contendo os linfócitos T foram incubadas por 30 minutos a 22 graus C. Após essa primeira incubação, a cada orifício foram adicionados 5 ul de soro de coelho, como fonte de complemento. As placas foram então incubadas por 60 minutos, e em seguida o excesso de complemento foi retirado por inversão das placas e imediatamente adicionado a cada escavação 1 ul de azul tripan. Após 10 ou 15 minutos, realizou-se a leitura das reações em microscópio invertido com condensador de campo claro, sendo o resultado expresso em porcentagem de células mortas.

#### 4.3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças entre os pacientes e o grupo controle para cada antígeno HLA estudado foram avaliadas estatisticamente em tabela 2 X 2 pelo teste  $\chi^2$  (qui quadrado). A correção de Yates foi utilizada nos casos em que era indicada e quando o valor do  $\chi^2$  foi significativo a princípio. Como nível de significância foi adotado o valor de 5%. Os valores significativos tiveram os valores de "p", probabilidade, corrigidos para o número de antígenos pesquisados. Quando a frequência esperada dos antígenos foi menor do que um (situação de restrição ao uso do  $\chi^2$ ), aplicou-se o teste exato de Fisher para determinar a exata probabilidade de ocorrência destes antígenos nos pacientes estudados.

#### 4.4. PUNÇÃO ASPIRATIVA DE TIRÓIDE

A técnica de obtenção de material tiroideano através de punção aspirativa com agulha fina foi realizada em 12 pacientes, na fase aguda, com quadro típico de tiroidite subaguda. O procedimento utilizado foi idêntico ao padronizado no Serviço de Endocrinologia da UNICAMP, ou seja puncionar a glândula tiróide com agulha fina (25 X 6), com o paciente em hiper-extensão cervical, utilizando-se coxim sob os ombros com o paciente deitado dorsalmente. Após a coleta, o material foi transferido para lâmina e fixado em álcool absoluto para assim ser encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica, onde, após a coloração pelo método de Hematoxilina-Eosina, a leitura foi efetuada por patologista.

# **5**

## **Resultados**

## **5. RESULTADOS**

Os Anexos 1 a 6, ao final deste volume, relacionam os dados originais colhidos sobre todos os pacientes incluídos no estudo.

### **5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIAIS DOS PACIENTES**

#### **5.1.1. NATURALIDADE**

Cinquenta pacientes (82%) são naturais do Estado de São Paulo, seis (9,8%) do Estado de Minas Gerais e Paraná e cinco (8,2%) dos demais Estados.

#### **5.1.2. PROCEDÊNCIA**

Cinquenta e oito pacientes (95%) têm seu endereço atual em Campinas ou cidades vizinhas, dois residem em outras regiões do Estado de São Paulo e um em Minas Gerais. Cinquenta e um (83,6%) residem em zona urbana.

#### **5.1.3. SITUAÇÃO CONJUGAL**

Trinta e sete pacientes (60%) são casados e dezesseis (26%) são solteiros. Os restantes são viúvos, separados ou em união livre.

#### **5.1.4. SITUAÇÃO PREVIDENCIÁRIA**

Quarenta e seis pacientes (75%) são segurados previdenciários pelo INAMPS ou FUNRURAL. Os quinze pacientes restantes (25%) não têm cobertura previdenciária.

### **5.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES**

#### **5.2.1. COR**

Cinquenta e nove pacientes (97%) são de cor branca, um paciente é de cor negra e um paciente de cor amarela.

### 5.2.2. IDADE

A faixa etária variou de 21 a 66 anos, com uma prevalência elevada na faixa de 30 a 45 anos (Figura 1).

### 5.2.3. SEXO

Cinquenta pacientes (82%) são do sexo feminino e onze do sexo masculino, o que fornece uma relação feminino/masculino de aproximadamente 5:1 (Figura 1).

### 5.2.4. DATA DA PRIMEIRA CONSULTA

Com base na data da primeira consulta, foi elaborado um gráfico (Figura 2) relacionando o início dos sintomas com o período mensal do ano, para caracterizar a variação sazonal. Frequência semelhante foi observada nos anos de 1982, 1983, 1984, 1985 e 1986. Embora as primeiras consultas ocorressem mais nos meses de março a junho e de agosto a dezembro, esse fato não foi estatisticamente significativo.

## 5.3. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA

### 5.3.1. SINTOMAS (Quadro 1)

Cinquenta e oito pacientes (95%) queixaram-se de dor na região anterior do pescoço, mais propriamente na região tiroideana. A dor era contínua, de difícil caracterização, por vezes definida como em peso ou em facada. Vinte e sete pacientes (44%) relataram que a dor irradiava-se para o ouvido e/ou a mandíbula. Trinta e um pacientes (50,8%) relataram que a dor se iniciou em um lobo, tendo se irradiado para o lobo contralateral. Vinte e um pacientes (34,4%) referiam também dor de garganta, e em 3 pacientes (5%) dor de garganta era a queixa principal. Dezoito pacientes (29,5%) referiam odinofagia. Dez pacientes (16,4%) apresentaram quadro gripal como pródromo da fase aguda.

### 5.3.2. SINAIS GERAIS (Quadro 2)

#### 5.3.2.1. ASTENIA

Cinquenta e cinco pacientes (90%) apresentaram astenia na época da primeira consulta.

#### **5.3.2.2. FEBRE**

Quarenta e nove pacientes (80%) apresentaram febre com temperatura superior que 38 graus centígrados. Em 90% dos pacientes essa febre caracterizava-se como sendo vespertina e o restante a mencionava como sendo contínua. Geralmente era acompanhada de cefaléia e dores pelo corpo que melhoravam com analgésicos comuns.

#### **5.3.2.3. SINAIS DE HIPERFUNÇÃO TIROIDEANA**

Em trinta pacientes (49,2%) foi encontrada taquicardia constante e em trinta e um (50,8%) tremores de extremidades. Quinze pacientes (24,6%) apresentavam pele úmida e quente. Considerou-se que aproximadamente 50% dos pacientes apresentavam quadro clínico compatível com hipertiroidismo.

#### **5.3.3. SINAIS LOCAIS (Quadro 2)**

Todos os pacientes apresentaram aumento tiroideano, sendo que em vinte e três (37,7%) o aumento era difuso e em trinta e um (50,8%), além do aumento difuso, predominava um lobo aumentado. Em apenas sete pacientes (11,5%) o aumento era nodular. Todos os pacientes apresentaram característica palpatória típica, ou seja uma consistência firme que, em 90% dos casos, era extremamente dolorosa às manobras propedêuticas.

### **5.4. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS (Quadro 6)**

#### **5.4.1. NÍVEIS SÉRICOS DOS HORMÔNIOS TIROIDEANOS**

De todos os pacientes estudados, trinta e cinco tiveram seu sangue coletado na fase aguda para a determinação do nível dos hormônios tiroideanos.

**T3** - Vinte pacientes apresentaram níveis séricos normais, com média de 146,35 ng% com desvio padrão de 48,14 ng%. Quinze pacientes, que apresentavam quadro clínico de hipertiroidismo, tinham níveis séricos elevados, com média de 393 ng% e com desvio padrão de 132,74 ng%.

**Quadro 1** - Relação dos sintomas encontrados em pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| SINTOMAS                                     | N  | %    |
|--|----|------|
| DOR NA REGIÃO DA TIRÓIDE                     | 58 | 95,0 |
| DOR DE GARGANTA                              | 21 | 34,4 |
| ODINOFAGIA                                   | 18 | 29,5 |
| IRRADIAÇÃO DA DOR PARA<br>OUVIDO E MANDÍBULA | 27 | 44,0 |
| IRRADIAÇÃO DA DOR DE UM<br>LOBO PARA OUTRO   | 31 | 50,8 |
| QUADRO GRIPAL                                | 10 | 16,4 |

**Quadro 2** - Relação dos sinais locais e sistêmicos encontrados em pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| SINAIS LOCAIS                               | N  | %     |
|---|----|-------|
| AUMENTO DIFUSO DA TIRÓIDE                   | 23 | 37,7  |
| AUMENTO DIFUSO COM PREDOMINÂNCIA DE UM LOBO | 31 | 50,8  |
| AUMENTO NODULAR DA TIRÓIDE                  | 7  | 11,5  |
| CONSISTÊNCIA FIRME                          | 61 | 100,0 |
| SENSIBILIDADE NA TIRÓIDE                    | 55 | 90,0  |
| <b>SINAIS SISTÊMICOS</b>                    |    |       |
| ASTENIA                                     | 55 | 90,0  |
| FEBRE                                       | 49 | 80,0  |
| PELE ÚMIDA E QUENTE                         | 15 | 24,6  |
| TAQUICARDIA                                 | 30 | 49,2  |
| TREMOR                                      | 31 | 50,8  |

**Quadro 3 -** Freqüência dos antígenos HLA-Á em pacientes com tiroidite subaguda e grupo controle.

| Antígeno | Pacientes |      | Contrôles |      | $\chi^2$ | p     |
|----------|-----------|------|-----------|------|----------|-------|
|          | N         | %    | N         | %    |          |       |
| A1       | 6         | 20,0 | 52        | 33,1 | 2,02     | 0,155 |
| A2       | 11        | 36,6 | 83        | 52,2 | 2,64     | 0,104 |
| A3       | 4         | 13,3 | 25        | 15,9 | 0,007    | 0,930 |
| A9       | 9         | 30,0 | 48        | 30,5 | 0,004    | 0,950 |
| A10      | 1         | 3,3  | 12        | 7,6  | 0,21     | 0,650 |
| A11      | 3         | 10,0 | 14        | 8,7  | 0,025    | 0,870 |
| A23      | 1         | 3,3  | 2         | 1,3  | 0,001    | 0,980 |
| A26      | 2         | 6,7  | 4         | 2,5  | 0,37     | 0,540 |
| A28      | 3         | 10,0 | 23        | 10,8 | 0,15     | 0,700 |
| A29      | 2         | 6,7  | 10        | 6,3  | 0,12     | 0,730 |
| AW33     | 0         | 0,0  | 4         | 2,5  | Fisher   | 0,490 |

Graus de Liberdade = 1

Total de pacientes = 30

Total de indivíduos controles = 157

**Quadro 4 -** Freqüência dos antígenos HLA-B em pacientes com tiroidite subaguda e grupo controle.

| Antígeno | Pacientes |      | Contrôles |      | $\chi^2$ | p       |
|----------|-----------|------|-----------|------|----------|---------|
|          | N         | %    | N         | %    |          |         |
| B5       | 3         | 10,0 | 40        | 25,5 | 2,59     | 0,11    |
| B7       | 3         | 10,0 | 28        | 17,8 | 0,62     | 0,43    |
| B8       | 3         | 10,0 | 23        | 14,6 | 0,15     | 0,70    |
| B12      | 6         | 20,0 | 31        | 19,7 | 0,001    | 0,97    |
| B13      | 0         | 0,0  | 12        | 7,7  | Fisher   | 0,11    |
| B14      | 1         | 3,3  | 18        | 11,5 | 0,32     | 0,57    |
| B15      | 1         | 3,3  | 1         | 0,6  | 0,12     | 0,73    |
| B17      | 1         | 3,3  | 7         | 4,5  | 0,045    | 0,83    |
| B21      | 2         | 6,7  | 2         | 1,3  | 1,40     | 0,24    |
| B27      | 2         | 6,7  | 15        | 9,5  | 0,025    | 0,87    |
| B35      | 25        | 83,3 | 44        | 28,0 | 33,09    | 0,001 * |
| B40      | 1         | 3,3  | 13        | 8,3  | 0,32     | 0,57    |
| B41      | 0         | 0,0  | 3         | 1,9  | Fisher   | 0,59    |
| B44      | 1         | 3,3  | 3         | 1,9  | 0,04     | 0,85    |
| B56      | 0         | 0,0  | 1         | 0,6  | Fisher   | 0,84    |

Graus de Liberdade = 1

Total de pacientes = 30

Total de indivíduos controles = 157

**Quadro 5** - Frequência dos antígenos HLA-C em pacientes com tiroidite subaguda e grupo controle.

| Antígeno | Pacientes |      | Contrôles |      | X <sup>2</sup> | p      |
|----------|-----------|------|-----------|------|----------------|--------|
|          | N         | %    | N         | %    |                |        |
| CW2      | 2         | 6,7  | 11        | 7,1  | 0,10           | 0,75   |
| CW3      | 2         | 6,7  | 20        | 12,7 | 0,40           | 0,52   |
| CW4      | 18        | 60,0 | 52        | 33,1 | 7,77           | 0,01 * |

Graus de Liberdade = 1

Total de pacientes = 30

Total de indivíduos controles = 157

**Quadro 6** - Resultado dos exames laboratoriais (T3, T4, captação tiroideana, velocidade de hemossedimentação) nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

|                      | T3              | T4           | Captação tiroideana |                   | Velocidade de hemossedimentação |                  |
|----------------------|-----------------|--------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
|                      | ng%             | · µg%        | 2 <sup>a</sup> h    | 24 <sup>a</sup> h | 1 <sup>a</sup> h                | 2 <sup>a</sup> h |
| sem hipertireoidismo | 146,35 ± 48,14  | 9,94 ± 4,58  | 1,39 ± 0,8          | 1,24 ± 1,65       | 57,18 ± 23,50                   | 75,50 ± 25,84    |
| com hipertireodismo  | 393,00 ± 132,74 | 19,20 ± 3,33 |                     |                   |                                 |                  |
| Faixa normal         | 75-260          | 4,2-12,5     | 5-12 %              | 15-45 %           | até 5 mm                        | até 12 mm        |

T4 - Dezenove pacientes apresentaram níveis séricos normais com média de 9,64 ug% e com desvio padrão de 4,58 ug%. Em dezesseis apresentando quadro de hipertireoidismo, foram encontrados níveis elevados de T4, com média de 19,2 ug% e com desvio padrão de 3,33 ug%.

#### 5.4.2. CAPTAÇÃO E CINTILOGRAFIA TIROIDEANA

Quarenta e três pacientes submeteram-se a estudo radio-isotópico da tireóide, demonstrando extrema hipocaptação do radiodo em 2 e em 24 horas após a sua administração. A captação média de 2 horas foi de 1,39% com 0,8% de desvio padrão e a de 24 horas foi de 1,24% com desvio padrão de 1,65%

#### 5.4.3. VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO

Trinta e cinco pacientes tiveram seu sangue coletado para a determinação da velocidade de hemossedimentação e em todos esteve elevada, tendo como resultado médio 57,18 com desvio padrão de 23,50 mm para a primeira hora e de 75,5 com desvio padrão de 25,84 mm para a segunda hora.

