

Universidade Federal de Uberlândia

Faculdade de Medicina

***Sandra Regina Xavier Santos***

**Desordens tireoideanas em pacientes  
portadores de Hepatite C.**

Uberlândia

2009

***Sandra Regina Xavier Santos***

# **Desordens tireoideanas em pacientes portadores de Hepatite C.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. PAULO TANNÚS JORGE

Universidade Federal de Uberlândia

Faculdade de Medicina

**Uberlândia**

**2009**

*Sandra Regina Xavier Santos*

# **Desordens tireoideanas em pacientes portadores de Hepatite C.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Uberlândia, 19 de março de 2009.

**Banca Examinadora:**

\_\_\_Dr. Marcus Aurelho de Lima (UFTM)\_\_\_\_\_

\_\_\_Dr. Luiz Carlos M. Oliveira (UFU)\_\_\_\_\_

\_\_\_Dra. Angélica Lemos Debs Diniz (UFU)\_\_\_\_\_

**Aos meus filhos  
Maísa e Arthur  
como um  
incentivo ao  
conhecimento e à  
dedicação aos  
estudos.**

**A descoberta consiste em ver o que todos viram e pensar o que ninguém pensou. A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.**

**(Albert Einstein)**

## **Agradecimentos:**

Ao Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge, pelo exemplo de profissional competente, ético e sensato. Obrigada por ter-me conduzido aos primeiros conhecimentos da Endocrinologia e pelo incentivo diário à prática desta especialidade tão instigante. Sinto-me honrada em tê-lo como Mestre e, em mais esta etapa agradeço, especialmente, pela orientação e pelo compromisso na produção deste estudo.

Ao Prof. Dr. Marcelo Simão Ferreira, por acreditar neste trabalho e por gentilmente ter aberto o seu Ambulatório para coleta de dados fundamentais.

Ao Dr. Aécio Sebastião Borges, ao Dr. Romes Rufino de Vasconcelos e aos Residentes do Serviço de Moléstias Infecciosas do HC-UFU por terem cedido parte de seu tempo e disposição no auxílio à coleta de pacientes e no repasse de valiosos conhecimentos na área de Hepatologia.

Ao Prof. Dr. Rogério de Melo Costa Pinto, pelo trabalho estatístico realizado com carinho e dedicação.

À colega do curso de mestrado Ana Elizabeth C. Guimarães de Almeida, pela troca de informações importantes na elaboração deste trabalho.

Aos pacientes que concordaram em participar deste estudo, agradeço sinceramente. Parte deste trabalho é dedicado a vocês!

À minha família, base primordial de todas as coisas...

Lúcio, companheiro incansável, sempre com uma palavra de incentivo; pela sua compreensão e por ter dividido comigo as responsabilidades do dia a dia para que eu alcançasse mais esta etapa.

Maísa e Arthur, meus presentes de Deus, obrigada pelo entusiasmo, pela ajuda e por entender os momentos de afastamento, que foram de grande importância para a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, Carmen e Rubens que investiram em minha educação e me proporcionaram mais esta vitória. Aos meus irmãos Silvana, Rubens e Rodrigo por seu carinho e companheirismo silenciosos.

A todos, que de alguma forma contribuíram para a realização desta conquista, o meu mais sincero obrigada!!!

## Resumo

Interferon alfa e Ribaverina são as drogas de primeira escolha para o tratamento da Hepatite C, porém podem desencadear desordens tireoideanas como uma das principais complicações. Diversos estudos têm mostrado uma prevalência muito variável (1% a 35%) desta associação influenciada pela distribuição geográfica, genética e consumo de iodo da população. O objetivo deste estudo foi analisar as desordens tireoideanas em pacientes portadores de Hepatite C em tratamento ou não com Interferon alfa e Ribaverina. Foram avaliadas as frequências e o padrão das desordens tireoideanas em 25 pacientes com Hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina (G1), 62 pacientes com Hepatite C sem tratamento (G2) e 82 pacientes sem Hepatite C (Grupo Controle), por meio da dosagem do TSH, anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (ATG). O hipotireoidismo foi mais frequente nos pacientes portadores de Hepatite C em tratamento (36%), enquanto a frequência de anticorpos antitireoideanos não foi diferente nos três grupos estudados respectivamente (12% em G1; 8,06% em G2; 17,07% no grupo Controle), com  $p= 0,955$ . Não foi possível demonstrar a maior frequência de Doença Autoimune de Tireóide em pacientes portadores de Hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina, embora o hipotireoidismo tenha sido mais frequente neste grupo. Assim, pacientes portadores de Hepatite C que se submetem a esse tratamento devem fazer o rastreamento da disfunção tireoideana, como já proposto por alguns autores.

**Palavras chave:** Interferon alfa; Ribaverina; Hepatite C; tireóide; Hipotireoidismo

## Abstract

Alpha Interferon and Ribavirin are the drugs of choice for treating Hepatitis C, but may trigger thyroid disorders as a major complication. Several studies have shown a prevalence vary (1% to 35%) of this association influenced by geographical distribution, genetics and iodine intake of the population. The objective of this study was to analyze the thyroid disorders in carrying patients of Hepatitis C in treatment or not with alpha Interferon and Ribavirin. We evaluated the frequency and pattern of thyroid disorders in 25 patients with hepatitis C in treatment with alpha interferon and Ribavirin (G1), 62 patients with Hepatitis C without treatment (G2) and 82 patients without Hepatitis C (control group) measuring TSH, antiperoxidase antibodies (anti-TPO) and antitreoglobulina (ATG). The hypothyroidism was more frequent in the carrying patients of Hepatitis C in treatment (36%), while the frequency of thyroid antibodies was not different in the three studied groups respectively (12% in G1; 8,06% in G2 and 17,07% in control group). It was not possible to demonstrate the biggest prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in carrying patients of Hepatitis C in treatment with alpha Interferon and Ribavirin; even so the hypothyroidism has been more frequent in this group. Thus, carrying patients of Hepatitis C submitted to this treatment must make tracking of the thyroid dysfunction, as already considered for some authors.

**Keywords:** Alpha Interferon; Ribavirin; Hepatitis C; Thyroid; Hypothyroidism

## Lista de Tabelas

**Tabela 1-** Frequência de desordens tireoideanas (TSH alterado e/ou anticorpos antitireoideanos positivos) nos pacientes portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com alfa Interferon e Ribaverina) e o grupo controle.....40

**Tabela 2-** Frequência de Hipotireoidismo nos pacientes portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com alfa Interferon e Ribaverina) e o grupo controle.....41

**Tabela 3-** Frequência de anticorpos antitireoideanos nos pacientes portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com alfa-Interferon e Ribaverina) e o grupo controle.....42

## Lista de Ilustrações

<b>Gráfico 1-</b> Frequência de Hipotireoidismo e de Anticorpos Antitireoideanos em portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com Interferon alfa e Ribaverina) e o grupo controle.....	43
--	----

## Lista de Abreviaturas e Siglas

**ANTI-HCV-** Anticorpo anti vírus da hepatite C

**Anti-TG-** Anti- tireoglobulina

**Anti-TPO-** Anti-tireoperoxidase

**APC-** Células apresentadoras de antígenos

**CTLA-4-** Linfócito citotóxico T associado ao Antígeno 4

**CXCL-10-** CXC Chemokine ligand 10

**DAOE-** Doenças Autoimunes Órgão Específicas

**DAT-** Doença Autoimune da Tireóide

**DG-** Doença de Graves

**FT4-** Tiroxina livre

**HBV –** Vírus da Hepatite B

**HC-UFU-** Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

**HCV-** Vírus da Hepatite C

**HCV-RNA-** RNA do vírus da Hepatite C

**HIV-** Vírus da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

**HLA-** *Human Leukocyte Antigen*

**IFRs-** Interferons

**IL-** Interleucinas

**MHC-** *Major Histocompatibility Complex*

**NHI**- *National Institute of Health*

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PCR**- *Polymerase Chain Reaction*

**SBH**- Sociedade Brasileira de Hepatologia

**Tg**- Tireoglobulina

**TGO**- Aspartato Aminotransferase

**TGP**- Alanina Aminotransferase

**TH**- Tiroidite de Hashimoto

**TPO**- Peroxidase tireóidea

**TSH**- Hormônio Estimulante da Tireóide

**TSH.R**-Receptor de TSH

**WHO**- *World Health Organization*

# Índice

1- <i>INTRODUÇÃO</i> .....	13
2- <i>REFERENCIAL TEÓRICO</i> .....	17
2.1- <b>Hepatite C</b> .....	18
2.1.1- Epidemiologia, História natural, manifestações clínicas.....	18
2.1.2- Diagnóstico.....	19
2.1.3- Tratamento e Efeitos colaterais.....	20
2.2- <b>Interferon Alfa</b> .....	22
2.3- <b>Ribaverina</b> .....	23
2.4- <b>Doenças Autoimunes da Tireóide (DAT)</b> .....	24
2.4.1- Histórico.....	24
2.4.2- Tireoidite Autoimune.....	25
2.4.2.1- Epidemiologia.....	25
2.4.2.2- Diagnóstico.....	26
2.4.2.3- Patogênese.....	27
2.4.2.4- Fatores Genéticos e Ambientais.....	29
2.5- <b>Hepatite C, Interferon alfa e desordens tiroideanas</b> .....	31
3- <i>OBJETIVOS</i> .....	34
4- <i>MÉTODOS</i> .....	36
5- <i>RESULTADOS</i> .....	40
6- <i>DISCUSSÃO</i> .....	45
7- <i>CONCLUSÃO</i> .....	54
8- <i>REFERÊNCIAS</i> .....	56
Apêndice 1.....	64
Apêndice 2.....	65
Apêndice 3.....	66
Anexo 1.....	67

## ***1-Introdução***

---

A Hepatite C é considerada uma doença epidêmica que acomete em torno de 170 milhões de pessoas em todo o mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) <sup>1</sup>(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Conforme a história natural da doença, 85% dos pacientes desenvolvem hepatite crônica, sendo que destes, 20% evoluem para cirrose e 15% para o hepatocarcinoma no período de 20 anos (THOMAS,D.L.; SEEF, L.B., 2005 ; WONG et al., 2006). O tratamento tem como principal objetivo a supressão sustentada da replicação viral e torna-se de muita relevância, visto que pode ser curativo em até 70% dos casos, dependendo do genótipo do vírus C (TRAN, H.A.; JONES, T.L.; BATEY, R.G., 2005; HSIEH et al., 2000).

