

CARLA CAMPOS MUNIZ MEDEIROS

**EVIDÊNCIAS DE
DOENÇA TIREOIDEANA CRÔNICA SUBCLÍNICA
EM PORTADORAS DA SÍNDROME DE TURNER**

CAMPINAS

2005



CARLA CAMPOS MUNIZ MEDEIROS

**EVIDÊNCIAS DE
DOENÇA TIREOIDEANA CRÔNICA SUBCLÍNICA
EM PORTADORAS DA SÍNDROME DE TURNER**

*Tese de doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção de título de
Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente,
área de concentração Pediatria*

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista

CAMPINAS

2005

UNIDADE 00
Nº CHAMADA UNICAMP
M467e
V EX
TOMBO BC/ 67971
PROC 26.123-06
C D X
PREÇO 11,00
DATA 12/04/06
Nº CPD

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

DIG ID: 377737

M467e Medeiros, Carla Campos Muniz
Evidências de doença tireoideana crônica subclínica em portadoras da Síndrome de Turner / Carla Campos Muniz Medeiros. Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientadores : Andréa Trevas Maciel Guerra, Maria Tereza Matias Baptista

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Turner. 2. Ultrasonografia. 3. Tireoidite.
4. Doença autoimune. I. Maciel Guerra, Andréa Trevas.
II. Baptista, Maria Teresa Matias. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(Slp/fcm)

Título em inglês: Evidences for subclinical chronic thyroid disease in patients with Turner syndrome

Keywords: •Turner Syndrome

- Ultrasonography
- Autoimmune disease
- Thyroiditis

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Doutorado

Banca Examinadora: Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra
Profa. Dra. Ângela Maria Spíndola e Castro
Prof. Dr. Osmar Monte
Prof. Dr. Ligia Vera Montali da Assumpção
Profa. Dra. Lilia Freire de Souza Li

Data de Defesa: 14/12/2005



Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientadora:

Profª. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra

Membros:

Profª Dra Ângela Maria Spínola e Castro

Prof. Dr. Osmar Monte

Profª Dra Lígia Vera Montali da Assumpção

Profª. Dra Lília Freire de Souza Li

Curso de Pós-Graduação em Área de Saúde da Criança e do Adolescente na área de concentração de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 14/12/2005

DEDICATÓRIA

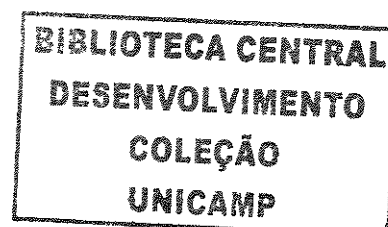
A Deus, pelo o dom da vida.

*A meu marido, Rivaldo, companheiro inseparável,
sempre presente nas minhas conquistas.*

*Às minhas filhas, Camila e Marília, por todo amor e alegria
que trouxeram à minha vida.*

*Aos meus pais, Cristina e Luís Carlos (in memorian),
por tudo que sou.*

*A minha avó, Teresa, e meus irmãos, Ana Paula e Luís Carlos,
com carinho.*



À Prof^ª.Dr^ª. Andréa Trevas Maciel Guerra, minha orientadora, por sua fundamental participação na minha formação.

À Prof^ª.Dr^ª. Tereza Matias Baptista, minha co-orientadora, pela sua colaboração na elaboração da tese.

À Prof^ª.Dr^ª. Sofia Helena Valente de Lemos Marini e Dr. Roberto Marini pela amizade, além da contribuição na elaboração e revisão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Jr. e Prof. Dr. André Moreno Morcillo pelo incentivo e revisão do trabalho.

À Laurione Cândido de Oliveira, bióloga do laboratório de Fisiologia, pela realização dos exames laboratoriais.

Ao Prof. Dr. Milton Bricola Filho pela realização dos exames de ultra-sonografia.

Ao Dr. Allan Oliveira Santos e Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo pela realização das cintilografias.

À Simone Cristina Ferreira, secretária do curso de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pela o apoio em todas fases do trabalho.

Ao Prof. Dr. Luís Alberto Magna pela análise estatística.

Aos meus colegas do Hospital Universitário de Campina Grande, Dr. Francisco Salomão, Dr^ª. Mônica Celino, Dr^ª. Waldeneide Azevedo, Dr^ª. Nelice Medeiros e Dr^ª. Cândida Diniz pelo apoio e compressão.

Enfim, obrigada a todos que em mim confiaram e me apoiaram.

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xxix</i>
ABSTRACT	<i>xxxiii</i>
1- INTRODUÇÃO	<i>37</i>
1.1- Síndrome de Turner	<i>39</i>
1.2- Distúrbios da função tireoideana	<i>43</i>
1.2.1- Hipotireoidismo.....	<i>44</i>
1.2.2- Tireotoxicose.....	<i>45</i>
1.2.3- Disfunção tireoideana mínima.....	<i>46</i>
1.2.4- Tireoidites auto-imunes.....	<i>50</i>
1.2.4.1- Tireoidite de Hashimoto.....	<i>54</i>
1.2.4.1.1- Tireoidite Silenciosa.....	<i>62</i>
1.2.4.2- Doença de Graves.....	<i>66</i>
1.3- Síndrome de Turner e tireoidite auto-imune	<i>68</i>
2- JUSTIFICATIVA	<i>75</i>
3- OBJETIVOS	<i>79</i>
3.1- Objetivo geral	<i>81</i>
3.2- Objetivos específicos	<i>81</i>
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS	<i>83</i>
4.1- Casuística	<i>85</i>
4.2- Métodos	<i>88</i>

5- RESULTADOS	93
5.1- Análise Descritiva	95
5.1.1- Avaliação hormonal.....	95
5.1.2- Anticorpos	100
5.1.3- Avaliações ultra-sonográficas.....	100
5.1.3.1- Avaliação I (início do estudo).....	100
5.1.3.2- Avaliação V (final do estudo).....	101
5.1.3.3- Nódulos Tireoideanos.....	102
5.1.4- Cintilografia	103
5.2- Análise global da avaliação I	103
5.3- Análise global da avaliação V	109
6- DISCUSSÃO	113
7- CONCLUSÕES	125
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129

anti-TB	Anticorpo bloqueador do receptor do TSH
anti-Tg	Anticorpo antitireoglobulina
anti-TPO	Anticorpo antitireoperoxidase
CCA	Células apresentadoras de antígenos
CTLA-4	Cytolytic T lymphocytes associated antigen-4
DH	Doença de Hashimoto
DP	Desvio-padrão
DG	Doença de Graves
DTAI	Doença tireoideana auto-imune
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GTT	Teste de tolerância a glicose
HC	Hospital das Clínicas
HLA	Complexo maior de histocompatibilidade
HT	Hormônios tireoideanos
¹³¹I	Iodo radioativo 131
IMC	Índice de massa corporal
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
ST	Síndrome de Turner
TAI	Tireoidite auto-imune
TRAb	Anticorpo contra o receptor do TSH
TBAb	<i>TSH receptor blocking antibodies</i>

TSAb	<i>thyroid stimulating antibodies</i>
TBG	Tireoglobulina
TH	Tireoidite de Hashimoto
Th	T helper
TSH	Hormônio tireotrófico
T₃ total	Triiodotironina total
T₄ total	Tiroxina total
T₄ livre	Tiroxina livre
TS	Tireoidite Silenciosa
USG	Ultra-sonografia

**BIBLIOTECA CENTRAL
DESENVOLVIMENTO
COLEÇÃO
UNICAMP**

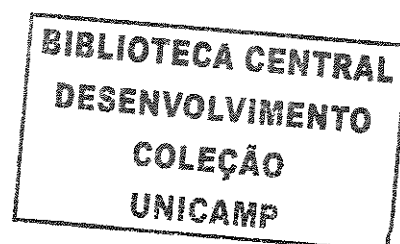
	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Caracterização de 17 pacientes com síndrome de Turner e história de alterações subclínicas das concentrações hormonais.....	87
Tabela 2 Resultados da avaliação funcional da tireóide de 17 pacientes com síndrome de Turner e história de alterações subclínicas das concentrações hormonais.....	98
Tabela 3 Resultados da avaliação ultra-sonográfica e cintilográfica da tireóide de 17 pacientes com síndrome de Turner e história de alterações na concentrações hormonais.....	99
Tabela 4 Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com a presença de anticorpos (atuais ou pregressos).....	104
Tabela 5 Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com o número de alterações à ultra-sonografia.....	104
Tabela 6 Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com a presença de alterações cintilográficas.....	105
Tabela 7 Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com a idade.....	105
Tabela 8 Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com o tempo de evolução.....	105
Tabela 9 Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com o volume ajustado da tireóide.....	106

Tabela 10	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações à ultra-sonografia na avaliação I em relação à idade.....	106
Tabela 11	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações à ultra-sonografia na avaliação I em relação ao tempo de evolução.....	107
Tabela 12	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações à ultra-sonografia na avaliação I em relação à presença de anticorpos (atuais ou pregressos).....	107
Tabela 13	Distribuição das pacientes com menor ou maior número de alterações ultra-sonográficas que não a alteração volumétrica na avaliação I em relação ao volume ajustado da tireóide.....	107
Tabela 14	Distribuição das pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia na avaliação I de acordo com a idade.....	108
Tabela 15	Distribuição das pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia na avaliação I de acordo com o tempo de evolução.....	108
Tabela 16	Distribuição das pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia na avaliação I de acordo com o volume ajustado da tireóide.....	108
Tabela 17	Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com a presença de anticorpos (atuais ou pregressos).....	109
Tabela 18	Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com o número de alterações à ultra-sonografia.....	109
Tabela 19	Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com a idade.....	110
Tabela 20	Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com o tempo de evolução.....	110

Tabela 21	Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com o volume ajustado da tireóide.....	110
Tabela 22	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V em relação à idade.....	111
Tabela 23	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V em relação ao tempo de evolução.....	111
Tabela 24	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V em relação à presença de anticorpos (atuais ou pregressos).....	112
Tabela 25	Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográfica (que não a alteração volumétrica) na avaliação V em relação ao volume ajustado da tireóide.....	112

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Volume da tireóide em função da estatura.....	90
Figura 2 Fluxograma do acompanhamento das 17 pacientes.....	91

	<i>Pág.</i>
Anexo 1 Termo de consentimento pós-esclarecimento	157
Anexo 2 Primeira avaliação ultra-sonográfica: faixa de normalidade do volume da tireóide calculada a partir da estatura e volume ajustado para a estatura.....	161
Anexo 3 Segunda avaliação ultra-sonográfica: faixa de normalidade do volume da tireóide calculada a partir da estatura e volume ajustado para a estatura.....	163



RESUMO

O seguimento de pacientes com síndrome de Turner (ST) freqüentemente revela alterações transitórias, recorrentes e assintomáticas de TSH e(ou) hormônios tireoideanos (HT). O objetivo deste trabalho foi avaliar estrutura e função da tireóide de portadoras da ST com história de alterações subclínicas nas concentrações hormonais. A casuística incluiu 17 pacientes com 5,92 a 22,58 anos (média: 14,64). Na primeira avaliação, foram realizadas mensurações das concentrações séricas de TSH, T_4 livre, T_3 total e anticorpos anti-TPO e anti-Tg, ultra-sonografia (USG) e cintilografia. As pacientes foram seguidas durante dois anos com mensurações semestrais de hormônios e anticorpos e, ainda, nova USG na avaliação final. Doze compareceram às cinco consultas previstas, das quais 11 foram submetidas às duas USG e à cintilografia. Houve alterações de TSH e(ou) HT em 14 casos, em cinco dos quais foi necessário introduzir tratamento para hipotireoidismo (quatro) ou hipertireoidismo (um). Ao final do estudo, dez das 17 pacientes tinham anticorpos presentes naquele momento ou nos exames anteriores. Na avaliação inicial (16 pacientes), só uma paciente teve USG totalmente normal, e todas as demais apresentavam alterações volumétricas (tireomegalia em 14). Na segunda USG (15 casos), quatorze apresentavam alterações volumétricas. Nas duas avaliações, oito pacientes apresentavam outras alterações compatíveis com doença crônica da tireóide, particularmente heterogeneidade do parênquima. A cintilografia foi normal em 13/16 casos. Na primeira e na última avaliação, o achado de alterações nas concentrações hormonais foi independente da idade, do tempo decorrido desde a primeira alteração funcional, do volume da tireóide, da presença de anticorpos, da gravidade das anomalias à USG e de alterações cintilográficas. A comparação entre aquelas com nenhuma ou uma alteração à USG e aquelas com duas ou mais alterações à USG também não mostrou diferenças significativas em relação à idade, ao tempo de evolução e ao volume. Por outro lado, na última avaliação houve associação significativa entre a presença de anticorpos (atual ou pregressa) e o maior comprometimento da tireóide à USG. Esses resultados reforçam que as alterações subclínicas observadas nessas pacientes com ST decorram de doença tireoideana crônica, auto-imune.

ABSTRACT

The follow up of patients with Turner syndrome (TS) frequently reveals transient, recurrent and asymptomatic variations of TSH and(or) thyroid hormones (TH). The aim of this work was to evaluate thyroid structure and function in patients with TS who had had episodes of subclinical abnormalities of TSH and(or) TH. Our sample comprised 17 patients aged 5.92 to 22.58 years (mean: 14.64). In the first evaluation, serum levels of TSH, free T₄, total T₃, anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies were determined, and thyroid ultrasound (US) and scintigraphy were done. The patients were followed each six months for two years with measurement of TSH, TH and thyroid antibodies, and another US was done at the end of the study. Twelve patients attended all five consultations, and 11 were subject to both US and scintigraphy. In 14 cases there were abnormal TSH and(or) TH levels, and five patients had to be treated due to hypothyroidism (four) or hyperthyroidism (one). At the end of the study, ten patients had thyroid antibodies at that moment or in clinical history. In the first US (16 patients), only one patient had a totally normal examination, and all the others had abnormal thyroid volume (thyromegaly in 14 cases). In the second US (15 patients), all had abnormal thyroid volume. In both examinations, eight patients had other features compatible with chronic thyroid disorder, particularly heterogeneous echogenicity. Scintigraphy was normal in 13/16 cases. In the first and last evaluations, the finding of abnormal TSH and(or) TH levels was independent of age, length of time since the first episode was detected, and thyroid volume, and was also not associated with thyroid autoantibodies, severity of abnormalities at US, and abnormal scintigraphic findings. The comparison between those with one or no US abnormalities and those with two or more findings did not reveal significant differences of age, length of time since the first episode was detected and thyroid volume. However, in the last US there was a significant association between thyroid antibodies and major US abnormalities. These results indicate that subclinical abnormalities on TSH and(or) TH levels in TS are due to chronic autoimmune thyroid disease.

1- INTRODUÇÃO

1.1- A Síndrome de Turner

A etiologia da síndrome descrita por Henry H. TURNER em 1938 foi elucidada em 1959, quando FORD et al. descreveram pela primeira vez o cariótipo 45,X. A síndrome de Turner (ST) tem incidência estimada em 1:2.130 nativos do sexo feminino (NIELSEN e WOHLERT, 1991) e caracteriza-se citogeneticamente pela presença de um cromossomo X e perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual, levando, assim, a monossomia de um ou mais genes comuns aos cromossomos X e Y. É quase sempre um evento esporádico nas famílias, ou seja, seu risco de recorrência na irmandade é muito baixo.

Além do cariótipo clássico 45,X podem ser encontrados mosaicos com uma linhagem 45,X associada a uma ou mais linhagens com dois ou mais cromossomos X íntegros; aberrações estruturais do cromossomo X em cariótipos homogêneos ou em mosaico com linhagens 45,X e(ou) 46,XX; linhagens contendo um ou mais cromossomos Y, íntegros ou não; translocações (X;X), (X;autossomo) e (Y;autossomo), que podem ser herdadas ou de novo; e cromossomos marcadores (estruturalmente anômalos e de origem indefinida), geralmente em mosaico com linhagem 45,X.

A baixa estatura é o sinal mais constante, presente em 95% a 100% dos casos (LIPPE et al, 1993; SAENGER, 1993). Segundo RANKE et al. (1983), há várias fases distintas no crescimento espontâneo dessas pacientes: retardo do crescimento intra-útero; velocidade de crescimento normal ou próxima do normal do nascimento até 2 a 3 anos de idade; declínio progressivo da velocidade de crescimento dos 3 aos 14 anos, com desvio gradual e progressivo dos percentis normais de crescimento; e ausência do estirão puberal, sendo que o crescimento durante a adolescência persiste lentamente por vários anos, acompanhado de atraso na fusão das epífises ósseas.

Estudo mais recente mostrou, no entanto, que as pacientes com ST podem apresentar comprometimento de crescimento já nos dois primeiros anos de vida, com comprimento em torno de -0,5 DP em relação à média da população ao nascimento, de -1,5 DP aos 12 meses, e de -1,8 DP aos 18 meses (DAVENPORT et al., 1999). A média de altura final varia de 136,4 a 148,7cm (LEMOS-MARINI, 2004), sendo cerca de

20cm menor que a de mulheres normais da respectiva população (NAERAA et al., 1991), e correlaciona-se positivamente com a estatura dos pais (MASSA e VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991). A altura final espontânea de pacientes acompanhadas no Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp foi estimada por LEMOS-MARINI (2004) em 144,8cm.

Em 1997, RAO et al. isolaram um gene denominado SHOX (*short stature homeobox containing gene*), localizado em Xp22 e Yp11.3 (região pseudoautosômica dos cromossomos sexuais), responsável pela baixa estatura e várias das anomalias esqueléticas observadas na ST (CLEMENT-JONES et al., 2000).

Os diversos sinais dismórficos e malformações que podem ser encontrados nessas pacientes são basicamente decorrentes de pequeno número de mecanismos fisiopatológicos (LIPPE, 1996):

Distúrbio do crescimento esquelético - manifesto, além da baixa estatura, por distúrbio do crescimento dos ossos longos e da base do crânio, fácies característico com micrognatia, *cubitus valgus*, pescoço curto, peito escavado, tórax em escudo, encurtamento de metacarpianos e metatarsianos (particularmente do IV metacarpiano), palato ogival, *genu valgum*, escoliose, e deformidade de Madelung.

Anomalias das células germinativas, levando a hipogonadismo primário, esterilidade, e, numa pequena fração dos casos, gonadoblastoma.

Seqüência da obstrução linfática jugular (JONES, 1997), caracterizada por pavilhões auriculares inclinados para trás, unhas hiperconvexas, implantação baixa dos cabelos na nuca, predominância de padrão dermatoglífico em verticilo nas polpas digitais, pescoço alado ou, na recém-nascida, redundância de pele no pescoço, linfedema em dorso de mãos e(ou) pés, e displasia ungueal grave.

Podem também ser observados mamilos hipoplásicos, invertidos, ou aumento da distância intermamilar; pregas epicânticas, ptose palpebral, estrabismo, e múltiplos nevos pigmentados.

Essas pacientes podem apresentar, ainda, anomalias decorrentes de distúrbios da embriogênese de mecanismo fisiopatológico ainda indefinido, como malformações cardio-vasculares (25% a 50% dos casos) (LIN, 2000; MAZZANTI et al., 2000), sendo mais comum a válvula aórtica bicúspide isolada, seguida de coarctação da aorta, prolapso de válvula mitral e dilatação da aorta ascendente, anomalias renais e renovasculares (25% a 43%), como duplicação do sistema coletor, obstrução da junção ureteropélvica, obstrução da junção ureterovesical, rim pélvico, ectopia cruzada, rim em ferradura, agenesia renal, anomalias de rotação e anomalias vasculares, como artérias renais múltiplas (FLYNN et al., 1996), hipertensão essencial em 7% a 17% das crianças e 24% a 40% das adultas (ELSHEIKH et al., 2002), e deficiência auditiva condutiva, neurossensorial ou mista, cuja frequência aumenta com a idade (ELSHEIKH et al., 2002).

Embora inicialmente se acreditasse que a deficiência mental estivesse frequentemente associada à ST, sabe-se hoje que, de modo geral, a inteligência dessas pacientes é normal, semelhante a dos demais membros da família, não havendo diferença entre o nível final de escolarização das pacientes com ST e o de suas irmãs (KONRADSEN e NIELSEN, 1993), uma vez que muitas delas completam o curso superior (JOB et al., 1993; TOUBLANC et al., 1995). Acredita-se, porém, que a baixa estatura contribua para determinar o aparecimento de problemas psicossociais nestas pacientes, que apresentam dificuldades de interação social e de relacionamento amoroso (SUZIGAN et al., 2004).

O diabetes melitus é raro, mas pode haver resistência à insulina e intolerância a carboidratos (BATCH, 2002). Respostas anômalas ao teste de tolerância à glicose (GTT) surgem em torno dos 12 anos e sua frequência aumenta gradualmente, chegando a 50% das pacientes com mais de 20 anos de idade (TANAKA et al., 1993). Apesar do GTT alterado, as pacientes são, em geral, assintomáticas ou oligossintomáticas, e raramente há necessidade de tratamento. Os casos já relatados de diabetes clinicamente manifesto referem-se, em geral, a pacientes com mais de 30 anos de idade (TANAKA et al., 1993). ARMANI et al. (2005), avaliando 35 pacientes de 5 a 43 anos atendidas no HC da Unicamp por meio dos métodos de HOMA e QUICKY (MATTHEWS et al., 1985; HAFFNER et al., 1996; KATZ et al., 2000), não encontrou casos de resistência insulínica.

Há maior tendência a obesidade; alguns autores relataram índice de massa corporal (IMC) significativamente superior ao dos controles, tanto em pacientes pré-púberes (ROSS et al., 1995) quanto nas adultas (HOLL et al., 1994; GRAVHOLT et al., 1998). BALDIN et al. (2005), avaliando 50 pacientes do HC da Unicamp com idades variando entre 5 e 43 anos, encontrou score z médio de IMC de -0,06, embora nove pacientes apresentassem IMC entre 25 e 30 Kg/m² e duas acima de 30 Kg/m². Além disso, as adolescentes sem qualquer tratamento hormonal prévio apresentam concentração significativamente aumentada de colesterol (ROSS et al., 1995). A osteoporose também está entre as anomalias encontradas em mulheres adultas (SMITH et al., 1982) e tem sido considerada resultante da ausência do desenvolvimento puberal e, conseqüentemente, da baixa concentração de estrógeno circulante (COSTA et al., 2002).

Além de neoplasias gonadais, observadas nos casos em que há cromossomo Y na constituição cromossômica, algumas neoplasias extra-gonadais vêm sendo descritas em pacientes com ST, incluindo tumores neurogênicos, carcinoma renal, carcinoma de endométrio, neoplasias hematológicas e câncer de cólon (SANDBERG, 1993; HASLE et al., 1996).

Entre as pacientes com ST há um aparente aumento da freqüência de doenças auto-imunes, como a tireoidite de Hashimoto (TH), Doença de Graves (DG), alopecia e vitiligo; vários estudos vêm demonstrando, ainda, maior incidência de doença inflamatória intestinal, como doença celíaca, retocolite ulcerativa e doença de Crohn (BROOKS et al., 1977; GRUÑEIRO DE PANPEDIECK et al., 1987; LIPPE, 1991; DUGOUJON e CAMBON-THOMSEN, 1995; LEE e YOO, 1996).

Embora a origem da maior freqüência desses distúrbios auto-imunes seja ainda desconhecida, acredita-se que, sendo mais freqüentes no sexo feminino, pode haver influência de um ou mais genes mutantes no cromossomo X. A suscetibilidade à DG, por exemplo, parece ser influenciada por genes localizados nas regiões Xp11 e Xq21 (CUCCA et al., 1998; BARBESINO et al., 1998), porém serão necessários estudos posteriores para confirmação, uma vez que outros autores, como IMRIE et al. (2001), não observaram essa associação.

Alguns pesquisadores verificaram, como será visto adiante, maior frequência de tireoidite auto-imune (TAI) nas pacientes com ST e isocromossomo do braço longo do cromossomo X, aventando-se, assim, a hipótese de que a trissomia do material genético no braço longo seria responsável pela produção de proteínas que agiriam como antígenos, desencadeando o processo auto-imune (ENGEL et al., 1969). Por outro lado, a monossomia do braço curto teria ação indireta na deficiência de células T supressoras ou na proliferação das células B (WILLIAMS et al., 1964). Ao corroborar essa última hipótese, um trabalho recente mostrou que indivíduos com doença tireoideana auto-imune (DTAI) e esclerose múltipla apresentam maior frequência de monossomia do cromossomo X em linfócitos B e T do que o grupo controle (INVERNIZZI et. al., 2005).

GUPTA et al. (2003) mostraram aumento na apoptose mediada pelo receptor do fator de necrose tumoral e pela via Fas/CD95 em células T do cordão umbilical de pacientes com ST. Alguns estudos mostram, ainda, discreta deficiência da imunidade humoral e celular nessas pacientes, o que poderia explicar o risco aumentado de doenças auto-imunes (GRAVHOLT, 2005).

1.2- Distúrbios da função tireoideana

As doenças tireoideanas estão entre os distúrbios endócrinos mais comuns na infância (FOLEY, 1996). Apresentam-se mais frequentemente com aumento simétrico ou assimétrico da glândula tireóide e função tireoideana normal, porém em alguns casos pode haver hipotireoidismo ou tireotoxicose. É frequente que os sintomas se desenvolvam insidiosamente, e o diagnóstico costuma ser estabelecido semanas ou meses depois do início do quadro.

Cerca de 3% a 9% das crianças e adolescentes apresentam bócio (RALLISON et al., 1974; TROWBRIGDE et al., 1975; KABELITZ et al., 2003), sendo mais frequente nas meninas (5%) que nos meninos (3%) (RALLISON et al., 1974), e sua causa mais frequente é a TH (RALLISON et al., 1975; SETIAN, 1989; HUNTER et al., 2000).

1.2.1- Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é definido como a condição que resulta de concentrações subnormais de um ou mais hormônios tireoideanos (HT) ou, mais raramente, de ação inadequada de triiodotironina (T_3) em nível celular, afetando vários sistemas. Pode ser congênito ou adquirido, e, em relação à localização da lesão, pode ser primário (tireoideano), secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico). De acordo com LAFRANCHI (1979) e RALLISON et al. (1991), a prevalência de hipotireodismo adquirido na faixa etária entre 11 e 18 anos é de 0,04% a 0,06%. Estudos europeus mais recentes encontraram prevalência de 0,113% a 0,8% em crianças e adolescentes (HUNTER et al., 2000; KABELITZ et al., 2003), sendo que 66% dos casos se devem a TH (HUNTER et al., 2000).

De fato, a TH é a causa mais comum de bócio associado a hipotireoidismo adquirido em lactentes, crianças e adolescentes em áreas onde não há deficiência de iodo (FISHER, 1991; LAFRANCHI, 1992). Deve-se ter em mente, porém, que o hipotireoidismo sem bócio é um achado comum na TH, já que existe infiltração linfocitária e inflamação crônica da tireóide levando a sua destruição e conseqüente hipofunção.

O hipotireoidismo pode apresentar-se, portanto, com ou sem bócio. Está associado a adinamia, ganho ou perda de peso sem relação com alteração do apetite, sonolência, constipação intestinal, baixo rendimento escolar, baixa estatura, atraso na idade óssea, e infantilismo ou, mais raramente, precocidade sexual. Essas manifestações clínicas dependem da idade da criança no início do quadro e da extensão da disfunção. Quanto mais tarde for adquirido, menor será a repercussão sobre o crescimento e o desenvolvimento. Todavia, alterações mixedematosas da pele, constipação intestinal, sonolência e declínio na atividade intelectual podem manifestar-se em qualquer idade. A parada ou retardo do crescimento em uma criança que até então crescia normalmente deve sempre alertar para a possibilidade de hipotireoidismo (FISHER et al., 1991).