### 5.5. TRATAMENTO (Anexo 5)

Em nossa amostragem, o tempo médio entre o surgimento da doença até o desaparecimento dos sinais locais, gerais e dos sintomas foi de 3,59 semanas com extremos de 1 a 7 semanas (Figura 4). O número de casos distribuído pelo tempo de duração revela que houve 2 casos com duração de apenas 1 semana (3,3%), 12 casos com duração de 2 semanas (19,7%), 16 casos com duração de 3 semanas (26,2%), igualmente 16 casos com 4 semanas (26,2%), 10 casos com 5 semanas (16,4%), 4 casos com 6 semanas (6,6%) e 1 caso com duração de 7 semanas (1,6%).

Na grande maioria dos casos (50), foram utilizados corticosteróides, devido à não resolução do quadro apenas com agentes antiinflamatórios não hormonais. A droga utilizada foi a prednisona, com dosagem decrescente, iniciando-se com 40 mg por dia.

Quando da diminuição da dose de antiinflamatórios, procedeu-se à utilização de hormônios tiroideanos em vinte e seis casos, devido à recidiva do quadro. Utilizamos a tiroxina, na dose de 100 ug por dia, com uma ingestão diária, no

café da manhã. Entre os pacientes que utilizaram hormônios tiroideanos, o tempo de normalização clínica foi de 4,26 semanas e de 3,08 semanas para os que não os utilizaram.

### 5.6. CITOLOGIA TIROIDEANA (Figura 3)

Doze pacientes (casos 25, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 49, 51 e 57) foram submetidos a esse procedimento durante a fase aguda, com o paciente ainda sem medicação. A quantidade de células obtidas pela punção foi variável, mas na maioria dos casos foi de moderada a alta, o que facilitou o diagnóstico. No estudo com microscopia óptica, com pequeno aumento, a característica foi a identificação, sem dificuldade, das células multinucleadas gigantes. Cada célula gigante continha de 10 a 80 núcleos, arredondados ou ovalados, contendo de 1 a 2 pequenos nucléolos. A presença dessas células multinucleadas foi detectada em 67% dos casos, achado esse igual ao de Chang *ET AL.* (1983), que encontraram 70%. Na maioria dos casos a presença de linfócitos foi escassa. Em um caso, porém, ocorreu uma intensa infiltração linfoplasmocitária, sugerindo processo inflamatório crônico.

### 5.7. CARACTERIZAÇÃO IMUNOGENÉTICA (Quadros 3, 4 e 5)

Trinta pacientes foram tipificados para o Sistema HLA e comparados com população de referência descrita na casuística.

A presença do antígeno B35 foi detectada em vinte e cinco pacientes, ou seja 83,3% da população de pacientes com tiroidite subaguda. A frequência do alelo B35 na população controle é de 28%. A análise estatística revela um valor de Qui-quadrado de 33,09, achado altamente significativo com  $p < 0,001$ . A presença do alelo CW4, que ocorre em 33,12 % dos normais, apareceu em 60% dos pacientes estudados, conferindo um valor de Qui-quadrado de 7,77, também significativo com  $p < 0,01$ .

### 5.8. RECIDIVA A LONGO PRAZO

Dos 61 pacientes estudados durante a fase clínica da doença, 43 (70,5%) foram contactados, ou pessoalmente ou por telefone. Nenhum dos pacientes referiu repetição no quadro clínico inicial, nem mesmo quadro clínico semelhante. Todos demonstraram uma lembrança bem precisa da fase dolorosa e, do ponto

de vista nosológico consideraram a época como marcante em suas vidas. O período que transcorreu entre a fase dolorosa da tiroidite subaguda e o novo inquérito foi de 2 a 7 anos, com tempo médio de seguimento de 5 anos.

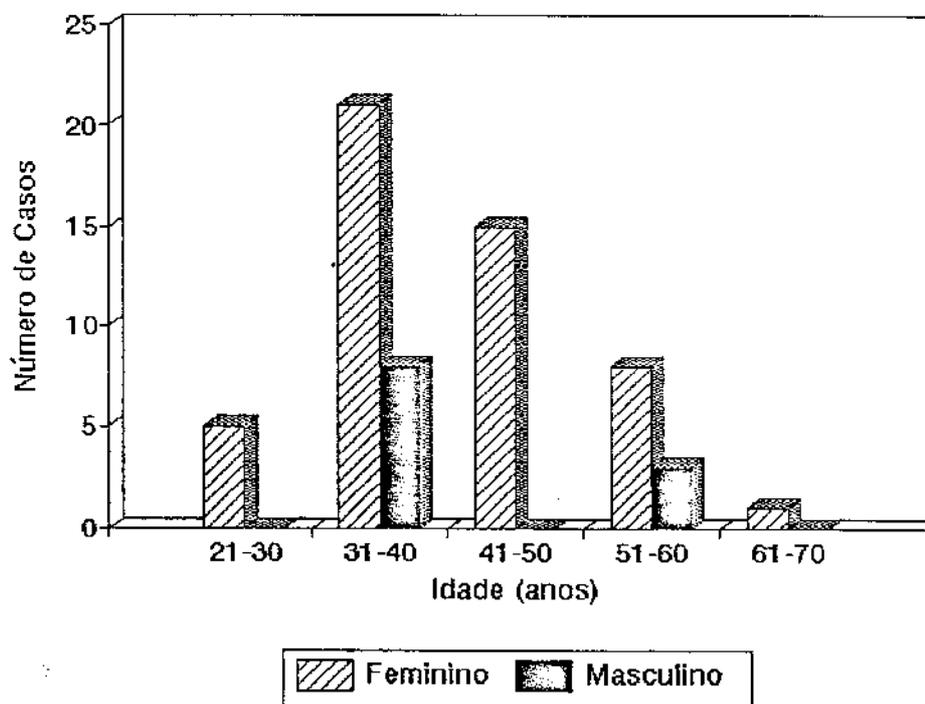


Fig. 1 - Distribuição dos pacientes por idade e sexo.

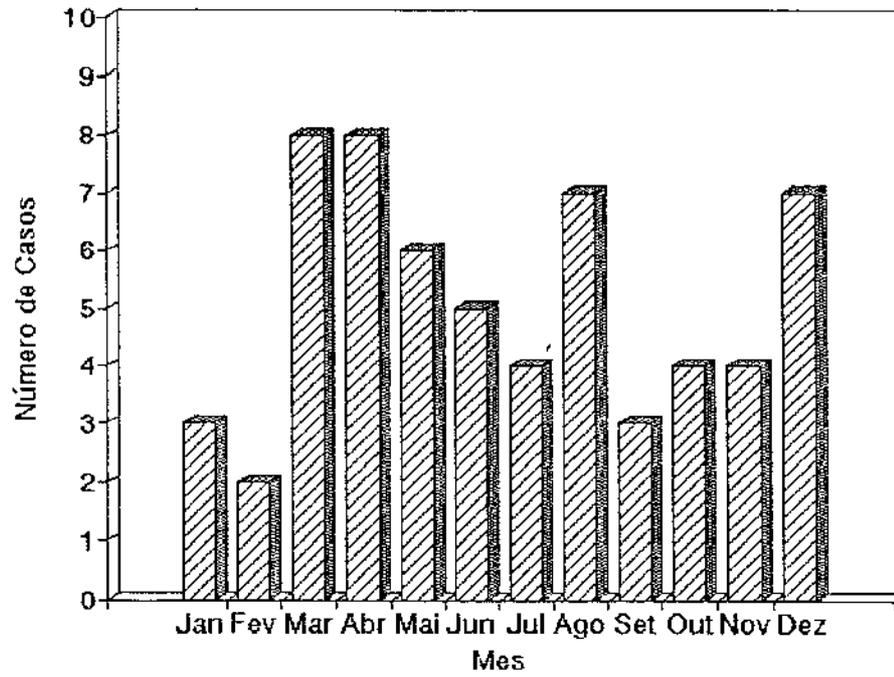


Fig. 2 - Distribuição dos casos acumulados mes a mes.

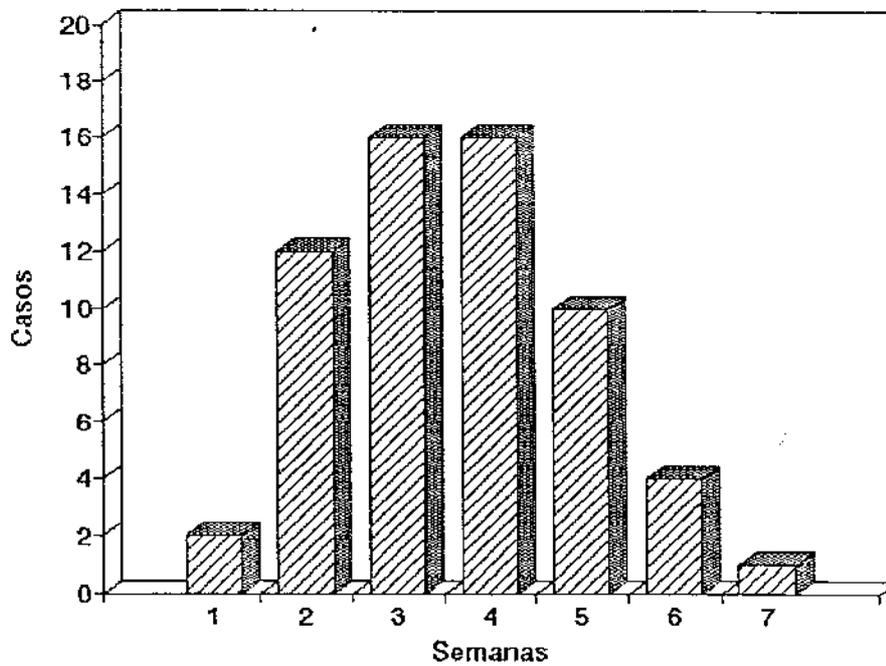


Fig. 4 - Duração do período doloroso na tiroidite subaguda.

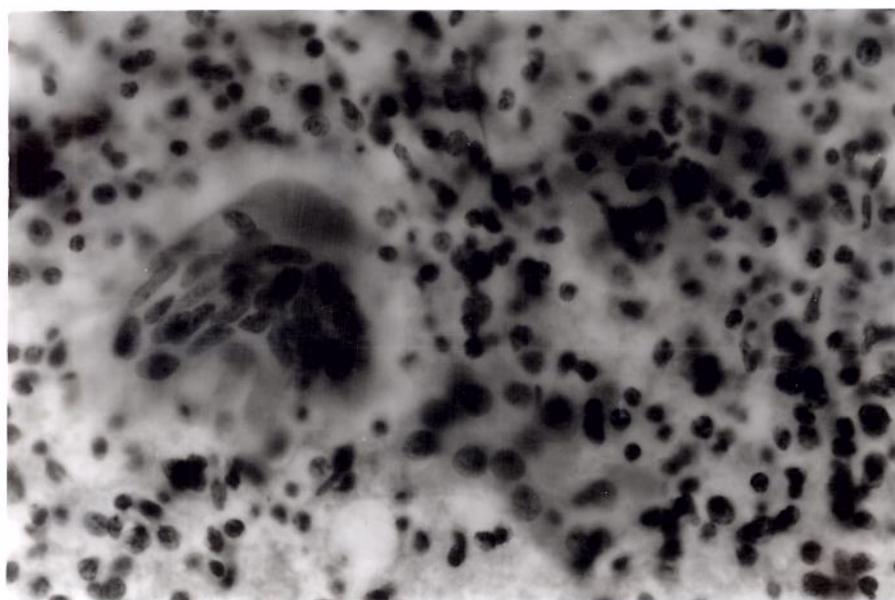


Figura 3 - Esfregaços tiroideanos obtidos por punção aspirativa, demonstrando a presença de células multinucleadas gigantes.

# **6**

## **Discussão**

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo baseia-se no acompanhamento, durante um período de 5 anos de sessenta e um pacientes com quadro clínico e laboratorial de tiroidite subaguda, que procuraram o Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

As características sociais desses pacientes são plenamente compatíveis com a população geral de pacientes atendidos por esse hospital. Para configurar essas características analisamos a naturalidade, procedência, situação familiar e econômica. A grande maioria dos pacientes (95%) reside ou em Campinas, ou nas cidades vizinhas. A maioria é também proveniente de zona urbana. Essa característica é compatível com a clientela do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Esse hospital, embora de atendimento terciário, recebe através de seu Serviço de Pronto Socorro, casos agudos, de procedência tanto local como regional. Devido a esses aspectos peculiares é muito difícil generalizar a análise de freqüência de qualquer doença na população geral. Porém, esses casos seguramente refletem a freqüência dessa doença nesse hospital.

Apesar de o trabalho ser baseado em diagnose clínica de tiroidite subaguda, o grau de segurança diagnóstica pôde ser considerado plenamente satisfatório pelas seguintes razões: o quadro clínico de dor na região anterior do pescoço, especialmente na região da glândula tiróide, sem características de supuração, acompanhado de febre e astenia e com uma boa evolução, com total normalização do quadro, são as características universais dessa afecção. Além do quadro inicial, todos os pacientes foram acompanhados por tempo suficiente para a correção de eventual diagnóstico equivocado. Nos pacientes que foram avaliados laboratorialmente, os exames foram amplamente compatíveis com a doença. O apagamento cintilográfico, ou seja, a ausência de captação de rádioiodo, em pacientes com o presente quadro clínico, é patognomônico de tiroidite subaguda.

Os pacientes incluídos nesse estudo provavelmente espelham o perfil da tiroidite subaguda no Brasil, conforme comparação com os dados disponíveis na literatura nacional (ALBUQUERQUE *ET AL.*, 1965 - BORRELLI & REIS, 1970 - CALEGARO & CALEGARO, 1979).

A grande maioria dos casos (97%) ocorreu em pacientes de cor branca, denotando uma predileção especial por caucasóides. Como a população de pacientes atendidos pelo Hospital das Clínicas da UNICAMP é composto por pacientes de raça branca, negra e miscigenada, o fato da doença ser encontrada quase que exclusivamente em brancos reforça a predileção desta afecção pelos caucasóides.

A análise dos dados idade e sexo (Figura 1) revela ser essa uma afecção incidente em pacientes adultos e adulto-jovens e preferencialmente em mulheres. Aqui, como em outras doenças endocrinológicas, existe um nítido acometimento em mulheres. Tal fato poderia ser interpretado como sendo o nível estrogênico um dos fatores permissivos para a manifestação da doença, pois a maioria dos pacientes era composto de mulheres em fase de atividade hormonal ovariana.