Não se conhece ao certo a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) no Brasil, mas estima-se que esteja em torno de 1% da população geral, segundo estudos realizados em bancos de sangue (RELATÓRIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH), 2005).

Interferon alfa isoladamente ou em associação com a Ribaverina são as drogas consideradas de primeira escolha para o tratamento da Hepatite C, e esta associação pode aumentar a resposta virológica e bioquímica em torno de 40%. Apesar de muito eficaz, este tratamento não está livre de complicações, dentre elas, a produção de autoanticorpos, levando a doenças autoimunes (PRUMMEL,M.; LAURBERG, P., 2003; CARELLA et al., 2004). Existem dados controversos a respeito da incidência, severidade e mecanismos fisiopatológicos destas manifestações (CARELLA et al., 2002).

Uma das complicações mais comuns do tratamento da Hepatite C com Interferon alfa e Ribaverina é a Doença Autoimune da Tireóide (DAT) que pode ser transitória ou tornar-se permanente, dependendo da predisposição genética do indivíduo. Os mecanismos da disfunção tireoideana induzidos pelo Interferon alfa ainda são pouco explicados, mas acredita-se que estejam relacionados às suas propriedades imunomoduladoras, gerando autoanticorpos, e também a um efeito direto sobre a célula tireoideana causando destruição celular (MARCELLIN, P.; POUTEAU, M.; BENHAMOU, J.P.,1995).

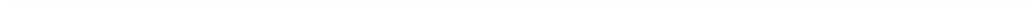
Os dados de prevalência da DAT em pacientes com Hepatite C são conflitantes e estas discrepâncias podem ser atribuídas às diferenças étnicas de cada população estudada, métodos de seleção de pacientes, critérios diagnósticos e às técnicas usadas para detecção imunológica (BETTERLLE et al., 2000).

Quanto às características clínicas das doenças tireoideanas induzidas pelo Interferon, também existem grandes contrastes, desde a produção de anticorpos antitireoideanos isolados, até formas francas de disfunção como hipotireoidismo, doença de Basedow Graves e Tireoidite destrutiva (WONG et al., 2002; MARAZUELLA et al., 1996). Foi proposto um critério de classificação para as desordens tireoideanas induzidas pelo Interferon dividindo-se em categoria autoimune (Tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e a formação de anticorpos antitireoideanos isolados); e categoria não autoimune (tireoidite destrutiva e o Hipotireoidismo com anticorpos antitireoideanos ausentes) (MANDAC et al., 2006). Destas formas de manifestação, a mais comum é o hipotireoidismo, sendo a severidade da doença variável, desde subclínica até quadros mais intensos, que necessitam de tratamento com levotiroxina sódica (TRAN, H.A.; JONES, T.L.; BATEY, R.G., 2005; CARELLA et al., 2004; MARAZUELLA et al., 1996). As mulheres têm um maior risco de desenvolver estas alterações e a presença de anticorpos antitireoideanos, antes do tratamento, relaciona-se com o desenvolvimento da disfunção tireoideana posterior (MARCELLIN, P.; POUTEAU, M.; BENHAMOU, J.P., 1995; JAMIL et al., 2008; GELU-SIMEON et al., 2009).

Nos diversos estudos, diferenças na distribuição geográfica, variabilidade genética da população e fatores comportamentais como o consumo de iodo, desempenham um importante papel em desencadear a doença tireoideana clinicamente reconhecida nos pacientes portadores de Hepatite C (FERNANDEZ SOTO et al., 1998).

O objetivo deste estudo foi determinar a frequência e o padrão das desordens tireoideanas em portadores de Hepatite C não tratados e tratados com Interferon alfa e Ribaverina, atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, e avaliar a importância do rastreamento

de rotina das doenças tireoideanas neste grupo de pacientes em nosso meio.



## ***2-Referencial Teórico***

---

## 2.1- HEPATITE C

### 2.1.1- EPIDEMIOLOGIA, HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O vírus da Hepatite C (HCV) foi isolado por Choo e cols. no ano de 1989. Pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviridae* sendo constituído por uma hélice simples de RNA e, por apresentar grande variabilidade em sua seqüência genômica, as amostras isoladas em todo o mundo foram agrupadas em 6 genótipos. No Brasil 60% dos casos correspondem ao genótipo 1, sendo que este também se caracteriza pela maior resistência ao tratamento antiviral.

A prevalência estimada da Hepatite C é de 1,7% (WONG, T; LEE, S.S., 2006) nas Américas e 1% no Brasil (RELATÓRIO SBH,2005). Segundo a OMS, 170 milhões de pessoas vivem com o HCV em todo o mundo, e em torno de um terço delas desconhece sua condição por tratar-se, na maioria das vezes, de uma doença assintomática (WHO, 2003). Nenhuma vacina até o momento mostrou-se eficaz, portanto, o controle da doença está concentrado principalmente na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado dos portadores do Vírus C de maneira a reduzir sua transmissão (ANTONELLI et al., 2008).

A transmissão faz-se principalmente por via parenteral e os fatores de risco são o uso de drogas injetáveis; transfusões sanguíneas realizadas antes do ano de 1992, quando os testes sorológicos ainda não apresentavam boa sensibilidade; pessoas em hemodiálise e com tatuagens. A transmissão vertical (mãe-feto) e por via sexual raramente ocorre e também não há contágio pela amamentação.

Após a exposição ao vírus há um período de incubação de 6 a 8 semanas até a infecção aguda, e nesta fase em torno de 60 a 75% dos pacientes são assintomáticos. Destes, um percentual de 15 a 50% clareiam a infecção e se curam. Os outros 50 a 85% dos pacientes desenvolvem a forma crônica e nesta fase, também, os sintomas podem estar ausentes ou mostrarem-se leves e inespecíficos tais como: cefaléia, náuseas, dor

abdominal e prurido, o que dificulta o diagnóstico. Em uma fase mais avançada, ao exame físico, podem prevalecer os *spiders*, eritema palmar, ascite, icterícia, esplenomegalia e varizes de esôfago, e a flutuação das transaminases hepáticas (TGO e TGP) aparece, muitas vezes, como o primeiro sinal da doença. A cirrose ocorre em torno de 2 a 20% dos pacientes em um período de 20 anos e o risco de desenvolver Carcinoma Hepatocelular está estimado em 1 a 4% dos pacientes por ano (THOMAS, D.L.; SEEF, L.B., 2005; WONG, T.; LEE, S.S., 2006; SEEFF, L.B.; HOOFNAGLE, J.H., 2003; FATOVICH et al., 2004). Fatores apontados como aceleradores da progressão da Hepatite C são o sexo masculino, co-infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), co-infectados pelo vírus da Hepatite B (HBV), uso de álcool e obesidade com esteatose hepática (THOMAS, D.L.; SEEF, L.B., 2005; ANTONELLI et al., 2008; STRADER et al., 2004).

### 2.1.2- DIAGNÓSTICO

O teste sorológico para Hepatite C (Anti-HCV) é indicado para todas as pessoas que apresentem algum fator de risco para a doença, segundo o *National Institute of Health* (NIH). Esta recomendação está embasada na capacidade dos novos tratamentos antivirais em eliminar o vírus em torno de 45 a 80% dos casos. Além da melhora histológica hepática e da possibilidade de aconselhamento do paciente para restrição do álcool e outras práticas de risco, ainda há a possibilidade da imunização para hepatite A e B e tratamento das co-infecções, reduzindo a progressão da doença e a transmissão secundária (SEEFF, L.B., HOOFNAGLE, J.H., 2003).

O teste laboratorial inicial é o imunoenzimático (ELISA) para pesquisa de anticorpos anti HCV. O primeiro anti-HCV (ELISA) disponível foi utilizado em 1990 com baixa sensibilidade e especificidade e, atualmente, a terceira geração do teste permite uma sensibilidade de 95 a 99% tornando-se positivo a partir da 6ª a 8ª semana após a exposição. Se o anti-HCV é positivo, a infecção pode ser confirmada pelo método da *Polymerase Chain*

*Reaction* (PCR), onde se detecta o HCV-RNA, porém este método é dispendioso para a prática rotineira, sendo reservado em algumas circunstâncias tais como: quando o anti-HCV for inconclusivo; pacientes imunocomprometidos, incapazes de formar anticorpos; pacientes na fase aguda da infecção e aqueles com persistente anti-HCV positivo com transaminases hepáticas normais (ANTONELLI et al, 2008; SEEFF, L.B., HOOFNAGLE, J.H.,2003).

### 2.1.3- TRATAMENTO E EFEITOS COLATERAIS

A decisão em tratar o paciente é complexa e individualizada, devendo ser conduzida sempre por um especialista, com base nos diversos fatores a seguir:

- Interesse do paciente e aderência ao tratamento, já que na maioria das vezes a doença é assintomática e a medicação traz vários efeitos colaterais;
- Achados clínicos e laboratoriais, severidade da doença hepática, presença de outras comorbidades;
- Probabilidade de progressão da doença e a chance do sucesso terapêutico;
- Presença de contra-indicações ao Interferon ou Ribaverina;
- Cuidadosa avaliação dos riscos terapêuticos e seus benefícios.

As principais contra-indicações são: crianças menores de 3 anos, cirrose hepática já estabelecida, gravidez ou não aderência ao contraceptivo durante e após 6 meses do término do tratamento, desordens psiquiátricas, doenças cardíacas graves, insuficiência renal, anemia, neutropenia e plaquetopenias severas.

No ano de 2004 o *Canadian Consensus Conference on the Management of Viral Hepatitis* recomendou que todos os pacientes portadores de hepatite C, sem contra indicações, tivessem acesso ao tratamento antiviral (SHERMAN et al., 2007), pois além de estar comprovada uma melhora bioquímica e histológica haveria, também, uma diminuição do risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

O objetivo do tratamento é prevenir complicações da infecção pelo HCV e principalmente alcançar a sua erradicação. Considera-se a doença como erradicada quando o HCV- RNA (vírus C) não é detectado por um teste sensível ao final do tratamento e confirmado após 6 meses (FATOVICH et al.,2004).