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo primário é feito pelo achado de concentração elevada do hormônio tireotrófico (TSH) e concentrações normais ou baixas de levotiroxina (T_4) total e(ou) livre. De acordo com o grau da falência da tireóide, pode ser

subdividido em hipotireoidismo franco, em que há sintomas e sinais clínicos, concentração elevada de TSH e baixa de T₄ total e(ou) livre, e hipotireoidismo subclínico, com sintomas discretos e não específicos e sinais geralmente ausentes, concentração discretamente elevada de TSH e T₄ total e(ou) livre normal. Este é atualmente reconhecido como fase precoce assintomática ou oligossintomática da falência tireoideana, em que a redução da atividade da glândula é compensada pelo aumento do TSH com manutenção do estado eutireoideo (KABADI, 1993; FATOURECHI, 2001).

1.2.2- Tireotoxicose

Entende-se por tireotoxicose o conjunto de sinais e sintomas produzidos por exposição a concentrações suprafisiológicas de hormônio tireoideano metabolicamente ativo. Esse excesso nem sempre se deve a hiperatividade da glândula, razão pela qual esse termo não deve ser utilizado como sinônimo de hipertireoidismo. Este, devido a hiperfunção da glândula tireóide, é, portanto, um subtipo da tireotoxicose.

Clinicamente, pode-se observar perda de peso, hipersensibilidade ao calor, alterações em pele e anexos (pele quente e úmida, resultado de vasodilatação cutânea e aumento da sudorese, cabelos finos, friáveis e com queda excessiva; unhas amolecidas e friáveis), olhos (retração da pálpebra superior, tremores palpebrais), sistemas cardio-vascular (taquicardia, palpitações, arritmias), respiratório (dispnéia), digestivo (hiperfagia ou, pelo contrário, anorexia, aumento da motilidade e do hábito intestinal), nervoso (hipercinesia, labilidade emocional, nervosismo, fadiga excessiva), muscular (fraqueza, principalmente da musculatura proximal dos membros) e esquelético (desmineralização óssea). Pode haver, ainda, alterações do sistema hematopoiético, da função hipofisária e adrenocortical e do sistema reprodutor. Os efeitos da tireotoxicose sobre os principais sistemas do organismo são os mesmos, independentemente da etiologia; no entanto, sua frequência, intensidade e os outros achados aos quais se associam dependem da natureza da doença subjacente (LARSEN et al., 1998).

A tireotoxicose pode ser decorrente, como já mencionado anteriormente, de excesso de produção hormonal (hipertireoidismo); entre suas causas estão a DG, na qual há anticorpos que estimulam o receptor do TSH (TSAb), e também outras doenças menos freqüentes, como o bócio tóxico multinodular e o adenoma tóxico (doença de Plummer). Tireotoxicose não associada a hipertireoidismo pode ser observada em tireoidite subaguda, tireoidite factícia e tireoidite crônica com tireotoxicose transitória, uma das manifestações da TH na qual a liberação de hormônios é secundária ao processo inflamatório. O diagnóstico laboratorial do tireotoxicose é feito pelo achado de concentração suprimida de TSH com concentrações normais ou elevadas de T₄ total e(ou) livre e T₃ total e (ou) livre.

1.2.3- Disfunção tireoideana mínima

O advento de novas gerações de ensaios ultra-sensíveis para determinação da concentração sérica de TSH possibilitou melhor caracterização de disfunções tireoideanas mínimas, como hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos (SPENCER et al., 1990). Caracterizam-se por aumento ou supressão de TSH, concentrações séricas normais de T₄ e T₃ (total e livre), e manifestações clínicas ausentes ou escassas (EVERED et al. 1986; COOPER, 2001; TOFT, 2001).

A principal razão para que a mensuração do TSH seja o método de escolha para avaliação da função tireoideana é a existência de uma relação inversa log-linear entre as concentrações séricas de TSH e T₄ livre, de modo que pequenas diminuições na concentrações de hormônios tireoideanos associam-se a aumento exponencial de TSH (SPENCER et al., 1990).

Em indivíduos normais com mais de 12 anos, o valor de TSH varia de 0,45 (percentil 2,5) a 4,12mUI/L (percentil 97,5), com média geométrica de 1,4mUI/L, independentemente do sexo, da idade ou da etnia (HOLLOWELL et al., 2002). Outros autores estimaram o valor médio de TSH em crianças e adolescentes em 1,1mUI/L, também independente de idade e sexo (KABELITZ et al., 2003).

A partir de estudos em amostras com critérios rigorosos de exclusão de indivíduos com doença tireoideana e em uso de medicamentos que interferem com a função tireoideana, foi sugerido que o limite superior da concentração sérica de TSH fosse fixado em 2,5 mUI/L (DEMERS e SPENCER, 2002). De fato, parece haver maior probabilidade de que haja hipotireoidismo em fase inicial e maior frequência de anticorpos antitireóide em indivíduos com concentrações superiores a 2,5 quando comparados àqueles entre 0,5 e 2,5 mUI/L (VANDERPUMP et al., 1995). PERDESEN et al. (2005) encontraram forte associação entre TSH maior que 2,5 e presença de anticorpos anti-Tg e anti-TPO e entre TSH acima de 3,6 mUI/L e presença de anti-TPO. Não foi encontrada associação entre TSH elevado e anti-Tg isoladamente.

No entanto, uma vez que faltam evidências definitivas de que valores entre 2,5 e 4,5 mUI/L estejam associados ao início de hipotireoidismo e TH, e considerando, ainda, que a concentração sérica de TSH entre 2,5 e 4,5 mUI/L pode ser devida a problemas técnicos na mensuração do TSH, circulação de isoforma anômala desse hormônio ou anticorpos heterófilos, bem como à natureza pulsátil e contínua de sua distribuição sérica, definiu-se como limites de referência de TSH 0,45 e 4,5 mUI/L (SURKS et al., 2004). No entanto, alguns autores consideram o valor de THS entre 2,5 e o limite superior do valor de referência como “normal alto”, uma vez que pode significar discreta disfunção em alguns indivíduos (PERDESEN et al., 2005).

O hipotireoidismo subclínico é uma disfunção caracterizada por valor sérico aumentado de TSH com concentrações normais de T_4 e T_3 livres, com sintomas clínicos ausentes ou pouco manifestos. Ao exame físico a tireóide pode estar normal ou difusamente aumentada (COOPER, 2001).

A prevalência de hipotireoidismo subclínico na população adulta dos EUA sem doença tireoideana conhecida é de 4% a 8,5%, e em aproximadamente 75% dos casos a concentração sérica de TSH está abaixo de 10 mUI/L (CANARIS et al., 2000; HOLLOWELL et al., 2002). A prevalência aumenta com a idade, chegando a mais de 20% nas mulheres com mais de 60 anos; em alguns estudos, a prevalência em homens com mais de 65 anos aproxima-se da observada em mulheres (SURCKS et al., 2004). A incidência de hipotireoidismo franco é de 2,1% em mulheres com anticorpos positivos e

TSH normal, de 2,6% naquelas com TSH moderadamente aumentado e anticorpos negativos, e de 5% nos casos de TSH moderadamente elevado e anticorpos positivos (VANDERPUMP et al., 1995). Dentre os pacientes com hipotireoidismo subclínico, portanto, 2% a 5% progridem para início de hipotireoidismo a cada ano. Após 10 anos, 28% progridem para hipotireoidismo franco, 68% permanecem com hipotireoidismo subclínico e apenas 4% tornam-se eutireoideos (HUBER et al., 2002).

Enquanto o hipotireoidismo franco é definido como baixa concentração de T_4 livre com TSH elevado, casos em que há sintomas de hipotireoidismo, TSH elevado (>10 mUI/L) e T_4 livre no limite inferior da normalidade têm sido definidos como sendo de hipotireoidismo inicial (VANDERPUMP et al., 1995). O índice de progressão é proporcional à concentração de TSH, e é maior em indivíduos com anticorpos positivos (VANDERPUMP et al., 1995). Após um ano de seguimento, em 5% dos indivíduos não tratados a concentração de TSH retorna ao normal (PARLE et al., 1991).

As principais causas de hipotireoidismo subclínico são a TAI e tratamento inadequado do hipotireoidismo, porém outras causas devem ser afastadas, como: tratamento anterior de hipertireoidismo, radioterapia da região cervical, uso de lítio, iodo e amiodarona, aumento transitório de TSH em indivíduos em fase de recuperação de doença grave, tireoidite pós-parto em fase de hipotireoidismo, insuficiência adrenal primária não tratada, indivíduos em tratamento com TSH recombinante, adenoma secretor de TSH, resistência ao hormônio tireoideano e presença de anticorpos heterófilos que causam falsas elevações do TSH em alguns métodos (BRENNAN et al., 1987; WARD et al., 1997).

Por não se associar a manifestações clínicas evidentes, o hipotireoidismo subclínico foi, por muito tempo, considerado uma alteração laboratorial. Porém, estudos recentes revelaram a existência de distúrbios hematológicos, neuropsiquiátricos, cardíacos e vasculares, além de alterações no metabolismo de lipídeos (CARON et al., 1990; LEKAKIS et al., 1997; DUNTAS et al., 1999). Todavia, outros trabalhos mostram resultados divergentes em relação à associação de hipotireoidismo subclínico a sintomas sistêmicos de hipotireoidismo e disfunção cardíaca (BEMBEN et al., 1994; ZULEWSKI et al., 1997; LINDERMAN et al., 1999) e à melhora clínica após instituição do tratamento (MEIER et al., 2001; KONG et al., 2002).

Recomenda-se tratamento do hipotireoidismo subclínico quando a concentração sérica de TSH estiver acima de 10 mUI/L, uma vez que a progressão para insuficiência tireoideana clinicamente detectável deverá ocorrer na proporção de 5% ao ano (SURKS et al., 2004). A instituição da levotiroxina em pacientes com concentração de TSH entre 4,5 e 10 mUI/L deve ser individualizada, sendo reservada a pacientes com sintomas de hipotireoidismo (SURKS et al., 2004) ou presença de anticorpos antitireóide (ROMALDINI et al., 2004).

O hipertireoidismo subclínico, menos comum que o hipotireoidismo subclínico, é definido como concentração do TSH abaixo do limite inferior de referência, porém com T_4 livre e T_3 dentro dos limites normais (TOFT et al., 2001).

A prevalência de hipertireoidismo subclínico varia de acordo com o valor de TSH considerado e com a população estudada. Quando o limite inferior do TSH é de 0,4 mUI/L, 3,2% da população é considerada portadora de hipertireoidismo subclínico; uma vez excluídos os portadores de doença tireoideana previamente diagnosticada, essa prevalência cai para 2%. Por outro lado, se o diagnóstico for limitado àqueles com TSH abaixo de 0,1 mUI/L, a prevalência de hipertireoidismo subclínico é de 0,7% (HOLLOWELL et al., 2002). O hipertireoidismo subclínico é mais comum nas mulheres que nos homens, em negros que em brancos, em idosos e em indivíduos com baixa ingestão de iodo. Pode estar associado a bócio, história prévia de doença tireoideana, fibrilação atrial ou uso de medicamentos contendo iodo, como amiodarona. Além disso, de 14% a 21% dos pacientes em uso de levotiroxina apresentam hipertireoidismo subclínico (ROSS et al., 1990; PARLE et al., 1993).

Poucas pessoas com TSH entre 0,1 e 0,45 mUI/L progredem para início de hipertireoidismo, definido como TSH sérico menor que 0,1 mUI/L com T_4 livre, T_3 e T_3 livre acima do valor de referência (PARLE et al., 1991; VANDERPUMP et al., 1995), entretanto 1% a 2% daquelas com TSH menor que 0,1 mUI/L desenvolvem hipertireoidismo (PARLE et al., 1991). Sabe-se ainda que indivíduos com bócio nodular e concentração discretamente alterada de TSH têm risco de desenvolver hipertireoidismo quando expostos a altas concentrações de iodo (STANBURY et al., 1998).

As causas do hipertireoidismo subclínico são semelhantes às daquelas da tireotoxicose clínica, podendo ser classificadas como endógenas, em casos de bócio nodular ou DG, ou exógenas, resultantes do uso de levotiroxina em doses supressivas. Entretanto, outras causas devem ser excluídas, como recuperação lenta da produção do TSH pela hipófise durante ou após tratamento para o hipertireoidismo, gestação, uso de glicocorticoide, dopamina ou dobutamina, e várias doenças não tireoideanas. Nessas situações, raramente o valor de TSH é menor que 0,01 mUI/L e o T_4 livre geralmente está dentro do normal ou no limite inferior, diferentemente dos pacientes com hipertireoidismo subclínico, nos quais o T_4 livre está no limite superior (ROSS et al., 2001).

Ainda é controverso se o hipertireoidismo subclínico tem efeitos adversos (como fibrilação atrial, osteopenia, maior risco de demência ou doença de Alzheimer) e traz risco de morbidade e mortalidade, ou se é uma condição assintomática e laboratorial, sem riscos à saúde geral do indivíduo (MARQUSEE et al., 1998; COOPER, 1998; KOUTRAS, 1999; LEVY, 2000; TOFT, 2001). Uma vez que os estudos sobre os efeitos do hipertireoidismo subclínico e o benefício do tratamento são controversos, somente está indicado que este seja instituído em pacientes com TSH inferior a 0,1 mUI/L, associado a DG ou doença nodular tireoideana, principalmente em indivíduos com mais de 60 anos, pelo risco de fibrilação atrial, osteoporose e osteopenia. Em indivíduos mais jovens com hipertireoidismo subclínico e concentração sérica de TSH persistentemente inferior a 0,1 mUI/L, podem ser instituídos terapia ou apenas o seguimento, dependendo da avaliação individual (SURCKS et al., 2004).

1.2.4- Tireoidites auto-imunes

O conceito de DTAI está sendo atualmente revisto com base em diversas observações. A TH e a DG podem ocorrer em indivíduos da mesma família, e podem ainda estar associadas ao mesmo tipo de haplótipo HLA (TAMAI et al., 1985; ROMAN et al., 1992). Além disso, alguns pacientes com DG podem mais tarde desenvolver falência da tireóide (WOOD e INGBAR, 1979), enquanto outros com hipotireoidismo por TH podem desenvolver hipertireoidismo (BELL et al., 1985) e oftalmopatia (WEETMAN, 1992).

Em ambos os casos pode haver auto-anticorpos contra tireoglobulina (anti-Tg), tireoperoxidase (anti-TPO) e receptor de TSH (TRAb).

Acredita-se, portanto, que a TH e a DG estejam intimamente relacionadas, e que a DTAI tenha um amplo espectro, que vai do hipertireoidismo ao hipotireoidismo. A importância desse grupo de doenças pode ser avaliada pelo fato de a somatória da prevalência de todas as formas de TAI ser próxima à do diabetes melitus (LARSEN et al., 1998).

Também vem sendo revisto o conceito de tireoidite; em termos anátomo-patológicos, esta costuma ser definida como a presença de infiltração linfocítica e destruição dos folículos tireoideanos, porém esses critérios têm sido considerados arbitrários. Segundo LARSEN et al. (1998), o termo tireoidite seria mais apropriadamente definido como infiltração linfocítica intratireoideana, sem que necessariamente haja destruição folicular.

Uma vez que, por definição, tanto a DG quanto a TH cursam com tireoidite, a substituição do termo DTAI por TAI vem permitindo a elaboração de novas classificações dessas doenças.

A classificação das TAI recentemente proposta por PEARCE et al. (2003) considera as seguintes entidades nosológicas: tireoidite auto-imune crônica ou TH, que se expressa clinicamente por bócio devido a infiltração linfocitária e hipotireoidismo; tireoidite silenciosa, pós-parto ou esporádica, caracterizada por bócio pequeno, tireotoxicose transitória e(ou) hipotireoidismo; tireoidite atrófica ou hipotireoidismo primário, em que há atrofia e hipofunção da glândula; e doença de Graves (DG), caracterizada por tireóide hipertrófica e hipertireoidismo.

Entretanto, essa classificação não contempla a situação de indivíduos eutireoideos com anticorpos antitireóide positivos, com ou sem bócio. Por esse motivo, optamos por utilizar, neste trabalho, a classificação proposta por DAVIES et al. (1993):

- Tireoidite auto-imune tipo 1 (Doença de Hashimoto tipo 1)

1A: com bócio

1B: sem bócio

Caracterizam-se por estado eutireoideo com TSH normal, porém anticorpos antitireoglobulina (Tg) e antitireoperoxidase (TPO) geralmente presentes.

- Tireoidite auto-imune tipo 2 (Doença de Hashimoto tipo 2)

2A: com bócio

2B: sem bócio (mixedema primário, tireoidite atrófica)

Caracterizam-se por hipotireoidismo persistente com aumento de TSH e anticorpos anti-Tg e anti-TPO geralmente presentes. Em alguns pacientes com o tipo 2B observa-se anticorpo bloqueador do TSH.

2C: agravamento transitório da tireoidite

Pode iniciar-se como tireotoxicose transitória, frequentemente seguida de hipotireoidismo subclínico. Os pacientes podem, no entanto, apresentar hipotireoidismo subclínico sem passar pela fase de tireotoxicose; os anticorpos anti-Tg e anti-TPO também estão presentes. Neste grupo estão incluídas a tireoidite silenciosa e a tireoidite pós-parto

- Tireoidite auto-imune tipo 3 (Doença de Graves)

3 A: Hipertireoidismo (Doença de Graves)

3 B: Eutireoidismo

Caracterizam-se por TSH suprimido com hipertireoidismo ou eutireoidismo e anticorpos estimuladores do receptor do TSH.

3 C: Doença de Graves com hipotireoidismo

Caracteriza-se por oftalmopatia com hipotireoidismo. Pode haver anticorpos bloqueadores ou estimuladores do receptor do TSH, e os anticorpos anti-Tg e anti-TPO geralmente estão presentes.

Considera-se que a TAI seja de herança poligênica, resultante da associação de predisposição genética a fatores ambientais e endógenos. Os genes envolvidos poderiam causar diretamente a doença ou aumentar a susceptibilidade do indivíduo em desenvolvê-la.

Em relação aos fatores genéticos, estudos em gêmeos mostram que, além do complexo maior de histocompatibilidade, existe a participação do gene CTLA-4 (*cytolytic T lymphocytes associated antigen-4*). A proteína CTLA-4 é uma molécula imunomoduladora que se expressa nas células T e é capaz de induzir o término da resposta dessa célula a moléculas estimuladoras. Polimorfismos do CTLA-4 foram inicialmente associados a DG, mas subsequentemente tornou-se evidente sua associação com hipotireoidismo e outras doenças auto-imunes, como diabetes tipo I, vitiligo e doença de Addison. Muitos loci associados a DG têm sido identificados em caucásios (regiões 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 e Xq21); por sua vez, genes localizados nas regiões 6p, 13q32 e 12q22 estão associados à predisposição a TH (WEETMAN, 2003).

Quanto aos fatores ambientais, o iodo parece ter papel importante no aumento do risco de TAI. Alguns estudos têm mostrado aumento na frequência dessas doenças após a adição de iodo ao sal de cozinha em regiões que eram deficientes em iodo (TSATSOULIS et al., 1999; LIND et al., 2002). Outros fatores ambientais que podem estar envolvidos são medicamentos, infecções, stress, hormônios sexuais, trauma e fumo (FOUNTOULAKIS e TSATSOULIS, 2004).

O mecanismo patogênico da TAI tem sido estudado detalhadamente, usando como modelo animais que desenvolvem espontaneamente essa doença. Na fase inicial, há aumento intratireoideano das células apresentadoras de antígenos (CAA), o que parece ser o sinal mais importante na reação de auto-imunidade (VOORBIJ et al., 1990). Toxinas, infecções virais e bacterianas, excesso de iodo ou alterações ainda indefinidas no metabolismo ou ambiente das células tireoideanas podem induzir o acúmulo de CAA na tireóide de indivíduos susceptíveis, resultando em sinais inflamatórios seguidos de destruição e necrose do tecido-alvo.

Nessa fase inicial, há dano da célula tireoideana com liberação de auto-antígenos, que são apresentados aos linfócitos T *helper* (Th) pelas CAA. Alterações na regulação da resposta auto-imune, determinadas por fatores genéticos ou endógenos, podem levar a uma reação auto-imune inapropriada e excessiva, ao invés de reforçar a tolerância em relação aos próprios antígenos. Conseqüentemente, com o desencadeamento da reação auto-imune, há acúmulo de linfócitos T e B auto-reativos no parênquima tireoideano. A expressão fenotípica da doença depende do resultado da resposta auto-imune, do equilíbrio da resposta entre Th1 e Th2 (tipos de linfócitos *helper* CD4) e da liberação de citocinas no local.

A predominância na expressão de Th1 facilita a resposta de imunidade celular por meio da ativação da via Fas na célula tireoideana, levando a apoptose (morte celular programada) e, conseqüentemente, à expressão da TH ou suas variantes, de acordo com a extensão da reação. Por sua vez, a predominância na expressão de Th2 leva a resposta de imunidade humoral, com produção de anticorpo contra o receptor de TSH, inibição da apoptose das células tireoideanas e dos mediadores pró-apoptose dos linfócitos intratireoideanos. Se prevalecer o tipo estimulador de anticorpo contra o receptor de TSH (TSAb), haverá hiperplasia e hiperfunção da tireóide levando a hipertireoidismo (DG), ao passo que se houver predomínio do anticorpo bloqueador do receptor de TSH (TBAb), há atrofia das células da tireóide e hipotireoidismo (tireoidite atrófica) (FOUNTOULAKIS e TSATSOULIS, 2004).

1.2.4.1- Tireoidite de Hashimoto (Tireoidites auto-imunes tipos 1 e 2)

A TH caracteriza-se por fibrose e infiltração de células linfocíticas e plasmáticas no estroma tireoideano (DAYAN e DANIELS, 1996). Clinicamente, pode haver bócio eutireoideano ou associado a hipotireoidismo franco ou subclínico, falência primária da tireóide, bócio do adolescente, tireoidite silenciosa, tireotoxicose pós-parto e alternância de hipotireoidismo e hipertireoidismo (AMINO e DEGROOT, 2003).

É mais comum em adultos que em crianças, no sexo feminino que no masculino, e em caucasóides que em negróides. É determinada por uma somatória de fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial) (VOLPÉ et al., 1973), sendo considerada a tireopatia mais freqüente na faixa etária pediátrica (SETIAN, 1989).

De fato, a TH é a principal causa de bócio e de hipotireoidismo adquirido na infância e adolescência em áreas não endêmicas para deficiência de iodo. É responsável por dois terços dos casos de bócio assintomático em crianças (LING et al., 1969; SKALAR et al., 1986; VOLPÉ, 1986; RALLISON et al., 1991) e 12% dos casos de doenças tireoideanas registrados em um serviço brasileiro de endocrinologia pediátrica (SZELIGA et al., 2002).

A prevalência da TH varia de acordo com o tipo de estudo, localização geográfica e também com fatores individuais, como predisposição genética, ingestão de iodo, faixa etária, sexo, além de outros fatores ainda desconhecidos. Em crianças e adolescentes a prevalência é de cerca de 1,2% a 3%, com um pico aos 10 anos; em adultos jovens é de 3,38% a 6,5% e em adultos acima de 8% (PRENTICE et al., 1990; RALLISON et al., 1991; KONNO et al., 1993; SZELIGA et al., 2002; KABELITZ et al., 2003).

Apesar da noção clássica de que a TH é duas vezes mais freqüente em meninas do que em meninos (LAFRANCHI, 1992; FOLEY, 1996; HUNTER, 2000), vários estudos mostraram que a preponderância de meninas é maior, de 5:1 (SESMA et al., 1990; MUSSA et al., 1998; SZELIGA et al., 2002), 6,5:1 (SKALAR et al., 1986), 13:1 (SHARMA et al., 1990) e até 29:1 (EGGERS et al., 1990).

Alguns pacientes não apresentam manifestações clínicas, e o diagnóstico, nesses casos, é feito por função tireoideana alterada laboratorialmente, com ou sem anticorpos positivos, e(ou) por infiltração linfocítica ao exame citológico da tireóide. Outros podem apresentar manifestações francas de doença tireoideana. A forma mais comum, porém, observada principalmente nas primeiras duas décadas de vida, caracteriza-se por tireomegalia assintomática, pequena ou moderada e de consistência diminuída, palpada acidentalmente durante o exame físico (RALISSON et al., 1975).

A forma atrófica costuma ser observada em adolescentes com mixedema, retardo no crescimento e atraso na idade óssea. Embora o bócio esteja presente na fase inicial da doença, a progressão do processo destrutivo na glândula faz com que esta se torne pequena, irregular, fibrótica, com consistência firme, podendo, assim, evoluir para atrofia (FOLEY, 1968; VOLPÉ, 1991).

O espectro da TH em crianças inclui, portanto, bócio e(ou) hipotireoidismo, e, em alguns casos (5% a 10%), há uma fase inicial breve e transitória de tireotoxicose, nem sempre diagnosticada, que pode ser causada pela presença TSAb ou ser secundária a destruição das células da tireóide (DUPREZ et al., 1994).

Deve-se a POLOWE¹ (1934) e EDEN e TROTTER² (1942) os primeiros relatos de tireotoxicose causada por TH. Pode durar de algumas semanas até vários meses, e às vezes o quadro é de difícil caracterização, pois em alguns pacientes coexistem a DG e a TH. Quando isso ocorre, o quadro funcional predominante é o de excesso de hormônio tireoideano, apesar do quadro histológico indicar TH (FATOURECHI et al., 1971).

Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes com TH (51% a 94%) são eutireoideos, 3% a 10% apresentam hipotireoidismo e em cerca de 3% observa-se tireotoxicose (SHARMA et al., 1990; RALLISON et al., 1991; SESMA et al., 1990). Dos que apresentam hipotireoidismo, 30% têm manifestações clínicas francas e 70% a forma leve (ALTER e MOSHANG, 1991). Diferentemente do relatado na literatura, um estudo realizado no Brasil mostrou que 54% das crianças apresentavam hipotireoidismo no momento do diagnóstico, somente 37 % estavam eutireoideas e 9% hipertireoideas (SZELIGA et al., 2002). Nos casos em que não há anticorpos detectáveis, somente a biópsia permite o diagnóstico definitivo (VOLPÉ, 1986).

Em 1975, RALLISON et al. descreveram o acompanhamento de pacientes com TH por um período de 6 anos e verificaram que pode haver normalização do volume tireoideano e desaparecimento dos anticorpos num período de 3 a 5 anos. De fato, sabe-se hoje que o curso da doença é variável, podendo haver resolução espontânea em

¹POLOWE apud ZIMMERMAN, D.; LTEIF, N.A. Thyrotoxicosis in children. **Endocrinol Metab Clin Am**, 27: 109-26;1998.

²EDEN e TROTTER apud ZIMMERMAN, D.; LTEIF, N.A. Thyrotoxicosis in children. **Endocrinol Metab Clin Am**, 27: 109-26;1998.