Como analisado na revisão bibliográfica, alguns autores (MARTINO *ET AL.*, 1987 - CALEGARO & CALEGARO, 1979) encontraram uma prevalência maior nos meses de verão e inverno. Nossos dados não nos permitem chegar à mesma conclusão, pois, considerando que os pacientes foram atendidos na fase aguda da doença, essa não ocorreu nos períodos referidos pelos citados autores. Interpretamos os dados como conseqüência da menor diferenciação das estações climáticas no Brasil. Nossos dados permitem-nos concluir que a tireoidite subaguda é uma doença não epidêmica e nem sazonal, ocorrendo indistintamente nas diversas estações climáticas do ano (Figura 2).

Em nossa casuística, pudemos concluir que a grande maioria dos pacientes foi atendida pelo Serviço de Endocrinologia ainda na fase aguda da doença. Alguns pacientes foram inicialmente encaminhados ao Serviço de Otorrinolaringologia, onde foi descartada a possibilidade de laringite ou faringite e prontamente encaminhados ao nosso Serviço. Acreditamos que a referência de Volpé e Johnson (1957) ao erro diagnóstico com faringite não ocorreu em nossa população, possivelmente pela característica do atendimento de emergência em um Serviço Universitário, onde o sistema de interconsulta funciona com relativa agilidade.

Para a grande maioria de nossos pacientes a queixa principal foi dor na região anterior do pescôço, embora uma pequena amostra relatava apenas disfagia. Notamos que uma característica marcante do quadro clínico foi a migração da

dor para o lobo contralateral, quando esta se iniciou em apenas um lobo (50,8%) e 44% de nossos pacientes referiam irradiação da dor para ouvido e ou mandíbula. Volpé e Johnson (1957) referem em 37,5% dos casos a migração de um lobo para outro e em 64% irradiação para a mandíbula e principalmente para o ouvido. A presença de um quadro gripal, anterior à fase dolorosa é variável na literatura, desde 17,8% (VOLPÉ & JOHNSON, 1957) a cerca de 30% (STEINBERG, 1960). Em nossa amostragem este fato ocorreu em 16,4%, comparável à literatura internacional.

A presença de febre entre os sinais gerais foi altamente prevalente (80 %), o que, aliado ao quadro de dor em 100 % dos pacientes, revela estarmos frente à forma típica ou dolorosa da doença. O quadro febril, que por vezes chegou a atingir até 40 graus centígrados, foi acompanhado de sintomas como mal estar geral e apatia. Caracteristicamente, ocorria no final da tarde e início da noite, melhorando com antitérmicos e com recidiva freqüente.

Em nossa amostragem, em apenas 11,5% dos casos foi encontrada a forma nodular. Em 37,7 % dos casos o aumento da tiróide foi difuso e, em aproximadamente metade dos casos, embora o aumento fosse difuso, havia predominância de um lobo, que posteriormente evoluía para o lobo contralateral. Não pudemos avaliar a pré-existência de bócio em nossos pacientes, pois freqüentemente não sabiam informar. Esse fato, é descrito na literatura em 8 a 16 % dos casos (VOLPÉ & JOHNSON, 1957).

Os sinais sugestivos de hipertireoidismo, como taquicardia mantida e tremor de extremidades, aconteceu em cerca da metade dos pacientes. O mesmo fato também se evidencia pelas dosagens de T3 e T4, na fase aguda da doença, quando em cerca de 43% dos casos analisados ocorreu aumento, fato semelhante à literatura (VOLPÉ, 1979).

Devido às características do estudo, provavelmente os pacientes estavam na fase inicial da doença, o que fica evidenciado pelo quadro febril e doloroso e pelo apagamento cintilográfico da tiróide. Como em alguns casos a evolução foi rápida e em outros, o diagnóstico definitivo foi relativamente demorado, isso explicaria o fato de encontrarmos pacientes em que se demonstram níveis elevados de T3 e T4, e pacientes em que a função tiroideana já é normal.

A fisiopatologia do hipertiroidismo encontrado na tiroidite subaguda ainda é objeto de especulação. A ocorrência de ruptura folicular com liberação do hormônio tiroideano armazenado é a causa mais descrita. Alguns autores (WAGAR & MAKINEN, 1983 - WALL *ET AL.*, 1982), tentando provar uma causa auto-imune para esta situação, encontraram níveis séricos de auto-anticorpos que ocupam o receptor tiroideano ao TSH, sem porém ter a capacidade de estimulá-lo. Assim, parece ser uma manifestação imunológica de ativação das células tiroideanas como apresentadoras de antígeno e não como causa de hipertiroidismo auto-imune (KARLSSON *ET AL.*, 1986).

Em nossa amostragem, a captação de radiodo suprimida é condizente com o diagnóstico de tiroidite subaguda, fato característico da doença (VOLPÉ & JOHNSON, 1957 - BASTENIE *ET AL.*, 1972). O encontro de pacientes com níveis normais de T3 e T4 e com captação suprimida sugere uma etapa posterior à liberação das reservas tiroideanas intrafoliculares em que a recuperação integral da tiróide é lenta. Esse fato é confirmado por autores (WEIHL *ET AL.*, 1977) que, mesmo administrando TSH aos pacientes, notaram que não ocorria captação do radiodo. Assim, a não captação não é apenas decorrente da inibição do TSH endógeno pela liberação dos hormônios tiroideanos armazenados, mas também por uma alteração no mecanismo de captação e metabolismo intratiroideano do iodo. Esta alteração, que pode persistir por semanas ou meses, é um resultado direto do processo inflamatório.

A presença de anticorpos antireceptor do TSH no sangue de pacientes com tiroidite subaguda, especialmente os com características não estimuladoras e sim apenas deslocadoras do TSH (BLIDDAL *ET AL.*, 1985 - STRAKOSH *ET AL.*, 1978 - WAGAR & MAKINEN, 1983 - WEETMAN *ET AL.*, 1987 - WALL *ET AL.*, 1982) parece contribuir para essa extrema hipocaptação do radiodo. Como esses anticorpos podem persistir por muito tempo (BLIDDAL *ET AL.*, 1985) é provável que outros fatores poderiam então permitir o restabelecimento da função tiroideana.

A elevada velocidade de hemossedimentação, guarda relação com a magnitude do processo inflamatório, como demonstra a literatura. O encontro da elevação em todos os casos analisados revela estarem os pacientes na fase aguda da doença. Notamos uma associação entre a velocidade de hemossedimentação com a gravidade do quadro doloroso-febril e com o período da doença. Em estudo seqüencial, notamos uma diminuição lenta e progressiva da velocidade

de hemossedimentação com a resolução da doença. Nos casos em que ocorriam recidivas dolorosas e febris após períodos de melhora, também ocorria um novo aumento da velocidade de hemossedimentação.

Discutindo a terapia em nossos casos, notamos que a grande maioria (82%) necessitou da medicação com corticosteróides para o alívio de seus sintomas. Não existe uma terapia definitiva para a tiroidite subaguda, porém a maioria dos autores (BASTENIE *ET AL.*, 1972 - VOLPÉ, 1979 - GREENE, 1971 - MCGREGOR & HALL, 1988) concorda que o uso de corticosteróides tem-se mostrado como uma alternativa eficaz na grande maioria dos casos. A resposta clínica a esse tipo de medicação é rápida, geralmente com resolução dos sintomas em 24 horas, porém é descrita uma maior taxa de recidiva com a retirada da droga.

Em nossa casuística não pudemos comparar esse dado, pois a utilizamos na grande maioria dos casos, devido à intensidade da manifestação dolorosa em nossos pacientes. Sabe-se que essas drogas não afetam o curso da moléstia e que presumivelmente atuam suprimindo a resposta inflamatória (VOLPÉ, 1979).

A dose de corticosteróides que utilizamos foi decrescente, iniciando-se com 40 mg/dia de prednisona. Nos casos em que ocorria uma recidiva do quadro, imediatamente retornávamos à dose anterior e introduzíamos hormônios tiroideanos em dose fisiológica, com bons resultados.

O tempo necessário para a resolução do quadro clínico foi totalmente semelhante ao descrito na literatura (BASTENIE *ET AL.*, 1972). Em nenhum dos casos tivemos necessidade da utilização de beta-bloqueadores, pois o quadro de hipertireoidismo, quando ocorreu, foi de intensidade moderada e com resolução espontânea com a evolução da doença.

O estudo a longo prazo, com observação por 5 anos em média após a fase dolorosa (com casos de 2 a 7 anos), nos leva a concluir que a doença em nosso meio, não apresentou recidiva em nenhum caso. Esse fato está de acordo com a literatura (BAUMAN & FRIEDMAN, 1983 - YAMAMOTO *ET AL.*, 1988) que revela uma taxa de recidiva extremamente baixa, falando a favor de imunidade adquirida.

Discutiremos agora nossos achados com relação à associação entre Sistema HLA e tiroidite subaguda. Os primeiros estudos com relação à associação HLA/doença datam de 20 anos, envolvendo doença de Hodgkin e antígenos do *locus* B, onde a mais acentuada associação é entre espondilite anquilosante e o antígeno B27 (SASAZUKI & GRUMET, 1977). A grande maioria das doenças associadas à antígenos HLA é causada, pelo menos em parte, por alterações do sistema imunológico, sobretudo com o predomínio de doenças auto-imunes e algumas infecciosas. Poucas são as exceções a essa regra, servindo como exemplos a hiperplasia congênita das adrenais por deficiência da 21-hidroxilase e a hemocromatose, pois ambas são doenças metabólicas.

Embora um rápido progresso tenha sido feito analisando a associação HLA/doença, deve-se tomar algumas precauções. Em primeiro lugar a população controle deve ser selecionada para cada nova população de pacientes, em função da variação étnica. Em segundo lugar, o critério diagnóstico deve ser apurado, para evitar uma "diluição" dos casos e confundir uma associação real. Em terceiro lugar, as medidas quantitativas para avaliar a força de associação devem ser cuidadosamente consideradas. Uma medida aceita para medir essa associação é o risco relativo (RR) (WOOLF *ET AL.*, 1955), que pode ser definido como a relação entre os pacientes com o antígeno estudado e os controles normais sem o antígeno, pelos controles com o antígeno e os pacientes que não o apresentam.

O risco relativo representa a probabilidade de um indivíduo possuidor de um determinado antígeno HLA desenvolver uma doença, quando comparado com um indivíduo sem esse antígeno. Para se determinar a significância estatística das associações é importante avaliar o valor de p (ou Qui-quadrado), levando-se em consideração o número de antígenos testados.

Em nosso estudo encontramos a presença do alelo B35 do sistema HLA em 83,3% dos pacientes, contrastando com os 28% dos controles. Esse fato está condizente com vários estudos (AIGINGER *ET AL.*, 1978 - BUC *ET AL.*, 1979 - FARID *ET AL.*, 1983 - GOTO *ET AL.*, 1985, JENKINS & FARID, 1979 - MAJSKY & FEIX, 1977 - NYULASSI *ET AL.*, 1977 - NYULASSI *ET AL.*, 1978 - REINER *ET AL.*, 1976 - YEO *ET AL.*, 1981). Encontramos também a presença do alelo CW4 em 60% dos casos. A análise estatística mostra que apenas esses alelos (B35 e CW4) ocorrem mais freqüentemente nos pacientes que nos controles. A aplicação do teste do Qui-quadrado para os alelos B35 e

CW4, conforme os quadros 4 e 5, revela uma respectiva probabilidade menor que 0,001 e 0,01 de que essa diferença seja apenas casual.

A aplicação do cálculo do risco relativo revela que a presença do alelo B35 confere ao portador 23,04 vezes a chance de ser acometido pela doença tireoidite subaguda, enquanto que a presença do alelo CW4 confere ao seu portador a probabilidade de 3,03 vezes. Com base no conceito de desequilíbrio de ligação ou associação preferencial, sabe-se que o alelo CW4 associa-se preferencialmente ao alelo B35. Conseqüentemente, a doença tireoidite subaguda estaria associada à presença do alelo B35, ocorrendo a associação com o alelo CW4 simplesmente pelo desequilíbrio de ligação entre esses antígenos.

Muitas hipóteses têm tentado explicar a associação HLA/doença. Uma delas parte do princípio que os antígenos HLA são marcadores para genes de resposta imune e genes de supressão imune. Isso implicaria a existência de um agente particular, indutor da doença, com os genes reguladores da resposta imune controlando a resposta a esse agente. O achado de que indivíduos normais e portadores do alelo DR3 exibem uma hiper-resposta a estímulos imunogênicos e uma diminuição da capacidade supressora (AMBINDER *ET AL.*, 1982 - LAWLEY *ET AL.*, 1981 - VUENTO *ET AL.*, 1983) credenciam esse postulado.

Uma segunda teoria (WILLIAMS, JR. *ET AL.*, 1986) sugere que os antígenos HLA poderiam agir como receptores para os agentes etiológicos. Assim, se determinados antígenos HLA atuassem como receptores para toxinas, vírus ou substâncias estranhas e se essas substâncias fossem agentes etiológicos para determinadas doenças, a associação HLA/doença poderia ser explicada.

Uma terceira hipótese trata do mimetismo molecular (YU *ET AL.*, 1989 - SCHWIMMBECK *ET AL.*, 1989). O seu postulado é que o antígeno HLA associado à doença é estruturalmente similar ao agente etiológico para a doença. Para tanto apresenta duas alternativas: uma é que devido à semelhança entre o agente etiológico e o antígeno HLA, não ocorreria resposta imune e assim o agente produziria a doença sem interferência. A outra possibilidade sugere uma vigorosa resposta imune dirigida contra o agente e que pela semelhança com o antígeno HLA, a resposta imune seria dirigida contra este antígeno e uma resposta auto-imune produziria a doença. O achado de reação cruzada entre certos microrganismos e determinados antígenos HLA suporta essa teoria. Yu *ET AL.* (1989) demonstraram recentemente a mesma seqüência de aminoácidos

entre segmentos do antígeno HLA B27 e uma proteína de *Klebsiella*, explicando a patogênese das artrites relacionadas ao HLA B27. Schwimbeck *ET AL.* (1989) reportam homologia entre o resíduo 160-167 da sub-unidade alfa do receptor de acetilcolina com o resíduo 286-293 da glicoproteína do vírus herpes simples, relacionando o mimetismo molecular com a possível etiopatogenia da miastenia grave.

Outros mecanismos poderiam ocorrer e deve-se enfatizar que mecanismos diferentes poderiam operar nas diferentes associações HLA/doença e que mais de um mecanismo poderia contribuir para apenas uma doença.