A genotipagem do vírus C é de grande importância, pois o tratamento e a estimativa de cura da doença dependem desta classificação. Segundo vários estudos controlados, randomizados, sabe-se que o genótipo 1 apresenta uma resistência maior á terapia antiviral, sendo preconizado 48 semanas de tratamento, com resposta virológica sustentada variando em torno de 42-52%. Já os genótipos 2 e 3 tem um melhor prognóstico de cura (76-88%), sendo necessárias 24 semanas de tratamento para que se alcance a mesma resposta (LINDSAY et al.,2001; MANNS et al., 2001; FRIED et al.,2002).

Interferon alfa foi aprovado como terapia para hepatite C em 1991. Entretanto, a resposta virológica sustentada, definida como a ausência do HCV-RNA no soro por mais de 6 meses após descontinuação da droga era considerada baixa, em torno de 20%, quando usado em monoterapia. A subsequente adição da Ribaverina ao Interferon amplificou esta resposta para 40-45% (MC HUTCHISON et al., 1998; POLINARD et al., 1998). O avanço mais importante no tratamento da hepatite C foi o desenvolvimento do Peginterferon (Interferon de longa ação), produzido através da adição de polietileno glicol à sua molécula, aumentando a meia vida da droga e permitindo a administração de uma dose semanal.

A combinação do Interferon Peguilado alfa 2b na dose de 180 mcg administrado no subcutâneo, semanalmente, e da Ribaverina na dose de 1000 mg, via oral, diariamente apresenta-se como a melhor opção para o tratamento da Hepatite C, porém deve ser cuidadosamente monitorada devido aos efeitos colaterais inerentes às drogas, dependendo de cada paciente em especial (ANTONELLI et al., 2008; HOOFNAGLE, J.H.; SEEF, L.B., 2006). Destaca-se, entre os efeitos colaterais mais importantes, a propriedade do Interferon alfa em desencadear doenças autoimunes, dentre elas as doenças da tireóide, cujos primeiros relatos de casos foram

publicados á partir de 1990 (SARACCO et al.,1990; PRUMMEL, M., LAURBERG, P., 2003; CARELLA et al., 2004).

## 2.2 INTERFERON ALFA

Interferons (IFRs) correspondem a um grupo de glicoproteínas denominadas citocinas produzidas pelos eosinófilos, fibroblastos ou células T como parte de uma resposta imune a infecções virais, desempenhando um importante papel na defesa humana contra esses agentes. O nome Interferon deriva de sua habilidade em interferir na produção de novos vírus, sendo que sua função mais importante é inativar a replicação do RNA viral. Apresenta, também, efeito antiproliferativo e imunomodulatório resultando na supressão da proliferação de linfócitos, acentuando a resposta das células T citotóxicas e das células “*natural killer*” e potencializando a imunidade celular anticorpo dependente (BURMAN et al.,1986; WONG et al.,2002), mas o mecanismo exato pelo qual o Interferon exerce atividade antitumoral e antiviral ainda não está claramente entendido (STARK et al., 1998; ANTONELLI et al., 2008). Fisiologicamente o Interferon é totalmente filtrado pelo glomérulo sofrendo uma rápida degradação durante a reabsorção tubular, sendo a metabolização hepática, com subsequente excreção biliar, considerados quase inexistentes (SAMUEL, C.E. 2001). Com o desenvolvimento do Peginterferon (PEG-INF), as propriedades farmacológicas são modificadas aumentando a meia vida da droga através da maior solubilidade, redução da proteólise e da taxa de clareamento renal. Assim, pode ser utilizado com relevante sucesso em algumas condições incluindo doenças neoplásicas e hepatites virais crônicas, em especial na Hepatite C (CARELLA et al.,2004).

Quanto aos efeitos colaterais destacam-se com maior frequência a fraqueza muscular, febre, cefaléia, artralgias, náuseas, vômitos, perda do apetite, dor abdominal, diarreia, ansiedade, depressão, alterações do sono e

da memorização, anemia e trombocitopenia, dentre outros. A produção de autoanticorpos, caracterizando as doenças autoimunes tais como: Anemia Hemolítica, Lúpus Eritematoso, Púrpura Trombocitopênica e Diabetes Mellitus tipo 1 são vistos, sendo as doenças da tireóide as mais freqüentes (FATOVICH et al., 2004; ANTONELLI et al., 2008).

Alfa Interferon relacionado à disfunção tireoideana foi inicialmente descrito por Fentiman e cols. em 1985, quando três casos de hipotiroidismo ocorreram em pacientes com câncer de mama (FENTIMAN et al., 1985). A primeira associação de doença tireoideana em pacientes com Hepatite C em tratamento com alfa Interferon foi publicada em 1990 por Saracco e cols.(SARACCO et al.,1990) e, posteriormente, vários outros estudos demonstraram claramente esta associação (ANTONELLI et al.,2004; ROTI et al., 1996; PREZIATI et al.,1995; MATSUDA et al., 1995). Fernandez - Soto e colaboradores sugerem um efeito sinérgico entre o HCV e o Interferon alfa na indução da doença tireoideana durante a terapia antiviral, com a hipótese de que as partículas do HCV promoveriam a produção de Interferon (endógeno) na glândula tireoideana como parte de uma resposta imune. O Interferon, através do seu mecanismo imunomodulatório, induziria a produção de autoanticorpos antitiroideanos danificando os tirócitos naqueles indivíduos com predisposição genética (FERNANDEZ-SOTO et al., 1998).

## **2.3- RIBAVERINA**

A Ribaverina é uma citocina análoga sintética que interfere com aspectos do RNA viral impedindo sua replicação e, incorporando-se ao genoma do vírus, é capaz de causar mutagênese letal e diminuição do poder de infecção. Provavelmente tem efeitos imunomodulatórios e é possível que possa estimular o sistema imune isoladamente ou em associação com Interferon alfa, desencadeando doença tireoideana (SNELL,N.J., 2001). Entretanto, Ribaverina também pode precipitar uma resposta imune não

vírus induzida com produção de autoanticorpos em indivíduos predispostos geneticamente. O efeito colateral mais comum da Ribaverina é a hemólise, e a anemia é a maior causa de redução de dose durante o tratamento. Tem efeito teratogênico e o uso de métodos anticoncepcionais torna-se obrigatório para mulheres em idade fértil (POLYNARD et al., 1998). A adição da Ribaverina ao Interferon para o tratamento da Hepatite C não modifica o padrão dos anticorpos antitireoideanos, mas está associada a um alto risco de hipotireoidismo (CARELLA et al., 2002). Em estudo recente com 100 pacientes portadores de Hepatite C, os autores concluíram que o tratamento com Interferon alfa e Ribaverina pode ser satisfatoriamente continuado nos indivíduos que desencadeiam hipotireoidismo porque a doença tireoideana mostra-se, na maioria das vezes, de fácil tratamento (MASOOD et al., 2008).

## **2.4- DOENÇAS AUTOIMUNES DE TIREÓIDE (DAT)**

### **2.4.1 HISTÓRICO**

A idéia de doença como um processo de autodestruição tem sido relatada desde o início do século XX. A primeira definição de “autoimunidade” foi proposta por Paul Ehrlich em 1904 com o termo “*Horror Autotóxicus*”. Nos primeiros casos de DAT descritos por Haku Hashimoto em 1912, foram identificados pacientes que apresentavam infiltração linfocítica difusa, fibrose e atrofia do tecido ao estudo histológico da glândula tireóide (AKAMIZU, T., AMINO, N., DE GROOT, L.J.,2008).

Na década de 50 surge a descoberta de anticorpos específicos para tecidos, com o trabalho de Witebsky e Noel Rose (ROSE, N.R., WITEBSKY, E.,1956) que revelou a existência de anticorpos antitireoideanos em coelhos. Peter Medawal, em Londres, introduziu a idéia de auto-tolerância, isto é, um

mecanismo de defesa do sistema imune contra o ataque aos próprios tecidos, como um processo adaptativo durante o período embrionário e não somente como herança genética. Em 1958 cientistas britânicos mostraram que os anticorpos anti tireoglobulina (anti-TG) estavam presentes em pessoas com tireoidite crônica (ROITT,I.M.; CAMPBELL,P.N., DONIACH,D., 1958) e em poucos anos uma série de outras doenças puderam ser explicadas por este mecanismo, surgindo uma nova categoria etiológica ( PARNES, O.,2006).

## **2.4.2 – TIROIDITE AUTOIMUNE**

### **2.4.2.1- Epidemiologia**

A Tireoidite de Hashimoto (TH) com ou sem hipotireoidismo e a Doença de Graves (DG) caracterizada tipicamente pela presença de hipertireoidismo, bócio e exoftalmopatia representam as duas principais formas de Doença Autoimune da Tireóide (DAT).

A Tireoidite Autoimune Crônica ou de Hashimoto (TH) é a causa mais comum de hipotireoidismo primário adquirido (DAYAN,C.M.; DANIELS,G.H., 1996). Sua incidência, que supostamente parece estar aumentando, varia de 0,3 a 5 casos por 1000 indivíduos por ano e ocorre 15 a 20 vezes mais freqüentemente em mulheres que em homens (VANDERPUMP,M.P.; TUMBRIDGE,W.M.,2002; AKAMIZU,T.; AMINO, N.; DE GROOT, L.J., 2008). A participação da auto-imunidade em sua patogênese é reforçada pelo encontro de anticorpos anti-tireoideanos circulantes em quase todos os pacientes e pelo achado histológico de infiltração linfocítica difusa glandular (WEETMAN,A.P.; MCGREGOR,A.M.,1994). Ocorre com elevada agregação familiar e parece existir clara predisposição genética, com aparente herança autossômica dominante nos pacientes afetados (MARWAHA et al., 2003). É mais comum em regiões com maior aporte dietético de iodo, o que foi postulado aumentar a antigenicidade da tireoglobulina, mas fatores

ambientais não identificados capazes de incitar a doença não podem ser excluídos. Os portadores de TH exibem ainda um maior risco de desenvolver outras desordens autoimunes como *Diabetes Mellitus* tipo 1, vitiligo, gastrite atrófica, anemia perniciosa, esclerodermia, Lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren dentre outras.(RODRIGUES,R.; GONÇALVES,F.T.; JORGE,P.T., 2008; JENKINS,R.C.; WEETMAN,A.P., 2002).