7% a 50% dos casos, principalmente após a puberdade (SKALAR et al., 1986; FOLEY et al., 1994; SZELIGA et al., 2002).

A história natural da TH surgida na idade escolar tem, portanto, três caminhos: em cerca de um terço dos casos a doença pode remitir completamente, e a partir de então os pacientes podem permanecer normais, ou sofrer, posteriormente, uma recorrência da doença auto-imune; em outro terço, evolui progressivamente para hipotireoidismo; e no terço restante, os pacientes podem permanecer clinicamente eutireoideos por muitos anos, tornando-se, por fim, hipotireoideos (RALLISON et al., 1991). O tratamento do hipotireoidismo baseia-se na reposição desses hormônios e a levotiroxina deve ser administrada em dose que permita reduzir a concentração de TSH à faixa de normalidade.

Os anticorpos anti-TPO e anti-Tg são os mais utilizados para corroborar o diagnóstico da TH, e não parecem exercer citotoxicidade direta sobre a tireóide, mas sim refletir infiltração linfocitária e dano ao epitélio da glândula (FOLEY, 1996). AMINO e DE GROOT (2003), embora considerem que o anti-TPO possa ter ação citotóxica por ser fixador de complemento, admitem que há poucas evidências de citotoxicidade, uma vez que a passagem transplacentária desse anticorpo não leva a destruição do tecido tireoideano do feto.

Vários autores relatam que o anti-TPO é o mais comumente detectado em pacientes com bócio e(ou) hipotireoidismo, estando presente em 95% dos casos e sendo o primeiro a se elevar, ao passo que o anti-Tg está presente em 60% dos casos, com concentrações mais altas na fase precoce da TH, e raramente está presente na ausência do anti-TPO (AMINO et al., 1976; VOLPÉ, 1985; DAYAN e DANIELS, 1996; GREENSPAN, 1997).

O anti-TPO é considerado de maior valor para o diagnóstico de TH (SKALAR et al., 1986; EGGERS et al., 1990). No entanto, SZELIGA et al. (2002) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre anti-TPO e anti-Tg, presentes em 75% e 68% dos pacientes, respectivamente.

Existe ampla variabilidade nos resultados da pesquisa de anticorpos antitireóide, em especial dos anticorpos anti-Tg e anti-TPO, devido a diferenças na sensibilidade e na especificidade dos diferentes métodos utilizados e ainda a ausência de

padronização adequada. A sensibilidade varia de acordo com o método e com o elemento físico utilizado como marcador. A especificidade, por sua vez, pode variar de acordo com os antígenos empregados; quando são comparados ensaios de diferentes procedências, verifica-se que os antígenos costumam ser purificados seguindo metodologias diversas e com grau de pureza também diverso (DEMERS e SPENCER, 2002).

Uma vez que a resposta imune varia individualmente e acredita-se que seja policlonal, e considerando ainda que os antígenos em questão são proteínas complexas, é de se esperar que haja grande variabilidade entre os indivíduos (CANARIS et al., 2000). Esse fato, associado à utilização de diversos antígenos, acarreta resultados diferentes de acordo com o método utilizado. Embora, na maioria dos casos, haja boa correlação entre eles (VIEIRA et al., 1996; KASAMATSU et al., 2002), os resultados podem eventualmente ser distintos. De acordo com DEMERS e SPENCER (2002), a melhoria na interpretação dos testes de anticorpos antitireóide seria obtida por meio de estudos comparativos do significado analítico e clínico dos métodos atuais e identificação dos antígenos mais adequados.

Vários métodos podem ser utilizados para mensuração dos anticorpos antitireóide, como hemaglutinação, imunoensaio enzimático (ELISA), radioimunoensaio e ensaio imunofluorométrico, dos quais a hemaglutinação é o menos sensível (GREENSPAN, 1997). A prevalência da presença de anticorpos antitireóide entre os casos de TH varia de acordo com o método utilizado, sendo de 76% com a hemaglutinação e de 93% com o radioimunoensaio (RALLISON et al., 1975), e de 69% (anti-Tg) e 100% (anti-TPO) com o ensaio imunofluorométrico (KASAMATSU et al., 2002).

No entanto, a presença de anticorpos antitireóide não é patognomônica de TH, já que títulos positivos podem ser encontrados em indivíduos sem tireoidite clinicamente manifesta (FISHER, 1990). De acordo com ERICSSON et al. (1985), a presença de concentrações baixas de anticorpos antitireóide em indivíduos sem tireoidite clinicamente manifesta pode significar tanto um quadro latente de TAI, quanto um problema da especificidade do ensaio.

De fato, entre os que têm anticorpos positivos 50% a 75% são eutireoideos, 25% a 50% têm hipotireoidismo subclínico e 5% a 10% apresentam hipotireoidismo em fase clínica inicial (DAYAN e DANIELS, 1996). Em crianças saudáveis, sem risco aumentado de doenças auto-imunes, a prevalência de anticorpos anti-TPO é de 3,4% a 8%, com predomínio nas meninas (2,7:1) (MILAKOVIC et al., 2001; KABELITZ, 2003); nas crianças com bócio, é de 7,2% (MARHAWA, 2003). Por outro lado, os anticorpos podem não ser detectados em 2% dos casos acompanhados de bócio e 30% dos pacientes com a forma atrófica. É freqüente, ainda, que em escolares e adolescentes os títulos sejam menores do que os observados no adulto, ou até mesmo negativos (LOEB et al., 1973).

Portanto, embora os anticorpos antitireóide sejam excelentes marcadores da doença auto-imune, sua presença não indica, necessariamente, doença tireoideana naquele momento; implicam, porém, em risco para alteração da função tireoideana (BETTERLE et al., 1987; VANDERPUMP et al., 1995; BRYHNI et al., 1996). Uma vez que a deterioração funcional somente se manifesta quando mais de 80% das células são destruídas (GORSUCH et al., 1981; SCHERBAUM et al., 1986), o período de latência para o aparecimento da sintomatologia pode ser muito longo (KHANGURE et al., 1977).

A ultra-sonografia (USG) vem tendo sua importância destacada no diagnóstico de TAI (RAGO et al., 2001; RABER et al., 2002) uma vez que se trata de método não invasivo cujos resultados correlacionam-se com a presença de anticorpos e com achados citológicos (ESPINASSE et al., 1984; HAYASHI et al., 1986; IVARSSON et al., 1989). Em estudo realizado na Alemanha, os achados ultra-sonográficos tiveram maior sensibilidade para detectar anormalidades tireoideanas na infância e na adolescência que outros métodos, como a mensuração de anticorpos e TSH (KABELITZ et al., 2003). Nesse estudo, a prevalência de anticorpos anti-TPO foi de 3,4%, a de alteração no TSH 0,8% e a de achados ultra-sonográficos foi de 9,3% para alterações no volume e 10,3% para alterações na textura. Por outro lado, KRATZSCH et al. (2005), pesquisando valores de referência do TSH em indivíduos saudáveis entre 18 e mais que 60 anos, encontraram concentração normal de TSH em 77% dos indivíduos com alterações ultra-sonográficas.

Ao exame por USG, a TH apresenta-se de duas formas: nodular focal e difusa. A forma nodular focal caracteriza-se por pequenos nódulos hipoeecóicos de limites mal definidos. Na forma difusa há, numa fase inicial, aumento do volume da tireóide e hipoeecogenicidade difusa, com áreas hipoeecóicas mal definidas separadas por área de fibrose; ao mapeamento com *doppler* observa-se hipervascularização do parênquima. Na fase final, a tireóide evolui com redução do tamanho, contornos mal definidos, textura difusamente heterogênea devido a extensa fibrose, e hipovascularização ao *doppler* (SOLBIATI et al., 1999).

Vários autores consideram a hipoeecogenicidade um sinal fidedigno de auto-imunidade e um marcador do grau de comprometimento funcional da glândula, uma vez que estaria associada à intensa infiltração linfocitária que caracteriza a TH (MARCOCCI et al., 1991; SOSTRE e REYES, 1991; PEDERSEN et al., 2000; RABER et al., 2002). Sua detecção precederia a manifestação do hipotireoidismo e o aparecimento de auto-anticorpos, e acredita-se que tenha valor preditivo positivo mais fidedigno do que a presença de anticorpos para o desenvolvimento de disfunção tireoideana (hipo ou hipertireoidismo) (RAGO et al., 2001). Deve-se ressaltar, porém, que o padrão de hipoeecogenicidade não é específico da TH, e pode ser observado também em pacientes com DG ou com tireoidite subaguda (BLUM et al., 1977). Por outro lado, um achado considerado patognomônico de TH à USG é o de heterogeneidade do parênquima (micronodularidade) (YEH et al., 1996).

A associação de hipoeecogenicidade a alargamento da tireóide é encontrada em 18% a 77% dos adultos com TH (NORDMEYER et al., 1990; SOSTRE e REYES et al., 1991); segundo SET et al. (1996), em 86% das crianças são observadas lesões hipoeecogênicas de 2 a 5mm distribuídas pela glândula, que é hiperecogênica em relação aos tecidos adjacentes. Recentemente, um estudo realizado em crianças e adolescentes brasileiras mostrou que 56% apresentavam sinais sugestivos de TH: hipoeecogenicidade difusa do parênquima associada ou não a nódulos únicos ou múltiplos e aumento ou redução da glândula tireoideana (SZELIGA et al., 2002).

Alguns autores procuraram, ainda, relacionar o hipotireoidismo ao grau e extensão da hipoecogenicidade (MARCOCCI et al. 1991; MAZZIOTI et al., 2003); MAURIZIO et al., 2004), verificando que há associação significativa com hipofunção da glândula quando a hipoecogenicidade atinge 45% a 48% da área do parênquima.

Com a instituição do tratamento em pacientes com hipotireoidismo por TH há diminuição do grau de hipoecogenicidade e do volume tireoideano. Acredita-se que esse fato se deva a diminuição da infiltração linfocitária e a redução do fluxo sanguíneo na tireóide pela normalização da concentração do TSH (ROMALDINI et al., 1996; SCHIEMANN et al., 2003; MAURIZIO et al., 2004). Nos casos de tireoidite atrófica, a glândula encontra-se hipoecogênica e com volume diminuído (VITTI et al., 1994).

Os achados cintilográficos e de captação de pertecnetato-^{99m}Tc, iodeto-¹³¹I ou iodeto-¹²³I têm papel complementar na diferenciação entre TH e outras doenças da tireóide. Na TH não há padrão cintilográfico específico, e seus achados devem ser correlacionados ao quadro clínico e laboratorial. Seu papel mais importante é no diagnóstico diferencial em casos de tireotoxicose, uma vez que a captação encontra-se aumentada nos casos de DG isolada ou associada a TH (a chamada hashitoxicose) e diminuída nos casos de tireoidite silenciosa (NIKOLAI et al., 1980; HENNEMAN, 2004).

O diagnóstico definitivo é baseado na biópsia com agulha de Silverman, que permite a obtenção de material mais adequado para análise, enquanto que a aspiração com agulha fina, método mais simples, fornece apenas material para estudo citológico. É característico de TH o achado de infiltrado linfocitário acompanhado de células plasmáticas e macrófagos, podendo haver ainda fibrose em graus variáveis, mais acentuada na forma atrófica. As chamadas células de Hürthle, células grandes com núcleo hipercromático e citoplasma eosinofílico e vacuolizado, são observadas tipicamente no adulto, estando geralmente ausentes na criança e no adolescente (FOLEY, 1996).

Considera-se, atualmente, que o diagnóstico de TH possa ser feito pelo achado clínico de bócio sem outra causa evidente, associado a anticorpos positivos (anti-TPO e(ou) anti-Tg) ou infiltração linfocítica da glândula. Pode ser suspeitado, porém, em casos de hipotireoidismo primário após serem descartadas outras causas; na presença de anticorpos

antitireóide, mesmo sem disfunção tireoideana ou bócio; em pacientes com neoplasia de tireóide e anticorpos antitireóide positivos; e em pacientes com hipoeogenicidade e heterogeneidade do parênquima à USG (AMINO e DE GROOT, 2003).

1.2.4.1.1- Tireoidite silenciosa (doença de Hashimoto Tipo 2C)

A tireoidite indolor ou silenciosa, assim como a tireoidite pós-parto, são distúrbios hormonais que podem ocorrer numa fase precoce da TAI, em que a biópsia da tireóide revela alterações características da TH. Os sinais cardinais da tireoidite silenciosa (TS), também chamada hipertireoidite, são tireotoxicose (em geral leve) associada a diminuição na captação de iodo radiativo, ausência de dor na área da glândula tireóide, e resolução espontânea da fase tireotóxica, que dura cerca de 2 meses. Anticorpos anti-TPO podem ser detectados na maioria desses pacientes (MONTENEGRO e MONTENEGRO, 2001).

É comum em caucasóides e asiáticos e mais freqüente no sexo feminino, na proporção de 1,5 a 2:1. Acomete em geral a faixa etária de 30 a 60 anos, mas já foram descritos casos em indivíduos de 5 a 93 anos de idade. A maioria dos casos descritos são originários da Europa, das Américas do Norte e do Sul, do Japão e da Índia. Embora essa distribuição possa ser devida a subdiagnóstico devido ao quadro indolor, é possível que esteja relacionada a áreas onde havia deficiência de iodo no passado e, posteriormente, normalização da oferta desse nutriente (MONTENEGRO e MONTENEGRO, 2001).

Vários fatores têm sido apontados como desencadeantes do processo de TS: fármacos com efeito imunomodulador da tireóide, como lítio, ingestão excessiva de iodo, uso de amiodarona, aumento de alguns mediadores inflamatórios, como as interleucinas 2 e 6, e tratamento com interferon α para hepatite, entre outros.

Alguns pontos não estão claros quanto a sua fisiopatologia, já que nem todos os pacientes apresentam anticorpos antitireóide e, na maioria dos casos, há regressão do quadro, inclusive das alterações histológicas, indicando que o sistema imune alcance um equilíbrio de maneira ainda não esclarecida (LARSEN et al., 1998).

A doença é geralmente diagnosticada na fase de tireotoxicose, que tem duração de uma a quatro semanas e costuma ser discreta. O paciente pode queixar-se de intolerância ao calor, nervosismo, palpitações, taquicardia, retração palpebral, emagrecimento, e pode ainda haver, com menor frequência, mialgia difusa, fibrilação atrial e paralisia periódica. Algumas vezes essa fase inicial pode passar despercebida, sendo a doença detectada já por sintomas de hipotireoidismo ou apenas por bócio. Esse último ocorre em 50% a 60% dos casos (NIKOLAI et al., 1980) e é, em geral, de consistência firme, indolor, simétrico e de pequenas dimensões, raramente maior que duas a três vezes o tamanho normal da glândula. Ocasionalmente, pode ocorrer formação de nódulos, que podem ser únicos ou múltiplos (HAMBURGUER, 1974; RADFAR et al., 1975; NIKOLAI et al., 1981).

Enquanto alguns pacientes retornam à função tireoideana normal e persistem dessa maneira, em cerca de 40% dos casos sobrevém, após uma fase transitória de eutireoidismo, uma fase de hipotireoidismo que geralmente dura de quatro a dezesseis semanas. De fato, como existe supressão da síntese dos hormônios tireoideanos, a fase tireotóxica da doença resolve-se quando os estoques de tireoglobulina intratireoideana estão esgotados; em consequência, é freqüente que sobrevenha uma fase de hipotireoidismo. Na maioria dos casos há, em seguida, restauração do eutireoidismo, mas em cerca de 6% dos casos desenvolve-se hipotireoidismo permanente (GORMAN et al., 1978).

Também são descritos casos assintomáticos, detectados acidentalmente em exame de rotina (MORRISON e CAPLAN, 1978). Em cerca de 1/3 dos casos o bócio permanece, usualmente com persistência dos anticorpos antitireóide. Há uma tendência a recorrência de tireotoxicose meses ou anos após a recuperação da função tireoideana, e alguns pacientes apresentam várias recorrências (NIKOLAI et al., 1981).

Há fortes evidências de que a TS seja manifestação precoce da TH. O exame anátomo-patológico da tireóide em indivíduos afetados mostra tireoidite linfocítica (GLUCK et al., 1975; GINSBERG e WALFISH, 1977; GORMAN et al., 1978; NIKOLAI et al., 1980), e, embora na maioria das vezes haja regressão parcial ou completa, seguimento de pacientes por até dez anos realizado por NIKOLAI et al. (1981) mostrou

persistência ou desenvolvimento posterior de anticorpos, bócio ou hipotireoidismo em 50% dos casos.

Os achados microscópicos durante a fase de tireotoxicose são variáveis, mas mostram predominantemente infiltração linfocítica focal ou difusa. Há ainda folículos rotos e colabados com macrófagos em seu interior ao lado de folículos não afetados. A fibrose varia de mínima a extensa, podendo ainda estar ausente. Folículos linfóides raramente são encontrados, e as células de Hürthle são esparsas ou ausentes.

Embora seja difícil a diferenciação entre TS e TH, nesta última são maiores o grau de infiltração linfocitária e de fibrose, o número de células de Askanazy e a presença de folículos linfóides (MARIOTTI et al., 1982).

Na fase de hipotireoidismo, ou semanas após o retorno à função tireoideana normal, pode haver ainda leve infiltração linfocítica. Biópsias realizadas seis meses a três anos após o diagnóstico têm mostrado que a tireoidite linfocítica permanece em alguns pacientes, enquanto que o processo inflamatório é resolvido em outros (NIKOLAI et al., 1981).

As alterações da função tireoideana e os achados cintilográficos variam de acordo com a fase da doença. Na fase inicial de tireotoxicose há supressão do TSH e elevação das concentrações séricas de T_3 e T_4 livre e também da tireoglobulina (pela destruição tecidual); além disso, a captação do iodo radiativo está reduzida. A fase de hipotireoidismo pode durar vários meses, mas é freqüente que o TSH sérico só comece a se elevar no final dessa fase, devido à supressão prévia do TSH secundária às altas concentrações de T_3 e T_4 no período de tireotoxicose. Nessa fase, portanto, podemos encontrar TSH normal com T_4 baixo. A concentração de TSH pode aumentar durante a fase de recuperação e se manter elevada por meses. Observa-se ainda a presença de anticorpos antitireóide, anti-Tg em 24% a 100% dos casos (dependendo do ensaio utilizado) e anti-TPO em 60% (NIKOLAI et al., 1981).

A USG mostra tireóide discretamente aumentada com textura homogênea, porém com padrão hipocogênico (MIYAKAWA et al., 1992). Em alguns casos pode haver múltiplas áreas hipocóicas e, assim como na TH, a hipocogenicidade parece predizer o grau de hipotireoidismo e de alterações histológicas de degeneração folicular

(ESPINASSE et al., 1984; HAYASHI et al., 1986; SEKINE et al., 1988). Há redução acentuada dessas alterações na fase de recuperação da TS, indicando que a ultra-sonografia pode fornecer informações sobre a atividade da TS e o grau de lesão auto-imune do tecido tireoideano (INADA et al., 1981; MIYAKAWA et al., 1992).

O principal diagnóstico diferencial é com a DG, da qual se distingue principalmente pela ausência de exoftalmia e pela baixa captação de radiofármacos à cintilografia. A baixa captação demonstra que a tireotoxicose não é decorrente de hipertireoidismo, mas sim explicada tanto pela redução da concentração de TSH em decorrência do excesso de hormônios tireoideanos circulantes quanto pela destruição das células foliculares. A detecção de TRAb, presente na DG, pode também ser útil na distinção entre esta e a TS, embora nesta última, segundo MORITA et al. (1990), possam estar presentes em 15,5% (TBAb) e 18,9% (TSAb) dos casos. É importante que o diagnóstico diferencial seja feito, uma vez que a TS não costuma responder ao tratamento com medicamentos antitireóide (NIKOLAI et al., 1982).

Outras causas de tireotoxicose na presença de baixa captação de iodo e que requerem exclusão são a tireoidite subaguda, a tireotoxicose factícia (decorrente da ingestão, geralmente crônica, de grandes quantidades de hormônios tireoideanos) e o hipertireoidismo induzido por iodo. É particularmente importante a distinção com tireoidite subaguda, na qual o processo inflamatório é frequentemente doloroso, há aumento da velocidade de hemossedimentação e, em geral, não são encontrados anticorpos antitireóide; além disso, na tireoidite subaguda há alterações granulomatosas características. Essa distinção é necessária, pois a longo prazo poucos pacientes com essa doença inflamatória apresentam recorrência ou progressão para doença tireoideana permanente, ao contrário do que ocorre nos casos de tireoidite silenciosa. De fato, NIKOLAI et al. (1981) demonstraram que 11% dos pacientes com tireoidite silenciosa apresentaram episódios recidivantes de tireotoxicose, enquanto 48% tinham distúrbios tireoideanos permanentes, incluindo hipotireoidismo irreversível (6%) e bócio e(ou) anticorpos positivos (48%).

Pacientes com TS podem também desenvolver concomitantemente a DG, ocasionalmente com oftalmopatia e dermatopatia acentuadas. Pode haver, porém, diminuição da intensidade do hipertireoidismo, de forma que o paciente possa apresentar as

complicações oculares e a dermatopatia da DG sem sinais de hiperfunção da glândula, uma síndrome denominada DG eutireoidea (GREENSPAN, 1997).

1.2.4.2- Doença de Graves (Tireoidite auto-imune tipo 3)

A DG é uma doença auto-imune na qual o hipertireoidismo é causado pela produção de anticorpos estimuladores dirigidos contra o receptor do TSH. Esses anticorpos mimetizam os efeitos do TSH sobre as células foliculares da tireoide, estimulando a produção excessiva de T_3 e T_4 , bem como determinando hiperplasia da glândula (FOLEY, 1996).

É a causa mais comum de tireotoxicose em crianças, sendo responsável por 90% dos casos. Sua prevalência é de aproximadamente de 0,02% ou 1:5.000 (inferior à prevalência no adulto, que é de 0,2%), correspondendo a 10% a 15% de todas as doenças tireoideanas na infância (ZIMMERMAN e LITEIF, 1998). A DG é pouco freqüente antes dos cinco anos de idade, porém essa freqüência aumenta na puberdade, com pico máximo entre 11 e 15 anos; o sexo feminino é afetado numa freqüência cinco vezes maior que o masculino (SHULMAN et al., 1997).

O diagnóstico baseia-se nos achados de história clínica e exame físico. As manifestações clínicas dependem da gravidade da doença, da maior ou menor resposta dos receptores aos anticorpos, da idade do paciente e da presença de doenças em outros órgãos. Embora o início das manifestações clínicas possa ser tanto insidioso quanto abrupto, o hipertireoidismo por DG na infância geralmente se desenvolve de forma insidiosa, não sendo diagnosticado facilmente nas fases iniciais. Em pré-puberes, a duração dos sintomas é em geral mais longa que em adolescentes, o que se deve à dificuldade do diagnóstico e à raridade da doença nas crianças menores (FOLEY, 1996).

Em quase todos os casos há bócio difuso de tamanho variável, de modo que sua ausência deixa dúvidas em relação ao diagnóstico (GUELL, 1998). As alterações de comportamento são mais freqüentes nas crianças que nos adultos e incluem irritabilidade, nervosismo, alteração de conduta, instabilidade emocional, intranqüilidade e diminuição do rendimento escolar (FOLEY, 1996; GUELL, 1998). Intolerância ao calor, palpitações, sudorese, polifagia, perda de força muscular e perda de peso também podem ser

observadas. Em mais da metade dos casos observa-se aumento da idade estatural e da maturação esquelética, porém sem repercussão sobre a altura final (PETER, 1998). Alterações oculares estão presentes em 50% dos casos (URETSKY et al., 1980), porém com menor gravidade que em adultos (SEGNI et al., 1999), e a dermatopatia pré-tibial é rara.

A doença, por seu caráter auto-imune, pode apresentar remissões espontâneas por meses ou anos, ou mesmo remissão definitiva. Pode, ainda, evoluir de forma exacerbada conhecida como crise tireotóxica, desencadeada por situação de stress (NILZA, 1998).

A confirmação diagnóstica baseia-se no aumento de T_4 e T_3 (livre e total), associados a concentração suprimida de TSH. A mensuração do T_3 é particularmente útil, uma vez que a concentração desse hormônio na DG está em geral muito mais aumentada que a de T_4 (LARSEN, 1986); em alguns casos, pode haver concentração elevada de T_3 e normal de T_4 (HARLAND et al., 1977). Quanto ao TSH, praticamente todos os casos de hipertireoidismo encontrados na prática clínica são acompanhados por concentração suprimida de TSH, tipicamente inferior a 0,1mUI/L.

Anticorpos contra o receptor do TSH (TRAb) estão geralmente elevados ao diagnóstico. Apesar de a maioria estimular o receptor do TSH (TSAb), alguns anticorpos podem bloqueá-lo (TBAb), produzindo hipotireoidismo. A prevalência de TRAb ao diagnóstico do hipertireoidismo por DG varia de 70 % a 100%. Os anticorpos anti-Tg e anti-TPO, que estão presentes na maioria dos pacientes com TH, também podem ser detectados na DG, sendo os títulos menores nesta última. Já o TSAb é específico da DG, enquanto que o TBAb pode estar presente também em pacientes com tireoidite atrófica, porém, há relatos da alternância destes anticorpos em pacientes com TH (AMINO e De GROOT, 2003).

A USG é importante no diagnóstico e seguimento dos pacientes com DG (VITTI et al., 2000). A tireóide encontra-se aumentada, com ecotextura geralmente homogênea, embora possa haver nódulos ou heterogenicidade do parênquima. A hipoecogenicidade é encontrada em 70% a 87 % dos casos (VITTI et al., 1992; VITTI et al., 1995) e é atribuída ao aumento do fluxo sanguíneo intratireoideano e também

da celularidade nos folículos, com diminuição do componente colóide e grau variável de infiltração linfocítica (VITTI et al., 1992; ZINGRILLO et al., 1996). Ao doppler detecta-se aumento da vascularização, da velocidade de pico sistólico nas artérias tireoideanas e do fluxo intra-tireoideano, achados que estão relacionados ao grau de tireotoxicose (BOGAZZI et al., 1997), levando ao padrão denominado inferno tireoideano (RALLS et al., 1988; FOBBE et al., 1989).

A cintilografia da tireóide na DG mostra distribuição difusa e homogênea do radiofármaco, com valores aumentados de captação com ^{131}I . A precisão diagnóstica da captação de radiofármacos no hipertireoidismo é inferior à da mensuração do TSH e dos hormônios tireoideanos, no entanto é útil para detectar tireotoxicose não decorrente de hipertireoidismo, como a TS e a tireotoxicose factícia.

Há, atualmente, três abordagens terapêuticas para a DG: destruição da tireóide com ^{131}I , bloqueio da síntese hormonal com medicamentos antitireóide (como propiltiouracil e metimazole) e ablação cirúrgica da tireóide, de modo que os riscos e benefícios dessas três terapêuticas devem ser avaliados caso a caso.

1.3- Síndrome de Turner e tireoidite auto-imune

A associação entre ST e TH foi inicialmente descrita por ATRIA et al. (1948), que publicaram o achado pós-morte da glândula tireóide de pequeno volume com infiltração linfocitária em uma mulher de 20 anos com ST. Posteriormente, essa associação foi observada por vários outros autores, e deve-se a GRUMBACH e MORISHIMA (1964) a primeira descrição de associação entre ST e TH em crianças.