É pertinente especular aqui a enorme variação alotípica observada nos antígenos do Complexo de Histocompatibilidade Principal. A razão para essa variabilidade é ainda desconhecida. Sugere-se, porém, que assim seria menos provável que um determinado agente patogênico invadisse toda a espécie, não obstante o fato de a posse de determinado antígeno HLA possibilitar que esse indivíduo seja mais suscetível a uma doença em particular.

Sabemos também que em nenhum caso de associação HLA/doença, o antígeno em particular é encontrado em todos os portadores da doença. Também sabemos que, mesmo quando ocorre um grande aumento da associação do antígeno com determinada doença, a maioria dos portadores de tal antígeno é normal e não apresenta a doença. Assim, é provável que, embora exista um gene de suscetibilidade à doença, nem todos os seus portadores a contraíram, falando a favor sempre da multifatorialidade para o desenvolvimento da doença.

Os nossos conhecimentos da organização genética do Sistema HLA ainda são incompletos, principalmente com respeito a outros genes além daqueles que determinam os antígenos detectáveis sorologicamente, e que são transmitidos no mesmo haplótipo. No futuro, as associações HLA/doença poderão revelar integralmente o extraordinariamente amplo espectro do sistema, assim como enfatizar a probabilidade do papel do CHP no mecanismo de interação celular e nas funções das moléculas de superfície celular.

Analisando os aspectos citológicos, confirmamos que a presença de células gigantes multinucleadas foi o achado mais consistente e semelhante ao da literatura. Em nossa casuística a presença de tais células foi detectada em 67%

das amostras. Não as encontramos em quatro casos. Em um deles o aspecto foi de tiróide normal, em dois o material obtido foi escasso, não permitindo ao patologista um esfregaço representativo e em um caso o aspecto foi de processo inflamatório crônico. Provavelmente a repetição da aspiração poderia ser útil, assim como o tempo de instalação da doença pode ser um fator determinante na caracterização citológica.

A presença de células gigantes multinucleadas é também detectada em muitas outras doenças tiroideanas, mas na tiroidite subaguda ela representa um achado típico. Tais células podem ser vistas tanto em cortes histológicos como em aspectos citológicos obtidos por punção aspirativa. Essas células multinucleadas podem ser consideradas como uma característica de transformação ocorrida por agentes virais. Vírus encontrados em pacientes com tiroidite subaguda, isolados tanto do sangue, urina, como da glândula tiróide apresentam um efeito citopático, que consiste na formação de células multinucleadas. Esse fato é comprovado em culturas celulares *in vitro* (WERNER & GELDERBOLM, 1979). Uma coincidência interessante é o fato de que estudos *in vitro* demonstram que células foliculares tiroideanas apresentam o mesmo aspecto das células multinucleadas observadas *in vivo* (STANCEKOVA ET AL., 1976). Esses achados facilitam a comprovação da idéia de origem viral para a tiroidite subaguda.

Acredita-se que a origem das células multinucleadas seja tanto mesenquimal como epitelial (PERSSON, 1967). A presença de grânulos para-vacuolares no citoplasma de algumas células gigantes e sua semelhança com células do epitélio folicular colaboram para a etiologia epitelial. Os grânulos para-vacuolares, que podem ocorrer também em tiróide normal, bócio colóide e tirotoxicose, não parecem estar relacionados com a função glandular como se pensava (PERSSON, 1967), pois geralmente é encontrada também na fase de não-hiper-tiroidismo. Esses grânulos podem representar lisossomos e ser o local onde ocorre a hidrólise de tiroglobulina e liberação das iodotironinas.

O diagnóstico diferencial do aspecto citológico com tiroidite aguda supurativa não é difícil devido à presença de grandes concentrações de células inflamatórias. Na tiroidite linfocítica crônica, os aspirados também podem mostrar numerosas células multinucleadas gigantes, porém o aspecto pode ser diferenciado pela presença, na tiroidite linfocítica, das células de Askanazy (ou células de Hurthle), linfócitos e pela ausência de neutrófilos. Remotamente

pode ser confundido com carcinoma papilífero, pela presença das células multinucleadas, porém na tiroidite subaguda não ocorrem atipias nucleares (CHANG *ET AL.*, 1983).

Partículas virais foram isoladas de epitélio folicular da tiróide de pacientes com tiroidite subaguda (SATO, 1975), e estudos de microbiologia analisaram as características dos vírus isolados de pacientes e demonstraram que anti-soro anticaxumba, sarampo, influenza e vírus sincicial respiratório não neutralizam o agente, concluindo ser uma forma diferente e com aspectos morfológicos semelhantes aos vírus espumosos (WERNER & GELDERBLUM, 1979) sendo essa a primeira ligação entre tais agentes virais e doença infecciosa nos homens.

As células linfóides infiltradas na tiróide e mesmo as células foliculares expressam antígenos Classe II (KARLSSON *ET AL.*, 1986 - LECLERE *ET AL.*, 1986), como na doença tiroideana auto-imune (tanto na doença de Graves como na tiroidite crônica de Hashimoto). Essa expressão antigênica, aliada à importante produção de auto-anticorpos pode aparentemente enquadrar a tiroidite subaguda no grupo das doenças auto-imunes. No entanto, aqui a alteração é auto-limitada, provavelmente devido à integridade dos mecanismos auto-reguladores, incluindo uma função normal de células imuno-supressoras. Esse fato contesta a opinião de Botazzo, que atribui a expressão aberrante dos antígenos Classe II, como o principal fator para a gênese das doenças auto-imunes (VOLPÉ, 1987).

A tiroidite subaguda é portanto uma entidade nosológica bem definida, com características típicas e com um curso benigno. No entanto, seu estudo permite a observação de parâmetros clínicos, histológicos e imunológicos, sem necessariamente influir em sua evolução. Estudar a tiroidite subaguda, portanto, pode fornecer importantes subsídios para a compreensão e o manuseio de situações clínicas cuja evolução é mais incerta, como as doenças de auto-agressão.

## 7 Conclusões

## 7. CONCLUSÕES

1. Os achados clínicos e laboratoriais demonstram ser a tiroidite subaguda, uma doença de evolução limitada e com resolução clínica evoluindo para a normalidade, mesmo quando ocorre estado de hipertiroidismo ou curso prolongado.

2. O quadro clínico padrão pode ser definido como uma afecção febril, caracterizada por dor na região cervical anterior, ora difusa, ora localizada e irradiando para o ouvido, ombro ou mandíbula. O exame semiológico revela uma tiróide aumentada, endurecida, extremamente dolorosa e sem sinais de supuração. Afeta particularmente mulheres adultas, jovens e de raça branca.

3. Laboratorialmente o quadro é caracterizado por aumento da velocidade de hemossedimentação, em geral acima de 100mm na primeira hora. Esse aumento evolui paralelamente ao quadro inflamatório. A captação de radiodo pela tiróide é tipicamente hipocaptante e a imagem cintilográfica ausente. Os níveis circulantes de T3 e T4 ficam aumentados nos casos em que ocorrem sintomas e sinais de hipertiroidismo (cerca da metade dos casos).

4. A análise genética demonstra uma associação indiscutível com a presença do antígeno HLA-B35 (83,3% dos casos). Essa associação, estatisticamente significativa, confere um risco relativo de a tiroidite subaguda acometer indivíduos B35 de 23,04 vezes a mais do que os não B35.

5. A característica citológica, observada pela técnica de punção aspirativa da tiróide, é a presença de células multinucleadas gigantes. Esse aspecto, observado em 67% dos casos, é compatível com infecção viral da tiróide.

Concluimos, assim, que a tiroidite subaguda é uma doença de características bem definidas em nosso meio e que seu estudo é justificado e fascinante. A comparação com outras afecções tiroideanas pode fornecer importantes subsídios para a melhor interpretação dos mecanismos de auto-regulação hormonal e imunológica.

**8**  
**RESUMO**

## 8. RESUMO

Embora a tiroidite subaguda tenha características bem definidas na literatura internacional existe uma relativa carência de dados disponíveis no Brasil. Para tanto esse estudo foi conduzido para descrever as características clínicas, laboratoriais, imunogenéticas e citológicas dos pacientes afetados por tiroidite subaguda atendidos pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Durante os anos de 1982 a 1986 foram atendidos nesse Hospital das Clínicas 61 pacientes. Não obstante alguns casos terem sido atendidos inicialmente pelos Serviços de Urgência, todos os 61 pacientes foram acompanhados desde a fase aguda da doença até a sua resolução. Foram, inclusive, estudados 5 anos após o episódio doloroso para a análise da taxa de recidiva. Os dados de anamnese e exame físico completo foram obtidos diretamente com os pacientes. O estado funcional da tiróide foi avaliado pela medição dos níveis séricos de T3 e T4 e pela cintilografia. Uma amostragem dos pacientes foi submetida a tipificação dos antígenos Classe II do Sistema HLA e alguns submetidos a punção aspirativa de tiróide para análise citológica.

Clinicamente a doença é caracterizada por ser uma afecção febril, com dor na região cervical anterior, difusa ou localizada e podendo irradiar para ombro, ouvido ou mandíbula. Afeta particularmente mulheres adultas e jovens, de raça caucasóide. A tiróide caracteristicamente está aumentada, difusamente ou em nódulos, é extremamente dolorosa e não apresenta sinais de supuração local. Laboratorialmente, na fase aguda, encontra-se aumento da velocidade de hemossedimentação, que se relaciona com o quadro doloroso. A imagem cintilográfica é ausente e em 50% dos casos é encontrado hipertiroidismo clínico e laboratorial. A tiroidite subaguda está associada indiscutivelmente com a presença do alelo B35 do Sistema HLA (83,3% dos casos). O esfregaço citológico é típico, sendo encontrado células multinucleadas gigantes em cerca de 70% dos casos. O estudo permitiu definir a tiroidite subaguda como uma doença auto-limitada, evoluindo para a normalidade, mesmo nos casos com hipertiroidismo transitório.

## ABSTRACT

International literature has defined Subacute Thyroiditis characteristics but there is scarce data concerning Brazilian cases. This study was carried out to describe the clinical, laboratorial, immunogenetical and cytological pattern of the patients affected by this disease followed up by the Service of Endocrinology of the Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

From 1982 to 1986 61 patients with Subacute Thyroiditis underwent treatment. Most of the cases were seen initially by the emergencies services and all of them were followed up from the acute phase to the resolution by us. They were also studied 5 years after the painful period to analyse the relapse rate.

The functional thyroid status was evaluated measuring the total T3 and total T4 and also by scintigraphy. Some patients were typed to HLA Class II antigens while others were submitted to a fine needle thyroid biopsy in order to analyse the cytological aspects.

The disease was characterized as a febrile affection with anterior diffuse or localized cervical pain, going on to shoulder, ears or jaws. Adult and white women are particularly affected. The thyroid was diffused or enlarged with some nodules, tender, painful and without suppuration. Scintigraphic image was usually absent and half of the patients became clinically and laboratorially hyperthyroid. The cytologic smear typically showed the presence of multinuclear giant cells in about 70% of the cases. Subacute Thyroiditis was undoubtedly associated with the presence of B 35 allele in 83.3% of the cases. Our data has allowed us to define Subacute Thyroiditis as an autolimiting disease that involves the thyroid restoration, even in cases with transitory hyperthyroidism.

**9**  
**Referências Bibliográficas**

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AHMANN, A.J. & BURMAN, K.D. - The role of lymphocytes in autoimmune thyroid diseases. Endocrinol Metabol Clin North Am 16,315, 1987.
- 2 - AIGINGER, P.; WEISSEL, M.; FRITZSCHE, H.; KROISS, A.; HOFER, R. & MAYR, W.R. - HLA antigens and De Quervain's thyroiditis. Tissue Antigens 11, 59, 1978.
- 3 - ALBUQUERQUE, D.; CORDEIRO, J.G.H. & SCHERMAN, J. - Tiroidite subaguda, evolução e tratamento. Rev Assoc Med Bras 8, 354, 1965.
- 4 - ALCALAY, J.; FILHABER, A.; DAVID, M. & SANDBANK, M. - Sweet's syndrome and subacute thyroiditis. Dermatologia 174, 28, 1987.
- 5 - ALVES, C.; EIDSON, M.S.; ZAKARIJA, M. & MCKENZIE, J.M. - Graves disease presenting as painful thyroiditis. Eur J Pediatr 148: 603, 1989.
- 6 - AMBINDER, J.M.; CHIORAZZI, N.; GIBOFSKY, A.; FOTINO, M. & KUNKEL, H.G. - Special characteristics of cellular immune function in normal individuals of the HLA-DR3 type. Clin Immun Immunopath 23, 269, 1982.
- 7 - BARTELS, P.C. & BOER, R.O. - Subacute thyroiditis (de Quervain) presenting as a painless "cold" nodule. J Nucl Med 28, 1488, 1987.
- 8 - BASTENIE, P.A.; BONNYNS, M. & NEVE, P. - Subacute and chronic granulomatous thyroiditis. In: BASTENIE, P.A. & ERMANS, A.M. - Thyroiditis and Thyroid Function. Clinical, Morfological and Physiopathological Studies. Oxford, Pergamon Press, 1972. (Modern Trends in Physiological Sciences 36,) p. 69-97.
- 9 - BAUMAN, A & FRIEDMAN, A. - Recurrent subacute thyroiditis: A report of three cases. N Y State J Med 7, 987, 1983.
- 10 - BELLIDO, D.; AGUIRRE, M.; PENA, E.; PÉREZ-BARRIOS, A.; AGUSTÍN, P. & HAWKINS, F. - Tiroiditis subaguda. Estudio clínico, hormonal, punción aspiración e inmunología de 16 casos. Rev Clin Esp 177, 314, 1985.