A prevalência de doença tiroideana na população geral é elevada, porém muito variável entre os diversos estudos epidemiológicos (TUNBRIDGE et al.,1977; VANDERPUMP et al., 1995; HOLLOWELL et al., 2002). Fatores associados à susceptibilidade genética, fatores ambientais como a quantidade de iodo consumida na alimentação, distribuição da população estudada quanto ao sexo e idade, e ao método laboratorial utilizado na definição da doença são os principais responsáveis pela diferença entre os estudos.

#### **2.4.2.2- Diagnóstico**

A dosagem dos anticorpos antitireoideanos por meio de métodos laboratoriais disponíveis comercialmente (ensaios imunométricos) é a forma mais utilizada na prática clínica para o diagnóstico de DAT. O anti-TPO (anti-peroxidase) e anti-TG (anti-tireoglobulina) são os anticorpos mais amplamente solicitados e representam atualmente os principais marcadores da autoimunidade tiroideana.

Os anticorpos anti-TPO são detectados em mais de 95% dos indivíduos afetados, enquanto os anti-TG apenas em torno de 60%. A presença de anti-TPO correlaciona-se de forma expressiva com o nível sérico elevado de TSH (HOLLOWELL et al., 2002). Durante o acompanhamento por 20 anos dos pacientes avaliados pelo estudo de Whickham, as mulheres com auto-anticorpos tireóideos (11% da população) apresentaram probabilidade oito vezes maior de desenvolver hipotireoidismo que aquelas com pesquisa negativa. Nas portadoras de anticorpos positivos

e TSH elevado, o risco de progressão para o hipotireoidismo clínico foi 38 vezes maior (VANDERPUMP et al., 1995).

Achados ultrassonográficos como hipoecogenicidade do tecido e parênquima heterogêneo também mostram correlação com o infiltrado linfocítico na glândula tireóide sugerindo um sinal precoce de DAT e preditivo de hipotireoidismo (MAZIOTTI et al., 2003).

#### **2.4.2.3- Patogênese**

As DAT estão classificadas entre as doenças autoimunes órgão específicas (DAOE), onde a agressão imune predominantemente é do tipo celular, dirigida contra antígenos de um mesmo órgão. São doenças bastante complexas com vários defeitos em múltiplos genes, além de fatores ambientais que contribuem para desencadear o processo. Os genes do MHC (*Major Histocompatibility Complex*), em particular os alelos do HLA (*Human Leukocyte Antigen*) são os que mais influenciam em sua susceptibilidade.

Existem três auto-antígenos tireóideos principais: Tireoglobulina (Tg), peroxidase tireóidea (TPO), e o receptor do TSH (TSH-R). Os auto-anticorpos contra tais antígenos são úteis como marcadores de doença autoimune da tireóide. A quebra da tolerância imunológica é considerada o ponto fundamental para o desencadeamento de DAT e pode ser causada por fatores genéticos e/ou ambientais. Tolerância é a capacidade que o sistema imunológico tem de discriminar antígenos próprios de não próprios e desencadear uma resposta imune apenas contra moléculas estranhas. Sob circunstâncias fisiológicas, os auto-antígenos são tolerados e a resposta imune é preparada para combater e destruir os antígenos não- próprios. Sob estímulo antigênico as células linfocitárias CD4 nativas diferenciam-se em duas populações, Th1 e Th2. Os linfócitos do tipo Th1 secretam interleucinas (IL), gama Interferon, fator de necrose tumoral alfa e IL-2, que regulam a resposta imune celular e induzem a destruição celular através da sensibilização de linfócitos citotóxicos. As células Th2 secretam principalmente IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-18 inativando os linfócitos B

(plasmócitos) e induzindo a secreção de imunoglobulinas específicas contra os antígenos da tireóide (Tg, TPO, receptor de TSH). Células apresentadoras de antígenos (APC), como os macrófagos e as células dendríticas, constituem o terceiro tipo celular que participa da resposta imune. Sua função é processar e apresentar antígeno aos receptores específicos em linfócitos T. As APC possuem em sua superfície moléculas denominadas classe I e classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que são codificadas por um grupo de genes responsáveis pela rejeição ou aprovação do antígeno. Esta ativação do sistema imune requer a colaboração de proteínas co-estimuladoras, sendo a família de proteínas B7 a mais ativa. B7-1 induz a secreção de células Th1, enquanto B7-2 induz a produção de células Th2. As proteínas B7 interagem também com as moléculas CD28 e CTLA-4 (Linfócito citotóxico T associado ao antígeno 4). Desse modo, a interação de moléculas B7 com CD28 em linfócitos T desencadeia um sinal positivo, ativando estas células. As moléculas de CTLA-4, quando expressas nos linfócitos T, competem com moléculas CD28 na co-estimulação dos receptores B7-1 e B7-2. Em geral, a ligação molécula B7 com CTLA-4 induz uma regulação negativa, com perda da imunidade ou anergia. A predominância de linfócitos com resposta de células Th1 em associação com as proteínas co-estimuladoras B7-1 e CD28 produzem um ambiente de destruição dos folículos tiroideanos causando a Tireoidite de Hashimoto. Quando a predominância da resposta é do tipo de células Th2 e ação das proteínas co-estimuladoras B7-2, na ausência de CD28, ocorre a indução de reação hiperplásica das células tiroideanas com produção de auto-anticorpos estimuladores causando a Doença de Graves. No caso da presença de principalmente moléculas de CTLA-4, ocorre um quadro de anergia imunológica.

Fatores ambientais como excesso de iodo podem dar início a um estado de agressão celular e liberação de auto-antígenos da tireóide. As células APC expandem o processo imune levando o auto-antígeno aos linfócitos na glândula tireóide. A regulação incomum da resposta imune fica determinada por fatores genéticos e endógenos que, em vez de reforçar a tolerância imunológica através do reconhecimento dos auto-antígenos, proporcionam uma excessiva e inapropriada resposta. Em consequência,

linfócitos sensibilizados por diferentes antígenos tiroideanos (linfócitos T e B) acumulam-se em grande quantidade, infiltrando o parênquima da glândula tireóide onde a destruição ou manutenção da integridade dos folículos é determinada pela expressão fenotípica da doença, totalmente dependente do balanço entre a resposta das diferentes interleucinas Th1 e Th2. No primeiro caso, a imunidade celular cria um ambiente adequado para o desenvolvimento da apoptose celular, produzindo a TH. Por outro lado, uma resposta na qual predominam células Th2 favorece a imunidade humoral, induzindo os linfócitos B a produzir anticorpos estimuladores do receptor de TSH, criando um ambiente celular anti-apoptótico, produzindo Doença de Graves (AKAMIZU,T.;AMINO,N.; DE GROOT,L.J., 2008).

#### **2.4.2.4 – Fatores Genéticos e Ambientais**

Fatores genéticos desempenham um grande papel no processo auto-imune. A tipagem do HLA em pacientes com Doença de Graves revela uma alta incidência de HLA-B8 e HLA-DR3 em caucasianos, HLA-Bw46 e HLA-B5 em chineses e HLA-B17 em negros. Tais associações têm utilidade limitada no diagnóstico ou prognóstico, mas ilustram a predisposição genética à DAT. Entretanto, o padrão de herança de distúrbios autoimunes é complexo, pois são doenças poligênicas, originando-se de vários genes segregados independentemente, e, até hoje, o único marcador genético consistente e bem definido para susceptibilidade a qualquer doença autoimune foi o genótipo do MHC.

Embora tenham sido claramente estabelecidas associações genéticas entre doenças autoimunes e determinados haplótipos do MHC, a forma como as moléculas do MHC contribuem para o desenvolvimento da auto-imunidade ainda é hipotética. O papel essencial representado pelas moléculas do MHC está na apresentação do antígeno às células T, e a teoria com o apoio mais forte envolve aberrações na apresentação de peptídeos antigênicos às células T. Diferenças polimórficas nos aminoácidos que formam o sulco de ligação peptídico podem resultar em diferenças profundas

na afinidade de ligação de peptídeos próprios e na conformação do complexo peptídeo-MHC. Assim, o reconhecimento MHC-peptídeo reflete os efeitos combinados de diferenças na ligação do peptídeo e do contato direto entre porções alotípicas da molécula de MHC. É possível que alguns haplótipos façam antígenos próprios parecerem estranhos, quando os dois são combinados, ou que estes haplótipos possam gerar uma resposta imune suficientemente forte contra antígenos próprios, para superar a supressão das células T.

A tecnologia de tipagem do HLA vem se tornando cada vez mais sensível e atualmente podem-se detectar alterações no nucleotídeo, de forma que regiões mais específicas do MHC podem ser examinadas, tornando as associações mais fortes.

Fatores externos ou ambientais também podem desempenhar um papel na patogenia da DAT. Vírus que infectam culturas de células tireoideanas humanas induzem a expressão de DR4 na superfície da célula folicular, provavelmente por um efeito de alguma citocina como o Interferon alfa. A maior incidência de DAT em mulheres pós- puberais e pré-menopáusicas implica um papel para os hormônios sexuais. Uma elevada ingestão de iodo pode resultar em tireoglobulina mais iodada, mais imunogênica, danificando a estrutura da membrana do tirócito, desencadeando a DAT, além de medicações em doses terapêuticas tais como o Lítio, usado para o tratamento de psicoses, Amiodarona, usada no tratamento de arritmias cardíacas e o Interferon alfa. Outros fatores ainda podem estar envolvidos, por mecanismos diversos, como o estresse e a irradiação externa da tireóide.