A causa da maior frequência de TH nas pacientes com ST ainda não está esclarecida. FLEMING et al. (1988) acreditam não ser a disgenesia gonadal a causa do distúrbio auto-imune, mas sim o desequilíbrio de material genético decorrente da anomalia do cromossomo X, já que, segundo esses autores, embora 48% das mulheres adultas com ST exibam evidências imunes de DH, essas alterações são encontradas em apenas 9% das pacientes com disgenesia gonadal de outra etiologia.

A maior frequência de TH em portadoras de isocromossomo de braço longo do cromossomo X, observada por vários pesquisadores (SPARKES e MOTULSKY, 1963; WILLIAMS et al., 1964; PAI et al., 1977; GRUÑEIRO DE PAPENDIECK et al., 1987; LECORNU et al., 1988; Kerdanet et al. 1994; Larizza et al., 1994), vem sugerindo que haja influência de mutações em genes localizados no braço longo do cromossomo X (ICHIKAWA et al., 1986; TRENT et al., 1987; MORI et al., 1995).

Além da maior frequência de hipotireoidismo e também de hipertireoidismo, alguns trabalhos indicam que as pacientes com ST apresentam concentrações maiores de TSH e(ou) dos hormônios da tireóide que a população geral.

De FELICE et al. (1991) avaliaram a concentração de TSH, T₃ e T₄ total e livre e globulina ligadora de tiroxina (TBG) em 18 pacientes com ST e em um grupo controle de meninas saudáveis. Houve diferenças significativas somente em relação às concentrações de T₃ total e livre, mais elevadas nas pacientes com ST. GRAVHOLT et al. (2000) avaliaram a função tireoideana de pacientes com ST sem história de disfunção dessa glândula. Verificaram que as concentrações de TSH, T₃ livre e T₄ livre eram significativamente maiores que no grupo controle, porém não houve diferença entre as concentrações de T₄ e T₃ totais nos dois grupos.

São poucos os trabalhos que procuraram estimar a prevalência de bócio, hipotireoidismo e(ou) anticorpos antitireóide em pacientes com ST, e seus resultados diferem substancialmente. GERMAIN e PLOTNICK (1986) e GRUÑEIRO DE PAPENDIECK et al. (1987), avaliando pacientes na faixa etária pediátrica, estimaram essa prevalência em 22% e 55%, respectivamente. Kerdanet et al. (1994) encontraram sinais de TH em 31% de suas pacientes, cujas idades variavam de 5,5 a 34 anos. RADETTI et al. (1995), por sua vez, observaram anticorpos antitireóide em 22,2 % de suas pacientes, cujas idades variavam de 3,6 a 25,3 anos.

A prevalência de hipotireoidismo é maior em pacientes com ST (16% a 37%) do que na população em geral que, como já foi visto, é 0,113% a 0,8% em crianças e adolescentes e 7,7 % dos 38 aos 93 anos (VANDERPUMP et al., 1995; MEDEIROS et al., 2000; HUNTER, 2000; KABELITZ, 2003; EL-MANSOURY et al., 2005).

GERMAIN e PLOTNICK (1986) observaram que, assim como entre as mulheres normais, também nas pacientes com ST a prevalência de TH aumenta com a idade. O mesmo não foi observado por GLUCK et al. (1992), possivelmente pelo fato desses autores terem excluído de sua amostra pacientes com disfunção tireoideana prévia. Nesses trabalhos verificou-se, ainda, que a associação entre ST e TH não é observada ao nascimento e raramente está presente na infância.

GRUÑEIRO DE PAPENDIECK et al. (1987), por sua vez, estudaram 49 pacientes na faixa etária de 2 a 17,5 anos. Encontraram bócio, anticorpos antitireóide positivos e(ou) hipotireoidismo (concentração elevada de TSH e(ou) concentração baixa de T₄ livre, ou hiper-resposta de TSH no teste de estímulo com TRH) em 55% das pacientes. Foi observado hipotireoidismo com anticorpos antitireóide positivos em 26,5% dos casos.

CHIOVATO et al. (1996) estudaram 75 pacientes com ST com idades variando de 3 a 30 anos. Foi realizada mensuração de TSH, dos anticorpos anti-TPO e anti-Tg, e dos TRAb (TSAb e TBAb) por meio de bioensaio. Em dez das 75 pacientes (13,3%) havia TAI: oito tinham TH (seis com hipotireoidismo subclínico e duas já com hipotireoidismo clinicamente manifesto), uma era eutireoidea, e uma apresentava DG. A frequência de anti-TPO e(ou) anti-Tg foi maior nas pacientes com ST do que nos controles, e aumentou entre a primeira e a terceira décadas de vida; dentre as pacientes em que esses anticorpos estavam presentes, 46% tinham TAI. Foi detectado TSAb na paciente com hipertireoidismo e TBAb em uma das oito pacientes com hipotireoidismo.

A frequência de anticorpos antitireóide em portadoras de ST é significativamente mais alta que na população geral. BRIGHT et al. (1982) encontraram anticorpos anti-microssomais e(ou) anti-Tg em 21 das 24 pacientes estudadas, cuja idade era, em média, de 15,3 anos, com desvio padrão de 4,8 anos. Alguns trabalhos mostraram aumento estatisticamente significativo na frequência de anticorpos antitireóide após os dez anos de idade (PAI et al., 1977; GERMAIN e PLOTNICK, 1986; Kerdanet et al., 1994), embora outros pesquisadores não tenham observado aumento semelhante (Larizza et al., 1994). Segundo Mathur et al. (1991) e Kerdanet et al. (1994), esses anticorpos surgem, em média, aos 14,6 anos, sem diferença entre o grupo de pacientes com isocromossomo e os outros grupos.

WILSON et al. (1996) pesquisaram por ELISA a presença de anticorpos antitireóide em 60 meninas com ST na faixa etária de 1,3 a 21 anos (em média 11,5 anos) e em 50 mães de pacientes dessa amostra, comparando-as a um grupo controle. Encontrou uma frequência maior de anticorpos antitireóide tanto nas meninas com ST (30%) quanto em suas mães (22%) quando comparadas aos grupos controle (1,7% e 6,6%, respectivamente). Observou também que havia um pico na prevalência aos 13 anos de idade, e que a frequência de anticorpos anti-Tg era maior do que a de anti-TPO, contrariamente ao que costuma ser observado. Não foi encontrada diferença significativa quanto à função tireoideana entre os grupos de pacientes e os controles.

Como o aumento da frequência de anticorpos antitireóide parece ocorrer durante o período peripuberal, alguns autores procuraram verificar se havia relação entre a época de início da tireoidite e a instituição de terapia estrogênica; não encontraram, porém, uma associação significativa (GRUÑEIRO DE PAPENDIECK et al., 1987; RADETTI et al., 1995). No trabalho de GRAVHOLT et al. (2000), as concentrações de TSH, T₃ total e T₃ e T₄ livres não mudaram com a instituição da reposição hormonal nas pacientes com ST; por outro lado, a concentração de T₄ total aumentou com a reposição de hormônios sexuais por via oral e diminuiu com a reposição transdérmica.

Além da mensuração de anticorpos antitireóide, outros pesquisadores, como MAZZILI et al. (1992), realizaram teste de estímulo com TRH nas pacientes com ST entre 5,1 e 16,1 anos para avaliação funcional do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, não observando diferença estatisticamente significativa no valor do TSH em todos os estágios do teste entre as pacientes com ST e controles e entre grupos de pacientes com diferentes resultados de cariótipo, afastando, assim, uma causa central da alteração da função tireoideana.

No que se refere à apresentação clínica do hipotireoidismo nas pacientes com ST, observa-se que, mesmo nas formas mais graves, e mesmo dentre as pacientes que apresentam anticorpos positivos, a minoria apresenta bócio pela palpação (33%) e pela USG (39%), sugerindo que a forma atrófica seja a mais frequente (RADETTI et al., 1995). A menor frequência de bócio distingue as crianças com TH e ST daquelas não portadoras desta síndrome, nas quais o bócio está presente em 85% dos casos (RALLISON, 1975).

Na maioria dos estudos sobre a frequência de TH na ST considerou-se apenas a presença ou não de disfunção tireoideana, bócio e anticorpos antitireóide. Apenas dois estudos incluíram como critério diagnóstico os achados de USG (hipoecogenicidade e(ou) heterogeneidade). No primeiro, foi realizada USG apenas nas pacientes com anticorpos positivos, e em 10,2% dos casos os achados foram considerados compatíveis com TH (RADETI et al., 1995). No outro, em que se considerou somente a hipoecogenicidade como sinal de TH, os resultados diferiram acentuadamente do trabalho anterior, uma vez que esse sinal foi encontrado em praticamente todas as pacientes, independentemente da presença de anticorpos ou de disfunção tireoideana (CHIOVATO et al., 1996).

CHANG et al. (2000) seguiram, durante dez anos, 77 pacientes com ST e idade média de 10 anos ao diagnóstico e de 17,4 anos no final do estudo. A pesquisa de anticorpos antitireóide e a avaliação da função tireoideana foram realizadas semestralmente. Em 21 pacientes (27%) foram detectados anticorpos, e a média de idade quando da detecção foi de 12 +/-5,2 anos. Três das pacientes com anticorpos positivos desenvolveram disfunção tireoideana: uma já apresentava hipotireoidismo no momento da detecção dos anticorpos e duas desenvolveram hipertireoidismo 0,5 e 2,5 anos após a detecção dos anticorpos.

No decorrer do ano de 1996, MEDEIROS et al. (2000) avaliaram a função tireoideana e a presença de tireomegalia e anticorpos antitireóide em 71 pacientes com ST cujas idades variavam de zero a 20 anos, acompanhadas no setor de Endocrinologia Pediátrica do HC da UNICAMP. Dentre essas pacientes 11 (15,5%) apresentavam hipotireoidismo, 17 (23,9%) tinham títulos significativos de anticorpos anti-TPO e(ou) anti-Tg e 24 (33,8%) apresentavam tireomegalia à palpação.

As primeiras descrições da associação entre ST e tireotoxicose foram realizadas por KAWAI et al. (1978), que publicaram o caso de uma paciente com cariótipo 45,X/46,X,i(Xq) e DG, e MARCOCCI et al. (1980), que descreveram uma paciente com essa mesma doença e cariótipo 45,X. O diagnóstico no último caso baseou-se na presença de bócio, no aumento da concentração de T₄ e da captação de iodo, e na presença do anti-TSAb, além disso, havia anticorpo anti-microssomal em concentração elevada.

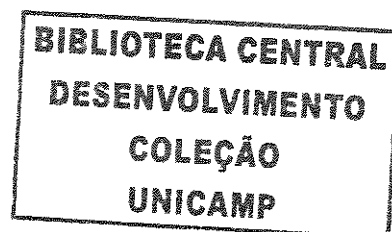
Segundo IDRIS et al. (2000), porém, de modo diferente do que ocorre na população em geral, a causa mais freqüente de tireotoxicose tanto na ST quanto na síndrome de Down seria a TH, e não a DG.

EL-MANSOURY et al. (2005) acompanharam durante cinco anos 91 pacientes com ST com média de idade de 37,7 anos. Encontraram prevalência de 37% de hipotireoidismo e incidência de 3,2% ao ano. Apenas 3% das pacientes que apresentavam TSH elevado apresentavam concentração baixa de T_4 livre. Os anticorpos antitireóide, mensurados pelo método luminométrico, estavam presentes em 43% das pacientes com hipotireoidismo e em 22% das eutireoideas. Houve correlação positiva entre as concentrações de anticorpos antitireóide e de TSH, e observou-se aumento do TSH ao longo dos cinco anos.

Dentre as 71 pacientes avaliadas no final dos anos 1990 pela autora deste trabalho no HC da UNICAMP (MEDEIROS et al., 2000), dez apresentavam anticorpos antitireóide positivos e função tireoideana normal. MACIEL-GUERRA et al. (2001) analisaram a evolução da função tireoideana de nove dessas dez pacientes, que continuavam a ser acompanhadas rotineiramente. Observaram, assim, que no ano 2000 uma delas estava hipotireoidea, uma apresentava concentração de TSH suprimida com T_4 livre normal (assintomática) e sete permaneciam eutireoideas. Entre as últimas, porém, quatro haviam apresentado episódios de supressão transitória do TSH com T_4 livre normal, e uma havia exibido uma diminuição transitória da concentração de T_4 livre com TSH normal, todas elas assintomáticas. Em apenas dois casos não foram detectadas alterações na função tireoideana durante os quatro anos de seguimento.

2- JUSTIFICATIVA

As pacientes com ST têm maior tendência a manifestar tireoidite auto-imune, o que faz com que sejam submetidas a avaliações periódicas da função tireoideana e da presença de anticorpos antitireóide. Essas avaliações rotineiras levam à identificação de pacientes com alterações assintomáticas e transitórias nas concentrações de TSH e T₄ livre; uma definição quanto à origem dessas disfunções depende da avaliação funcional e morfológica da tireóide. Desse modo, uma ampla abordagem com diversos métodos diagnósticos permitiria não só elucidar a etiologia destas disfunções como também definiria o papel de cada exame no diagnóstico e seguimento desta doença.



3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Avaliar o comportamento da doença tireoideana em pacientes com ST que apresentaram alterações subclínicas nas concentrações de TSH e(ou) hormônios tireoideanos, definindo a importância de cada método diagnóstico no seguimento desta patologia.

3.2- Objetivos específicos

Avaliar a função tireoideana.

Avaliar a associação dos anticorpos antitireóide às alterações de concentrações hormonais apresentadas por essas pacientes.

Avaliar os achados da USG, correlacionando-os às alterações das concentrações hormonais e à presença de anticorpos antitireoideanos.

Realizar cintilografia com estudo da captação e distribuição do radiofármaco definindo sua indicação.

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Casuística

Foi composta por 17 pacientes com ST (Tabela 1), selecionadas entre 80 acompanhadas regularmente no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (parecer 307/2001) (Anexo 1).

Foram incluídas no estudo pacientes que haviam apresentado um ou mais episódios de alterações transitórias nas concentrações de TSH e(ou) HT, ou seja, seguidas de retorno à normalidade, e que no último retorno ao serviço estavam eutireoideas. As alterações observadas foram, em ordem decrescente de frequência: TSH pouco elevado (entre 4,2 e 10μUI/mL) com hormônios tireoideanos (HT) normais, TSH normal com HT elevados; TSH normal com HT diminuídos, TSH diminuído com HT normais, TSH pouco elevado com HT elevados e TSH diminuído com HT diminuídos.

Quinze pacientes haviam tido ao menos um episódio de alteração na concentração de TSH, caracterizando disfunção tireoideana subclínica, e duas haviam apresentado alterações apenas nas concentrações dos HT (casos 2 e 13). No caso 2 a função havia sido avaliada em cinco ocasiões; a paciente apresentou um episódio de alteração na concentração de T₄ total e outro de alteração no T₄ livre, ambos acompanhados de TSH normal. A outra paciente (caso 13), cuja função tireoideana havia sido avaliada em 20 ocasiões antes do início do trabalho, havia apresentado dois episódios de alterações nas concentrações hormonais, o primeiro caracterizado por aumento do T₄ total e o outro por aumento de ambos os HT; no primeiro episódio não foi mensurado o TSH e no segundo esse hormônio encontrava-se com concentração normal. A partir desses episódios, a paciente apresentou concentrações normais de TSH e HT.

No momento da primeira avaliação realizada neste trabalho, as idades variavam de 5,92 a 22,58 anos (média: 14,64 anos), e a função tireoideana havia sido avaliada de 3 a 20 ocasiões (média: 10 avaliações). Nenhuma das pacientes havia feito uso de hormônio de crescimento (hGH). Em oito casos o cariótipo era 45,X (uma dessas pacientes apresentava, ainda, uma translocação equilibrada entre os cromossomos 2 e 3), cinco eram mosaicos sem aberração estrutural (quatro, 45,X/46,XX, e uma, 45,X/46,XY)

e duas apresentavam isocromossomo X (em mosaico com linhagem 45,X em um caso). Uma paciente possuía um cromossomo X e um cromossomo marcador em todas as células analisadas e outra exibia diferentes aberrações estruturais do cromossomo X em mosaico com linhagem 45,X.

A idade em que os episódios de alterações nas concentrações hormonais haviam sido detectados pela primeira vez variou de 1,58 a 20 anos (média: 9,8 anos); o tempo decorrido desde a detecção do primeiro episódio até a primeira avaliação realizada neste trabalho (denominado tempo de evolução) variou de 0,41 a 14,9 anos (média: 4,88 anos). Quatro pacientes haviam apresentado um único episódio; nas demais, a recorrência foi de até sete episódios (média: dois a três).

Dentre as 13 pacientes com mais de um episódio de alteração nas concentrações hormonais, oito apresentaram diferentes tipos de alteração; a combinação mais freqüente foi a de episódios de TSH pouco elevado com HT normais e de TSH normal com HT elevados. Havia anticorpos antitireóide positivos em sete casos; sendo que em três deles a detecção dessa positividade precedeu a alteração hormonal, em dois foi concomitante e em dois foi posterior.

Tabela 1- Caracterização de 17 pacientes com síndrome de Turner e história de alterações transitórias nas concentrações hormonais.

N	Carótipo	Primeiro episódio (anos)	Anti-corpos	Avaliações da função	Episódios de alteração nas concentrações hormonais	Tipo	Avaliação I		Avaliação V	
							Idade (anos)	Evolução I (anos)	Idade (anos)	Evolução I (anos)
1	45,X,(2q,3q+)mat	4,92	-	5	1	TSH↑ e HT nl	5,92	1,00	NR	NR
2	45,X	1,58	Tg2	5	2	TSH nl, T4 total ↑	6,08	4,50	8,08	6,50
3	45,X	3,50	-	9	4	TSH↑ e HT nl; TSH nl e T4 livre ↑	6,08	2,58	8,00	4,50
4	45,X	4,75	-	9	3	TSH↑ e HT nl	7,08	2,33	9,26	4,51
5	45,X/46,XX	6,75	-	8	1	TSH↑ e HT nl	9,08	2,33	10,92	4,23
6	45,X/46,XX	3,83	-	7	4	TSH↑ e HT nl; TSH nl e T4 e T3 total ↓ TSH↓ e HT nl	9,75	5,92	11,75	7,92
7	45,X	6,00	-	7	4	TSH↑ e HT nl; TSH nl e T4 livre ↑	10,08	4,08	12,00	6,00
8	45,X/46,XX	5,58	TPO3	9	2	TSH↑ e HT nl; TSH↓ e T3 total ↓ e T4 livre normal	10,75	5,17	12,65	7,07
9	45,X	11,58	-	11	2	TSH↑ e HT nl; TSH nl e T4 total ↑	17,08	5,5	19,08	7,50
10	45,X/46,XX/46,X,(Xq)	8,25	-	16	3	TSH↑ com T3 e T4↑; TSH nl e T4 livre ↓ TSH nl e T4 livre ↑	18,08	9,83	20,08	11,83
11	46,X,(Xq)	17,92	-	3	1	TSH↑ e HT nl	18,33	0,41	20,41	2,49
12	45,X/46,XY	17,75	Tg2	13	1	TSH↑ e HT nl	20,17	2,42	22,17	4,42
13	45,X	5,58	-	20	2	TSH? com T3 total e T4 total ↑	20,50	14,92	22,42	16,84
14	45,X/46,X,del(Xq)	16,75	TPO Tg4	9	2	TSH↓ e HT nl	22,17	5,42	24,38	7,63
15	45,X/46,X,del(Xq)/46,X,r(X)	20,00	TPO3	8	4	TSH↑ e HT nl	22,5	2,5	NR	NR
16	45,X/46,XX	11,42	Tg4	20	7	TSH ↑ e HT nl; TSH ↑ e com T3 total e T4 total ↑ TSHnl e T4 livre ↓; TSHnl e T4 livre nl e T3 ↓; TSH nl e T4 total ↑	22,58	11,16	24,58	13,16
17	45,X	19,67	TPO3	10	4	TSH ↑ e T4 livre↑; TSH ↓ e T4 livre nl	22,58	2,91	24,41	4,74

¹Tempo decorrido entre a primeira alteração detectada e a realização deste trabalho. ²Positivção posterior à primeira observação de disfunção; ³positivação prévia; ⁴positivação concomitante. HT = hormônios tireoideanos (T₄-, T₄T e(ou) T₃); nl= normal; ↑= elevado; ↓= diminuído; NR= avaliação não realizada.

4.2- Métodos

Procurou-se submeter as 17 pacientes a até cinco avaliações em um período de dois anos. A *primeira avaliação* (avaliação I) compreendeu:

- TSH ultra-sensível (faixa de normalidade: 0,35 a 4,2 μ UI/mL); tiroxina (T_4) livre (0,9 a 1,8 ng/dL) e triiodotironina (T_3) (recém-nascidos: 75 a 260 ng/dL; 1 a 5 anos: 100 a 260 ng/dL ; 5 a 10 anos: 94 a 240 ng/dL; >10 anos: 75 a 200 ng/dL adultos: 80 a 200 ng/dL), todos mensurados pelo método de quimioluminescência utilizando os analisadores e imunoensaio Elecsys da Roche, dentro da rotina do laboratório de fisiologia do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP³.
- Anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-Tg), também mensurados dentro da rotina do laboratório de fisiologia do Departamento de Patologia Clínica da FCM - UNICAMP³. Nas avaliações I a III deste trabalho, a mensuração das concentrações de anticorpos foi feita por meio de quimioluminescência utilizando os analisadores e imunoensaio Elecsys da Roche. Foram considerados positivos valores de anti-TPO superiores a 35 UI/mL e de anti-Tg superiores a 115 UI/mL. Nas avaliações IV e V, o método utilizado foi o de eletroquimioluminescência utilizando os analisadores e imunoensaio Elecsys da Roche. Foram considerados positivos valores de anti-TPO superiores a 35 UI/mL e de anti-Tg superior a 40 UI/mL. O emprego desses dois métodos em amostra de soro armazenado de 15 pacientes com ST mostrou correlação significativa entre eles, com maior sensibilidade para a detecção do anti-Tg.
- Cintilografia da tireóide com medida da captação realizada 20 minutos após a injeção venosa de pertecnetato-^{99m}Tc, sendo considerada normal entre 0,4% a 1,7% (RAMOS et al, 2002). Esse exame foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FCM - UNICAMP⁴. O preparo das pacientes antes da realização do exame foi feito com orientação dietética e suspensão de medicamentos que pudessem interferir no resultado do exame.

³Laurione Cândido de Oliveira

⁴Dr Allan Oliveira Santos e Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo

- Ultra-sonografia (USG) da tireóide, realizada em todos os casos pelo mesmo operador, no Serviço de USG do Departamento de Tocoginecologia da FCM - UNICAMP⁵. Foi utilizado aparelho Toshiba Powervision 6000 com sonda linear de alta resolução (8 MHZ), sendo avaliadas cinco características: volume, contornos (regulares ou irregulares), textura (presença ou não de áreas heterogêneas), ecogenicidade (comparação do parênquima tireoideano com a musculatura adjacente e as glândulas salivares) e presença ou não de nódulos. Os casos foram subdivididos, em relação ao número de achados, entre aqueles com nenhuma ou apenas uma característica alterada e aqueles com duas ou mais alterações.

O volume da tireóide foi calculado por meio da fórmula $C \times L \times E \times 0,52$ em cada lobo, somando-se a seguir o volume dos dois lobos da tireóide (C = comprimento, L = largura, E = espessura); o resultado foi expresso em mL (BRUNN et al., 1981). Verificou-se, a seguir, a partir da estatura média de meninas brasileiras de 6 a 14 anos (MARCONDES et al., 1982; MARQUES et al., 1982) e do volume médio da tireóide de meninas também brasileiras com as mesmas idades (ROSSI et al., 2002), que há correlação altamente significativa ($r = 0,995$) entre o volume médio da tireóide (y) e a estatura (x), e que este pode ser calculado por meio da fórmula: $y = a + b.x$, onde $a = -3,931$ e $b = 0,05746$ (Figura 1)

⁵Dr. Milton Bricola Filho

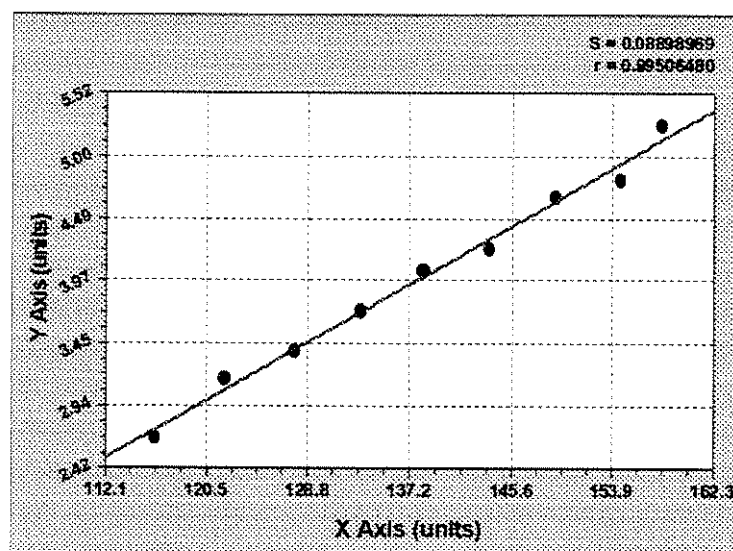


Figura 1- Volume da tireóide em função da estatura (x = estatura; y = vol. da tireóide).

Os limites superior e inferior foram então calculados multiplicando-se o valor de t para o correspondente grau de liberdade ($gl = 7$; $t = 2,365$) pelo desvio de regressão (0,089) e aplicando o valor obtido, para mais ou para menos, ao volume calculado pela regressão obtida para a respectiva estatura da paciente.

Assim, com base no intervalo de confiança de 95%, o volume da tireóide de cada paciente pôde ser considerado normal, reduzido ou aumentado a partir do cálculo dos limites inferior e superior para a respectiva estatura, e não para a idade cronológica. A seguir, o volume da tireóide foi ajustado pela média da estatura das pacientes a fim de que essa variável pudesse ser utilizada nas análises estatísticas (teste t e correlação). Esse ajuste foi feito somando, ao volume original de cada paciente, o resultado da multiplicação de b (0,05746) pela diferença entre a média da estatura do grupo e a estatura da paciente em questão.

A *última avaliação* (avaliação V), realizada cerca de 24 meses após a avaliação I, compreendeu a mensuração de TSH ultra-sensível, T_4 livre, T_3 total e anticorpos anti-TPO e anti-Tg, e USG de tireóide. Entre as avaliações I e V foram realizadas

três avaliações intermediárias (avaliações II a IV) que compreenderam a mensuração de TSH ultra-sensível, T₄ livre, T₃ total e anticorpos antitireoideanos. Novos exames de cintilografia foram realizados somente por indicação clínica (Figura 2).

Buscou-se, na medida do possível, obter intervalo semestral entre cada uma das avaliações, respeitando, porém, os retornos agendados e a disponibilidade das pacientes e das famílias. Finalmente, nem todas as mensurações de hormônios (particularmente T₃ total) e anticorpos puderam ser realizadas em todas as pacientes. Esse fato foi decorrente de perda de acompanhamento ocasional ou definitiva e, em algumas ocasiões, de indisponibilidade de insumos para realização dos exames no laboratório de fisiologia.