- 11 - BENKER, C.; OLBRICHT, T.; WINDECK, R.; WAGNER, R.; ALBERS, H.; LEDERBOGER, S.; HOFF, H.G. & REINWEIN, D. - The sonographical and functional sequelae of De Quervain's subacute thyroiditis: long-term follow-up. Acta Endocrinol (Copenh) 117, 435, 1988.
- 12 - BLIDDAL, H., BECH, K.; FELDT-RASMUSSEN, U.; HIER-MADSEN, M.; THOMSEN, B. & NIELSEN, H. - Humoral autoimmune manifestation in subacute thyroiditis. Allergy 40, 599, 1985.
- 13 - BODMER, W.F. - HLA Today. Human Immunology 17, 490, 1986.
- 14 - BORRELLI, N. & REIS, L.C.F. - Tireoidite subaguda. Rev Bras Pesquisas Med e Biol 3, 53, 1970.
- 15 - BLUM, M.; PASSALAUQA, A.M.; SACKLER, J.P. & PUDŁOWSKI, R. - Thyroid echography of subacute thyroiditis. Radiology 125, 795, 1977.
- 16 - BRAUMAN, A. & GILBOA, Y. - Transient thyrotoxicosis and occult subacute thyroiditis after pregnancy. J Isr Med Assoc 98, 1980.
- 17 - BUC, M.; NYULASSY, S.; HNILICA, P.; BUSOVÁ, B. & STEFANOVIC, J. - The frequency of HLA DW1 determinant in subacute (De Quervain's) thyroiditis. Tissue Antigens 14, 63, 1979.
- 18 - BUCHTA, R.M. & PRICE, P. - Subacute thyroiditis in a 4 1/2 year old girl. Am J Dis Child 134, 1090, 1980.
- 19 - BURROUGHS, V.J.; SELTZER, T.F. & BLUM, M. - Painless thyroiditis: Diagnostic essentials. JAMA 246, 39, 1981.
- 20 - CAFFARENA, B.L.; MAIRA, J.; ROLANDO, M.; LENNON, H.; MONTECINOS, A. & GALARZA, S. - Tireoiditis subaguda: Estudio clinico en 48 pacientes. Rev Med Chil 105, 597, 1977.
- 21 - CALEGARO, J.U.M. & CALEGARO, N.Q.M. - Tireoidite subaguda em Londrina (PR). Rev Ass Med Brasil 25, 421, 1979.

- 22 - CALEGARO, J.U.M.; CALEGARO, N.Q.M.; BALDY, J.L.S. & PASSOS, J.N. - Tireoidite subaguda. Entidade negligenciada no diagnóstico de febre de origem obscura. Rev Ass Med Brasil 28, 67, 1982.
- 23 - CHANG, T-C.; CHEN, F-W.; KOU, S-H.; CHANG, C-C. & HUANG, S.M. - Diagnostic criterion of granulomatous thyroiditis by the needle aspiration cytopathology. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih 82, 496, 1983.
- 24 - CHARTIER, B.; BANDY, P. & WALL, J.R. - Fc receptor-bearing blood mononuclear cells in thyroid disorders: Increased levels in patients with subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 51, 1014, 1980.
- 25 - CHOPRA, D.; WOOL, M.S.; CROSSON, A. & SAWIN, C.T. - Riedel's struma associated with subacute thyroiditis, hypothyroidism and hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 46, 869, 1978.
- 26 - COOLENS, J.L.; SPRENGERS, D.; VAN PARYS, G. & DE ROO, M. - Subacute thyroiditis detected by 67 Gallium-citrate scintigraphy. Acta Clin Belg 41, 328, 1986.
- 27 - CRILE, C., Jr. & RUMSEY, E.W. - Subacute thyroiditis. JAMA 142, 458, 1950.
- 28 - CROXSON, M. - Is that sore throat subacute thyroiditis? N Z Med J 99, 23, 1986.
- 29 - CZERNIAK, K. & STEINBERG, H. - The chronology of events in the development of subacute thyroiditis studied by radioactive iodide. J Clin Endocrinol Metab 17, 1448, 1957.
- 30 - DAAR, A.S., FUGGLE, S.V., FABRE, J.W., TING, A. & MORRIS, P.J. - The detailed distribution of MHC class II antigens in human organs. Transplantation 38, 293, 1984.
- 31 - DALOVISIO, J.R.; BLONDE, L.; CORTEZ, L.M. & PANKEY, G.A. - Subacute thyroiditis with increased serum alkaline phosphatase. Ann Inter Med 88, 505, 1978.

- 32 - DAUSSET, J. - HLA ET MALADIE. in: DAUSSET, J. (ed.) - Cours supérieur d'histocompatibilité. L'Imprimerie en Signe a Cergy, France, 1979. p.72-352.
- 33 - DEGROT, L.J. & QUINTANS, J. - The causes of autoimmune thyroid disease. Endocrine Rev, 537, 1989.
- 34 - DE QUERVAIN, F. - Die akute nicht Eiterige Thyreoditis und die Beteiligung der Schilddrüse an akuten intoxicationen und infektionen Ueberhaupt. Mitt Grenzgeb Med Chir 2, Supplement Bd., 1, 1904.
- 35 - DE QUERVAIN, F. & GIORDANENGO, G. - Die akute und subakute nichteitrig Thyreoiditis. Mitt Grenzgeb Med Chir 44, 538, 1936.
- 36 - DELZANT, G.; SAIAG, Ph.; BENTATA-PESSAYRE, M. & KRIVITZKY, A. - La thyroïdite subaigüe: une maladie générale?. Rev Méd Interne 3, 23, 1982.
- 37 - DOLECEK, R. - Aladione (diflalone) in the treatment of subacute thyroiditis. J Int Med Res, 346, 1977.
- 38 - DORFA, T. & BERAUD, T. - New investigations on subacute thyroiditis. Helv Med Acta 28, 19, 1961.
- 39 - DORFMAN, S.G.; COOPERMAN, M.T.; NELSON, R.L.; DEPUY, H.; PEAKE, R.L. & YOUNG, R.L. - Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter. Ann Intern Med 86, 24, 1977.
- 40 - ENDO, Y. - Subacute thyroiditis of aberrant thyroid gland. JAMA 245, 1632, 1981.
- 41 - ESTOPINAN, V.; HELLIN, T.; FERNANDEZ-VESQUEZ, G. & GUERRERO, A. - Tiroiditis subaguda - Una causa de fiebre prolongada. Rev Clin Esp 178, 96, 1986.
- 42 - EYLAN, E.; ZMUCKY, R. & SHEBA, C. - Mumps virus and subacute thyroiditis: evidence of a casual association. Lancet 1, 880, 1958.

- 43 - FARID, N.R.; HAWE, B.S., & WALFISH, P.G. - Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: Evidence for an autoimmune aetiology. Clin Endocrinol 19, 699, 1983.
- 44 - FARRELL, A. & MCKENNA, J. - Thyrotoxicosis, subacute thyroiditis and thyroid pain in Ireland. Ir Med J 80, 55, 1987.
- 45 - FAUCHET, R. - Complexe majeur d'histocompatibilite, mise en evidence, role immunologique. In: Enseignement D'Immunologie. Faculté de Pharmacie de Monastir, 1986.
- 46 - FELIZ-DAVIES, D. - Autoimmunization in subacute thyroiditis. Lancet 1, 880, 1958.
- 47 - FENNEL, J.S. & TOMKIN, G.H. - Subacute thyroiditis and hepatitis in a case of infectious mononucleosis. Postgrad Med J 54, 351, 1978.
- 48 - FRAGU, P.; ROUGIER, P.; SCHUMBERGER, M. & TUBIANA, M. - Evolution of thyroid 127I stores measured by X-Ray fluorescence in subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 54, 162, 1982.
- 49 - FRASER, K. & HARRISON, R.J. - Subacute thyroiditis. Lancet 1, 382, 1952.
- 50 - FUKAZAWA, H.; SAKURADA, T.; YOSHIDA, K. & YAMAMOTO, M. - Peripheral K lymphocytes in patients with subacute thyroiditis. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 60, 672, 1984.
- 51 - GALLANT, J.E.; ENRIQUEZ, R.,E.; COHEN, K.L. & HAMMERS,L.W. - Pneumocystis carinii thyroiditis. Am J Med 84, 303, 1988.
- 52 - GALLUZZO,A.; GIORDANO, C.; ANDRONICO, F.; FILARDO, C.; ANDRONICO, C. & GIANDOMENICO, B. - Leucocyte migration test in subacute thyroiditis: Hypothetical role of cell-mediated immunity. J Clin Endocrinol Metab 50, 1038, 1980.

- 53 - GEVA, T. & THEODOR, R. - Atypical presentation of subacute thyroiditis. Arch Dis Child 63, 845, 1988.
- 54 - GINSBERG, J. & WALFISH, P.G. - Post-partum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. Lancet 1, 1125, 1977.
- 55 - GIROUD, M.; PAGE, G.; GARCIN, J.M.; MEIGNAN, F. & NICOLAS, E. - Thyroidite subaigue à une hépatite virale. Nouv Presse Méd 9, 254, 1980.
- 56 - GOLDMAN, J.; BOCHNA, A.J. & BECKER, F.O. - St. Louis encephalitis and subacute thyroiditis. Ann Intern Med 87, 250, 1977.
- 57 - GORDIN, A. & LAMBERG, B.A. - Serum thyrotrophim response to thyrotrophim releasing hormone and the concentration of free thyroxine in subacute thyroiditis. Acta Endocrinol (Copenh) 74, 111, 1973.
- 58 - GORDON, M. & GRYFE, C. - Hyperthyroidism with painless subacute thyroiditis in the elderly. JAMA 246, 2354, 1981.
- 59 - GÓROWSKI, T.; KANIEWSKI, M. & GABRYELEWICZ, M. - Thyroid function in early subacute thyroiditis. Clin Endocrinol 9, 175, 1978.
- 60 - GOTO, H.; UNO, H.; TAMAI, H.; KUMA, K.; HAYASHI, Y.; MATSUBAYASHI, S. & SASAZUKI, T. - Genetic analysis of subacute (De Quervain's) thyroiditis. Tissue Antigens 26, 110, 1985.
- 61 - GREENE, J.N. - Subacute thyroiditis. Am J Med 51, 97, 1971.
- 62 - GUDBJORNSSON, B.; KRISTINSON, A.; GEIRSSON, G. & KREIDARSSON, A.B. - Painful autoimmune thyroiditis occuring on amiodarone therapy. Acta Med Scand 221, 219, 1987.
- 63 - GUILD, B.C. & STROMINGER, J.L. - Human and murine Class I MHC antigens share conserved serine 335, the site of HLA phosphorylation in vitro. J Biol Chem 259, 9235, 1984.

- 64 - GUILHAUME, B.; MEIGNAN, M.; HAZARD, J.; BERNHEIN, R. & PERLEMUTER, L. - Nodule thyroïdien secondaire à une thyroïdite subaigüe. Nouv Presse Méd 8, 2169, 1979.
- 65 - LEUNG, A.K. & HEDGE, K. - Hashimoto's thyroïdite simulating De Quervain's thyroïdite. J Adoles Health Care 9, 434, 1988.
- 66 - HAMBURGER, J. - The various presentations of thyroïdite (diagnostic considerations). Ann Intern Med 104, 219, 1986.
- 67 - HANSEN, J.A., GOOD, R.A. & DUPONT, B. - HLA-D compatibility between parent and child. Increased occurrence in severe combined immunodeficiency and other hematologic diseases. Transplantation 23, 366, 1977.
- 68 - HAY, I.D. - Thyroïdite: A clinical update. Mayo Clin Proc 60, 836, 1985.
- 69 - HAWE, B.S.; WALFISH, P.G. & FARID, N.R. - HLA antigens in painless thyroïdite with transient hyperthyroïdism. Tissue Antigens 19, 311, 1982.
- 70 - HNILICA, P. & NYULASSY, S. - Plasma cells in aspirates of goitre and overt permanent hypothyroïdism following subacute thyroïdite. Endocrinol Exp (Bratisl) 19, 221, 1985.
- 71 - HUMPHREYS, R.E., MCLUNE, J.M., CHESS, L., HERRMAN, H.L., MALEKA, D.J., MANN, D.L., PARHAM, P., SCHLASSMANN, S.F. & STROMINGER, J.L. - Isolation and immunologic characterization of a human beta-lymphocyte-specific cell surface antigen. J Exp Med 114, 98, 1976.
- 72 - IKENOUE, H.; OKAMURA, K.; KURODA, T.; SATO, K.; YOSHINARI, M. & FUJISHIMA, M. - Thyroïd amyloidosis with recurrent subacute thyroïdite-like syndrome. J Clin Endocrinol Metab 67, 41, 1988.
- 73 - INADA, M.; NISHIKAWA, M.; NAITO, K.; ISHII, H.; TANAKA, K. & IMURA, H. - Reversible changes of the histological abnormalities of the thyroïd in patients with painless thyroïdite. J Clin Endocrinol Metab 52, 431, 1981.
- 74 - INGBAR, S.H. & FREINKEL, N. - Thyroïd function and the metabolism of iodine in patients with subacute thyroïdite. Arch Intern Med 101, 339, 1958.

- 75 - IVY, H.K. - Permanent myxedema: an unusual complication of granulomatous thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 21, 1284, 1961.
- 76 - IZUMI, M. & LARSEN, P.R. - Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. Metabolism 27, 449, 1978.
- 77 - IWATANI, Y.; AMINO, N.; MORI, H.; ASARI, S.; IZUMIGUSHI, Y.; KUMAHARA, Y. & MIYAI, K. - T lymphocytes subsets in autoimmune thyroid diseases and subacute thyroiditis detected with monoclonal antibodies. J Clin Endocrinol Metab 56, 251, 1982.
- 78 - JENKINS, H. & FARID, N.R. - Subacute thyroiditis-like syndromes - Relation to HLA. Tissue Antigens 13, 167, 1979.
- 79 - JENSEN, M.D.; VAN HEERDEN, J.A.; McCONAHEY, W.M. & CHARBONEAU, J.W. - Cystic lymphangioma presenting as subacute thyroiditis. Minn Med 69, 463, 1986.
- 80 - KAMIO, N.; KOBAYASHI, I.; MORI, M.; UEHARA, T.; FUKUDA, H.; TSUYOSHI, K.; NAKAMUA, Y. & KABAYASHI, S. - Permissive role of thyrotropin on thyroid radioiodine uptake during the recovery phase of subacute thyroiditis. Metabolism 26, 295, 1977.
- 81 - KARLSSON, F.A.; TOTTERMAN, T.H. & JANSSON, R. - Subacute Thyroiditis: Activated HLA DR and interferon-gama expressing T cytotoxic/supressor cells in thyroid tissue and peripheral blood. Clin Endocrinol 25, 487, 1986.
- 82 - KHALIL, M.A. - A clinical study of subacute thyroiditis of De Quervain in Iraq. Ala J Med Sci 16, 222, 1979.
- 83 - KINTZ, H.D. - Leberbeteiligung bei subakuter Thyroiditis. Münch med Wschr 123, 59, 1981.
- 84 - KITCHENER, M.I. & CHAPMAN, I.M. - Subacute thyroiditis: A review of 105 cases. Clin Nucl Med 14, 439, 1989.

85 - KRAEMER, M.H.S. - O complexo de histocompatibilidade principal e sua relação com a doença de Graves. Campinas. 1989. /Tese. Doutorado. Universidade Estadual de Campinas.