O iodo é considerado o mais importante agente indutor da auto-imunidade tiroideana, por fazer parte da estrutura dos hormônios tiroideanos. No processo de hormonogênese há o influxo de iodo no tirócito e sua incorporação na molécula de tireoglobulina leva a formação do MIT (moniodotirosina) e DIT (diiodotirosina) que posteriormente irão acoplar-se e dar origem ao T3 e T4 (PAPANASTASIOU et al., 2007). Estudo recente realizado no Brasil confirmou os níveis elevados de iodúria (> 300mcg/l de urina) compatíveis com o excesso de iodo nutricional, o que pode levar a um maior risco de tiroidite crônica auto-imune na população adulta e

hipertiroidismo em idosos (CAMARGO et al., 2006). Teng e cols. em pesquisa sobre prevalência de tireoidite crônica autoimune na China concluíram que o consumo de iodo é fator permissivo para que indivíduos geneticamente susceptíveis apresentem o fenômeno da auto-imunidade dirigido contra antígenos da glândula tireóide, resultando em tireoidite crônica, com progressiva destruição de folículos e eventual hipotiroidismo (TENG et al., 2006).

Ainda há especulações sobre como os fatores ambientais funcionam para induzir uma resposta autoimune. É importante observar que a exposição à patógenos nem sempre resulta em doença. A tolerância imunológica não é pré-programada para a linha germinativa, mas é adquirida durante a maturação das células do sistema imune, principalmente linfócitos. Assim, para cada indivíduo, o repertório de imunoglobulina e receptores das células T é montado durante a ontogenia do linfócito por exposição a antígenos próprios e antígenos do ambiente. Por isso a resposta imune a um determinado antígeno será diferente entre indivíduos, mesmo se geneticamente idênticos.

## **2.5- HEPATITE C, INTERFERON ALFA E DESORDENS TIROIDEANAS.**

A manifestação endócrina mais comum nos pacientes portadores de Hepatite C é a Doença Autoimune da Tireóide (DAT), especialmente naqueles em tratamento com Interferon alfa, sendo o hipotiroidismo primário a forma mais freqüente (NADEEM et al., 2009) A teoria sobre a causalidade do HCV, doença tiroideana e o regime de tratamento com Interferon e Ribaverina enfoca a imunodesregulação (PRUMMEL,M.; LAURBERG,P., 2003; CARELLA et al.,2004) e o mecanismo exato permanece incerto. Hipoteticamente, as partículas de HCV resultariam em uma indução da produção de Interferon alfa e beta endógeno na glândula tireóide com

ativação das células “*Natural Killer*”, maturação e proliferação das células dendríticas com conseqüente aumento dos títulos de anticorpos antitireoideanos que danificariam a glândula tireóide, dependendo da predisposição genética. A adição do tratamento, que inclui o Interferon, poderia causar o hipotireoidismo em parte pela expressão e função anormal das proteínas envolvidas no processo de captação e organificação do iodo intracelular ( ROTI et al, 1996; CARACCIO et al., 2005).

A história natural do portador de HCV com ou sem tratamento com Interferon alfa associado à DAT é irregular e imprevisível. Alguns estudos mostram hipotireoidismo clínico ou subclínico permanente, e outros reportam a completa reversão após término do tratamento. Um estado tireotóxico pode se apresentar, embora seja bem menos comum (TRAN,H.A., 2007).

Um estudo realizado na China avaliou 461 pacientes portadores de Hepatite C com o objetivo de elucidar os fatores preditivos para o desencadeamento de disfunção tiroideana. Os pacientes apresentavam TSH normal antes do tratamento com Interferon e Ribaverina, mas ao final havia 58 pacientes com alguma disfunção (12,6%). O sexo feminino foi significativamente mais acometido com Odds ratio (OR)= 2,85 95% Intervalo de Confiança (IC)=1.6-5.1, e a presença de autoanticorpos antitireoideanos antes do tratamento esteve associado com o desenvolvimento de disfunção tiroideana (OR=5,8 , 95% IC= 1.2-27,9) (KEE et al., 2006).

A Investigação das desordens da tireóide antes do tratamento com Interferon e Ribaverina é recomendada por diversos estudos e a sua presença não contra indica o tratamento, desde que haja cuidadosa monitoração com realização dos testes periodicamente (HUANG et al., 1999; WARD, D.L.; BING-YOU, R.G.,2001).

Recentemente, com o objetivo de avaliar parâmetros que pudessem prever a ocorrência de disfunção tiroideana em pacientes com Hepatite C sob tratamento com Interferon alfa, foi identificado um possível marcador bioquímico com o nome de *CXC Chemokine Ligand 10* (CXCL10). Níveis séricos de CXCL10 foram dosados através de um ensaio imunométrico quantitativo antes e ao final do tratamento com alfa-interferon em 25 pacientes portadores de Hepatite C com anticorpos antitireoideanos ausentes e em 50 pacientes saudáveis. Dos 25 pacientes, 10 desenvolveram

anticorpos antitiroideanos e nestes pacientes a presença do CXCL10 foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ), sugerindo que este marcador poderia ser útil para identificar aqueles pacientes com alto risco de disfunção tiroideana, e que necessitariam de uma maior vigilância durante o tratamento com Interferon (ROTONDI et al., 2007).

---

## ***3-Objetivos***

---

Os objetivos deste estudo foram:

- Avaliar a frequência e o padrão das desordens tireoideanas em portadores de Hepatite C não tratados e tratados com Interferon alfa e Ribaverina.
  - Avaliar a necessidade do rastreamento de rotina das desordens tireoideanas em pacientes com Hepatite C não tratados e tratados com Interferon alfa e Ribaverina.
-

## ***4- Métodos***

---

Foram entrevistados 201 pacientes que não apresentavam critérios de exclusão, sendo que 32 destes, apesar de terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, não compareceram para a coleta de sangue. Portanto, cento e sessenta e nove pacientes foram incluídos no trabalho e divididos em três grupos, constituídos da seguinte forma:

- Grupo 1 (n = 25): Pacientes portadores de Hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina;
- Grupo 2 (n = 62): Pacientes portadores de Hepatite C sem tratamento medicamentoso;
- Grupo 3 (n = 82): Pacientes do grupo Controle.

Os pacientes dos grupos 1 e 2 eram todos os portadores de Hepatite C, já em acompanhamento especializado no Ambulatório de Hepatite do Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), que não preenchiam critérios de exclusão. Foram avaliados quanto à presença de desordens tireoideanas por meio da dosagem sérica de TSH, FT4, anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) e anticorpos antitireoglobulina (anti-TG).(Apêndice 1)

Todos os pacientes do grupo 1 foram tratados com Interferon Peguilado alfa-2a na dose de um frasco ampola de 180 mcg/ml por semana administrado no subcutâneo, associado a Ribaverina (cápsulas de 250 mg), administrada por via oral, diariamente a cada 6 horas. O tempo de tratamento no momento da coleta de sangue dos pacientes do grupo 1 variou de 3 a 39 semanas, com média de 16,32 semanas. Destes, 10 coletaram as amostras de sangue entre 3 e 12 semanas de tratamento, 9 entre 13 e 24 semanas e 6 entre 24 e 48 semanas. Apenas 1 paciente teve sua análise realizada antes da quarta semana de tratamento.

Os pacientes do grupo Controle foram atendidos, consecutivamente, nos Ambulatórios de diversas especialidades do HC-UFU, exceto nos Ambulatórios de Endocrinologia e foram pareados quanto ao sexo e idade aos pacientes dos grupos 1 e 2. Todos os pacientes do grupo Controle tiveram sorologia negativa para o vírus da Hepatite C e também foram

avaliados quanto à presença de desordens tiroideanas por meio da dosagem sérica de TSH, FT4, anticorpos anti-TPO e Anti-TG.(Apêndice 2)

A coleta de dados foi realizada no período de Dezembro de 2006 a Fevereiro de 2008 e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido para a pesquisa, em duas vias. (Apêndice 3)

O método laboratorial utilizado para os exames foi o Ensaio Imunométrico por Quimioluminescência, aparelho Multianalisador IMMUNOLITE 2000, com kit comercial do fabricante *Diagnostic Products Corporation* (DPC) Medlab, de Los Angeles, Califórnia, EUA, considerando como valores de referência os seguintes:

TSH = 0,4 a 4,0 microlU/ml; FT4 = 0,8 a 1,9 ng/dl; Anticorpos Antiperoxidase (anti-TPO) = até 35 IU/ml; Anticorpos Antitireoglobulina (Anti-TG) = até 40 IU/ml.

Foram considerados como portadores de desordens tiroideanas os pacientes que apresentaram qualquer alteração dos exames laboratoriais (TSH, anti-TPO ou Anti-Tg).

Os critérios de exclusão do trabalho foram os pacientes que usavam Amiodarona ou Lítio por interferirem diretamente sobre a função tiroideana; mulheres grávidas e pacientes co-infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). Todos os pacientes do estudo desconheciam qualquer doença tiroideana prévia, nunca fizeram uso de nenhuma medicação para tratamento da tireóide, nem mesmo foram submetidos à irradiação cervical ou cirurgia tiroideana anteriormente.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste do qui-quadrado, e em alguns casos a simulação de Monte Carlo com 10.000 reamostragens, pois o valor absoluto esperado de algumas frequências era menor do que 5 . Para comparar as idades entre os três grupos utilizou-se a análise de variância e para as variáveis categóricas o teste binomial com correção de Bonferroni. Considerou-se significativo um valor de p menor que 0,05. O software empregado para as análises foi o *R Foundation for Statistical Computing Version 2.1.1*, 2005.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia/MG em 02/10/2006, sob o registro CEP 132/06. (Anexo 1)



## ***5- Resultados***

---

Dos 25 pacientes do grupo 1, portadores de Hepatite C em uso de Interferon alfa e Ribaverina, 64% eram do sexo masculino e 36% eram do sexo feminino, com idade que variou de 28 a 63 anos e média de 45,92 anos. No grupo 2, portadores de Hepatite C sem tratamento, composto por 62 pacientes, 56,45% eram do sexo masculino e 43,54% eram do sexo feminino, com idade variando entre 18 e 74 anos e média de 48,12 anos. O grupo controle, que foi pareado quanto ao sexo e idade aos outros grupos, era composto por 82 pacientes, dos quais 57,31% eram do sexo masculino e 42,68% eram do sexo feminino, com idade entre 17 e 74 anos e média de 46,51 anos. Não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,6299$ ).