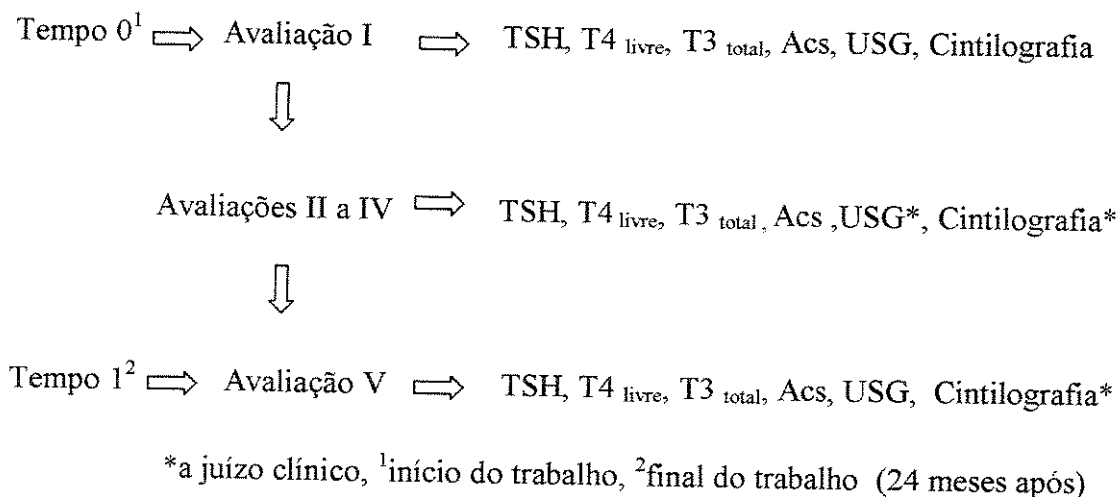


Figura 2- Fluxograma do acompanhamento das 17 pacientes

A análise estatística foi inicialmente descritiva. Em seguida, foi investigada a existência de associação entre o achado de alterações nas concentrações hormonais nas avaliações I e V e a presença de anticorpos (no momento da avaliação ou na história pregressa), alterações ultra-sonográficas e cintilográficas. Investigou-se, ainda, a existência de associação entre a presença de anticorpos antitireoide e os achados ultra-sonográficos.

A seguir, verificou-se se entre as pacientes com os diferentes tipos de alteração (hormonal, ultra-sonográfica ou cintilográfica) havia diferença significativa quanto à idade no momento da avaliação, ao tempo de evolução e ao volume da tireóide. A comparação entre proporções foi feita por meio do teste do qui-quadrado e a comparação de médias por meio do teste t. Finalmente, verificou-se se havia correlação significativa entre o tempo de evolução e o volume ajustado da tireóide.

5- RESULTADOS

5.1- Análise descritiva

Os resultados encontram-se nas Tabelas 2 e 3. Das 17 pacientes, 12 compareceram às cinco consultas previstas (sendo solicitadas mensurações de TSH, T_4 livre, T_3 total e anticorpos antitireóide), das quais 11 foram submetidas aos dois exames de ultra-sonografia e ao de cintilografia. Uma paciente não foi submetida à primeira ultra-sonografia e à cintilografia, três não compareceram a uma das consultas e outras duas faltaram a várias consultas e deixaram de fazer a segunda ultra-sonografia.

O grupo de 17 pacientes compareceu, assim, a 75 das 85 consultas previstas. Dentre as 75 consultas, onze eram de pacientes que faziam uso, naquele momento, de levotiroxina ou de metimazol; portanto, para o propósito deste trabalho somente foram levadas em consideração as mensurações de TSH, T_4 livre e T_3 total solicitadas em 64 consultas.

Infelizmente, nem todas as mensurações hormonais e de anticorpos antitireóide solicitadas ao Laboratório de Fisiologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP puderam ser realizadas. Foram realizados todos os exames solicitados de TSH (64/64), 98,4% de T_4 livre (63/64), porém somente 68,7% de T_3 total (44/64) e 77,3% de anticorpos anti-TPO e anti-Tg (58/75).

5.1.1- Avaliação hormonal

Em apenas uma das 12 pacientes que compareceram às cinco consultas previstas (caso 2) não foi detectada qualquer alteração hormonal. Em outras sete dessas 12 pacientes foram detectadas alterações das concentrações do TSH e(ou) HT, seguidas ou entremeadas de período(s) de eutireoidismo, e quatro apresentaram disfunções que requereram tratamento (hipotireoidismo em três casos - 5, 8 e 16 - e tireotoxicose em um - 17).

Das cinco que compareceram a menos de cinco consultas, apenas duas tiveram TSH e T_4 livre normais, porém não pôde ser mensurado T_3 total (casos 1 e 14, este último com mensuração de T_3 total apenas em uma das quatro consultas realizadas, com resultado

normal). Uma apresentou disfunção (hipotireoidismo subclínico) seguida de normalização das concentrações hormonais (caso 3), em outro caso houve episódios seguidos de disfunção, sendo introduzida levotiroxina após a avaliação IV (caso 9) e outra paciente, após um episódio de alteração nas concentrações de HT (T_4 livre baixo e T_3 total elevado) com TSH normal, não retornou ao serviço (caso 15).

Quanto às duas pacientes selecionadas para fazer parte da amostra que não tinham história de alteração na concentração de TSH que caracterizasse disfunção tireoideana subclínica, mas apenas antecedentes de alterações nas concentrações de HT, uma apresentou durante o acompanhamento um episódio de hipotireoidismo subclínico transitório (caso 13) e três episódios de T_3 total elevado porém com TSH e T_4 livre normais, a outra teve, nas 5 avaliações, concentrações normais de TSH e HT (caso 2).

Neste estudo, das 14 pacientes que apresentaram alterações nas concentrações de TSH e(ou) HT, oito apresentaram diferentes tipos de alteração, em ordem decrescente de frequência: TSH elevado com hormônios tireoideanos normais, TSH e T_4 livre normais com T_3 total elevado, TSH normal com T_4 livre e T_3 total elevados, TSH diminuído com T_4 livre e T_3 total elevados, TSH normal com T_3 total elevado e T_4 livre diminuído, TSH elevado com T_3 total elevado e T_4 livre normais, TSH diminuído com HT normais e TSH normal com T_4 livre baixo e T_3 total normal.

Durante o seguimento, dez pacientes apresentaram TSH elevado, das quais oito com hormônios tireoideanos normais, uma com T_4 livre diminuído e T_3 total normal e outra que, inicialmente, apresentava T_3 total elevado e T_4 livre normal, e depois T_3 total elevado com T_4 livre diminuído. Em quatro casos foi necessário instituir tratamento com levotiroxina, em dois deles (casos 9 e 16) as concentrações de T_4 livre estavam diminuídas, em um (caso 5) havia manifestações clínicas sugestivas de hipotireoidismo e em outro (caso 8) havia concentração muito elevada de TSH (39,9 μ UI/mL). A idade destas pacientes quando da instituição do tratamento foi de 9,25 anos (caso 5), 12 anos (caso 8), 18,63 anos (caso 9) e 22,58 anos (caso 16). A dose diária de levotiroxina variou de 25 a 75 μ g, e as pacientes permaneceram em tratamento até o fim do acompanhamento realizado neste trabalho.

Por outro lado, apenas em duas pacientes havia concentração suprimida de TSH. Uma delas (caso 4) apresentou flutuações na concentração desse hormônio, que estava elevado em outras duas avaliações (em associação com concentrações normais de hormônios tireoideanos) e normal em outras duas avaliações. A outra (caso 17) apresentou, inicialmente, TSH suprimido com T_3 total e T_4 livre normais, evoluindo a seguir com aumento nas concentrações desses hormônios, manifestações clínicas de tireotoxicose e aumento da captação de pertecnetato- ^{99m}Tc (1,7%, normal de 0,4 e 1,6%), sendo então instituído tratamento com metimazol 20 mg/dia; sua idade ao iniciar o tratamento era 23,58 anos.

Dez pacientes apresentaram, em algum momento, concentração elevada de T_3 total, variando de uma a quatro ocasiões por paciente; dentre elas, uma apresentava hipertireoidismo. Em quatro ocasiões o T_3 total aumentado estava associado somente a concentrações normais de TSH e T_4 livre e nos demais a diferentes alterações nesses dois hormônios, predominando TSH diminuído com T_4 livre aumentado e TSH normal com T_4 livre diminuído. Três das nove pacientes sem hipertireoidismo estavam em uso de etinil-estradiol, uma delas já tendo apresentado concentrações elevadas de T_3 total e T_4 total antes do início dessa reposição.

No total, em apenas três casos não foram detectadas alterações nas concentrações de TSH e(ou) HT, sendo que em dois deles não foi possível mensurar o T_3 total e uma das pacientes compareceu apenas à primeira e a quarta consulta (caso 1). Dentre as 14 em que houve alterações nas concentrações hormonais, 11 apresentaram, em algum momento, alterações nas concentrações de TSH, caracterizando, assim, disfunção tireoideana: cinco evoluíram com hipotireoidismo subclínico, uma apresentou alternância entre hipotireoidismo subclínico e tireotoxicose subclínica, e cinco requereram tratamento, quatro por hipotireoidismo e uma por hipertireoidismo. Finalmente, três pacientes apresentaram apenas alterações nas concentrações de HT – em duas houve um episódio de T_4 livre diminuído com T_3 total aumentado (casos 10 e 15), uma das quais (caso 10) apresentou ainda outros três episódios de T_3 total aumentado, e em uma houve dois episódios de T_3 total aumentado (caso 11).

Tabela 2- Resultados da avaliação funcional da tireóide de 17 pacientes com síndrome de Turner e história de alterações nas concentrações hormonais.

	1ª AVALIAÇÃO				2ª AVALIAÇÃO				3ª AVALIAÇÃO				4ª AVALIAÇÃO				5ª AVALIAÇÃO			
	TSH μUI/ ml ¹	T4L ng/ dl ²	T3 ng/ dl ³	Acs UI/ ml ⁴	TSH μUI/ ml ¹	T4L ng/ dl ²	T3 ng/ dl ³	Acs UI/ ml ⁴	TSH μUI/ ml ¹	T4L ng/ dl ²	T3 ng/ dl ³	Acs UI/ ml ⁴	TSH μUI/ ml ¹	T4L ng/ dl ²	T3 ng/ dl ³	Acs UI/ ml ⁴	TSH μUI/ ml ¹	T4L ng/ dl ²	T3 ng/ dl ³	Acs UI/ ml ⁴
1	2,57	1,55	NR	-	NR	NR	NR	Acs	NR	NR	NR	NR	3,0	1,8	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	2,64	1,34	205	Tg 85,1	3,07	1,39	136	NR	2,03	1,75	171	NR	3,52	1,59	165	Tg 288,5	1,48	1,51	159	-
3	3,8	1,34	168	-	6,4	1,47	203	Tg 163	3,7	1,6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3,63	1,47	193	-
4	4,73	1,24	207	-	0,18	4,71	410*	-	1,7	1,5	212	NR	5,27	1,28	234	-	3,06	1,44	NR	-
5	4,9	1,4	221	-	5,15	1,49	191	NR	Em tratamento com l-tiroxina				Em tratamento com l-tiroxina				Em tratamento com l-tiroxina			
6	3,99	1,24	178	-	2,46	1,33	NR	-	3,36	1,51	NR	-	5,07	1,41	213	-	7,27	1,1	211	-
7	3,88	1,37	161	-	3,46	1,49	NR	NR	2,44	NR	213*	-	12,9	1,11	185	NR	6,61	1,32	NR	Tg 276
8	1,5	1,3	162	-	2,19	1,48	NR	NR	2,96	1,51	NR	-	39,9	1,03	NR	-	Em tratamento com l-tiroxina			
9	3,24	1,18	249*	-	NR	NR	NR	-	7,35	1,23	239*	Tg 138	42,8	0,76	251 *	TPO 48 Tg 209	Em tratamento com l-tiroxina			
10	2,43	0,85	241*	-	3,87	1,2	229*	NR	3,6	0,97	226*	-	3,57	1,16	NR	-	3,32	0,99	251*	Tg 97
11	2,31	0,92	249*	-	3,33	0,99	245*	NR	3,5	1,4	NR	-	4,09	1,49	NR	-	2,71	1,4	120	-
12	3,24	1,18	220*	-	3,76	1,14	NR	NR	4,07	1,48	150	NR	3,61	1,11	162	-	4,89	1,18	174	-
13	4,3	1,3	NR	-	3,38	1,06	201*	-	3,52	1,53	NR	-	3,22	1,27	207 *	-	3,19	1,2	220*	-
14	4,03	1,13	NR	NR	1,47	1,04	NR	-	3,54	1,24	NR	TPO 491 Tg 216	NR	NR	NR	NR	1,83	1,27	109	TPO 208 Tg 131
15	2,78	0,83	226*	TPO 106	Perda de acompanhamento				Perda de acompanhamento				Perda de acompanhamento				Perda de acompanhamento			
16	6,42	0,89	174	TPO 83,7 Tg 127	Em tratamento com l-tiroxina				Em tratamento com l-tiroxina				Em tratamento com l-tiroxina				Em tratamento com l-tiroxina			
17	1,73	1,21	173	TPO 888	0,07	1,44	175	TPO 65 Tg 126	<0,01	2,8	258*	TPO 699 Tg 500,6	Em tratamento metimazol				Em tratamento metimazol			

¹TSH ultra-sensível - faixa de normalidade: 0,35 a 4,2 μUI/ml. ²T₄ livre - faixa de normalidade: 0,9 a 1,8 ng/dl. ³T₃ - faixa de normalidade: recém-nascidos, 75 a 260ng/dl; 1 a 5 anos, 100 a 260 ng/dl; 5 a 10 anos, 94 a 240 ng/dl; >10 anos, 75 a 200 ng/dl; adultos, 80 a 200 ng/dl). ⁴Avaliações I a III - faixa de normalidade anti-TPO superiores a 35 UI/ml e de anti-Tg superiores a 115 UI/ml; avaliações IV e V - valores de anti-TPO superiores a 35 UI/ml e de anti-Tg superiores a 40 UI/ml. *Concentração alterada.

Tabela 3- Resultados da avaliação ultra-sonográfica e cintilográfica da tireóide de 17 pacientes com síndrome de Turner e história de alterações nas concentrações hormonais.

N	Avaliação I			Avaliação V	
	Ultra-sonografia	Cintilografia		Ultra-sonografia	
		Captação ¹	Distribuição do radiofármaco		
1	Vol. ↑ (2,24mL)	↑ ²	nl	NR	
2	Vol. ↑ (3,16mL) THet	1,4%	nl	Vol. ↑ (3,34mL) THet	
3	Vol. ↑ (2,13mL)	0,8%	nl	Vol. ↑ (4,12mL)	
4	Vol. ↓ (1,60mL)	0,75%	nl	Vol. ↓ (2,45mL)	
5	Vol. ↑ (3,73mL)	0,99%	nl	Vol. ↑ (3,07mL)	
6	Vol (2,71mL) nl	1,3%	nl	Vol. ↑ (4,97mL)	
7	Vol. ↑ (4,8 mL) THet	0,95%	nl	Vol. ↓ (2,490 THet	
8	Vol. ↑ (6,39mL)	0,69%	nl	Vol. ↑ (6,41mL)	
9	Vol. ↑ (6,36mL) THet	0,9%	nl	Vol. ↑ (5,68mL) THet CI	
10	Vol. ↑ (5,07mL) nódulo ³	1,5%	nl	Vol nl (4,33mL) nódulo ⁴	
11	NR	NR	nl	Vol. ↑ (4,98mL)	
12	Vol. ↑ (5,62mL) THet	2,9% ↑	nl	Vol. ↑ (4,8mL) THet	
13	Vol. ↑ (9,69mL)	1,2%	nl	Vol. ↑ (8,37mL)	
14	Vol. ↑ (7,15mL) THet CI AH	1,6%	nl	Vol. ↑ (6,09mL) CI THet	
15	Vol. ↑ (4,74 mL)	0,76%	nl	NR	
16	Vol. ↑ (7,03mL) THet CI AH	0,5%	nl	Vol. ↑ (6,27mL) THet CI AH	
17	Vol. ↑ (6,89mL) THet	1,1%	heterogênea	Vol. ↑ (11,99mL) THet CI nódulo ⁵	

¹Captação normal: 0,4 a 1,6%. ²Valor não calculado por problemas técnicos. ³Medindo 5x3mm, hipercogênico, localizado no lobo direito. ⁴Medindo 4x4 mm, hipercogênico, localizado no lobo direito, com halo hipocóico periférico. ⁵Medindo 7x 6 mm, hipercogênico, localizado no lobo esquerdo. AH= áreas hipocogênicas; CI= contornos irregulares; NR= não realizado; THet= textura heterogênea ; Vol.= volume; ↑= aumentado; ↓= diminuído.

5.1.2- Anticorpos

Em relação aos sete casos em que havia antecedentes da presença de anticorpos antitireóide, foi possível observar negatificação em dois (casos 8 e 12); em dois dos cinco restantes não houve modificações em relação ao anteriormente observado (casos 14 e 15). No caso 2 houve negatificação em um episódio e positivação do anti-Tg em 3 episódios e, nos demais (casos 16 e 17), em que apenas um dos anticorpos havia sido detectado anteriormente, tanto anti-TPO quanto anti-Tg passaram a ser positivos. Houve positivação em três dos dez casos em que os anticorpos eram anteriormente negativos: no caso 9 houve inicialmente positivação do anti-Tg, em seguida também de anti-TPO, precedendo quadro de hipotireoidismo; nos casos 7 e 10 houve positivação de anti-Tg. Ao final do estudo, portanto, dez das 17 pacientes tinham anticorpos presentes naquele momento ou nos exames antecedentes.

Das cinco pacientes que necessitaram de tratamento, apenas uma (caso 5) não tinha anticorpos positivos durante o estudo nem na história prévia; três apresentavam tanto anti-TPO quanto anti-Tg positivos, incluindo a paciente com tireotoxicose; e uma tinha antecedente de anti-Tg positivo, porém os cinco exames realizados no decorrer deste trabalho foram negativos.

5.1.3- Avaliações ultra-sonográficas

5.1.3.1- Avaliação i (início do estudo)

A avaliação ultra-sonográfica inicial, realizada em 16 pacientes, revelou alterações volumétricas em todas, exceto em uma (caso 6). Em 14 casos havia aumento de volume e redução em apenas um. Foi observada textura heterogênea em sete casos, irregularidade dos contornos em dois, áreas hipoecogênicas em dois, e uma única paciente apresentava nódulo sólido de características ultra-sonográficas benignas. Sete pacientes apresentavam uma única alteração à ultra-sonografia (volumétrica), em seis havia duas alterações (de volume e textura em cinco casos e alteração volumétrica associada a nódulo em um), e em dois casos havia simultaneamente alterações de volume,

textura, ecogenicidade e contornos (Tabela 3). A definição do volume como normal, aumentado ou diminuído baseou-se na faixa de normalidade para a respectiva estatura (Anexo 2).

Só uma paciente (caso 6) teve USG totalmente normal. Essa paciente não apresentava anticorpos positivos naquele momento nem na história pregressa, e na primeira avaliação não apresentava disfunção tireoideana.

Em oito casos, portanto, havia nenhuma ou apenas uma alteração ultra-sonográfica e em oito havia duas ou mais alterações.

5.1.3.2- Avaliação v (final do estudo)

A avaliação ultra-sonográfica final foi realizada em 15 pacientes (Tabela 3). Havia alterações volumétricas em todas as pacientes exceto em uma (caso 10), que anteriormente tinha volume aumentado. A paciente que não havia apresentado qualquer alteração na avaliação anterior passou a apresentar aumento de volume (caso 6). A definição do volume como normal, aumentado ou diminuído baseou-se na faixa de normalidade para a respectiva estatura (Anexo 3).

A textura era heterogênea em sete casos, os mesmos em que essa característica havia sido observada na avaliação inicial, e quatro pacientes apresentaram irregularidade dos contornos. Em dois casos havia nódulo sólido de características ultra-sonográficas benignas, um dos quais já havia sido detectado anteriormente. Uma única paciente ainda apresentava áreas hipoecogênicas (caso 16). Todas as pacientes que apresentaram heterogeneidade do parênquima tireoideano tinham, em algum momento, anticorpos positivos.

No momento da segunda avaliação, oito pacientes apresentavam uma única alteração à USG (sete casos com alteração volumétrica e um com nódulo). Em outras três havia duas alterações (de volume e textura) e em quatro casos havia simultaneamente alterações de volume, textura e contornos, um dos quais associado a nódulo e outro a áreas hipoecogênicas.

Quando comparado à avaliação inicial, este exame revelou que oito das 14 pacientes que realizaram os dois exames mantiveram os mesmos achados. Em três casos (6, 9 e 17) houve aumento do número de alterações encontradas, em dois (10 e 14) houve redução e em um (caso 7) a textura heterogênea, antes associada a aumento de volume, passou a ser encontrada juntamente com volume reduzido (Tabela 3).

5.1.3.3- Nódulos tireoideanos

Duas pacientes apresentaram nódulo. Em uma delas este era inicialmente o único achado, associando-se posteriormente a aumento do volume da tireóide (caso 10); esta paciente apresentou alterações assintomáticas das concentrações dos HT. No outro caso havia associação com alteração volumétrica, de textura e de contornos à USG e a paciente apresentava hipertireoidismo (caso 17).

No caso 10 o nódulo era localizado no lobo direito, hiperecogênico, e media 5 x 3mm; não havia alterações de textura associadas e, ao ser detectado pela primeira vez, a paciente tinha anticorpos antitireóide negativos, porém havia alteração nas concentrações dos HT (TSH normal, T_4 livre diminuído e T_3 total elevado). Outra USG, realizada após 9 meses, mostrou que a imagem nodular mantinha dimensões semelhantes às do exame anterior (5x 4mm), era hiperecogênica e havia halo hipoeecóico periférico. Nesta fase a paciente mantinha-se com anticorpos negativos e T_3 total elevado, porém com TSH e T_4 livre normais. Na última avaliação a paciente mantinha nódulo com as mesmas características, medindo 4x4 mm; houve positividade de anticorpos anti-Tg e o T_3 total mantinha-se elevado, ainda com TSH e T_4 livre normais. Como o nódulo era de características benignas (nódulo hiperecogênico com halo hipoeecogênico) e não se alterou no período de dois anos, optou-se por não realizar punção.

No outro caso (17) o nódulo só foi detectado na última USG e estava associado a alteração textural, de contornos e volumétrica; tratava-se de imagem nodular hiperecogênica medindo 7x 6 mm e localizada no lobo esquerdo. Esta paciente tinha quadro de hipertireoidismo e já se encontrava em tratamento com metimazol. No momento da

última USG encontrava-se com função tireoideana normal e anticorpos positivos (anti-TPO e anti-Tg). Na ocasião foi realizada cintilografia, que revelou aumento da captação (12%) e distribuição homogênea do radiofármaco. Neste caso também não foi realizada punção por se tratar de nódulo com características benignas.

5.1.4- Cintilografia

A captação de pertecnetato-^{99m}Tc estava normal em 14 dos 16 casos em que este exame foi realizado. Houve um caso de elevação e outro em que a tireóide foi descrita como discretamente hipercaptante, porém o valor da captação não foi calculado por problemas técnicos. Uma paciente apresentava distribuição heterogênea do radiofármaco, porém com captação normal e função tireoideana também normal (caso 17). Em um dos casos de captação aumentada havia concentração elevada de T₃ total com TSH e T₄ livre normais; no outro caso, também com TSH e T₄ livre normais, o T₃ total não pôde ser mensurado.

A paciente que apresentava distribuição heterogênea do radiofármaco com captação e função tireoideana normais (caso 17) evoluiu com quadro de hipertireoidismo. Foi realizada outra avaliação cintilográfica, que revelou, além de distribuição heterogênea do radiofármaco, captação difusamente aumentada com uma área de captação um pouco mais intensa, sendo então instituído o tratamento com metimazol. Na avaliação ultra-sonográfica final esta paciente apresentou um nódulo; foi novamente submetida à cintilografia, que mostrou captação aumentada difusamente (12%), porém com distribuição homogênea do radiofármaco. Ao término deste trabalho, a paciente encontrava-se em uso de metimazol e com função tireoideana normal.

5.2- Análise global da avaliação i

O achado de alterações nas concentrações de TSH e(ou) de HT na primeira avaliação à qual foram submetidas as 17 pacientes não estava associado à detecção, naquele momento ou pregressa, de anticorpos antitireóide ($\chi^2 = 0,486$; gl = 1; p = 0,486).

Também não houve qualquer associação com o número de alterações ao exame de ultra-sonografia, nem com achado de alguma alteração (de captação ou de distribuição do radiofármaco) à cintilografia ($\chi^2 = 0,410$; gl = 1; p = 0,522) (Tabelas 4 a 6).

Não houve diferença significativa entre as pacientes com e sem alterações nas concentrações de TSH e(ou) de HT com relação à idade no momento da avaliação (t = -1,852; gl = 15; p = 0,084), ao tempo de evolução (t = -0,941; gl = 15; p = 0,362) e ao volume ajustado da tireóide (t = -0,662; gl = 14; p = 0,519) (Tabelas 7 a 9). O volume ajustado de cada uma das pacientes encontra-se no Anexo 2.

Tabela 4- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com a presença de anticorpos (atuais ou pregressos).

Alterações hormonais	Anticorpos		Total
	-	+	
-	4	4	8
+	6	3	9
Total	10	7	17

Tabela 5- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com o número de achados à ultra-sonografia.

Alterações hormonais	Achados ultra-sonográficos		Total
	0-1	2-5	
-	4	4	8
+	4	4	8
Total	8	8	16

Tabela 6- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com a presença de alterações cintilográficas.

Alterações hormonais	Alterações cintilográficas		Total
	-	+	
-	6	2	8
+	7	1	8
Total	13	3	16

Tabela 7- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com a idade.

Alterações hormonais	Idade (anos)		
	n	Média	DP
-	8	11,68	6,89
+	9	17,27	5,56

Tabela 8- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com o tempo de evolução.

Alterações hormonais	Tempo de evolução (anos)		
	n	Média	DP
-	8	3,95	1,67
+	9	5,71	5,04

Tabela 9- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação I de acordo com o volume ajustado da tireóide.

Alterações hormonais	Volume ajustado (mL)		
	n	Média	DP
-	8	4,70	0,99
+	8	5,20	1,93

A comparação entre aquelas com nenhuma ou uma alteração e aquelas com mais de uma alteração ao exame de ultra-sonografia também não mostrou diferenças significativas em relação à idade ($t = -1,868$; $gl = 14$; $p = 0,083$) e ao tempo de evolução ($t = -0,586$; $gl = 14$; $p = 0,567$) (Tabelas 10 e 11). Não houve associação significativa entre a presença de anticorpos (atual ou pregressa) e aquelas que tinham mais de uma alteração da tireóide à ultra-sonografia ($\chi^2 = 2,286$; $gl = 1$; $p = 0,131$) (Tabela 12). O volume da tireóide também foi semelhante quando foram comparadas as seis pacientes que tinham uma única alteração ultra-sonográfica que não a alteração volumétrica (alteração na textura ou nódulo) e as duas que apresentavam simultaneamente alterações texturais, contornos irregulares e áreas hipoecogênicas ($t = -1,004$; $gl = 6$; $p = 0,354$) (Tabela 13).