86 - LAFFERTY, K.J. - The immunologic network. Transplant Proc 2, 13, 1988.

87 - LAMM, L.V. & DEGOS, L. - Introduction to HLA genetics. In; DICK, H.M. & KISSMEYER-NIELSEN, F. (eds.). Histocompatibility-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979. p.131-162.

88 - LARSEN, P.R. - Serum triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin during hyperthyroid, hypothyroid and recovery phases of subacute thyroiditis. Metabolism 23, 467, 1974.

89 - LAWLEY, T.J.; HALL, R.P.; FAUCI, A.S.; KATZ, S.I.; HAMBEURGER, M.I. & FRANK, M.M. - Defective Fc-receptor functions associated with the HLA-B8/DRw3 haplotype. N Eng J Med 304, 185, 1981.

90 - LEBACQ, E.G.; THERASSE, G.; SCHMITZ, A.; DELANNOY, A. & DESTAILLEURS, C. - Subacute thyroiditis. Acta Endocrinol (Copenh) 81, 707, 1976.

91 - LECLERE, J.; FAVRE, C.; BENÉ, M.C.; THOMAS, J.L.; PAUL, J.L. & HARTMAN, P. - In situ immunologic disorders in De Quervain's thyroiditis. In: MEDEIROS-NETO, G. & GAITAN, E. Frontiers in Thyroidology. Plenum. New York, 1986. p. 1365-1368.

92 - LIO, S.; POINTECORVI, A.; CARUSO, M.; MONACO, F. & D'ARMIENTO, M. - Transitory subclinical and permanent hypothyroidism in the course of subacute thyroiditis (De Quervain's). Acta Endocrinologica 106, 67, 1984.

93 - LLAMAS, L.G-S.; ALBMAN, J.A.; PARDO, J.F.; SANCHES, A.P. & ALCANTARA, A.G. - Tiroiditis de De Quervain con clínica de adenoma tóxico. Rev Clfn Esp 156, 279, 1980.

94 - LUCAS, L. & HONORATO, J. - Tiroiditis subaguda atípica. Rev Med Univ Navarra 23, 229, 1979.

95 - LUCERO OCANA, M.J.; MOYA MIR, M.S.; LOPÉZ JIMENEZ, L.E.; GONZÁLEZ QUINTELA, A. & ROMÁN GARCIA, J. - Tiroiditis subaguda como causa de fiebre prolongada, diagnosticada mediante rastreo con Galio. Rev Clin Esp 181, 57, 1987.

96 - MADEDDU, G.; LANGER, M.; COSTANZA, C.; CASU, A.R.; ARRAS, M.L. & CAMPUS, S. - Alteration of thyroid function in the early stage of subacute thyroiditis. Acta Endocrinologica 95, 479, 1980.

97 - MADEDDU, C.; CASU, A.R.; COSTANZA, C.; PIGA, M.; MARRAS, G.; DORE, A.; LONGINOTTI, M.; MARROSU, A. & JANGER, M. - PRL and TSH responsiveness to TRH in the early stage of subacute thyroiditis. J Nucl Med Allied Sci 28, 13, 1984.

98 - MADEDDU, G.; CASU, A.R.; COSTANZA, C.; ARRAS, M.L.; MARROSU, A. & LANGER, M. - Serum thyroglobulin levels in the diagnosis and follow-up of subacute "painful" thyroiditis. Arch Intern Med 145, 243, 1985.

99 - MÁJSKY, A. & FEIX, C. - HLA BW35 antigen and subacute thyroiditis. Tissue Antigens 9, 173, 1977.

100 - MARANON, A.; BLANCO, J. & ROMERO, E. - Tiroiditis subaguda y pericarditis aguda recurrente. Comunicación de un caso. Rev Clin Esp 143, 393, 1976.

101 - MARINONI, U. & MARINONI, P. - Evoluzione, a lunga distanza, della tiroide acuta e subacuta. G Clin Med 65, 433, 1984.

102 - MARTINO, E.; BURATTI, L.; BARTALENA, L.; MARIOTTI, S.; CUPINI, C.; AGHINI-LOMBARDI, F. & PINCHERA, A. - High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. J Endocrinol Invest 10, 321, 1987.

103 - MCGREGOR, A.M. & HALL, R. - Thyroiditis. In: DE GROOT, L.J. - Endocrinology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1989. p.683.

- 104 - MIKIEWICZ, S.L.; AMICO, J.A.; COLLANSBEE, W.P. & LEVEY, G.S. - Amiodarone-associated thyrotoxicosis masquerading as painful thyroiditis. Ann Intern Med 107, 118, 1987.
- 105 - MILLER, G. - Molecular genetics of Class I and II MHC antigen. Immunological Review 85, 5, 1985.
- 106 - MIZUKAMI, Y.; MICHIGISHI, T.; KAWATO, M. & MATSUBARA, F. - Immunohistochemical and ultrastructural study of subacute thyroiditis, with special reference to multinucleated giant cells. Human Path 18, 929, 1987.
- 107 - MIZUKAMI, Y.; MICHIGISHI, T.; HASHIMOTO, T.; TONAMI, N.; HISADA, K.; MATSUBARA, F. & TAKAZAKURA, E. - Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. Hum Pathol 19, 423, 1988.
- 108 - MOREAU, X.; CHAGNON, A.; LLORY, J.F. & JAUBERT, D. - Gammopathie monoclonale transitoire au cours d'une thyroidite subaigue. Presse Méd 16, 402, 1987.
- 109 - MORRISON, J. & CAPLAN, R.H. - Typical and atypical (silent) subacute thyroiditis in a wife and husband. Arch Intern Med 138, 45, 1978.
- 110 - NIKOLAI, T.F.; COOMBS, C.J.; & MCKENZIE, A.K. - Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Arch Intern Med 141, 1455, 1981.
- 111 - NYULASSI, S.; HNILICA, P.; BUC, M.; GUMAN, M.; HIRSCHOVÁ, V. & STEFANOVIC, J. - Subacute (De Quervain) thyroiditis: Association with HLA BW35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. J Clin Endocrinol Metab 45, 270, 1977.
- 112 - NYULASSI, S.; BUC, M.; HNILICA, P., GUMAN, M. & HIRSHOVÁ, V. - Subakútina (de Quervainova) Tyreoiditica: Imunogenetická Stúdia. Bratisl lek Listy 70, 691, 1978.
- 113 - PERSSON, P.S. - Cytodiagnosis of thyroiditis: A comparative study of cytological, histological, immunological and clinical findings in thyroiditis, particularly in diffuse lymphoid thyroiditis. Acta Med Scand (Suppl) 483, 1, 1968.

114 - REID, R.M. - The Hardy-Weinberg law. In: REID, R.M. (ed.) Human population genetics. Bugness Publishing Company. Minneapolis, USA, 1978. p. 5-16.

115 - REINER, M.; SPENGLER, H. & NOSEDA, G. - HLA Antigene bei Thyroiditis de Quervain. Schweiz med Wochenschr 106, 1834, 1976.

116 - ROSE, N.R.; KONG, Y-C,M.; OHAYASU, I.; GIRALDO, A.; BEISEL, K. & SUNDICK, R.S. - T cell regulation in autoimmune thyroiditis. Immunol Rev 55, 299, 1981.

117 - ROSEN, F.; ROW, V.V.; VOLPÉ, R.; & EZRIN, C. - Anaplastic carcinoma of the thyroid with abnormal circulating iodoprotein: a case simulating subacute thyroiditis. Can Med Assoc J 95, 1039, 1966.

118 - ROTEMBERG, Z.; WEINBERGER, I.; FUCHS, J.; MALLER, S. & AGMON, J. - Euthyroid atypical subacute thyroiditis simulating systemic or malignant diseases. Arch Intern Med 146, 105, 1986.

119 - ROTI, E.; MINELLI, R.; GARDINI, E.; BIANCONI, L. & BRAVERMAN, L.E. - Iodine-induced hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 70, 1581, 1990.

120 - SAKIYAMA, R. - Silent thyroiditis. J Fam Pract 23, 367, 1986.

121 - SANDERS, L.R.; MORENO, A.J.; PITTMAN, D.L.; JONES, J.D.; SPICCER, M.J. & TRACY, K.P. - Painless giant cell thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration and associated with intense thyroidal uptake of Gallium. Am J Med 80, 971, 1986.

122 - SATOH, M. - Virus-like particles in the follicular epithelium of the thyroid from a patient with subacute thyroiditis (De Quervain). Acta Path Jap 25, 499, 1975.

123 - SCHNYDER, B. - Die Fibrosierungstendenz bei subakuter Thyreoiditis de Quervain. Schweiz med Wochenschr 116, 1093, 1986.

- 124 - SCHWIMMBECK, P.L.; DYRBERG, T.; DRACHMAN, D.B. & PLDSTONE, M.B.A. - Molecular mimicry and myasthenia gravis. J Clin Invest 84, 1174, 1989.
- 125 - SCHOFIELD, P.M. & KEAL, E.E. - Subacute thyroiditis asociated with Chlamydia Psittaci infection. Postgrad Med J 62, 33, 1986.
- 126 - SCHORR, A.B.; MILLER, J.L.; SHTASEL, P. & ROSE, L.I. - Low incidence of painless thyroiditis in the Philadelphia area. Clin Nucl Med 11, 379, 1986.
- 127 - SERJEANTSON, S.W. - The reason for MHC polymorphism in man. Transplant Proc 21, 598, 1989.
- 128 - SHIGEMASA, C.; UETA, Y.; MITANI, Y.; TANIGUSHI, S.; URABE, K.; TANAKA, T.; YOSHIDA, A. & MASHIBA, H. - Chronic thyroiditis with painful tender thyroid enlargement and transient thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 70, 385, 1990.
- 129 - SINGAL, D.P. & BLAJCHMAN. M.A. - Histocompatibility (HLA) antigens lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with Diabetes Mellitus. Diabetes 22, 429, 1973.
- 130 - SMALLRIDGE, R.C.; ROGERS, J. & VERMA, P.S. - Serum angiotensin-converting enzyme alterations in hyperthyroidism, hypothyroidism and subacute thyroiditis. JAMA 250, 2489, 1983.
- 131 - SMALLRIDGE, R.C.; KEYSER, F.M.; VAN HERLE, A.J.; BUTKUS, N.E. & WARTOFSKY, L. - Thyroid iodine content and serum thyroglobulin: Cues to the natural history of dDestruction-induced thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 62, 1213, 1986.
- 132 - STANCEK, D.; STANCEKOVA-GRESSNEROVA, M.; JANOTKA, M.; HNILICA, P. & ORAVEC, D. - Isolation and some serological and epidemiological data on the viruses recovered from patients with subacute thyroiditis de Quervain. Med Microbiol Immunol 161, 133, 1975.

- 133 - STANCEKOVA, M.; STANCEK, D.; CLAMPOR, F.; MUCHA, U. & HNILICA, P. - Morphological, cytological and biological observations on viruses isolated from patients with subacute thyroiditis. Acta Virol (Praha) 20, 183, 1976.
- 134 - STEINBERG, F.V. - Subacute granulomatous thyroiditis, a review. Ann Intern Med 52, 1014, 1960.
- 135 - STONEBRIDGE, P.A. - Occult subacute thyroiditis with unusual features. Lancet 1, 727, 1985.
- 136 - STRACHAM, T. - Molecular genetics and polymorphism of Class I HLA antigens. Brit Med Bul 43, A-14, 1987.
- 137 - STRAKOSCH, C.R.; JOYNER, D. & WALL, J.R. - Thyroid stimulating antibodies in patients with subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 46, 345, 1978.
- 138 - SZABO, S.M. & ALLEN, D.B. - Thyroiditis. Differentiation of acute suppurative and subacute. Case report and review of the literature. Clin Pediatr (Phila) 28, 171, 1989.
- 139 - TAJIMA, K.; MASHITA, K.; YAMANA, T.; YOSHIKAWA, H.; KAWAMURA, S.; KANG, J.; KAJIYAMA, Y.; MOROWAKI, K. & TARUI, S. - Thyrotoxic myopathy associate with subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol 20, 307, 1984.
- 140 - TAJIRI, J.; HIGASHI, K.; MORITA, M.; ONISHI, S.; UMEDA, T. & SATO, T. - Elevation of anti-DNA antibody titer during thyrotoxic phase of silent thyroiditis. Arch Intern Med 146, 1623, 1986.
- 141 - TEIXEIRA, V.L.; ROMALDINI, J.H.; RODRIGUES, H.F.; TANAKA, L.M. & FARAH, C.S. - Thyroid function during the spontaneous course of subacute thyroiditis. J Nucl Med 26, 457, 1985.
- 142 - TIKKANEN, M.J. & LAMBERG, B-A. - Hypothyroidism following subacute thyroiditis. Acta Endocrinol (Copenh) 101, 348, 1982.

- 143 - TOTTERMAN, T.H. - Distribution of T, B, and thyroglobulin-binding lymphocytes infiltrating the gland in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and De Quervain's thyroiditis. Clin Immunol Immunopathol 10, 270, 1978.
- 144 - TROWSDALE, Y. - Genetics and polymorphism of Class II antigens. Brit Med Bul 43, 15, 1987.
- 145 - UNGER, J. & EFIRA, A. - Apport du dosage de la thyroglobuline sérique au diagnostic de thyroidite subaigue. Nouv Presse Méd 9, 187, 1980.
- 146 - VITUG, A.C. & GOLDMAN, J.M. - Silent (painless) thyroiditis: Evidence of a geografic variation in frequency. Arch Intern Med 145, 473, 1985.
- 147 - VOGT, J.H. - Subacute thyroiditis with elevated serum alkaline phosphatase level. Acta Endocrinol (Copenh) 34, 256, 1960.
- 148 - VOLPÉ, R. & JOHNSON, M.W. - Subacute thyroiditis: a disease commonly mistaken for pharyngitis. Can Med Assoc J 77, 297, 1957.
- 149 - VOLPÉ, R.; ROW, V.V. & EZRIN, C. - Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol 27, 1275, 1967.
- 150 - VOLPÉ, R. - Subacute (De Quervain's) thyroiditis. Clin Endocrinol Metab 8, 81, 1979.
- 151 - VOLPÉ, R. - Immunological aspects of thyroid disease. EOS 3, 137, 1987.
- 152 - VUENTO, R.; ESKOLA, J.; LEINO, R.; KOSKIMIES, S. & VIANDER, M. - Increased immunoglobulin production in vitro in healty HLA-B8-positive persons. Scand J Immunol 18, 551, 1983.
- 153 - ZANRAZIL, V. & NEMEC, J. - A review of pathogenesis and diagnosis of thyroid inflammation. Radiobiol Radiother (Berl) 26, 235, 1985.
- 154 - YAMAMOTO, M.; SAITO, S.; KAISE, N.; YOSHIDA, K. & YOSHINAGA, K. - Changes in thyroid hormones by treatment with aspirin and

prednisolone in subacute thyroiditis with hyperthyroidism. Tohoku J Exp Med 127, 85, 1979.