Quanto à frequência de desordens tireoideanas, em geral, não houve diferença entre os três grupos. (Tabela 1) No entanto, a frequência de hipotireoidismo foi maior nos portadores de Hepatite C em tratamento com Interferon e Ribaverina do que em portadores de Hepatite C sem tratamento e o grupo controle. (Tabela 2).

**Tabela 1-** Frequência de desordens tireoideanas (TSH alterado e/ou anticorpos antitireoideanos positivos) nos pacientes portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com alfa Interferon e Ribaverina) e o grupo controle.

	Hepatite C em tto (G1)	(n/%)	Hepatite C sem tto (G2)	(n/%)	Grupo Controle (GC)	(n/%)
<b>Com desordens tireoideanas</b>	10 (40%)		13 (20,96%)		26 (31,70%)	
<b>Sem desordens tireoideanas</b>	15 (60%)		49 (79,03%)		56 (68,29%)	
<b>Total de pacientes</b>	25 (100%)		62 (100%)		82 (100%)	

Tto= tratamento.

G1 x GC ( $p = 0,442$ )

G2 x GC ( $p = 0,151$ )

G1 x G2 ( $p = 0,068$ )

**Tabela 2-** Frequência de Hipotireoidismo nos pacientes portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com alfa Interferon e Ribaverina) e o grupo controle.

	Hepatite C em tto (G1) (n/%)	Hepatite C sem tto (G2) (n/%)	Grupo Controle (GC) (n/%)
<b>Com Hipotireoidismo</b>	9 (36%)	10 (16,12%)	13 (15,85%)
<b>Sem Hipotireoidismo</b>	16 (64%)	52 (83,87%)	69 (84,14%)
<b>Total de pacientes</b>	25 (100%)	62 (100%)	82 (100%)

Tto= tratamento.

Hipotireoidismo- TSH > 4,0 microUI/ml, com anticorpos presentes ou ausentes

G1 x GC (**p= 0,0291**)

G2 x GC (p= 0,96)

G1 x G2 (**p= 0,0423**)

Quanto à presença de anticorpos antitireoideanos, também não encontramos diferença entre os grupos ( $p= 0,955$ )(Tabela 3).

Com o objetivo de diminuir possíveis falso positivos, decorrentes da grande sensibilidade do método utilizado para dosagem de anticorpos antitireoideanos, foi realizada uma segunda análise estatística considerando positivos apenas os valores de Anti-TPO e/ou Anti-Tg maiores que 100 UI/mL e ainda assim não houve diferença quanto à prevalência destes anticorpos nos grupos estudados. No grupo 1, dois pacientes (8%) apresentavam estes títulos elevados de anticorpos, três (4,83%) no grupo 2 e oito (9,75%) no grupo controle ( $p= 0,5437$ ). Não encontramos nenhum caso de hipertireoidismo (TSH baixo) nos três grupos estudados.

**Tabela 3** - Frequência de anticorpos antitireoideanos nos pacientes portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com alfa-Interferon e Ribaverina) e o grupo controle.

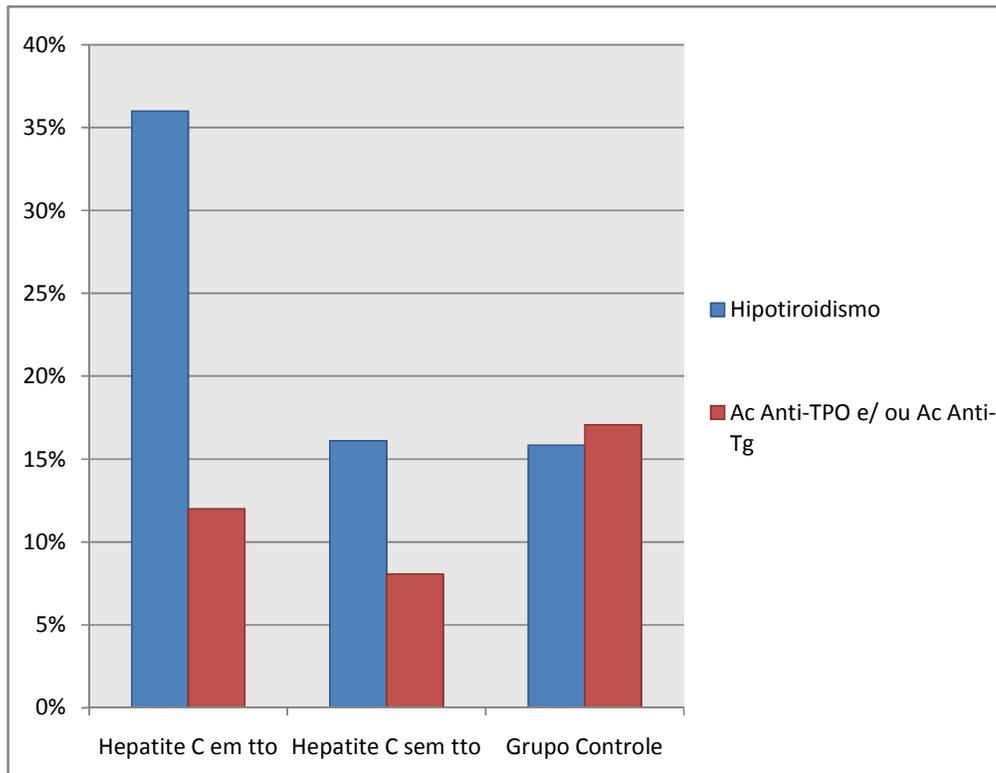
<b>Frequência de Acs.</b>	<b>Hepatite C em tto (n/%)</b>	<b>Hepatite C sem tto (n/%)</b>	<b>Grupo Controle (n/%)</b>
<b>Apenas Anti-TPO</b>	2 (8%)	4 (6,45%)	11(13,41%)
<b>Apenas Anti-Tg</b>	1 (4%)	4 (6,45%)	9 (10,97%)
<b>Ambos Anti-TPO e Anti-Tg</b>	0 (0%)	3 (4,83%)	6 (7,31%)
<b>Anti-TPO e/ou Anti-Tg</b>	3 (12%)*	5 (8,06%)*	14 (17,07%)*
<b>Total de pacientes</b>	25 (100%)	62 (100%)	82 (100%)

**Acs.:** Anticorpos; **tto:** tratamento; **Anti-TPO:** Anticorpos antiperoxidase;

**Anti-Tg:** Anticorpos Antitireoglobulina. \* (p= 0,955)

O gráfico 1 mostra a maior frequência de hipotireoidismo nos portadores de Hepatite C, em especial naqueles em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina, porém com níveis de anticorpos antitireoideanos não significativos na comparação aos outros grupos.

**Gráfico 1-** Frequência de Hipotiroidismo e de Anticorpos Antitireoideanos em portadores de Hepatite C (com e sem tratamento com Interferon alfa e Ribaverina) e o grupo controle.



## ***6- Discussão***

---

Vários estudos já determinaram a associação entre pacientes com Hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina e Doença Autoimune de Tireóide (DAT), porém a prevalência foi bastante variável, dependendo das características genéticas e de fatores comportamentais, como o consumo de iodo da população estudada (CARELLA et al., 2004). P.Marcellin e cols., em artigo de revisão, encontraram uma frequência de 5 a 12% nos diversos estudos analisados (MARCELLIN,P.; POUTEAU,M.;BENHAMOU, J.P., 1995). Custro e cols. (CUSTRO et al., 1997) avaliaram 104 pacientes com Hepatite C sem tratamento, 58 pacientes com Hepatite C em tratamento com Interferon e 98 pacientes saudáveis e encontraram disfunção tireoideana em 7,7% x 15,5% x 1,3% respectivamente nos grupos, evidenciando o papel do Interferon como causa desta associação.

Em nosso trabalho não foi possível confirmar a maior frequência de DAT em pacientes portadores de Hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina, provavelmente devido à alta prevalência de pacientes com esta desordem encontrada no grupo controle. A metodologia empregada foi diferente dos demais trabalhos, pois analisamos os pacientes em um único tempo e comparamos a um grupo controle de pacientes saudáveis, sendo que as outras publicações realizaram estudos prospectivos com análises da função tireoideana nos diversos tempos durante o tratamento com Interferon e/ou Ribaverina, entretanto, na maioria delas sem grupo controle. (BAUDIN et al., 1993; KODAMA et al.,1994; NAGAYAMA et al., 1994; KABBAJ et al., 2006). Watanabe e colaboradores, acompanhando 109 pacientes com Hepatite C durante o tratamento com alfa Interferon encontraram uma evolução para disfunção tireoideana de 8,4% e demonstraram que a presença de anticorpos anti-TPO no início do tratamento foi um fator de risco para esta evolução (WATANABE et al., 1994). Outro estudo não encontrou aumento da frequência de DAT na evolução do tratamento com alfa Interferon em 70 pacientes portadores de Hepatite C, porém sugere o rastreamento da função tiroideana antes do início e durante o tratamento (BETTERLLE et al., 2000).

Fatores como o consumo alimentar de iodo, em proporções maiores do que as necessárias para a população podem explicar a alta prevalência de DAT em nosso grupo controle de indivíduos saudáveis. Em 2001, o estudo *Thyromobil* documentou índices muito elevados de excreção urinária de iodo no Brasil (68% dos indivíduos apresentaram níveis de iodo urinário acima de 300microg/L). No estado de Minas Gerais, 100% da amostra apresentou iodúria acima deste valor com mediana de 500 microg/L, o que representa um consumo diário de sal iodado de quase 10g/dia (ROSSI et al., 2001). Estudo realizado em diferentes regiões do estado de São Paulo, que aponta um aumento de casos de Tireoidite de Hashimoto, determinado pela ultra-sonografia de tireóide, analisou a iodúria em escolares, cuja excreção ultrapassou os limites considerados normais. Neste estudo concluiu-se que a população apresentou um excessivo consumo diário de iodo, o que poderia induzir várias alterações da função tireoideana, como hipertireoidismo em idosos e tireoidite crônica autoimune na população adulta em geral, desde que houvesse susceptibilidade genética (DUARTE et al., 2004). A Organização Mundial de Saúde classifica o Brasil como um país com excessivo consumo de iodo e em risco de conseqüências adversas à saúde e recomenda apenas um consumo de 5g/dia de sal iodado, o correspondente a 150 mcg de iodo diariamente (WHO, 2008). Parece existir uma alta prevalência de DAT na população do presente estudo, hipótese também levantada por outros dois trabalhos recentes do nosso grupo. O primeiro avaliou a associação de DAT e Urticária Crônica Idiopática (FEIBELMANN et al., 2007) e o segundo avaliou DAT e disfunção tireoideana em pacientes com Artrite Reumatóide (GONÇALVES et al., 2009). Nesses estudos a freqüência de desordens tireoideanas foi elevada, mesmo nos grupos controle.