Tabela 10- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação I em relação à idade.

Achados ultra-sonográficos	Idade (anos)		
	n	Média	DP
0-1	8	11,46	6,45
2-5	8	17,35	6,17

Tabela 11- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação I em relação ao tempo de evolução.

Achados ultra-sonográficos	Tempo de evolução (anos)		
	n	Média	DP
0-1	8	4,59	4,48
2-5	8	5,73	3,15

Tabela 12- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações à ultra-sonografia na avaliação I em relação à presença de anticorpos (atuais ou pregressos).

Achados ultra-sonográficos	Anticorpos		Total
	-	+	
0-1	6	2	8
2-5	3	5	8
Total	9	7	16

Tabela 13- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas que não a alteração volumétrica na avaliação I em relação ao volume ajustado da tireóide.

Achados ultra-sonográficos que não a alteração volumétrica	Volume ajustado (mL)		
	n	Média	DP
1	6	5,03	0,79
3	2	5,64	0,45

As pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia também não diferiram quanto à idade ($t = 0,292$; $gl = 14$; $p = 0,774$), ao tempo de evolução ($t = 1,424$; $gl = 14$; $p = 0,176$) e ao volume da tireóide ($t = 0,817$; $gl = 14$; $p = 0,428$) (Tabelas 14 a 16).

Finalmente, observou-se correlação significativa entre o tempo de evolução e o volume ajustado da tireóide ($r = 0,655$; $p = 0,006$).

Tabela 14- Distribuição das pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia na avaliação I de acordo com a idade.

Alterações cintilográficas	Idade (anos)		
	n	Média	DP
-	13	13,99	6,60
+	3	16,22	9,00

Tabela 15- Distribuição das pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia na avaliação I de acordo com o tempo de evolução.

Alterações cintilográficas	Tempo de evolução (anos)		
	n	Média	DP
-	13	5,86	3,86
+	3	2,11	0,99

Tabela 16- Distribuição das pacientes com e sem alterações ao exame de cintilografia na avaliação I de acordo com o volume ajustado da tireóide.

Alterações cintilográficas	Volume ajustado (mL)		
	n	Média	DP
-	13	5,86	3,86
+	3	2,11	0,99

5.3- Análise global da avaliação V

O achado de alterações nas concentrações de TSH e(ou) de HT nas pacientes submetidas a essa avaliação não estava associado à detecção, naquele momento ou pregressa, de anticorpos antitireóide ($\chi^2 = 1,170$; gl = 1; p = 0,279), nem ao número de alterações ao exame de ultra-sonografia ($\chi^2 = 0,134$; gl = 1; p = 0,714) (Tabelas 17 e 18).

Não houve diferença significativa entre as pacientes com e sem alterações nas concentrações de TSH e(ou) de HT com relação à idade no momento da avaliação ($t = -1,148$; gl = 13; p = 0,272), ao tempo de evolução ($t = -1,607$; gl = 13; p = 0,132) e ao volume ajustado da tireóide ($t = -0,946$; gl = 13; p = 0,361) (Tabelas 19 a 21). O volume ajustado de cada uma das pacientes encontra-se no Anexo 3.

Tabela 17- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com a presença de anticorpos (atuais ou pregressos).

Alterações hormonais	Anticorpos		Total
	-	+	
-	4	1	5
+	4	4	8
Total	8	5	13

Tabela 18- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com o menor ou maior comprometimento à ultra-sonografia.

Alterações hormonais	Achados ultra-sonográficos		Total
	0-1	2-5	
-	3	2	5
+	5	5	10
Total	8	7	15

Tabela 19- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com a idade.

Alterações hormonais	Idade (anos)		
	n	Média	DP
-	5	14,03	7,78
+	10	18,01	5,58

Tabela 20- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com o tempo de evolução.

Alterações hormonais	Tempo de evolução (anos)		
	n	Média	DP
-	5	5,13	1,99
+	10	8,37	4,23

Tabela 21- Distribuição das pacientes com e sem alterações hormonais na avaliação V de acordo com o volume ajustado da tireóide.

Alterações hormonais	Volume ajustado (mL)		
	n	Média	DP
-	5	4,56	0,89
+	10	5,66	2,47

A comparação entre aquelas com menor e maior comprometimento ao exame de USG na avaliação V também não mostrou diferenças significativas em relação à idade ($t = -1,512$; $gl = 13$; $p = 0,155$) e ao tempo de evolução ($t = 0,138$; $gl = 13$; $p = 0,892$)

(Tabelas 22 e 23). Por outro lado, houve associação significativa entre a presença de anticorpos (atual ou pregressa) e o maior comprometimento da tireóide à ultra-sonografia ($\chi^2 = 8,750$; gl = 1; $p = 0,003$) (Tabela 24). Esse grupo de maior comprometimento coincide com o de pacientes com textura heterogênea do parênquima. O volume da tireóide foi semelhante quando foram comparadas as quatro pacientes que tinham uma única alteração ultra-sonográfica que não a alteração volumétrica (alteração na textura ou nódulo) e as quatro que apresentavam duas ou três alterações (em textura, contornos, ecogenicidade e(ou) nódulo) ($t = -1,871$; gl = 6; $p = 0,110$) (Tabela 25).

Não foi observada correlação significativa entre o tempo de evolução e o volume ajustado da tireóide ($r = 0,176$; $p = 0,530$).

Tabela 22- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V em relação à idade.

Achados ultra-sonográficos	n	Idade (anos)	
		Média	DP
0-1	8	14,44	5,63
2-5	7	19,24	6,67

Tabela 23- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V em relação ao tempo de evolução.

Achados ultra-sonográficos	n	Tempo de evolução (anos)	
		Média	DP
0-1	8	7,42	4,78
2-5	7	7,14	2,93

Tabela 24- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V em relação à presença de anticorpos (atuais ou pregressos).

Achados ultra-sonográficos	Anticorpos		Total
	-	+	
0-1	6	2	8
2-5	0	7	7
Total	6	9	15

Tabela 25- Distribuição das pacientes de acordo com o número de alterações ultra-sonográficas na avaliação V (que não a alteração volumétrica) em relação ao volume ajustado da tireóide.

Achados ultra-sonográficos que não a alteração volumétrica	Volume ajustado (mL)		
	n	Média	DP
1	4	3,83	0,80
3	4	6,85	3,13

6- DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho mostram que a história de um ou mais episódios de alteração nas concentrações de TSH e(ou) hormônios tireoideanos em pacientes com ST implica em chance elevada de recorrência destas alterações. De fato, 11 das 12 pacientes que foram acompanhadas regularmente no decorrer de 24 meses apresentaram alterações hormonais (84,65%), assim como três das cinco que não realizaram as cinco avaliações. É possível que essa frequência seja ainda maior, uma vez que, segundo De FELICE et al. (1991), a concentração de T_3 total é maior nas pacientes com ST que na população em geral, e nem todas as mensurações de T_3 total previstas neste trabalho puderam ser realizadas. De fato, das duas pacientes que não realizaram as cinco avaliações e não apresentaram nenhuma alteração, uma submeteu-se a apenas uma qwwavaliação e sem a mensuração de T_3 total, e a outra não foi avaliada quanto à concentração de T_3 total em três ocasiões.

As alternâncias na função tireoideana ou nas concentrações hormonais podem ser decorrentes do tipo de resposta auto-imune naquele momento, bem como do tipo de anticorpo presente. TAMAKI et al. (1990) detectaram, em 10% dos pacientes com TH, a presença de TRAb; a mudança de anticorpos estimuladores para bloqueadores levaria à alternância entre hipotireoidismo e tireotoxicose (TAKASU et al., 1992), enquanto que a diminuição ou normalização dos anticorpos levaria ao estado eutireoideo (OKAMURA et al., 1990). Por outro lado, de acordo com KAWAKAMI et al. (1996), concentração elevada de TSH inibiria a apoptose, o que poderia explicar a normalização das concentrações hormonais e, após a ação de algum fator desencadeante a recorrência do processo.

Em apenas um caso todas as mensurações hormonais estiveram normais nas cinco avaliações (1/12 ou 8,3%). Assim sendo, o seguimento clínico e laboratorial dessas pacientes deve ser rigoroso, uma vez que a recorrência desses episódios é fator de risco para a instalação de disfunção que requeira tratamento. De fato, em cinco dos 17 casos (cerca de 1/3) a alteração funcional indicou a necessidade de terapia: quatro pacientes evoluíram com hipotireoidismo, sendo instituída terapêutica com levotiroxina, e uma com hipertireoidismo, sendo utilizado o metimazol.

Neste trabalho, as alterações mais freqüentemente encontradas foram TSH elevado associado a hormônios tireoideanos normais e T_3 total elevado com TSH e T_4 livre normais, corroborando o achado de vários autores (De FELICE et al., 1991; GRAVHOLT et al., 2000; EL-MANSOURY et al., 2005) segundo os quais, além da maior freqüência de TH, as pacientes com ST apresentam concentrações mais elevadas de T_3 total e TSH do que a população geral.

Algumas pacientes apresentaram alterações hormonais não compreensíveis do ponto de vista do eixo hipotálamo-hipófise-tireoideano, podendo ser explicada no contexto da destruição tecidual do parênquima tireoideano como ocorre na tireoidite silenciosa ou por interferências de anticorpos com anti- T_3 ou anti- T_4 na mensuração dos hormônios tireoideanos. Estes anticorpos podem estar presentes em 10% dos indivíduos com doença tireoideana. (DESPRÉS e GRANT, 1998).

Nem todas as pacientes com disfunções transitórias ou permanentes apresentavam anticorpos positivos no momento ou na história pregressa, então a necessidade de rigor no acompanhamento clínico e laboratorial independe de haver anticorpos detectáveis.

Os anticorpos antitireoideanos tiveram comportamento diferente do observado em indivíduos sem ST que apresentam TH, nos quais são detectáveis em 76 % a 100 % dos casos, com predomínio do anti-TPO (RALLISON et al., 1975; KASAMATSU et al., 2002) . Na maioria das nossas pacientes, os anticorpos, quando presentes, apresentaram-se em concentrações baixas, com predomínio do anti-TG e com freqüência menor (58,8%), o que pode ser devido ao tipo de resposta auto-imune das pacientes portadoras com ST (CANARIS et al., 2000).

Assim sendo, os anticorpos antitireóide, não se mostraram bons marcadores de doença tireoideana nas pacientes avaliadas neste trabalho devido a seu caráter flutuante, baixa freqüência e concentração, mantendo-se sempre presentes em apenas quatro dos 17 casos (23,5 %).

Segundo AMINO e DE GROOT (2003), o hipotireoidismo auto-imune é induzido por apoptose mediada por citocinas e a infiltração linfocitária não está diretamente envolvida na morte celular. O achado de DNA fragmentado, característico de apoptose,

é freqüente nas células foliculares da tireóide de pacientes com TH (KOTANI et al., 1995). Outra hipótese para explicar o hipotireoidismo na ausência de anticorpos anti-TPO e anti-Tg seria a presença de anticorpos bloqueadores do receptor do TSH (TAMAKI et al, 1990).

Em 14 das 15 pacientes que realizaram a avaliação ultra-sonográfica final foi observada a forma difusa da TH. Utilizando a classificação sugerida por DAVIES et al. (1993), a maioria das pacientes que apresentaram a forma difusa (sete casos) era portadora de bócio eutireoideano (Tireoidite auto-imune tipo 1 A); em outras quatro havia bócio associado a hipotireoidismo persistente (Tireoidite auto-imune 2 A). Uma paciente apresentava bócio e hipertireoidismo (Tireoidite auto-imune 3 A), uma era eutireoideana, com anticorpos positivos mas sem bócio (Tireoidite auto-imune tipo 1 B) e em uma houve agravamento transitório da função tireoideana (Tireoidite auto-imune tipo 2 C). Nesta amostra, portanto, a forma mais comum foi a TH associada a quadro de eutireoidismo, compatível com o descrito na literatura (SHARMA et al., 1990; RALLISON et al., 1991; SESMA et al., 1990).

A avaliação por USG mostrou, em todos os casos, alterações anatômicas compatíveis com a existência de doença crônica da tireóide nessas pacientes. Na primeira avaliação apenas uma paciente não apresentou qualquer alteração, porém esta exibiu aumento do volume tireoideano no segundo exame. A alteração mais freqüente nas duas avaliações foi a alteração volumétrica, com predomínio acentuado da tireomegalia sobre a atrofia da tireóide, ao contrário do observado em outro trabalho, que concluiu, por meio da palpação da glândula ou de USG, ser a atrofia mais comum nas pacientes com ST (RADETI et al, 1995).

É provável que isso se deva ao critério que costuma ser utilizado para a determinação da faixa de normalidade do volume da tireóide, com base na idade cronológica e não, como neste trabalho, na estatura da paciente. De fato, o volume tireoideano em paciente com ST pode ser considerado reduzido, se comparado aos valores de referências de meninas ou mulheres da mesma idade e de estatura normal. Além disso, o diagnóstico de bócio pela palpação não é tão preciso quanto pela USG, uma vez que com esse método pode haver variação de até 40% quando se compara ao resultado da avaliação

entre diversos examinadores (WORLD HEALTH ORGANIZATION & INTERNACIONAL COUNCIL CONTROL OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS, 1997).

No período de dois anos houve, em alguns casos, modificações em relação ao volume. No caso 6, em que passou de normal a aumentado, este fato é provavelmente secundário ao aumento do TSH ou ainda por infiltração linfocitária, e no caso 7, em que passou de aumentado a reduzido, é possível que a paciente se encontrasse em fase mais tardia da doença, uma vez que havia ecotextura heterogênea à USG, tendo possivelmente passado da forma de bócio para a atrófica. No caso 10, a normalização de volume previamente aumentado pode ser devida a diminuição da infiltração linfocítica ou evolução para forma atrófica.

Tanto na primeira quanto na segunda avaliações, em mais da metade dos casos (9/17) havia mais de uma alteração anatômica detectável à USG, particularmente a heterogeneidade do parênquima (sete pacientes), achado esse freqüentemente associado à TH (YEH et al, 1996). Diferentemente, porém, do observado por CHIOVATO et al. (1996) em pacientes com ST, não foi comum a observação de áreas hipoeecogênicas à ultra-sonografia, ocorrendo em apenas dois casos na primeira avaliação (14 e 16), sendo que no caso 16, que desenvolveu hipotireoidismo, esse achado persistiu na segunda avaliação. Isso pode ser devido ao fato da amostra utilizada por esses autores ser aleatória, enquanto que no presente trabalho foi constituída por pacientes com história de alterações hormonais subclínicas e, portanto, num estágio provavelmente mais avançado de tireoidite crônica. De fato, a hipoeecogenicidade do parênquima ocorre na fase inicial da TH, e à medida que há progressão da doença ocorre fibrose e formação de micronódulos, conferindo o aspecto de heterogeneidade (SOLBIATI et al., 1999).

As pacientes avaliadas neste trabalho que apresentaram hipoeecogenicidade do parênquima tinham concentrações mais elevadas de anti-TPO caracterizando, possivelmente, infiltração linfocitária mais acentuada.

Oito das 14 pacientes que realizaram as duas USG não tiveram alterações dos achados ultra-sonográficos no período entre a primeira e a segunda avaliação. Em dois dos três casos em que houve aumento do número de alterações isso provavelmente foi devido à

progressão da doença – o caso 9 evoluiu para hipotireoidismo clínico e o 17 para hipertireoidismo clínico. Quanto aos dois casos em que houve diminuição dos achados, em uma paciente havia hipoecogenicidade na primeira avaliação, mas não na segunda, o que pode se dever a diminuição na infiltração linfocitária, sugerida pelo fato de que inicialmente havia concentrações mais elevadas de anticorpos antitireoideanos e de TSH. Já no outro caso, em que houve normalização do volume antes aumentado sem alteração na textura, esse fato pode ser devido a redução da infiltração linfocitária, apesar de na última avaliação apresentar anti-Tg positivo, ou à evolução natural da doença, representando um período transitório entre a fase de bócio e a fase final atrófica.

Corroborando os achados de KABELITZ et al. (2003), a USG mostrou ser o mais sensível e fidedigno dentre os marcadores da doença tireoideana crônica, uma vez que, praticamente, não houve flutuações em seus achados. Seria importante, portanto, que fizesse parte da investigação de doenças tireoideanas independentemente da presença de disfunção tireoideana ou de anticorpos antitireoide.

Nódulos foram encontrados em duas pacientes; em uma delas foi observado desde a primeira avaliação, associado a parênquima homogêneo e correspondendo, portanto, à forma nodular da TH. A segunda paciente, que apresentou nódulo na última avaliação, apresentava ainda heterogeneidade do parênquima; esta paciente (caso 17) já tinha o diagnóstico de hipertireoidismo (DG). Apesar de na DG a tireoide encontrar-se aumentada, com ecotextura geralmente homogênea, pode haver nódulos ou heterogeneidade do parênquima como ocorreu neste caso (HEGEDÜS, 2001).

A cintilografia, por sua vez, não mostrou um achado específico da doença uma vez que mostrou captação normal na maioria dos casos, incluindo aqueles em que havia o maior número de alterações à USG. Apenas duas pacientes apresentaram aumento da captação, uma de fato medida (caso 12) e outra supostamente aumentada (caso 1) e neste último caso não teve correlação com a função.

O padrão heterogêneo de distribuição do radiofármaco foi observado em um dos 17 casos (5,88%), diferente do observado por RALISSON et al. (1991) em pacientes com TH (54,5%). Tudo indica, portanto, que seu uso rotineiro seja de pouca utilidade na avaliação de pacientes com ST nas quais haja suspeita de TH, restringindo-se sua aplicação

ao diagnóstico diferencial de tireotoxicose, como ocorreu no caso 17. Essa paciente apresentou quadro de tireotoxicose e a cintilografia revelou captação aumentada, levando, assim, ao diagnóstico e tratamento de DG.

Embora alguns estudos demonstrem que a presença de anticorpos antitireóide aumenta a probabilidade de desenvolvimento de disfunção tireoideana e que alterações à USG correlacionam-se com a concentração de TSH (HUNTER et al, 2000; CANARIS et al., 2000; SCHIEMAN et.al, 2003), durante o período deste trabalho neste grupo de pacientes o achado de alteração nas concentrações hormonais foi independente não só da presença de anticorpos, mas também da gravidade do comprometimento da tireóide à USG e do achado de alterações cintilográficas. Portanto, a realização dos exames de imagem e a mensuração dos anticorpos, embora importantes para comprovar a existência de doença crônica da glândula, não devem substituir a determinação das concentrações hormonais.

O encontro de alterações nas concentrações de TSH ou HT também foi independente da idade da paciente, do tempo decorrido desde a primeira alteração detectada (tempo de evolução) e do volume da tireóide. Porém, a idade daquelas com mais de uma alteração da tireóide pela USG e daquelas com alterações hormonais tendeu a ser mais elevada, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas, possivelmente pelo tamanho amostral. Isso sugere que há, como seria de se esperar para uma doença crônica, progressão das alterações morfológicas da glândula ao longo do tempo, embora estas nem sempre se acompanhem de alterações funcionais mensuráveis, e estas, quando detectadas, sejam freqüentemente transitórias, entremeadas por períodos de eutireoidismo. O tempo necessário para que a falência da glândula se torne permanente, o que ocorre quando 80% da tireóide encontra-se destruída (SCHERBAUM et al., 1986), deve variar na dependência da gravidade do processo que leva ao comprometimento progressivo da glândula e da suscetibilidade individual.

Avaliações freqüentes da função tireoideana devem ser realizadas, portanto, independentemente da idade da paciente e do tempo de evolução da doença tireoideana. Por outro lado, a USG também deve fazer parte da investigação em pacientes com ST, independentemente dos resultados das mensurações hormonais e da presença de anticorpos, bem como da idade e do tempo de evolução.

A presença de anticorpos antitireóide, detectados em dez casos antes ou durante a realização deste trabalho, e os achados frequentes de heterogeneidade ou hipoeogenicidade do parênquima à ultra-sonografia (cerca de 42 % dos casos) contribuem para reforçar a hipótese de que as alterações funcionais encontradas nessas pacientes sejam decorrentes de TH. A USG mostrou-se um exame bastante sensível no diagnóstico de TH nestas pacientes, corroborando os achados de KABELITZ et al. (2003), segundo os quais esta seria mais sensível para a detecção da TH do que anticorpos positivos e alterações na concentração de TSH.

De fato, como observado na evolução deste trabalho, houve um comportamento flutuante da função tireoideana e dos anticorpos antitireóide, enquanto que os achados persistentes à USG provavelmente se devem a alterações morfológicas irreversíveis secundárias a processo auto-imune. A presença de anticorpos positivos, no momento da avaliação ou na história pregressa, em todas as pacientes que apresentaram heterogeneidade no parênquima, indica processo auto-imune na etiologia da doença tireoideana crônica nestas pacientes.

A menor frequência de anticorpos em relação às pacientes com TH que não são portadoras da ST pode ser creditada a uma distorção de averiguação. De fato, em mulheres sem ST, o diagnóstico de TH só é feito nos casos clinicamente evidentes, enquanto que nas portadoras desta síndrome, a avaliação da função tireoideana é feita periodicamente, permitindo, assim, a detecção de disfunções subclínicas. Por outro lado, uma vez que pacientes com ST têm alterações no processo de apoptose, esse pode ser um mecanismo mais importante na destruição do parênquima tireoideano.

As alterações nas concentrações hormonais observadas na história das pacientes que compuseram esta amostra eram recorrentes e caracterizadas por elevações ou reduções simultâneas das concentrações de TSH e HT, alterações nas concentrações de HT com TSH normal ou alterações do TSH com HT em concentrações normais. Assemelham-se, portanto, às disfunções observadas na tireoidite silenciosa, em que as alterações funcionais variam de acordo com a fase da doença, com elevação de T_3 total e T_4 livre e supressão do TSH na fase inicial de tireotoxicose, seguindo-se queda progressiva nas concentrações de hormônios tireoideanos na fase de hipotireoidismo, que pode durar vários meses.

É freqüente, na tireoidite silenciosa, que o TSH só comece a se elevar no final dessa fase, devido à supressão prévia no período de tireotoxicose, o que permite encontrar TSH baixo ou normal com hormônios tireoideanos baixos. O TSH pode então aumentar durante a fase de recuperação e se manter elevado por meses (NIKOLAI et al., 1981). No entanto, enquanto na tireoidite silenciosa há diminuição da captação do radiofármaco na fase de tireotoxicose, no nosso caso observou-se aumento da captação caracterizando a DG.

Tudo indica, portanto, que a causa das alterações variáveis, transitórias e recorrentes nas concentrações de TSH e hormônios tireoideanos observadas em casos de ST e que muitas vezes se iniciam precocemente na vida dessas pacientes seja um processo auto-imune crônico e subclínico da tireóide. Deve-se ter em mente, porém, a necessidade de adotar conduta expectante antes de iniciar terapêutica com levotiroxina ou com medicamentos antitireóide, repetindo a avaliação hormonal em curtos intervalos de tempo. Essa cautela é necessária, particularmente em pacientes assintomáticas ou oligossintomáticas, uma vez que o tratamento pode não ser necessário.

7- CONCLUSÕES

O comportamento da doença tireoideana nas pacientes com ST avaliadas neste trabalho reforça a hipótese de que as alterações previamente observadas nas concentrações hormonais decorram de doença tireoideana crônica auto-imune, particularmente a tireoidite de Hashimoto, com predominância da forma associada ao bócio.

Neste grupo de pacientes, os anticorpos antitireoideanos mostraram não ser um bom marcador do diagnóstico da doença tireoideana auto-imune, devido a seu caráter flutuante e por estarem presentes na maioria dos casos em baixas concentrações.

Por outro lado, na última avaliação realizada, a presença de anticorpos em algum momento do estudo correlacionou-se significativamente com o número de alterações à USG e com o achado específico de heterogeneidade do parênquima. Além disso, o achado de heterogeneidade não se alterou no período de dois anos do estudo, mostrando ser este o achado mais fidedigno de TH nestas pacientes.

A cintilografia mostrou-se importante apenas na diferenciação dos quadros de tireotoxicose, ficando seu uso restrito a esses casos.

A presença de disfunção da tireóide foi independente não só da positividade dos anticorpos, mas também do número de alterações da tireóide à USG e do achado de alterações cintilográficas. Isso demonstra que a função tireoideana deve ser avaliada periodicamente independente destes achados.

Dentre os métodos utilizados para avaliação da doença tireoideana nestas pacientes, a USG mostrou ser o mais sensível para detecção da tireoidite auto-imune crônica, o que indica que deva fazer parte do diagnóstico da doença tireoideana com ST.

Deve-se levar em conta, porém, a necessidade de avaliar o volume tireoideano com base na estatura, e não na idade cronológica, uma vez que o volume tireoideano é função da estatura, e que a baixa estatura, por sua vez, é o sinal mais constante da ST.

As pacientes com ST devem ser submetidas a triagem para doença tireoideana com USG, seguida de avaliação da função tireoideana. Caso haja achados compatíveis com DTAI à USG, o período para repetição deste exame deve ser individualizado, uma vez que, neste trabalho, seus achados pouco se alteraram no decorrer de 24 meses.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTER, C. A. e MOSHANG, T. Dilema Diagnóstico: bócio. **Clin Ped Am Norte**, 3:603-615, 1991.

AMINO, N.; DE GROOT, L. J. Hashimoto's Thyroiditis. The thyroid and its diseases. Capítulo 8, maio 2003. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org>> Acesso em 05 de abril de 2005.

AMINO, N.; HAGEN, S. R.; YAMANDA, N.; REFETOFF, S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 5:115-25, 1976.

ARMANI, M. C. A.; BALDIN, A. D.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA Jr., G. Avaliação da resistência insulínica e do perfil lipídico na síndrome de Turner. **Arq Bras Endocrinol e Metabol**, 49(2):278-85, 2005.

ATRIA, A; SANZ, R.; DONOSO, S. Necropsy study of a case of Turner's syndrome. Case Report. **J Clin Endocrinol Metabol**, 8:397, 1948.

BALDIN, A. D.; ARMANI, M. C. A.; MORCILLO, A. M.; BAPTISTA, M. T. M.; LEMOS-MARINI, S. H, V.; MACIEL-GUERRA, A. T et al. Composição corporal e metabolismo glicídico e lipídico na síndrome de Turner. **Revista de Ciências Médicas PUCCAMP**, 14 (2):157-65, 2005.

BARBESINO, G.; TOMER, Y.; CONCEPCION, E. S; DAVIES, T. F.; GREENBERG, D. A. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease. II. Selected gender-related genes and the X-chromosome. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. **J Clin Endocrinol Metab**, 83(9):3290-5, 1998.

BATCH, J. Turner syndrome in childhood and adolescence. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 16(3):465-82, 2002.

BELL, P. M.; SINNAMON, D.; SMYTH, P. P. A; DREXHAGE, H. A; HAIRE, M.; BOTTAZZO, G. F.; ATKINSON, A. B. Hyperthyroidism following primary hypothyroidism in association with polyendocrine autoimmunity. **Acta Endocrinol**, 108 (4):491-7, 1985.