155 - YAMAMOTO, M.; SAITO, S.; SAKURADA, T.; TAMURA, M.; KUDO, Y.; YOSHIDA, K.; KAISE, K.; KAISE, N.; FUKUZAWA, H. & ITAGAKI, Y. - Recurrence of subacute thyroiditis over 10 years after the first attack in three cases. Endocrinol Jpn 35, 833, 1988.

156 - YEO., P.P.B.; CHAN, S.H.; AW, T.C.; LUI, K.F.; RAUFF, A.; MATTHEW, T.; CHANG, C.H.; DORNISINGHAM, L.P. & CHEAH, J.S. - HLA and Chinese patients with subacute (De Quervain's) thyroiditis. Tissue Antigens 17, 249, 1981.

157 - YOSHIDA, K.; SAKURADA, T.; KAISE, N.; KAISE, K.; KITAOKA, H.; FUKAZAWA, H.; YAMAMOTO, M.; SAITO, S. & YOSHIONAGA, K. - Serum free thyroxine and triiodothyronine concentrations in subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 55, 185, 1982.

158 - YU, D.T.Y.; CHOO, S.Y. & SCHAACK, T. - Molecular mimicry in HLA-B27-related arthritis. Ann Intern Med 111, 581, 1989.

159 - WACHTEL, T.J. - Thyrotoxic subacute thyroiditis associated with hepatitis. R I Med J 65, 75, 1982.

160 - WAGAR, G. & MAKINEN, T. - Thyrotrophin-binding inhibiting immunoglobulins (TBII) in subacute thyroiditis. Acta Endocrinol (Suppl) 251, 53, 1983.

161 - WALFISH, P.G. & VOLPÉ, R. - Irradiation-related thyroid cancer. Ann Intern Med 88, 261, 1978.

162 - WALL, J.R.; FANG, S-L.; INGBAR, S.H. & BRAVERMAN, L.E. - Lymphocyte transformation in response to human thyroid extract in patients with subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 43, 587, 1976.

163 - WALL, J.R. & CHARTIER, B. - Blood mononuclear cells with supressor activity in patients with thyroid disorders: Increased levels of T gama cells in subacute thyroiditis. J Clin Lab Immunol 6, 115, 1981.

---

164 - WALL, J.R.; STRAKOSCH, C.R.; BANDFY, P. & BAYLY, R. - Nature of thyrotropin displacement activity in subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 54, 349, 1982.

165 - WATTS, N.B. & SEWELL, C.W. - Carcinomatous involvement of the thyroid presenting as subacute thyroiditis. Am J Med Sci 296, 126, 1988.

166 - WEETMAN, A.P.; SMALLRIDGE, R.C. & NUTMAN, T.B. - Persistent thyroid autoimmunity after subacute thyroiditis. J Clin Lab Immunol 23, 1, 1987.

167 - WEIHL, A.C.; DANIELLE, G.H.; RIDGWAY, E.C. & MALOOF, F. - Thyroid function tests during the early phase of subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 44, 1107, 1977.

168 - WERNER, J. & GELDERBLOM, H. - Isolation of foamy virus from patients with De Quervain thyroiditis. Lancet 1, 258, 1979.

169 - WENWE, S.C.; QUIMBY, E.H. & SCHMIDT, C. - The use of tracer doses of radioactive iodine, I131, in the study of normal and disordered thyroid function in man. J Clin Endocrinol 9, 342, 1949.

170 - WERNER, S.C. - Graves' disease following acute (subacute) thyroiditis. Arch Intern Med 139, 1313, 1979.

171 - WILLIAMS, JR., R.C.; HUSBY, G. & KOSTER, F.T. - well-defined cell-surface receptors may be entry points for infectious agents. Scand J Immunol 23, 529, 1986.

As normas utilizadas para a citação bibliográfica foram as preconizadas pela Organização Internacional de Normatização (ISO) e pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT/NB 66/78).

# **10**

## **Anexos**

## 10. ANEXOS

Anexo 1 - Casos de tiroidite subaguda, segundo iniciais do nome, data da primeira consulta, sexo, cor e idade em anos.

| Caso | Nome | Data 1ª consulta | Sexo | Cor | Idade |
|------|------|------------------|------|-----|-------|
| 1    | SMO  | 20/01/82         | F    | B   | 21    |
| 2    | RT   | 23/03/82         | F    | B   | 50    |
| 3    | LFGJ | 16/04/82         | M    | B   | 38    |
| 4    | RAD  | 15/05/82         | F    | B   | 44    |
| 5    | AGL  | 05/07/82         | F    | B   | 30    |
| 6    | AAAG | 12/07/82         | F    | B   | 36    |
| 7    | CAS  | 14/08/82         | F    | B   | 36    |
| 8    | ADH  | 19/08/82         | F    | B   | 58    |
| 9    | IFC  | 08/09/82         | F    | B   | 38    |
| 10   | CBC  | 12/10/82         | F    | B   | 54    |
| 11   | CCSO | 19/11/82         | F    | B   | 32    |
| 12   | AACP | 29/12/82         | F    | B   | 43    |
| 13   | LABG | 27/01/83         | F    | B   | 27    |
| 14   | ATS  | 11/03/83         | F    | B   | 46    |
| 15   | LMN  | 02/04/83         | M    | B   | 33    |
| 16   | MNNA | 18/05/83         | F    | B   | 35    |
| 17   | MORV | 28/07/83         | F    | B   | 34    |
| 18   | MRMO | 15/08/83         | F    | B   | 33    |
| 19   | AAB  | 24/08/83         | F    | B   | 58    |
| 20   | RCAS | 16/09/83         | M    | B   | 34    |
| 21   | CS   | 01/10/83         | M    | B   | 39    |
| 22   | CPDM | 03/11/83         | F    | B   | 37    |
| 23   | AZP  | 15/12/83         | F    | B   | 35    |
| 24   | JHB  | 09/01/84         | M    | B   | 35    |
| 25   | MJC  | 10/03/84         | F    | B   | 36    |
| 26   | MADR | 27/03/84         | F    | B   | 51    |
| 27   | RA   | 28/04/84         | M    | B   | 60    |
| 28   | FGL  | 03/05/84         | F    | B   | 49    |
| 29   | CMC  | 11/05/84         | F    | B   | 57    |
| 30   | LASF | 16/06/84         | F    | B   | 36    |

Anexo I (continuação) - Casos de tiroidite subaguda, segundo iniciais do nome, data da primeira consulta, sexo, cor e idade em anos.

| Caso | Nome  | Data 1ª consulta | Sexo | Cor | Idade |
|------|-------|------------------|------|-----|-------|
| 31   | MCL   | 28/06/84         | F    | B   | 48    |
| 32   | AP    | 14/08/84         | M    | B   | 52    |
| 33   | LVGA  | 08/11/84         | F    | B   | 36    |
| 34   | REFP  | 11/12/84         | F    | P   | 41    |
| 35   | GLO   | 07/03/85         | F    | B   | 50    |
| 36   | LDS   | 18/03/85         | F    | B   | 35    |
| 37   | MHP   | 10/04/85         | F    | B   | 35    |
| 38   | OSS   | 10/04/85         | F    | B   | 53    |
| 39   | MFVCV | 17/04/85         | F    | B   | 26    |
| 40   | MAF   | 03/06/85         | F    | B   | 42    |
| 41   | ALF   | 17/06/85         | F    | B   | 47    |
| 42   | ICC   | 22/07/85         | F    | B   | 28    |
| 43   | DMNO  | 07/10/85         | F    | B   | 36    |
| 44   | OFC   | 25/10/85         | F    | B   | 44    |
| 45   | JBAC  | 20/11/85         | M    | B   | 33    |
| 46   | JFMB  | 10/12/85         | F    | B   | 57    |
| 47   | ADLBL | 13/12/85         | F    | B   | 39    |
| 48   | LA    | 30/12/85         | M    | B   | 53    |
| 49   | ASD   | 19/02/86         | F    | B   | 40    |
| 50   | MAE   | 24/02/86         | F    | B   | 40    |
| 51   | BGB   | 10/03/86         | F    | B   | 49    |
| 52   | MAL   | 10/03/86         | F    | B   | 45    |
| 53   | FM    | 15/04/86         | F    | B   | 42    |
| 54   | OSL   | 30/04/86         | M    | B   | 39    |
| 55   | GJN   | 05/05/86         | F    | B   | 48    |
| 56   | MBN   | 12/05/86         | F    | B   | 57    |
| 57   | SMK   | 20/06/86         | F    | A   | 34    |
| 58   | JMB   | 13/08/86         | F    | B   | 39    |
| 59   | JGF   | 26/08/86         | M    | B   | 37    |
| 60   | JTC   | 22/09/86         | F    | B   | 66    |
| 61   | CPA   | 02/12/86         | F    | B   | 36    |

## Anexo 2 - Sinais locais encontrados nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Aumento difuso | Aumento difuso c/predomínio de um lobo | Aumento nodular | Consist. firme | Sensibilidade tiroideana |
|------|----------------|--|-----------------|----------------|--------------------------|
| 1    | +              | -                                      | +               | -              | +                        |
| 2    | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 3    | -              | +                                      | -               | +              | -                        |
| 4    | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 5    | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 6    | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 7    | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 8    | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 9    | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 10   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 11   | +              | -                                      | -               | +              | -                        |
| 12   | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 13   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 14   | -              | -                                      | +               | +              | +                        |
| 15   | -              | +                                      | -               | +              | -                        |
| 16   | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 17   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 18   | +              | -                                      | -               | +              | -                        |
| 19   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 20   | -              | -                                      | +               | +              | +                        |
| 21   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 22   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 23   | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 24   | +              | -                                      | +               | +              | +                        |
| 25   | -              | +                                      | -               | +              | -                        |
| 26   | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 27   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 28   | -              | +                                      | -               | +              | +                        |
| 29   | +              | -                                      | -               | +              | +                        |
| 30   | -              | -                                      | +               | +              | +                        |

Anexo 2 (continuação) - Sinais locais encontrados nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Aumento difuso | Aumento difuso c/ predomínio de um lobo | Aumento nodular | Consist. firme | Sensibilidade tiroideana |
|------|----------------|---|-----------------|----------------|--------------------------|
| 31   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 32   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 33   | -              | -                                       | +               | +              | -                        |
| 34   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 35   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 36   | -              | -                                       | +               | +              | +                        |
| 37   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 38   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 39   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 40   | -              | -                                       | +               | +              | +                        |
| 41   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 42   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 43   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 44   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 45   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 46   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 47   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 48   | -              | -                                       | +               | +              | +                        |
| 49   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 50   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 51   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 52   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 53   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 54   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 55   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 56   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 57   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 58   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 59   | +              | -                                       | -               | +              | +                        |
| 60   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |
| 61   | -              | +                                       | -               | +              | +                        |

## Anexo 3 - Sinais gerais encontrados nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome | Astenia | Febre | Pele úmida e quente | Taquicardia | Tremor |
|------|------|---------|-------|---------------------|-------------|--------|
| 1    | SMO  | +       | +     | +                   | +           | +      |
| 2    | RT   | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 3    | LFGJ | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 4    | RAD  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 5    | AGL  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 6    | AAAG | +       | +     | -                   | +           | -      |
| 7    | CAS  | -       | -     | -                   | -           | -      |
| 8    | ADH  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 9    | IFC  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 10   | CBC  | +       | +     | -                   | +           | +      |
| 11   | CCSO | +       | +     | +                   | +           | +      |
| 12   | AACP | -       | +     | +                   | +           | +      |
| 13   | LABG | +       | +     | -                   | +           | +      |
| 14   | ATS  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 15   | LMN  | +       | +     | +                   | +           | +      |
| 16   | MNNA | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 17   | MORV | +       | -     | -                   | -           | -      |
| 18   | MRMO | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 19   | AAB  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 20   | RCAS | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 21   | CS   | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 22   | CPDM | -       | +     | +                   | +           | +      |
| 23   | AZP  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 24   | JHB  | +       | +     | -                   | -           | +      |
| 25   | MJC  | +       | +     | -                   | +           | +      |
| 26   | MADR | +       | -     | +                   | -           | +      |
| 27   | RA   | +       | +     | -                   | +           | +      |
| 28   | FGL  | +       | +     | -                   | -           | -      |
| 29   | CMC  | +       | +     | +                   | +           | -      |
| 30   | LASF | +       | +     | -                   | -           | -      |

Anexo 3 (continuação)- Sinais gerais encontrados nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome  | Astenia | Febre | Pele úmida e quente | Taquicar-dia | Tremor |
|------|-------|---------|-------|---------------------|--------------|--------|
| 31   | MCL   | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 32   | AP    | +       | -     | -                   | +            | +      |
| 33   | LVGA  | +       | +     | -                   | +            | +      |
| 34   | REFP  | +       | +     | +                   | +            | +      |
| 35   | GLO   | +       | +     | -                   | +            | +      |
| 36   | LDS   | -       | -     | -                   | +            | +      |
| 37   | MHP   | +       | +     | +                   | +            | +      |
| 38   | OSS   | +       | -     | -                   | +            | +      |
| 39   | MFVCV | +       | +     | +                   | +            | +      |
| 40   | MAF   | +       | -     | +                   | +            | +      |
| 41   | ALF   | +       | -     | -                   | -            | -      |
| 42   | ICC   | +       | +     | -                   | -            | +      |
| 43   | DMNO  | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 44   | OFC   | +       | -     | -                   | +            | +      |
| 45   | JBAC  | +       | +     | -                   | +            | +      |
| 46   | JFMB  | -       | +     | -                   | -            | -      |
| 47   | ADLBL | +       | +     | +                   | +            | +      |
| 48   | LA    | -       | +     | -                   | +            | +      |
| 49   | ASD   | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 50   | MAE   | +       | -     | -                   | +            | +      |
| 51   | BGB   | +       | +     | -                   | +            | +      |
| 52   | MAL   | +       | +     | +                   | +            | +      |
| 53   | FM    | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 54   | OSL   | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 55   | GJN   | +       | +     | +                   | +            | +      |
| 56   | MBN   | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 57   | SMK   | +       | +     | -                   | +            | +      |
| 58   | JMB   | +       | -     | -                   | -            | -      |
| 59   | JGF   | +       | -     | -                   | -            | -      |
| 60   | JTC   | +       | +     | -                   | -            | -      |
| 61   | CPA   | +       | +     | +                   | +            | +      |