Encontramos apenas um estudo original realizado no Brasil a respeito da associação entre doença tireoideana e portadores de Hepatite C em terapia com Interferon. Tratava-se de um estudo tipo coorte onde foram acompanhados 111 pacientes portadores de Hepatite C, entretanto, sem grupo controle. Entre aqueles com função tireoideana normal antes do tratamento, apenas 4,6% desenvolveram disfunção da tireóide com o

Interferon e Ribaverina (PARANÁ et al., 2000). O mesmo grupo publicou um relato de caso de tireoidite subaguda durante tratamento com Interferon e Ribaverina (PARANÁ et al., 2000), e uma recente revisão sobre o assunto ( ANDRADE et al., 2008).

Quanto à possibilidade dos portadores de Hepatite C sem tratamento desenvolverem desordens tireoideanas, os dados são também muito controversos, com freqüências entre 2 a 48% (CUSTRO et al., 1997; FERNANDEZ SOTO et al., 1998; BETTERLLE et al., 2000; PRUMMEL,M.; LAURBERG, P., 2003), entretanto, nestes estudos havia uma grande heterogeneidade nos grupos controle, alguns com indivíduos saudáveis e outros com portadores de Hepatite B. Uma revisão recente refere 18 trabalhos controlados, associando Hepatite C e tireoidite autoimune em 11 deles (ANTONELLI et al., 2006). São discutidas várias hipóteses para explicar esta associação, como a indução pelo próprio vírus C, da produção de Interferon alfa endógeno, capaz de desencadear desordens autoimunes em indivíduos geneticamente predispostos (PRUMMEL,M.; LAURBERG,P., 2003; FERRI et al.,2008). Outra hipótese seria o efeito direto do vírus C sobre a célula tireoideana causando destruição celular, por meio da exposição de proteínas capazes de induzir o tropismo do vírus C ao tirócito, desencadeando um processo inflamatório local. (TOMER, Y.; BLACKCARD, J.T.; AKENO,N., 2007). Bartolomé e cols. demonstraram a presença do vírus C na tireóide de pacientes com anti HCV positivo, pelo método da PCR (Polymerase Chain Reaction), indicando que o HCV pode infectar células da tireóide em pacientes imunocompetentes e causar destruição celular direta. (BARTOLOMÉ et.al., 2008)

Em nosso estudo não encontramos diferença na frequência de desordens tireoideanas quando comparamos os pacientes com Hepatite C sem tratamento com aqueles sem Hepatite C, justificado, provavelmente, pela alta prevalência de DAT na população do grupo controle. Necessitaríamos, portanto, de uma amostragem maior de pacientes para que pudéssemos comprovar o papel do vírus C isoladamente em desencadear DAT. Assim como em nossos resultados, um estudo realizado

com 215 pacientes portadores de Hepatite C sem tratamento, a prevalência de desordens tireoideanas foi similar á da população normal, em torno de 8%, não sugerindo um papel do Vírus C no desenvolvimento de DAT (NDUWAYO et al., 1998); o mesmo ocorrendo com o trabalho de Floreani e cols. (FLOREANI et al., 2006). Rocco e colaboradores avaliaram 130 pacientes portadores de Hepatite C sem nenhuma disfunção tireoideana inicial e, após 6 meses de acompanhamento, 21,1% dos pacientes tratados com Interferon alfa desenvolveram anticorpos antitiroideanos e 10,3% daqueles não tratados tiveram este comportamento. A comparação entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,142$ ), mas os autores sugeriram um papel do próprio vírus C em desencadear doença autoimune (ROCCO et al., 2001). Outros estudos, porém, mostraram maior prevalência de anticorpos antitiroideanos em pacientes portadores de Hepatite C sem tratamento (PATERON et al., 1992; TRAN et al., 1993). Estas discrepâncias podem ser, em parte, explicadas pelos diferentes métodos laboratoriais e/ou pelas características das populações estudadas, considerando sempre fatores como região geográfica, sexo e idade dos indivíduos (MARAZUELLA et al., 1996). Além disso, os critérios para classificar os resultados de dosagens de anticorpos antitiroideanos como anormais não foram muito bem esclarecidos, tornando-se difícil a comparação entre os diversos estudos (IMAGAWA et al., 1995). Apesar dessas diferenças, sugere-se que os anticorpos antitiroideanos devam ser sistematicamente solicitados para os pacientes portadores de Hepatite C, antes do início do tratamento, porque são considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença tireoideana, principalmente no sexo feminino (MARCELLIN, P.; POUTEAU, M., BENHAMOU, J.P., 1995; PAPANASTASIOU et al., 2007; HUANG et al., 2006; CARELLA et al., 1995).

Quanto à presença de anticorpos antitiroideanos, independente do valor de TSH, não encontramos diferença estatística entre os três grupos, nem mesmo quando melhoramos a especificidade do método na tentativa de eliminar falso positivos, considerando positivos apenas aqueles pacientes com valores de anticorpos  $> 100$  UI/mL. Assim, não conseguimos

demonstrar relação entre DAT e portadores de Hepatite C, com ou sem tratamento com alfa Interferon e Ribaverina.

Avaliando o padrão das desordens tireoideanas, os resultados mostraram maior frequência de hipotireoidismo nos pacientes portadores de Hepatite C em tratamento (36%) do que naqueles portadores de Hepatite C sem tratamento (16,12%), com significância estatística ( $p=0,0423$ ) sugerindo o papel do Interferon alfa e da Ribaverina em desencadear esta disfunção. Neste trabalho não ocorreram formas de hipertireoidismo, sendo todas as disfunções tireoideanas diagnosticadas como hipotireoidismo, na grande maioria, em sua forma subclínica, sem necessidade de tratamento.

Em estudo recente, Mandac e colaboradores propuseram uma nova forma de classificação das desordens tireoideanas relacionadas ao Interferon, dividindo em Tiroidite Autoimune (Tiroidite de Hashimoto, Doença de Graves e anticorpos antitireoideanos isolados presentes) e Tiroidite não Autoimune (tiroidite destrutiva ou hipotireoidismo com anticorpos negativos) (MANDAC et al., 2006). A tiroidite destrutiva é vista com pouca frequência porque na maioria das vezes é assintomática, ocorrendo numa fase bastante precoce do tratamento com Interferon alfa e Ribaverina, geralmente antes da quarta semana. Nos diversos estudos o hipotireoidismo é a disfunção tireoideana mais comum, variando desde subclínico até formas francas bastante sintomáticas, necessitando tratamento com levotiroxina. (WONG et al., 2002; BOHBOT et al., 2006; PARANÁ et al., 2000; NADEEM et. al., 2009).

Em estudo realizado no Japão, avaliou-se 86 pacientes portadores de Hepatite C em tratamento com Interferon e 14 pacientes com Hepatite C sem tratamento, ocorrendo disfunção tireoideana, a maioria das vezes transitória, em 33,7% daqueles em uso de Interferon e apenas em 7,1% daqueles sem tratamento. Os autores sugerem a possibilidade de uma desordem autoimune oculta que se exacerba com o uso de alfa Interferon, porém, na maioria das vezes, reversível e auto limitada (TSUBOI et al., 1998). Os nossos achados são coincidentes com estudo retrospectivo de 6 anos onde 114 pacientes portadores de Hepatite C tratados com Interferon tiveram, como diagnóstico, apenas casos de hipotireoidismo. A existência

de anticorpos antitiroideanos ao final do tratamento com Interferon foi apontado como fator de risco para o desenvolvimento de hipotiroidismo futuro (CARELLA et al., 2001). Imagawa e cols. sugerem especial atenção para o desenvolvimento de hipotiroidismo durante a terapia com Interferon (IMAGAWA et al., 1995). Amenomori e cols. acreditam que o desenvolvimento de disfunção tiroideana dependa do estado da glândula antes do tratamento. O Interferon alfa danificaria imunologicamente o tirócito em pacientes com uma pobre reserva tiroideana, devido à tireoidite de Hashimoto, e esse dano poderia levar ao hipotiroidismo (AMENOMORI et al.,1998) .

Todos os pacientes do presente estudo foram tratados com Interferon alfa e Ribaverina, e outro fator que poderia estar contribuindo para a maior prevalência de hipotiroidismo no grupo tratado seria esta associação medicamentosa. Carlo Carella e cols., em um estudo controlado com 72 pacientes com Hepatite C em tratamento com Interferon e Ribaverina e 42 pacientes apenas em uso de Interferon, concluíram que a adição da Ribaverina ao Interferon não modifica o padrão dos anticorpos antitiroideanos, mas aumenta o risco de desencadear hipotiroidismo (CARELLA et al. 2002). Ribaverina é uma citocina análoga sintética que exerce efeitos imunomodulatórios e quando associada ao Interferon não aumenta o risco de desenvolver auto-imunidade, mas tem um risco relativo de 4.3 para o desenvolvimento de desordens tiroideanas (mais especificamente o hipotiroidismo), como consequência da ativação de uma resposta imune T helper 1, que induz a citotoxicidade celular ( CARELLA et al.,2004).