- BEMBEN, D. A.; HAMM, R. M.; MORGAN, L.; WINN, P.; DAVIS, A.; BARTON, E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. **J Fam Pract**, 38(6):583-8, 1994.
- BETTERLE, C.; CALLEGARI, G.; PRESOTTO, F.; ZANETTE, F.; PEDINI, B.; RAMPAZZO, T. Thyroid autoantibodies: a good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. **Acta Endocrinol**, 114:321-7, 1987.
- BLUM, M.; PASSALACQUA, A. M.; SACKLER, J.; PUDIOWSKI, R. Thyroid echography of subacute thyroiditis. **Radiology**, 125 (3):795-8, 1977.
- BOGAZZI, F.; BARTALENA, L.; BROGIONI, S.; MAZZEO, S.; VITTI, P.; BURELLI, A. et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. **Thyroid**, 7 (4):541-5, 1997.
- BRENNAN, M. D.; KLEE, G. G.; PREISSNER, C. M.; HAY, I. D. Heterophylic serum antibodies: a cause for falsely elevated serum thyrotropin levels. **Mayo Clin Proc**, 62:894-8, 1987.
- BRIGHT, G. M.; BLIZZARD, R. M.; KAISER, D. L.; CLARKE, W. L. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. **J Pediatr**, 100:8-14, 1982.
- BROOKS, W. H.; MEEK, J. C.; SCHIMKE, R. N. Gonadal dysgenesis with Graves disease. **J Med Genet**, 14:128-9, 1977.
- BRUNN, J.; BLOCK, U.; RUF, G.; BOS, L.; KUNZE, W.; SERIBA, P. C. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. **Dtsch Med Wochenschr**, 106:1338-1340, 1981.
- BRYHN, B.; AANDERUD, S.; SUNDSFJORD, J.; REKVIG, O. P.; JORDE, R. Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. **J Int Med**, 239:517-523, 1996.
- CANARIS, G. J.; MANOWITZ, N. R.; MAYOR, G.; RIDGWAY, E. C. The Colorado study thyroid disease prevalence. **Arch Intern Med**, 160(4):526-34, 2000.

- CARON, P. H.; CALAZEL, C.; PARRA, H. J.; HOFF, M.; LOUVET, J. P. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: The effect of l-thyroxine therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 33:519-23, 1990.
- CHANG, P.; TSAI, W. Y.; HOIU, J. W.; HSIOAO, P. H.; LEE, J. S. Autoimmune thyroiditis in children with Turner syndrome. **J Formos Med Assoc**, 99(11):823-6, 2000.
- CHIOVATO, L.; LARIZZA, D.; BENDINELLI, G.; TONACCHERA, M.; MARINÒ, M.; MAMMOLI, C. et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. **Eur J Endocrinol**, 134:568-575, 1996.
- CLEMENT-JONES, M.; SCHILLER, S.; RAO, E.; BLASCHKE, R. J.; ZUNIGA, A.; ZELLER, R. et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. **Hum Mol Genet**, 9(5):695-702, 2000.
- COOPER, D. S. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. **Ann Intern Med**, 129:135-8, 1998.
- COOPER, D. S. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. **N Engl J Med**, 26; 345(4):260-5, 2001.
- COSTA, A. M.; LEMOS-MARINI, S. H.; BAPTISTA, M. T.; MORCILLO, A. M.; MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA Jr., G. Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients **J Bone Miner Metab**, 20(5):294-7, 2002.
- CUCCA, F.; GOY, J. V.; KAWAGUCHI, Y.; ESPOSITO, L.; MERRIMAN, M. E.; WILSON, A. J. A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. **Nat Genet**, 19(3):301-2, 1998.
- DAVENPORT, M. L.; PUNYASAVATSUT, N.; SAVENDAHL, L.; STEWART, P. W. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. **Acta Paediatr**, 88(Suppl): 118-21, 1999.
- DAVIES, T. F.; AMINO, N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, 3:331-3, 1993.

- DAYAN, C. M. e DANIELS, G. H. Chronic autoimmune thyroiditis. **N Engl J Med**, 335(2):99-105, 1996.
- DE FELICE, C.; ANICHINI, C.; MATTEI, R.; BERARDI, R.; SCARINCI, R.; VIVARELLI, R.; BAGNOLI, F. T3, T4, FT3, TSH e TBG sieriche nella Sindrome di Turner. **Boll Soc It Sper**, 67(7):681-5, 1991.
- DEMERS L. M; SPENCER C. A. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines 2002 disponível em <<http://www.nacb.org>> Acesso em 8/10/2005.
- DESPRÉS, N.; GRANT, A.N. Antibody interference in thyroid assays: a potencial for clinical misinformation. **Clin Chem**, 44:3, 440-54, 1998.
- DUGOUJON, J. M.; CAMBON-THOMSEN, A. Immunoglobulin allotypes (GM and KM) and their interactions with HLA antigens in autoimmune diseases:a review. **Autoimmunity**, 22:245-60, 1995.
- DUNTAS, L. H.; PAPANASTASIOU, L.; MANTZOU, E.; KOUTRAS, D. A. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, 107:356-60, 1999.
- DUPREZ, L.; PARMA, J.; Van SANDE, J.; ALLGEIER, A.; LECLERE, J.; SCHVARTZ, C. et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. **Nat Genet**, 7:396-401, 1994.
- EGGERS, M.; CORTINEZ, A.; BEAS, F.; HENRIQUEZ, C.; INIGUEZ, G.; JARA, C. Goiter and chronic lymphotic thyroiditis. **Rev Chil Pediatr**, 61:198-202, 1990.
- EL-MANSOURY, M. M.; BRYMAN, I.; BERNTORP, K.; HANSON, C.; WILHELMSEN, L.; LANDIN-WILHELMSEN, K. Hypothyroidism is common in Turner Syndrome – Result of five-year follow-up. **J Clin Endocrinol Metab**, 90:2131-5, 2005.
- ELSHEIKH, M.; DUNGER, D. B.; CONWAY, G. S.; WASS, J. A. Turner's syndrome in adulthood. **Endocr Rev**, 23(1):120-40, 2002.

ENGEL, E.; NORTHCUTT, R. C.; BUNTING, K. W. Diabetes and hypothyroidism with thyroid autoantibodies in a patient with a long arm X isochromosome. **J Clin Endocrinol**, 29:130-2, 1969.

ERICSSON, U. B.; CHRISTENSEN, S. B.; THORELL, J. I. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. **Clin Immunol Immunopathol**, 37(2):154-62, 1985.

ESPINASSE, P.; DEUZINGES, C.; CERCASSI, J. C. Measurements of an index of echogenicity in some thyroid disease. **J Clin Ultrasound**, 12(1):33-6, 1984.

EVERED, D. Subclinical hypothyroidism. In: INGBAR, S. H. e BRAVERMAN, L. E. **WERNER's The Thyroid: a fundamental and clinical text**. 5ª edição, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1986. p1439-1444.

FATOURECHI, V. Subclinical thyroid disease. **Mayo Clin Proc**, 76 (4), 413-6, 2001.

FATOURECHI, V.; MCCONAHEY, W. M.; WOOLNER, L. B. Hiperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. **Mayo Clin Proc**, 46:682-9, 1971.

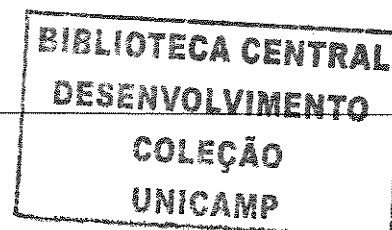
FISHER, D. A. The Thyroid. In: KAPLAN, S. A. **Clinical Pediatric Endocrinology**, 2ª edição, W. B. Saunders Company, 1990. p. 87-126.

FISHER, D. A. - Acquired juvenile hypothyroidism. In: BRAVERMAN, L. E. e UTIGER, R. B. (eds.). **The Thyroid**. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1991. p. 1228-1236.

FLEMING, S.; COWELL, C.; BAILEY, J.; BURROW, G. N. Hashimoto's disease in Turner's syndrome. **Clin Invest Med**, 11(4):243-6, 1988.

FLYNN, M. T.; EKSTROM, L.; DE ARCE, M.; COSTIGAN, C.; HOEY, H. M. Prevalence of renal malformations in Turner syndrome. **Pediatr Nephrol**, 10:498-500, 1996.

FOBBE, F.; FINKE, R.; REICHENSTEIN, E.; SCHEUSENER, H.; WOLF, K.-J. Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. **Eur J Radiol**, 9:29-31, 1989.



- FOLEY, T. P. Jr. Disorders of the Thyroid in Children In: Sperling MA (eds.). **Pediatric Endocrinology**. 1ª edição. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p. 171-94.
- FOLEY, T. P. Jr.; ABBASSI, V.; COPELAND, K. C.; DRAZNIN, M. B. Acquired autoimmune mediated infantile hypothyroidism: a pathologic entity distinct from congenital hypothyroidism. **N Engl J Med**, 330:466-8, 1994.
- FOLEY, T. P. Jr.; SCHUBERT, W. K.; MARNELL, R. T.; MCADAMS, A. J. Chronic lymphocytic thyroiditis and juvenile myxedema in uniovular twins. **J Pediat**, 72:201-7, 1968.
- FORD, C. E.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; ALMEIDA, J. C. de; BRIGGS, J. H. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet**, 1:711-3, 1959.
- FOUNTOULAKIS, S.; TSATSOULIS, A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. **Clin Endocrinol**, 60:397-409, 2004.
- GERMAIN, E. L.; PLOTNICK, L. P. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner syndrome. **Acta Paediatr Scand**, 75:750-5, 1986.
- GINSBERG, J.; WALFISH, P. G. Post-partum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. **Lancet**, 1:1125-8, 1977.
- GLUCK, F. B.; NUSYNOWITZ, M. D.; PLYMATE, S. Chronic lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis, and low radioactive iodine uptake: Report of four cases. **N Engl J Med**, 293(13):624-8, 1975.
- GLUCK, M.; ATTANASIO, A.; SPEER, U.; BUTENANDT, O.; TIETZE, H.U.; SCHERBAUM, W.A. Prevalence of autoantibodies to endocrine organs in girls with Ulrich-Turner syndrome aged 5-14 years. **Horm Res**, 38:114-9, 1992.
- GORMAN, C. A.; DULCK, D. S.; WOOLNER, L. B.; WAHNER, H. W. Transient hyperthyroidism in patients with lymphocytic thyroiditis. **Mayo Clin Proc**, 53:359-65, 1978.

GORSUCH, A. N.; SPENCER, K. M.; LISTER, J.; McNALLY, J. M.; DEAN, B. M.; BOTAZZO, G. F. et al. Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Lancet**, 2:1363-5, 1981.

GRAVHOLT, C. H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. **Eur J Endocrinol**, 151(6):657-87, 2005.

GRAVHOLT, C. H.; CHRISTIAN KLAUSEN, I.; WEEKE, J.; SANDAHL CHRISTIANSEN, J. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 7beta-estradiol and norethisterone. **Atherosclerosis**, 150(1):201-8, 2000.

GRAVHOLT, C. H.; JUUL, S.; NAERAA, R. W.; HANSEN, J. Morbidity in Turner syndrome. **J Clin Epidemiol**, 51:147-58, 1998.

GREENSPAN, F. S. The thyroid gland. In: GREENSPAN, F. S. **Basic and Clinical Endocrinology**. 5^{ed}. U. S. A.; Appleton & Lange, 1997. p192-262.

GRUMBACH, M. M.; MORISHIMA, A. X chromosome abnormalities in gonadal dysgenesis: DNA replication of structurally abnormal X chromosomes; relation to thyroid disease (abstract). **J Pediat**, 65:1087-8, 1964.

GRUÑEIRO DE PAPENDIECK, L.; IORKANSKY, S.; COCO, R.; RIVAROLA, M. A.; BERGADÁ, C. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. **J Pediat**, 111:258-61, 1987.

GUELL, R. Hipertireoidismo. In: GUELL, R. **Enfermedades del Tiroideis en Niños y Adolescentes**. Barcelona:Permanyere Publications, 1998. p. 89-105

GUPTA, S.; CHIPLUNKAR, S.; GUPTA, A.; GOLLAPUDI, S. Increased spontaneous, tumor necrosis factor receptor- and CD95 (Fas)-mediated apoptosis in cord blood T-cell subsets from Turner's syndrome. **Genes Immun**, 4(3):239-43, 2003.

HAFFNER, S. M.; GONZALEZ, C.; MIETTINEN, H.; KENNEDY, E.; STERN, M. P. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City diabetes study. **Diabetes Care**, 19:1138-41, 1996.

- HAMBURGER, J. I. Subacute thyroiditis: Diagnostic difficulties and simple treatment. **J Nucl Med**, 15:81, 1974.
- HARLAND, P. C.; MCARTHUR, R. G.; FAWCETT, D. M. T3 toxicosis in children. **Acta Paediatr Scand**, 66:525-8 (4), 1977.
- HASLE, H.; OLEN, J. H.; NIELSEN, J.; HANSEN, J.; FRIEDRICH, U.; TOMMERUP, U. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. **Br J Cancer May**, 73 (9):1156-9, 1996.
- HAYASHI, N.; TAMAKI, N.; KONISHI, J.; YONEKURA, Y.; SENDA, M.; KASAGI, K. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. **J Clin Ultrasound**, 14 (2):123-6, 1986.
- HEGEDÜS, L. Thyroid ultrasound. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 30(2):339-60, 2001.
- HENNEMAN, G. Thyrotoxicosis of other etiologies The thyroid and its diseases. Capítulo 13, agosto 2004. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org>> Acesso em 5/5/2005.
- HOLL, R. W.; KUNZE, D.; ETZRODT, H.; TELLER, W.; HEINZE, E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. **Eur J Pediatr**, 153:11-6, 1994.
- HOLLOWELL, J. G.; STAEHLING, N. W.; FLANDERS, W. D.; HANNON, W. H.; GUNTER, E. W.; SPENCER, C. A. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). **J Clin Endocrinol Metab**, 87(2):489-99, 2002.
- HUBER, G.; STAUB, J. J.; MEIER, C.; MITRACHE, C.; GUGLIELMETTI, M. HUBER, P et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. **J Clin Endocrinol Metab**, 87(7):3221-6, 2002.
- HUNTER, I.; GREENE, A. S.; MACDONALD, T. M.; MORRIS A. D. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. **Arch Dis Child**, 83(3):207-10, 2000.

- ICHIKAWA, K.; De GROOT, L. J.; REFETOFF, S.; HORWITZ, A. L.; POLLAK, E. R. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured human fibroblasts: improved method of isolation, partial characterization, and interaction with chromatin. **Metabolism**, 35 (9):861-8, 1986.
- IDRIS, I.; O' MALLEY, B. P. Thyrotoxicosis in Down's and Turner's Syndrome: The likelihood of Hashimoto's thyroiditis as the underlying aetiology. **Int J Clin Pract**, 54 (4):272-3, 2000.
- IMRIE, H.; VAIDYA, B.; PERROS, P.; KELLY, W. F.; TOFT, A. D.; YOUNG, E. T. et al. Evidence for a Graves' disease susceptibility locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom population. **J Clin Endocrinol Metab**, 86(2):626-30, 2001.
- INADA M.; NISHIKAWA, M.; NAITO K. Correlation of histological abnormalities of thyroid with stage of transient thyrotoxicosis associated with painless thyroiditis. Program of Eighth International Thyroid Conference, p168. Sydney, Austrália, 1980.
- INADA, M.; NISHIKAWA, M.; NAITO, K.; ISHII, H.; TANAKA, K.; IMURA, H. Reversible changes of the histological abnormalities of the thyroid in patients with painless thyroiditis. **J Clin Endocrinol Metab**, 52(3):431-5, 1981.
- INVERNIZZI, P.; MIOZZO, M.; SELMI, C.; PERSANI, L.; BATTEZZATI, P. M.; ZUIN, M. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. **J Immunol**, 175(1):575-8, 2005.
- IVARSSON, S. A.; ERICSSON, U.; FREDRIKSSON, B.; PERSSON, P. H. Ultrasonic imaging in the differential diagnosis of diffuse thyroid disorders in children. **Am J Dis Child**, 143:1369-72, 1989.
- JOB, J. C.; CHICAUD, J.; CHIBAUDEL, B. Le devenir des adolescentes turnériennes. **Arch Fr Pédiatr**, 7:463-7, 1993.
- JONES, K. L. Jugular lymphatic obstruction sequence. In: JONES, K. L - **Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation**. Philadelphia, WB Saunders, 5a edição, 1997. p. 620-621.

KABADI, U. M. “ Subclinical hypothyroidism”: natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. **Arch Inter Med**, 153:957-61, 1993.

KABELITZ, M.; LIESENKÖTTER, B.; STÄCH, B.; WILLGERODT, H.; STABLEIN, W.; SINGENDONK, W. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. **Eur J Endocrinol**, 148:301-7, 2003.

KASAMATSU, T. S.; MACIEL, R. M. B.; VIEIRA, J. G. H. Desenvolvimento e validação de um método imunofluorométrico para a pesquisa de anticorpos anti-peroxidase tiroideana no soro. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 46:167-72, 2002.

KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMANN, D. A.; SULLIVAN, G. et al. Quantitative insulin sensitive check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, 85:2402-10, 2000.

KAWAI, K.; KONDO, I.; TERSAKI, T.; OGATA, E. A case of Turner's syndrome with hyperthyroidism. **Endocrinol Jpn**, 25(6):631-4, 1978.

KAWAKAMI, A.; EGUCHI, K.; MATSUOKA, N.; TSUBOI, M.; KAWABE, Y.; ISHIKAWA, N. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. **Endocrinology** 137:3163-9, 1996.

KERDANET, M.; LUCAS, J.; LEMEE, F.; LECORNU, M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. **Clin Endocrinol**, 41:673-6, 1994.

KHANGURE, M. S.; DINGLE, P. R.; STEPHENSON, J.; BIRD, T.; HALL, R.; EVERED, D. C. A long-term follow-up of patients with autoimmune disease. **Clin Endocrinol**, 6:41-8, 1977.

KONG, W. M.; SHEIKH, M.; LUMB, P.; NAOUMOVA, R. P.; FREEDMAN, D. B.; FINER, N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. **Am J Med**, 112:348-54, 2002.

- KONNO, N.; YURI, K.; TAGUCHI, H.; MIURA, K.; TAGUCHI, S.; HAGIWARA, K. et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 38(3):273-81, 1993.
- KONRADSEN, B.; NIELSEN, J. Follow-up study of 69 Turner women. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., 1993. p. 177-83.
- KOTANI, T.; ARATAKE, Y.; HIRAI, K.; FUKAZAWA, Y.; SATO, H.; OHTAKI, S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with hashimoto's thyroiditis. **Autoimmunity** 20:231-3, 1995.
- KOUTRAS, D. A. Subclinical hyperthyroidism. **Thyroid**, 9:311-5, 1999.
- LAFRANCHI, S. H. Hypothyroidism. **Pediatr Clin North Am**, 26:33-51, 1979.
- LAFRANCHI, S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. **Pediatr Ann**, 21:29, 32-9, 1992.
- LARIZZA, D.; ZELASCHI, F.; VITALI, L.; LORINI, R. Autoantibodies in children and adolescent with Turner syndrome. **Horm Res**, 4(5-6):236, 1994.
- LARSEN, P. R. Thyroid hormone concentrations. In: INGBAR SH; BRAVERMAN LE (eds). **Werner's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text**, ed 5. Philadelphia, JB Lippincott, 1986. p 479.
- LARSEN, P. R.; DAVIES, T. F.; HAY, I. D. The thyroid gland. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.; KRONENBERG, H. M.; LARSEN, P. R. (eds.) **Williams textbook of endocrinology**. 9th edition. New York:Saunders Co., 1998. p. 389-516.
- LECORNU, M.; TREUSSARD, I.; JEZEQUEL, C. Thyroïdite et syndrome de Turner. **Arch Fr Pediatr**, 45:411-2, 1988.
- LEE, W. S.; YOO, M. S. Alopecia areata in a patient with Turner's syndrome. **Br J Dermatol**, 135:1013, 1996.

LEKAKIS, J.; PAPAMICHAEL, C.; ALEVIZAKI, M.; PIPERINGOS, G.; MARAFELIA, P.; MANTZOS, J. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. **Thyroid**, 7:411-4, 1997.

LEMONS-MARINI, S. H. V. Altura final espontânea de pacientes portadoras da síndrome de Turner. Campinas, 2004 (Tese de doutorado, Universidade Estadual de Campinas).

LEVY, E. G.; WALFISH, P.; COBIN, R. H. Subclinical hyperthyroidism. **Thyroid**, 10:721-3, 2000.

LIN, A. E. Management of cardiac problems. In: 5th International Turner symposium. Optimizing health care for Turner patients in the 21st century. 2000, Naples. Proceedings... Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., 2000. p. 115-23.

LIND, P.; KUMNIG, G.; HEINISCH, M.; IGERC, I.; MIKOSCH, P.; GALLOWITSCH, H. J. et al. Iodine supplementation in Austria: methods and results. **Thyroid**, 12(10):903-7, 2002.

LINDEMAN, R. D.; SCHADE, D. S.; LARUE, A.; ROMERO, L. J.; LIANG, H. C.; BAUMGARTNER, R. N. et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. **J Am Geriatr Soc**, 47(6):703-9, 1999.

LING, S. M.; KAPLAN, S. A.; WEITZMAN, J. J.; REED, G. B.; COSTIN, G.; LANDING, B. H. Thyroid goiters in children. **Pediatrics**, 44:695-708, 1969.

LIPPE, B. Turner Syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 20:121-52, 1991.

LIPPE, B. Turner syndrome. In: SPERLING, M. A. (ed) **Pediatric Endocrinology**, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. p. 387-422.

LIPPE, B.; PLOTNICK, L.; ATTIE, K.; FRANE, J. Growth in Turner syndrome: updating the United States experience. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., 1993. p. 77-82.

- LOEB, P. B.; DRASH, A. L.; KENNY, F. M. - Prevalence of lower titer and "negative" antithyroglobulin antibodies in biopsy-proven juvenile lymphocytic thyroiditis. **J Pediatr**, 82:17-21, 1973.
- MACIEL-GUERRA, A.; MEDEIROS, C. C. M.; MARINI, S. H. V. L.; BAPTISTA M. T. M.; GUERRA Jr., G. Turner Syndrome and Thyroid Disease: Follow up of Patients with Positive Thyroid Antibodies. **Pediatr Res**, 49(6):163 A, 2001
- MARCOCCI, C.; BARTALENA, L.; MARTINO, M. E.; FENZIM, G. F.; PINCHERA, A. Graves' disease and Turner's syndrome. **J Endocrinol Invest**, 3 (4):429-31, 1980.
- MARCOCCI, C.; VITTI, P.; CETANI, F.; CATALANO, F.; CONCETTI, R.; PINCHERA, A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, 7(1):209-13, 1991.
- MARCONDES, E.; BERQUÓ, E.; COLLI, A.; ZACCHI, M. A. S. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. **I Metodologia**. São Paulo, edit. Brasileira de Ciências, 1982.
- MARIOTTI, S.; MARTINO, E.; CUPINI, C.; LARI, R.; GIANI, C.; BASCHIERI, L.; PINCHERA. A low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. **N Engl J Med**, 307:410-2, 1982.
- MARQUES, R. M.; MARCONDES, E.; BERQUÓ, E.; PRANI, E.; YUNES. J. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. **II. Altura e peso**. São Paulo, edit. Brasileira de Ciências, 1982.
- MARQUSEE, E.; HADEN, S. T.; UTIGER, R. D. Subclinical thyrotoxicosis. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 27:37-49, 1998.
- MARWAHA, R. K.; TANDON, N.; KARAK, A. K.; GUPTA, N.; VERMA K, KOCHUPILLAI, N. Hashimoto's thyroiditis: Countrywide screening goitrous health young girls in posiodization phase in India. **J Clin Endocrinol Metab**, 85:10, 3798-3802, 2003.
- MASSA, G. G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. **Pediatrics**, 88:1148-52, 1991.

MATHUR, A.; STEKOL, L.; SCATZ, D.; MACLAREN, N. K.; SCOTT, M. L.; LIPPE, B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. **Am J Med Genet**, 48:682-6, 1991.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, 28:412-9, 1985

MAURIZIO, L.; CIANCHETTI, M. E.; CARDIA, F.; MELI, A.; BOI, F.; MARIOTTI, S. Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's Thyroiditis. **J Clin Ultrasound**, 32 (3):136-40, 2004

MAZZANTI, L.; PRANDSTRALLER, D.; PICCHIO, F. M.; CACCIARI, E. and the Italian Study Group for Turner syndrome (ISGTS). Italian Turner syndrome study: cardiac function and complications. In: 5th International Turner symposium. Optimizing health care for Turner patients in the 21st century. 2000, Naples. Proceedings... Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.; 2000. p. 125-36.

MAZZILI, G.; ARDIZZI, A.; MORO, D.; GRUGNI, G.; CALÒ, G.; GUZZALONI, G.; TONELLI, E.; MORABITO, F. TRH-test nella sindrome di Turner. **Min Endocrinol**, 17:85-8, 1992.

MAZZIOTI, G.; SORVILHO, F.; IORIO, S.; CARBONE, A.; ROMEO, A.; PISCOPO, M. et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. **Clin Endocrinol**, 56:223-9, 2003.

MEDEIROS, C. C. M.; MARINI, S. H. V. L.; BAPTISTA, M. T. M.; GUERRA Jr., G.; MACIEL-GUERRA, A.T. Turner's Syndrome and Thyroid Disease: A Transverse Study of Pediatric Patients in Brazil. **J Pediatr Endocrinol Metabol**, 13:357-362, 2000.

MEIER, C.; STAUB, J. J.; ROTH, C. B.; GUGLIELMETTI, M.; KUNZ, M.; MISEREZ AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind placebo-controlled trial. Basel Thyroid Study. **J Clin Endocrinol Metab**, 86:4860-6, 2001.

- MILAKOVIC, M.; BERG, G.; EGGERTSEN, R.; LINDSTEDT, G.; NYSTROM, E. Screening for thyroid disease of 15-17-year-old schoolchildren in an area with normal iodine intake. **J Intern Med**, 250(3):208-12, 2001.
- MIYAKAWA, M.; TSUHIMA, T; ONODA, N.; ETOH, M.; ISOZAKI, O; ARAI, M. et al. Thyroid ultrasonography related to clinical and laboratory findings in patients with silent thyroiditis. **J Endocrinol Invest**, 15:289-95, 1992.
- MONTENEGRO, R. M.; MONTENEGRO Jr., R. M. Tireoidites - Abordagem Diagnóstico-Terapêutica In: VILAR, L.; CASTELAR, E.; MOURA, E.; MACHADO, A. C.; TEIXEIRA, L.; CAMPOS, R. . **Endocrinologia Clínica** - 2ª edição- Medsi, 2001 pp. 289-306.
- MORI, Y.; MIURA, Y.; OISO, Y.; SEO, H.; TAKAZUMI, K. Precise localization of the human thyroxine-binding globulin gene to chromosome Xq22.2 by fluorescence in situ hybridization. **Hum Genet** 96:481-2, 1995.
- MORITA, T.; TAMAI, H.; OSHIMA, A.; MUKUTA, T.; FUKATA, T; KUMA, K. et al. The occurrence of thyrotropin binding-inibiting imunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis. **J Clin Endocrin Metab**, 71:1051-5, 1990.
- MORRISON, J.; CAPLAN, R. H. Typical and atypical (" silent") subacute thyroiditis in a wife and hunsband. **Arch Intern Med**, 138:45, 1978.
- MUSSA, G.C.; CORRIAS, A.; MOSTERT,M.; PELLEGRINO, D.; SILVERSTRO L; Patients with Hashimoto's disease treated with l-thyroxine and followed for three years. **J Pediatr Endocrinol Metabol**, 11:59-62, 1998.
- NAERAA, R. W.; EIKEN, M.; LEGARTH, E. K.; NIELSEN, J. Spontaneous growth, final height and prediction of final height in Turner syndrome. In: RANKE, M. B.; ROSENFELD, R. G. **Turner syndrome: growth promoting therapies**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991. p. 113-6.
- NIELSEN, J. e WOHLERT, M. Sex chromosome abnormalities found among 34.910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. **Birth Defects: Original Article Series**, 26(4):209-23, 1991.