## Anexo 4 - Sintomas encontrados nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome | Dor na região tiróide | Dor de garganta | Odinofagia | Irradiação p/ ouvido e mandíbula | Dor migra p/ outro lobo | Quadro gripal |
|------|------|-----------------------|-----------------|------------|----------------------------------|-------------------------|---------------|
| 1    | SMO  | +                     | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 2    | RT   | +                     | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 3    | LFGJ | +                     | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 4    | RAD  | +                     | -               | -          | +                                | -                       | -             |
| 5    | AGL  | +                     | -               | -          | +                                | +                       | +             |
| 6    | AAAG | +                     | -               | -          | -                                | +                       | -             |
| 7    | CAS  | +                     | +               | +          | -                                | +                       | -             |
| 8    | ADH  | +                     | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 9    | IFC  | +                     | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 10   | CBC  | +                     | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 11   | CCSO | +                     | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 12   | AACP | +                     | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 13   | LABG | +                     | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 14   | ATS  | +                     | -               | -          | +                                | -                       | -             |
| 15   | LMN  | +                     | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 16   | MNNA | +                     | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 17   | MORV | +                     | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 18   | MRMO | +                     | +               | +          | -                                | -                       | -             |
| 19   | AAB  | +                     | -               | -          | -                                | +                       | -             |
| 20   | RCAS | +                     | +               | -          | +                                | +                       | -             |
| 21   | CS   | +                     | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 22   | CPDM | -                     | +               | +          | -                                | -                       | -             |
| 23   | AZP  | +                     | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 24   | JHB  | -                     | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 25   | MJC  | +                     | +               | -          | +                                | +                       | -             |
| 26   | MADR | +                     | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 27   | RA   | +                     | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 28   | FGL  | +                     | -               | -          | -                                | +                       | +             |
| 29   | CMC  | +                     | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 30   | LASF | +                     | -               | -          | -                                | -                       | -             |

Anexo 4 (continuação)- Sintomas encontrados nos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome  | Dor na região tireóide | Dor de garganta | Odinofagia | Irradiação p/ ouvido e mandíbula | Dor migra p/ outro lobo | Quadro gripal |
|------|-------|------------------------|-----------------|------------|----------------------------------|-------------------------|---------------|
| 31   | MCL   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 32   | AP    | +                      | -               | -          | -                                | +                       | -             |
| 33   | LVGA  | +                      | +               | +          | -                                | +                       | -             |
| 34   | REFP  | +                      | +               | -          | +                                | +                       | -             |
| 35   | GLO   | +                      | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 36   | LDS   | +                      | +               | +          | -                                | -                       | -             |
| 37   | MHP   | +                      | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 38   | OSS   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 39   | MFVCV | +                      | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 40   | MAF   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 41   | ALF   | +                      | +               | +          | +                                | +                       | -             |
| 42   | ICC   | +                      | +               | +          | -                                | -                       | -             |
| 43   | DMNO  | +                      | +               | +          | -                                | -                       | -             |
| 44   | OFC   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 45   | JBAC  | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 46   | JFMB  | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 47   | ADLBL | -                      | +               | +          | -                                | +                       | -             |
| 48   | LA    | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 49   | ASD   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 50   | MAE   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 51   | BGB   | +                      | -               | -          | -                                | +                       | -             |
| 52   | MAL   | +                      | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 53   | FM    | +                      | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 54   | OSL   | +                      | -               | -          | +                                | +                       | -             |
| 55   | GJN   | +                      | -               | -          | +                                | -                       | -             |
| 56   | MBN   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 57   | SMK   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | +             |
| 58   | JMB   | +                      | -               | -          | -                                | -                       | -             |
| 59   | JGF   | +                      | +               | +          | +                                | -                       | -             |
| 60   | JTC   | +                      | -               | -          | +                                | -                       | +             |
| 61   | CPA   | +                      | -               | -          | -                                | +                       | -             |

## Anexo 5 - Tratamento ministrado aos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome | Cortico-esteróide | Hormônio tiroideano | Semanas para normalização |
|------|------|-------------------|---------------------|---------------------------|
| 1    | SMO  | +                 | -                   | 3                         |
| 2    | RT   | +                 | +                   | 5                         |
| 3    | LFGJ | +                 | +                   | 5                         |
| 4    | RAD  | +                 | +                   | 5                         |
| 5    | AGL  | -                 | -                   | 3                         |
| 6    | AAAG | +                 | -                   | 3                         |
| 7    | CAS  | +                 | +                   | 4                         |
| 8    | ADH  | +                 | -                   | 3                         |
| 9    | IFC  | +                 | +                   | 2                         |
| 10   | CBC  | +                 | -                   | 3                         |
| 11   | CCSO | +                 | -                   | 2                         |
| 12   | AACP | +                 | +                   | 3                         |
| 13   | LABG | +                 | +                   | 4                         |
| 14   | ATS  | +                 | +                   | 7                         |
| 15   | LMN  | +                 | +                   | 4                         |
| 16   | MNNA | -                 | +                   | 5                         |
| 17   | MORV | +                 | +                   | 2                         |
| 18   | MRMO | -                 | -                   | 3                         |
| 19   | AAB  | +                 | -                   | 3                         |
| 20   | RCAS | +                 | +                   | 4                         |
| 21   | CS   | +                 | +                   | 4                         |
| 22   | CPDM | +                 | -                   | 3                         |
| 23   | AZP  | +                 | -                   | 5                         |
| 24   | JHB  | +                 | +                   | 3                         |
| 25   | MJC  | +                 | +                   | 5                         |
| 26   | MADR | +                 | +                   | 4                         |
| 27   | RA   | +                 | -                   | 4                         |
| 28   | FGL  | +                 | +                   | 5                         |
| 29   | CMC  | +                 | -                   | 4                         |
| 30   | LASF | -                 | +                   | 4                         |

**Anexo 5 (continuação)-** Tratamento ministrado aos pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome  | Cortico-esteróide | Hormônio tiroideano | Semanas para normalização |
|------|-------|-------------------|---------------------|---------------------------|
| 31   | MCL   | +                 | -                   | 2                         |
| 32   | AP    | +                 | -                   | 4                         |
| 33   | LVGA  | -                 | -                   | 2                         |
| 34   | REFP  | -                 | -                   | 2                         |
| 35   | GLO   | -                 | -                   | 4                         |
| 36   | LDS   | -                 | -                   | 1                         |
| 37   | MHP   | +                 | -                   | 3                         |
| 38   | OSS   | -                 | -                   | 2                         |
| 39   | MFVCV | +                 | +                   | 5                         |
| 40   | MAF   | +                 | -                   | 5                         |
| 41   | ALF   | +                 | -                   | 4                         |
| 42   | ICC   | +                 | +                   | 3                         |
| 43   | DMNO  | +                 | +                   | 6                         |
| 44   | OFC   | -                 | -                   | 2                         |
| 45   | JBAC  | +                 | -                   | 4                         |
| 46   | JFMB  | +                 | +                   | 3                         |
| 47   | ADLBL | +                 | -                   | 4                         |
| 48   | LA    | +                 | -                   | 3                         |
| 49   | ASD   | +                 | -                   | 2                         |
| 50   | MAE   | +                 | +                   | 4                         |
| 51   | BGB   | -                 | -                   | 2                         |
| 52   | MAL   | +                 | -                   | 6                         |
| 53   | FM    | +                 | -                   | 3                         |
| 54   | OSL   | +                 | -                   | 3                         |
| 55   | GJN   | +                 | -                   | 2                         |
| 56   | MBN   | +                 | -                   | 1                         |
| 57   | SMK   | +                 | +                   | 5                         |
| 58   | JMB   | +                 | -                   | 2                         |
| 59   | JGF   | +                 | +                   | 4                         |
| 60   | JTC   | +                 | +                   | 6                         |
| 61   | CPA   | +                 | -                   | 6                         |

Anexo 6 - Exames laboratoriais encontrados em pacientes acometidos por tiroidite subaguda.

| Caso | Nome | T3<br>(ng%) | T4<br>(ug%) | VHS  |      | Captação |       | Punção aspi-<br>tiva tiróide |
|------|------|-------------|-------------|------|------|----------|-------|------------------------------|
|      |      |             |             | 1º h | 2º h | 2º h     | 24º h |                              |
| 1    | SMO  | 260         | 17.0        | 50   |      | 1.0      | 1.0   |                              |
| 2    | RT   | 104         | 5.9         | 48   | 96   | 1.0      | 0.6   |                              |
| 3    | LFGJ |             |             |      |      | 2.0      | 3.0   |                              |
| 4    | RAD  |             |             |      |      | 1.4      | 0.6   |                              |
| 5    | AGL  | 125         | 14.0        |      |      | 1.2      | 0.9   |                              |
| 6    | AAAG |             |             | 56   | 75   |          |       |                              |
| 7    | CAS  | 100         | 4.9         | 15   | 23   |          |       |                              |
| 8    | ADH  | 270         | 12.8        | 93   |      |          |       |                              |
| 9    | IFC  | 160         | 7.9         |      |      |          |       | 0.6                          |
| 10   | CBC  |             |             |      |      | 0.7      | 0.8   |                              |
| 11   | CCSO | 375         | 18.0        |      |      | 0.1      | 0.1   |                              |
| 12   | AACP |             |             |      |      |          | 0.1   |                              |
| 13   | LABG |             |             |      |      | 1.4      | 1.5   |                              |
| 14   | ATS  |             |             | 57   | 69   | 0.8      | 0.6   |                              |
| 15   | LMN  | 340         | 17.5        | 23   | 42   | 1.2      | 1.1   |                              |
| 16   | MNNA | 140         | 8.5         |      |      |          | 0.3   |                              |
| 17   | MORV |             |             | 62   | 84   |          |       |                              |
| 18   | MRMO | 100         | 8.2         |      |      | 1.1      | 0.8   |                              |
| 19   | AAB  |             |             |      |      |          | 0.5   |                              |
| 20   | RCAS | 120         | 8.0         |      |      | 1.3      | 9.9   |                              |
| 21   | CS   |             |             |      |      |          | 2.0   |                              |
| 22   | CPDM | 336         | 21.0        | 53   | 60   | 0.5      | 0.2   |                              |
| 23   | AZP  |             |             | 113  | 128  | 1.7      | 6.0   |                              |
| 24   | JHB  | 280         | 16.8        | 94   | 100  |          | 0.8   |                              |
| 25   | MJC  |             |             | 60   | 82   | 2.0      | 0.4   | CMG*                         |
| 26   | MADR | 160         | 24.0        | 34   | 72   | 1.6      | 0.8   |                              |
| 27   | RA   | 580         | 18.5        | 110  | 126  |          |       |                              |
| 28   | FGL  |             |             | 17   | 43   | 4.0      | 2.0   |                              |
| 29   | CMC  |             |             | 32   | 48   | 2.0      | 1.2   |                              |
| 30   | LASF | 104         | 5.9         | 48   | 96   | 1.0      | 0.6   |                              |

\*CMG - Células Multinucleadas Gigantes

**Anexo 6 (continuação)- Exames laboratoriais encontrados em pacientes acometidos por tiroidite subaguda.**

| Caso | Nome  | T3<br>(ng%) | T4<br>(ug%) | VHS  |      | Captação |                   | Punção aspirativa<br>tiróide |
|------|-------|-------------|-------------|------|------|----------|-------------------|------------------------------|
|      |       |             |             | 1a.h | 2a.h | 2a.h     | 24 <sup>a</sup> h |                              |
| 31   | MCL   |             |             |      |      | 1.2      | 0.6               |                              |
| 32   | AP    | 400         | 19.0        |      |      | 1.9      | 0.9               |                              |
| 33   | LVGA  | 215         | 16.0        |      |      | 3.0      | 2.0               |                              |
| 34   | REFP  | 88          | 5.4         |      | 42   | 0.6      | 0.2               |                              |
| 35   | GLO   | 50          |             |      |      |          | 2.0               | CMG*                         |
| 36   | LDS   | 180         | 9.8         |      | 85   |          |                   | CMG                          |
| 37   | MHP   | 295         | 19.5        | 58   | 83   |          |                   | tiroidite crônica            |
| 38   | OSS   | 380         | 20.0        |      |      |          |                   | CMG                          |
| 39   | MFVCV | 520         | 18.0        | 83   | 106  | 0.8      | 0.6               |                              |
| 40   | MAF   | 160         | 6.0         |      |      |          | 3.0               | CMG                          |
| 41   | ALF   |             |             |      |      | 1.3      | 0.2               | inconclusivo                 |
| 42   | ICC   | 40          | 10.0        |      | 60   |          | 0.2               | CMG                          |
| 43   | DMNO  | 192         | 8.1         | 35   | 76   | 1.0      | 0.6               |                              |
| 44   | OFC   |             |             | 48   | 72   |          |                   | inconclusivo                 |
| 45   | JBAC  | 544         | 25.9        |      |      | 1.3      | 0.3               |                              |
| 46   | JFMB  |             |             | 45   | 65   | 1.4      | 1.5               |                              |
| 47   | ADLBL | 700         | 26.0        | 47   | 56   |          |                   |                              |
| 48   | LA    | 160         | 5.4         | 87   | 127  |          |                   |                              |
| 49   | ASD   | 160         | 9.0         |      |      |          |                   | normal                       |
| 50   | MAE   | 275         | 18.0        | 68   | 82   |          |                   |                              |
| 51   | BGB   |             |             | 50   | 68   |          |                   | CMG                          |
| 52   | MAL   |             |             |      |      | 1.0      | 1.0               |                              |
| 53   | FM    |             |             | 58   | 74   | 1.9      | 1.7               |                              |
| 54   | OSL   |             |             |      |      |          | 0.8               |                              |
| 55   | GJN   | 190         | 14.0        | 38   | 47   |          |                   |                              |
| 56   | MBN   |             |             | 49   | 65   |          |                   |                              |
| 57   | SMK   | 224         | 11.2        | 88   |      | 1.0      | 0.3               | CMG                          |
| 58   | JMB   | 205         | 10.6        | 38   | 58   |          |                   |                              |
| 59   | JGF   |             |             |      |      | 3.4      | 9.4               |                              |
| 60   | FJ    |             |             | 65   | 87   | 1.0      | 0.9               |                              |
| 61   | CPA   | 340         | 20.0        |      |      | 0.8      | 0.6               |                              |

CMG - Células Multinucleadas Gigantes