NIKOLAI, T. F.; BROSSEAU, J.; KETTRICK, M. A.; ROBERTS, R.; BELTAOS, E. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). **Arch Intern Med**, 140(4):478-80, 1980.

NIKOLAI, T. F.; COOMBS, G. J.; McKENZIE, A. K. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hiperthyroidism and subacute thyroiditis. **Arch Intern Med**, 141:1455-8, 1981.

NIKOLAI, T. F.; COOMBS, G. J.; McKENZIE, A. K.; BELTAOS, E. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). **Arch Intern Med**, 142:2281-3, 1982.

NILZA, M. S. Hipertireoidismo In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E. **Endocrinologia para o pediatra 2ª edição**, São Paulo: Editora Atheneu, 1998. pp124-130.

NORDMEYER, J. P.; SHAFEH, T. A.; HECKMAN, C. Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis: a prospective study on 123 patients. **Acta Endocrinol**, 122:391-5, 1990.

OKAMURA, K.; SATO, K.; YOSHINARI, M.; IKENOUE, H.; KURODA, T.; NAKAGAWA, M. Recovery of the thyroid function in patients with atrophic hypothyroidism and blocking type TSH binding inhibitor immunoglobulin. **Acta Endocrinol (Copenh)**, 122:107-114, 1990.

PAI, G. S.; LEACH, D. C.; WEISS, L.; WOLF, C.; VAN DYKE, D. L. Thyroid abnormalities in 20 children with Turner syndrome. **J Pediat**, 91:267-9, 1977.

PARLE, J. V.; FRANKLYN, J. A.; CROSS, K. W.; JONES S. C.; SHEPPARD, M. C. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 34(1):77-83, 1991.

PARLE, J. V.; FRANKLYN, J. A.; CROSS, K. W.; JONES, S. R.; SHEPPARD, M. C. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assay as an indicator of undertreatment or overtreatment. **Br J Gen Pract**, 43(368):107-9, 1993.

PEARCE, E.N; FARWELL, A.P.; BRAVERMAN, L.E. Current concepts: Thyroiditis. **N Engl J Med**, 348:2646-55, 2003.

- PEDERSEN, O. M.; AARDA, N.; PLARSSSEN, T. B.; VARHAUG, J. E.; MYKING, O.; VIK-MO, H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune disease. **Thyroid**, 10(3):251-9, 2000.
- PEDERSEN, I.B.; LAUBERG, P; KNUDSEN, N.; JORGENSEN, T.; PERRILD, H.; OVESEN, L et al. A population study of association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. **Clin Endocrinol**, 62, 713-20, 2005.
- PETER, F. Hyperthyroidism and puberty: The Thyroid and Age. Merck European Thyroid Symposium. PINCHERA A, MANN K, HOSTALEK U, (eds.): Stuttgart: Schattauer, 1998. p. 179-90.
- PRENTICE, L. M.; PHILLIPS, D. I.; SARSERO, D.; BEEVER, K.; MCLACHLAN, S. M.; SMITH, B. R. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. **Acta Endocrinol (Copenh)**, 123(5):493-8. 1990
- RABER, W.; GESSL, A.; NOWOTNY, P.; VIERHAPPER, H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. **Thyroid**, 12(8):725-31, 2002.
- RADETTI, G.; MAZZANTI, L.; PAGANINI, C.; BERNASCONI, S.; RUSSO, G.; RIGON, F. et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. **Acta Paediatr**, 84:909-12, 1995.
- RADFAR, N.; KENNY, F. M.; LARSEN, P. R. Subacute thyroiditis in a lateral thyroid gland. Evaluation of the pituitary-thyroid axis during the acute destructive and recovery phases. **J Pediatr**, 87:34-7, 1975.
- RAGO, T.; CHIOVATO, L.; GRASSO, L.; PINCHERA, A.; VITTI, P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune disease and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. **J Endocrinol Invest**, 24 (10):763-9, 2001.

- RALLS, P. W.; MAYEKAWA, D. S.; LEE, L. P.; COLETTI, P. M.; RADIN, V. R.; BOSWELL, W. D. et al. Collor-flow doppler sonography in Grave's disease: "thyroid inferno". **Am J Roentgenol**, 150:781-4, 1988.
- RALLISON, M. L.; DOBYNS, B. M.; KEATING, F. R. Jr; RALL, J. E.; TYLER, F. H. Thyroid disease in children: a survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. **Am J Med**, 56:457-63, 1974.
- RALLISON, M. L.; DOBYNS, B. M.; MEIKLE, A. W.; BISHOP, M.; LYON, J. L.; STEVENS, W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of diseases in adolescents and young adults. **Am J Med**, 91:363-70, 1991.
- RALLISON, M. L.; DOBYNS, B. M.; RALL, J. E.; TYLER, F. H. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. **J Pediatr**, 86:675-9, 1975.
- RAMOS, C.D.; ZANTUT, D.E.; ETCHEBEHERE, E.C.S.C.; TAMBASCA, M.A.; SILVA, C.A.M.S.; CAMARGO, E.E. Thyroid uptake and scintigraphy using ^{99m}Tc pertechnetate : standardization in normal individuals. **São Paulo Med J/ Rev Paul Med**, 120 (2):45-8, 2002.
- RANKE, M. B.; PLÜGER, H.; ROSENDAL, W.; STUBBE, P.; ENDERS, H.; BIENICH, J. R. et al. Turner's Syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. **Eur J Pediatr**, 141:81-8, 1983.
- RAO, E.; WEISS, B.; FUKAMI, M.; RUMP, A.; NIESLER, B.; MERTZ, A. et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. **Nat Genet**, 16(1):54-63, 1997.
- ROMALDINI, J. H.; BIANCALANA, M. M.; FIGUEREDO D. I.; FARAH, C. S.; MATHIAS, P. C. Effect of L- thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid**, 6:183-8, 1996.
- ROMALDINI, J. H.; SGARBI, J. A.; FARAH, C. S. Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 48(1):147-58, 2004.

ROMAN, S. H.; GREENBERG, D.; RUBINSTEIN, P.; WALLENSTEIN, S.; DAVIES, T. F. Genetics of autoimmune thyroid disease: lack of evidence for linkage to HLA within families. **J Clin Endocrinol Metab**, 74:496-503, 1992.

ROSS, D.S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 30(2):245-64, 2001.

ROSS, D. S.; DANIELS, G. H.; GOUVEIA, D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. **J Clin Endocrinol Metab**, 71(3):764-9, 1990.

ROSS, J. L.; FEUILLAN, P.; LONG, L. M.; KOWAL, K.; KUSHNER, H.; CUTLER JR, G. B. Lipid abnormalities in Turner syndrome. **J Pediatr**, 126:242-5, 1995.

ROSSI, A.; TOMIMORI, E.; CAMARGO, R.; MEDEIROS-NETO, G. Determination of thyroid volume by sonography in healthy Brazilian schoolchildren. **J Clin Ultrasound**, 30(4): 226-31, 2002.

SAENGER, P. Clinical review 48: the current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, 77 (2):297-301, 1993.

SANDBERG, A. A. Neoplasia in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.; 1993. p. 39-47.

SCHERBAUM, W. A.; MIRIAKIAN, R.; PUJOL-BORELL, R.; DEAN, B. M.; BOTAZZO, G. F. Immunohistochemistry in the study and diagnosis of organ-specific autoimmune diseases. In: POLAK, J. M.; VAN NOORDEN, S. (eds.) **Immunocytochemistry. Modern Methods and Applications**. Wright, Bristol, 1986. p. 456-76.

SCHIEHMANN, U.; AVENHAUS, W.; KONTUREK, J.; GELLNER, R.; HENGST, K.; GROSS, M. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Med Sci Monit**, 9 (4):MT49-53, 2003.

SEGNU, M.; LEONARDI, E.; MAZZONCINI, B. Special features of Graves disease in early childhood. **Thyroid**, 9:871-7, 1999.

SEKINE, N.; TANAKA, Y.; ISHIDO, H.; TAKEHARA, H.; KITAOKA, M. Ultrasonographic findings of painless thyroiditis in Japanese. **J Med Ultrasonics**, Suppl. II, 15:353, 1988.

SESMA, C. P.; ROBERA, M. A. C.; TOLOSA, C. V.; DEOGRACIAS, J. M. A.; MARSILAS, M. G.; DURAN, R. V. La tireoiditis crônica linfocitária em la infância y la adolescência: a propósito de 51 observaciones. **An Esp Pediatr** 32:228-32, 1990.

SET, P. A; OLESZCZU, K.; RASCHKE, K; Von Lengerke, J. K.; BRÄMSWIG, J. Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. **Clin Radiol**, 51 (3):167-9, 1996.

SETIAN, N. Tireoidites. In: SETIAN, N. **Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. São Paulo, Sarvier, 1989. p. 244-249.

SHARMA, A. K.; POLIWAKL, R. K.; PENDSE, A. K. Hashimoto's thyroiditis. **Clin Rev J Postgr Med**, 36:87-90, 1990.

SHULMAN, D. I.; MUHAR, I.; JORGENSEN, E. V.; DIAMOND, F. B.; BERCU, B. B.; ROOT, A. W. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. **Thyroid**, 7:755-60, 1997.

SKALAR, C. A.; QASI, R.; DAVID, R. Juvenile autoimmune thyroiditis. **Am J Dis Child**, 140:877-80, 1986.

SMITH, M. A; WILSON, J.; PRICE, W. H. Bone demineralisation in patients with Turner's syndrome **J Med Genet**, 19(2):100-3, 1982.

SOLBIATI, L.; CHARBONEAU, J. W.; JAMES, E. M; HAY, D. I. A glândula tireóide. In: RUMACK, C. M.; WILSON, S. R.; CHARBONEAU, J. **Tratado de ultra-sonografia diagnóstica** ed: 2th edition. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999:597-619.

- SOSTRE, S.; REYES, M. M. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. **J Endocrinol Invest**, 14:115-21, 1991.
- SPARKES, R. S.; MOTULSKY, A. G. Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. **Lancet**, 1:947, 1963.
- SPENCER, C. A.; LOPRESTI, J. S.; PATEL, A.; GUTTLER, R.; EIGEN, A.; SHEN, D. et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. **J Clin Endocrinol Metab**, 70:453-60, 1990.
- STANBURY, J. B.; ERMANS, A. E.; BOURDOUX, P.; TODD, C.; OKEN, E.; TONGLLET, R.; VIDOR, G. et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. **Thyroid**, 8(1):83-100, 1998.
- SURKS, M. I.; ORTIZ, E.; DANIELS, G. H.; SAWIN, C. T.; COL, N. F.; COBIN, R. H. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA**, 291(2):228-38, 2004.
- SUZIGAN, L. Z. C.; PAIVA-E-SILVA, R. B.; LEMOS-MARINI, S. H. V.; BAPTISTA, M. T. M.; GUERRA JR, G.; MAGNA, L. A. et al. A percepção da doença em portadoras de síndrome de Turner. **J Pediatr**, 80:309-14, 2004.
- SZELIGA, D. V. M.; SETIAN, N.; PASSOS, L.; LIMA, T. M. R. L.; KUPERMAN, H.; MANNA, T. D. et al. Tireoidite de Hashimoto na infância e na adolescência: Estudo retrospectivo de 43 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 46(2):150-54, 2002.
- TAKASU, N.; YAMADA, T.; TAKASU, M.; KOMIYA, I.; NAGASAWA, Y.; SAWA, T. et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. **N Engl J Med**, 326:513-518, 1992.
- TAMAI, H.; UNO, H.; HIROTA, Y.; MATSUBAYASHI, S.; KUMA, K.; MATSUMOTO, H. Immunogenetics of Hashimoto's and Graves diseases. **J Clin Endocrinol Metab**, 60:62-6, 1985.
- TAMAKI, H.; AMINO, N.; KIMURA, M.; HIDAKA, Y.; TAKEOKA, K.; MIYAI, K. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. **J Clin Endocrinol Metab**, 71(5):1382-6, 1990.

TANAKA, T.; SATO, M.; TANAE, A.; HIBI, I. Glucose tolerance in Turner syndrome. In: HIBI, I.; TAKANO, K. **Basic and clinical approach to Turner syndrome**, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.; 1993. p. 107-11.

TOFT, A. D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism **N Engl J Med**, 345(7):512-6, 2001.

TOUBLANC, J. E.; THIBAUD, E.; LECOINTRE, C. L. Socio-psycho-affective outcome in Turner syndrome. **Horm Res**, 44(Supl. 1):12, 1995.

TRENT, J. M.; FLINK, I. L.; MORKIN, E.; VAN TUINEN, P.; LEDBETTER, D. H. Localization of the human thyroxine-binding globulin gene to the long arm of the X chromosome (Xq21-22). **Am J Hum Genet**, 41:428-35, 1987.

TROWBRIGDGE, F.; MATOVINOVIC, J.; Mc LAREN, G.; NICHAMAN, M. Z. Iodine and goiter in children. **Pediatrics**, 56:82-90, 1975.

TSATSOULIS, A.; JOHNSON, E. O.; ANDRICULA, M.; KALOGERA, C.; SVARNA, E. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. **Thyroid**, 9(3):279-83, 1999.

TURNER, H. H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. **Endocrinology**, 23:566, 1938.

URETSKY, S. H.; KENNERDELL, J. S.; GUTAI, J. P. Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. **Arch Ophthalmol**, 98(11):1963-4, 1980.

VANDERPUMP, M. P. J.; TUNBRIDGE, W. M. G.; FRENCH, J. M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-years follow-up of Whickman Survey. **Clin Endocrinol**, 42:55-68, 1995.

VIEIRA, J. G. H.; TACHIBANA, T. T.; FONSECA, R. M. G.; NISHIDA, S. K.; MACIEL, R. M. B. Desenvolvimento de um método imunofluorométrico para a medida de anticorpos séricos contra tiroglobulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 40:232-7, 1996.

- VITTI, P. Grey scale thyroid ultrasonography in the evaluation of patients with Graves disease. **Eur J Endocrinol**, 142 (1):22-4, 2000.
- VITTI, P.; LAMPIS, M.; PIGA, M.; LOVISSILI, A.; RAGO, T.; PINCHERA, A. et al. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. **J Clin Ultrasound**, 22:375-79, 1994.
- VITTI, P.; RAGO, T.; MANCUSI, F.; PALLINI, S.; TONACCHERA, M.; SANTINI, F. et al. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after medical treatment in patients with Graves disease. **Acta Endocrinol**, 126:128, 1992.
- VITTI, P.; RAGO, T.; MAZZEO, S.; BROGIONI, S.; LAMPIS, M.; DE LIPERI, A. et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves disease from Hashimoto's thyroiditis. **J Endocrinol Invest**, 18:857-61, 1995.
- VOLPÉ, R. Autoimmunity in thyroid disease. In: VOLPÉ, R. **Autoimmunity in endocrine disease**, Dekker, New York, 1985. p. 109-286.
- VOLPÉ, R. Autoimmune Thyroiditis. In: INGBAR, S. H.; BRAVERMAN, L. E. **Werner's The Thyroid: a fundamental and clinical text**. 5ª edição, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1986. p1266-1291.
- VOLPÉ, R. Autoimmunity causing thyroid dysfunction. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 20:565-87, 1991.
- VOLPÉ, R.; CLARKE, P. V.; ROW, V. V. Relationship of age-specific incidence rates to immunological aspects of Hashimoto's thyroiditis. **Can Med Assoc J**, 109:898-901, 1973.
- VOORBIJ, H. A.; KABEL, P. J.; HAAN, M.; JEUCKEN, P. H.; VAN DER GAAG, R. D.; DE BAETS, M. H. et al. Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat. **Clin Immunology and Immunopatology** 55:9-22, 1990.
- WARD, G.; McKINNON, L.; BADRICK, T.; HICKMAN, P. E. Heterophilic antibodies remain a problem for immunoassay laboratory. **Am J Clin Pathol**, 108:417-421, 1997.

WEETMAN, A. P. Thyroid associated ophtalmopathy. **Autoimmunity**, 12:215-222, 1992.

WEETMAN, A. P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression - EUROPEAN THYROID ASSOCIATION MERCK PRIZE LECTURE - Goteborg 9 september 2002. **Eur J Endocrinol**, 148:1-9, 2003.

WILLIAMS, E. D.; ENGEL, E.; FORBES, A. P. Thyroiditis and gonadal dysgenesis. **N Engl J Med**, 270:805-8, 1964.

WILSON, R.; CHU, C. E.; DONALDSON, M. D.; THOMSON, J. A.; MCKILLOP, J. H.; CONNOR, J. N. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. **Autoimmunity**, 25 (1):47-52, 1996.

WOOD, L. C.; INGBAR, S. H. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves disease treated with antithyroid agents. **J Clin Invest**, 64:1429-36, 1979.

WORLD HEALTH ORGANIZATION & INTERNATIONAL COUNCIL CONTROL OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. Geneva. **Bulletin of the WHO**, 75 (2):95- 97, 1997.

YEH, H. C.; FUTTERWEIT, W.; GILBERT, P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. **J Ultrasound Med**, 15(12):813-19, 1996.

ZIMMERMAN, D.; LITVIN, N. A. Thyrotoxicosis in children. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 27:109-26; 1998.

ZINGRILLO, M.; D'ALOISIO, L.; GHIGGI, M. R.; DI CERBO, A.; CHIODINI, I.; TORLONTANO, M. et al. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves disease: A useful index for predicting recurrence? **Clin Endocrinol**, 45:201-6, 1996.

ZULEWSKI, H.; MÜLLER, B.; EXER, P.; MISAREZ, A. R.; STAUB, J. J. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. **J Clin Endocrinol Metab**, 82:771-6, 1997.

9- ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Projeto: "Efeitos dos anticorpos anti-tireoideanos na função tireoideana de pacientes com síndrome de Turner: tireoidite silenciosa?"

Responsáveis: *Dra. Carla Campos Muniz Medeiros* (Pós-graduanda - Departamento de Pediatria)

Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel-Guerra (Departamento de Genética Médica - FCM - UNICAMP)

Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista (Departamento de Clínica Médica - FCM - UNICAMP)

Nome da paciente: _____ Idade _____ HC _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

RG: _____ Telefone: () _____

Responsável: _____

Idade: _____ Grau de parentesco: _____ RG: _____

Justificativa e objetivos do trabalho

Portadoras da síndrome de Turner apresentam, com maior frequência, um processo inflamatório da glândula tireóide denominado *tireoidite auto-imune*. Esse processo inflamatório pode afetar a capacidade de produção de hormônios por essa glândula, podendo haver tanto excesso de produção (a chamada tireotoxicose) quanto, mais freqüentemente, diminuição (hipotireoidismo).

Além dessas alterações evidentes da função da tireóide, sabe-se que pessoas que apresentam alterações passageiras da produção de hormônios podem ser portadoras da chamada *tireoidite silenciosa*, a qual, a longo prazo, pode evoluir para um distúrbio permanente, seja a tireotoxicose, seja o hipotireoidismo. Assim sendo, portadores de tireoidite silenciosa devem ter seguimento cuidadoso e freqüente.

Este estudo tem por objetivo avaliar pacientes com síndrome de Turner que tenham apresentado nos últimos dois anos, em seu seguimento rotineiro, alterações passageiras da função tireoideana detectadas pelos exames laboratoriais.

Procedimentos a que serão submetidas as pacientes

Numa primeira avaliação as pacientes serão submetidas, além das determinações de rotina das concentrações de hormônios da tireóide e de anticorpos anti-tireóide, a uma ultra-sonografia da glândula e ao estudo da captação de iodo radioativo (^{131}I), ou seja, da capacidade da tireóide em utilizar, para produção de hormônios, uma solução de iodo que é tomada por via oral. Essa capacidade é medida por um aparelho (scanner) que detecta a radioatividade presente na tireóide em dois momentos: 2 horas e 24 horas depois da ingestão do iodo. Em seguida, as pacientes serão acompanhadas em suas avaliações semestrais de rotina, e caso voltem a apresentar sinais laboratoriais de alterações da função da tireóide, serão novamente avaliadas por ultra-sonografia e estudo da captação do iodo.

Risco e desconforto

No caso da ultra-sonografia, não há qualquer risco ou desconforto para as pacientes. Quanto à captação de iodo, a quantidade utilizada é inferior àquela obtida dos alimentos numa dieta normal; além disso, o grau de radioatividade do iodo é muito baixo, o que faz com que os benefícios do exame sejam muito superiores aos riscos, e não têm sido relatados efeitos colaterais, exceto, em alguns casos, um pouco de náusea durante a ingestão do iodo. Nos casos em que for observado TSH discretamente elevado ou suprimido com concentrações de T3 e T4 livre dentro da normalidade, as pacientes serão submetidas ao teste de estímulo com TRH para avaliação da situação funcional da tireóide, permitindo, assim, um diagnóstico mais preciso e a definição quanto à necessidade de tratamento. Quanto aos exames de sangue para avaliação da concentração dos hormônios e da presença de anticorpos, já são feitos rotineiramente como parte integrante do acompanhamento de todas as pacientes com síndrome de Turner.

Benefícios Esperados

Uma vez que as pacientes que farão parte deste estudo são aquelas que já apresentaram alterações funcionais passageiras da tireóide, caso seja confirmado o diagnóstico de tireoidite silenciosa será possível estabelecer um prognóstico sobre a função dessa glândula no futuro. Isso porque nesses casos há risco não só de repetição dos episódios de alteração funcional passageira mas também de distúrbios duradouros na produção de hormônios (hipotireoidismo ou tireotoxicose), os quais, se forem diagnosticados precocemente, poderão ser tratados também precocemente, o que é de grande importância para evitar prejuízos adicionais ao crescimento e à densidade óssea (osteoporose) dessas pacientes, já comprometidos pela própria síndrome de Turner. Além disso, o conhecimento obtido por meio deste estudo deverá ser aplicado ao acompanhamento de muitas outras pacientes com síndrome de Turner.

Garantimos às pacientes e suas famílias resposta a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida sobre os assuntos relacionados à pesquisa, sendo fornecidas, ainda, informações atualizadas durante o estudo. Será mantido o sigilo e

o caráter confidencial das informações obtidas, e a identificação das pacientes não será exposta em nenhuma parte do estudo ou em publicações.

Recusa ou descontinuação da participação

Ao firmar este termo de consentimento, a paciente estará ciente de que sua participação neste estudo é voluntária, e que lhe é permitido recusar a participação no estudo a qualquer momento, sem que haja comprometimento do atendimento médico que recebe ou receberá.

Telefones para contato

Comitê de Ética: (019) 3788-8936

Dra. Carla C. M. Medeiros: (019) 3788-7353

Profa. Dra. Andréa T. Maciel-Guerra: (019) 3788-8907

Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista: (019) 3788-7775

Local e data: _____

Paciente ou responsável: _____

Pesquisador responsável: _____

Primeira avaliação ultra-sonográfica: faixa de normalidade do volume da tireóide calculada a partir da estatura e volume ajustado para a estatura.

Paciente	Estatura (cm)	Volume da tireóide (mL)	Faixa de normalidade ¹			Volume ajustado (mL) ²
			Limite inferior (mL)	Média (mL)	Limite superior (mL)	
1	98	2,24	1,48	1,70	1,91	3,73
2	98,1	3,06	1,49	1,70	1,91	4,54
3	95,3	2,13	1,33	1,54	1,75	3,77
4	108	1,60	2,06	2,27	2,49	2,51
5	93,9	3,73	1,25	1,46	1,67	5,45
6	112,4	2,71	2,31	2,52	2,73	3,37
7	118,8	4,80	2,68	2,90	3,11	5,09
8	134,7	6,39	3,59	3,80	4,01	5,77
9	130,9	6,36	3,38	3,59	3,80	5,96
10	141,2	5,07	3,96	4,18	4,39	4,08
11	NR	NR	NR	NR	NR	NR
12	143	5,62	4,07	4,28	4,49	4,52
13	135	9,69	3,61	3,82	4,03	9,05
14	155,7	7,15	4,80	5,01	5,22	5,32
15	135	4,74	3,61	3,82	4,03	4,10
16	142,5	7,03	4,04	4,25	4,46	5,96
17	140	6,89	3,90	4,11	4,32	5,97
Média	123,9					

¹Calculada por meio da fórmula $y = a + b.x$, onde y = volume médio da tireóide, $a = -3,931$, $b = 0,05746$ e x = estatura; os limites superior e inferior foram calculados multiplicando-se o valor de t (2,365) pelo desvio de regressão (0,089) e aplicando o valor obtido, para mais ou para menos, ao volume calculado pela regressão obtida para a respectiva estatura da paciente.

²O ajuste do volume foi feito somando, ao volume original de cada paciente, o resultado da multiplicação de b (0,05746) pela diferença entre a média da estatura do grupo e a estatura da paciente em questão. NR= exame não realizado.

Segunda avaliação ultra-sonográfica: faixa de normalidade do volume da tireóide calculada a partir da estatura e volume ajustado para a estatura.

Paciente	Estatura (cm)	Volume da tireóide (mL)	Faixa de normalidade ¹			
			Limite inferior (mL)	Média (mL)	Limite superior (mL)	Volume ajustado (mL) ²
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	107,8	3,34	2,09	2,30	2,51	4,56
3	103,4	4,12	1,80	2,01	2,22	5,63
4	117,5	2,45	2,70	2,91	3,12	3,07
5	95,2	3,07	1,33	1,54	1,75	5,06
6	125,2	4,97	2,75	2,96	3,17	5,53
7	126,3	2,49	3,12	3,34	3,55	2,68
8	148	6,41	4,36	4,57	4,78	5,36
9	133	5,68	3,56	3,77	3,98	5,44
10	142,1	4,33	4,02	4,23	4,44	3,62
11	133,3	4,98	3,52	3,73	3,94	4,77
12	143	4,8	4,07	4,28	4,49	4,04
13	135	8,37	3,61	3,82	4,03	8,07
14	155,7	6,09	4,80	5,01	5,22	4,60
15	NR	NR	NR	NR	NR	NR
16	142,5	6,27	4,04	4,25	4,46	5,54
17	140	11,99	3,90	4,11	4,32	11,40
Média	129,75					

¹Calculada por meio da fórmula $y = a + b.x$, onde y = volume médio da tireóide, $a = -3,931$, $b = 0,05746$ e x = estatura; os limites superior e inferior foram calculados multiplicando-se o valor de t (2,365) pelo desvio de regressão (0,089) e aplicando o valor obtido, para mais ou para menos, ao volume calculado pela regressão obtida para a respectiva estatura da paciente.

²O ajuste do volume foi feito somando, ao volume original de cada paciente, o resultado da multiplicação de b (0,05746) pela diferença entre a média da estatura do grupo e a estatura da paciente em questão. NR= exame não realizado.