Um aspecto relevante em nosso trabalho foi a maior frequência de hipotiroidismo no grupo de pacientes com Hepatite C tratados, embora a frequência de anticorpos antitiroideanos não tenha sido diferente do grupo sem tratamento. Este achado sugere a existência de outras formas de desencadeamento da doença tiroideana, em indivíduos geneticamente predispostos, sem envolver mecanismos autoimunes, provavelmente por um efeito direto do Interferon alfa e da Ribaverina sobre a célula tiroideana ou

mesmo do próprio vírus C, causando destruição celular. Os trabalhos que identificam o hipotireoidismo como a disfunção tireoideana mais comum durante a terapia com Interferon não discutem o seu caráter autoimune ou não, e associam a presença de anticorpos antitireoideanos como um dos fatores desencadeantes da desordem (TRAN,H.A., 2007; KOH,L.K.H.; GREENSPAN,F.S.; YEO, P.P.B., 1997; DEUTSCH et al., 1997). Existem relatos de que o Interferon tenha um efeito inibitório direto sobre o tirócito bloqueando a hormonogênese e secreção hormonal (CARELLA et al., 2004; TRAN,H.A.; JONES,T.L.; BATEY,R.G., 2005). A fase de tireotoxicose da tiroidite destrutiva causada pelo Interferon, não foi identificada em nosso estudo, provavelmente, devido ao tempo de tratamento dos pacientes do grupo 1. Apenas um paciente teve sua coleta de sangue antes da quarta semana, época mais freqüente desta disfunção, que na grande maioria das vezes é assintomática. Apesar disso, devemos considerá-la como uma das possíveis causas para a maior frequência de hipotireoidismo com anticorpos ausentes encontrada neste grupo de pacientes, já que ocorre a destruição direta do tirócito, sem o envolvimento autoimune, e a evolução natural da destruição celular é a hipofunção da glândula. Outro mecanismo seria a imunoestimulação, na presença da infecção pelo vírus C, incluindo ativação de linfócitos e células “*natural Killer*”, aumentando a produção de citocinas, dentre elas o Interferon alfa endógeno, com aumento da produção de imunoglobulinas. Todo este processo levaria à destruição do tirócito e conseqüentemente ao hipotireoidismo, em indivíduos geneticamente predispostos (TRAN,H.A.; JONES,T.L.; BATEY, R.G., 2005; CARELLA et al., 2004) .

Giuseppe Indolfi e colaboradores investigaram a função tiroideana e os anticorpos antitireoideanos em um estudo tipo coorte com crianças portadoras de HCV, sem tratamento. O hipotireoidismo subclínico com anticorpos negativos esteve presente em 11,1% das crianças com Hepatite C e em 2,7% das crianças do grupo controle, com risco relativo (RR) de 4.56. Estes autores sugerem um papel do vírus C no desenvolvimento de doença tiroideana não autoimune (INDOLFI et al., 2008). Não encontramos outros estudos em adultos que apontem o vírus C como um possível fator

etiológico do hipotireoidismo em sua forma não autoimune e que possa esclarecer este achado. Assim, torna-se de grande importância a realização de novos trabalhos, com desenho metodológico específico e maior amostragem de pacientes, para estabelecer a importância da pesquisa do Anti-HCV em pessoas que apresentam hipotireoidismo com anticorpos antitireoideanos negativos e sem outra causa justificável. (história familiar de tireoidopatia, utilização de medicamentos que interfiram com a função tiroideana, história de irradiação cervical ou tireoidectomia).

---

## ***7- Conclusão***

---

Não foi possível demonstrar a maior frequência de Doença Autoimune de Tireóide em pacientes portadores de Hepatite C em tratamento com Interferon alfa e Ribaverina, embora o hipotireoidismo tenha sido mais significativo neste grupo. Assim, pacientes portadores de Hepatite C que se submetem a esse tratamento devem fazer rastreamento da disfunção tireoideana, como já proposto por alguns autores.

---

## ***8- Referências***

---

- 
- AKAMIZU, T.; AMINO, N.; DE GROOT, L.J. Hashimoto's thyroiditis. In; De Groot L J. *Thyroid Disease Manager*. Chapter 8. Disponível em < <http://www.thyroidmanager.org>> Acesso em 28 set. 2008.
  - AMENOMORI, M.; MORI, T.; FUKUDA, Y.; SUGAWA, H. et al. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following Interferon therapy in patients with chronic Hepatitis C. **Int Med.**, Kioto, v. 37, n. 3, p. 246-252, Oct. 1998.
  - ANDRADE, L.J.O.; ATTA, A.M.; JUNIOR, A.D.; PARANÁ, R. Thyroid dysfunction in Hepatitis C individuals treated with Interferon alfa and Ribavirin – a Review. **Braz J Infect Dis.**, Salvador, v. 12, n. 2, p. 144-148, Apr. 2008.
  - ANTONELLI, A.; FERRI, C.; PAMPANA, A.; FALLAHI, P. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. **Am J Med.** Pisa, v. 117, p. 10-13, Jan. 2004.
  - ANTONELLI A.; FERRI, C.; FALLAHI, P.; FERRARI, S.M.; GHINOI, A.; ROTONDI, M.; FERRANNINI, E. (Review) Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. **Thyroid**, Pisa, v. 16, n. 6. p. 563-572, 2006.
  - ANTONELLI, A.; FERRI, C.; GALEAZZI, M.; GIANNITTI, C.; MANNO, D.; MIELI-VERGANI G. et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. **Clin Exp Rheumatol.**, Pisa, v. 26, n. 48, p. S39-47, Jan- Feb. 2008.
  - BARTOLOMÉ, J.; RODRIGUES-IÑIGO, E.; QUADROS, P.; VIDAL, S.; PASCUAL-MIGUELAÑEZ, I. et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. **J Med Virol.**, Madrid, v. 80, n. 9, p. 1588-1594, Sep. 2008.
  - BAUDIN, E.; MARCELLIN, P.; POUTEAU, M.; COLAS-LINHART, N.; LE FLOCH, J. P.; LEMMONIER, C.; BENHAMOU, J. P.; BOK, B. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis. **Clin Endocrinol.**, France, v. 39, n. 6, p. 657-661, Dec. 1993.
  - BETTERLE, C.; FABRIS, P.; ZANCHETA, R. et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon alpha therapy in patients with Hepatitis C virus chronic infection. **Diabetes Care**, Itália, v. 23, p. 1177-1181, Aug. 2000.
  - BOHBOT, N.L.; YOUNG, J.; ORGIAZZI, J.; BUFFET, C. et al. Interferon –induced hyperthyroidism: a three stage evolution from silent thyroiditis towards Grave's disease. **Eur J Endocrinol.**, France, v. 154, n. 3, p. 367-372, 2006.
  - BURMAN, P.; TOTTERMAN, T.H.; OBERG, K.; KARLSSON, F.A. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived Interferon. **J Clin Endocrinol Metab**, New York, v. 63, n. 5, p. 1086-1090, Nov. 1986.
  - CAMARGO, R.Y.A.; TOMIMORI, E.K.; NEVES, S.C.; KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in São Paulo, Brazil. **Clinics**, São Paulo, v.6 n.4, p. 307-312, 2006.

- 
- CARACCIO, N.; GUANNINI, R.; CUCCATO, S. et al. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodine symporter, and thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures. **J Clin Endocrinol Metab**, Pisa, v. 90, n. 2, p. 1156-1162, Feb. 2005.
  - CARELLA, C.; AMATO, G.; BIONDI, B.; ROTONDI, M.; MORISCO, F. et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. **Horm Res**, Italy, v. 44, n. 3, p. 110-114, 1995.
  - CARELLA, C.; MAZZIOTTI, G.; MORISCO, F.; MANGANELLA, G.; ROTONDI, M. et al. Long-term outcome of Interferon alpha induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. **J Clin Endocrinol Metabol.**, Italy, v. 86, n. 5, p. 1925-1929, 2001.
  - CARELLA, C.; MAZZIOTTI, G.; MORISCO, F. et al. The addition of ribavirin to Interferon-alpha therapy in patients with Hepatitis C Virus-related chronic hepatitis does modify the thyroid autoantibody pattern but increased the risk of developing hypothyroidism. **Eur J Endocrinol.**, Nápoles, v. 146, p. 743-49, Feb. 2002.
  - CARELLA, C.; MAZZIOTTI, G.; AMATO, G.; BRAVERMAN, L.E.; ROTI, E. Interferon alpha- related thyroid disease: Pathophysiological, epidemiological and clinical aspects. **J Clin Endocrinol Metabol.**, Milan, v. 89, n. 8, p. 3656-3661, Apr. 2004.
  - CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, New York, v. 244, p. 359-62, Apr. 1989.
  - CUSTRO, N.; MONTALTO, G.; SCAFIDI, V.; SORESI, M.; GALLO, S.; TRIPI, S.; NOTARBARTOLO, A. Prospective study on thyroid autoimmunity and dysfunction related to chronic hepatitis C and interferon therapy. **J Endocrinol Invest.**, Italy, v. 20, n. 7, p. 374-380, Jul-Aug. 1997.
  - DAYAN, C.M.; DANIELS, G.H. Chronic Autoimmune Thyroiditis. **N Engl J Med.**, USA, v. 335, n. 2, p. 99-107, Jul. 1996.
  - DEUTSCH, M.; DOURAKIS, S.; MANESIS, E.K.; GIOUSTOSI, A.; HESS, G.; HORSCH, A.; HADZIYANNIS, S. Thyroid abnormalities in chronic viral Hepatitis and their relationship to Interferon alpha therapy. **Hepatology**, Greece, v. 26, n. 1, p. 206-210, Mar. 1997.
  - DUARTE, G.C.; TOMIMORI, E.K.; BORIOLI, R.A.; CATARINO, J.E.F. ; CAMARGO, R.Y.A.; MEDEIROS-NETO, G.. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do Estado de São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 48, n. 6, Dec. 2004.
  - FATTOVICH, G.; STROFFOLINI, T.; ZAGNI, I.; DONATO F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology**, Verona, v. 127, n. 1, p. S35-S50, Nov. 2004.
  - FEIBELMANN, T.C.M.; GONÇALVES, F.T.; DAUD, M.S.; JORGE, A.S.; MANTESE, S.A.O.; JORGE, P.T. Avaliação da associação entre Doença Autoimune de Tireóide e Urticária Crônica Idiopática. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n.7, p. 1077-83, 2007.
  - FENTIMAN, L.S.; THOMAS, B.S.; BALKWILL, F.R.; RUBENS, R. D.; HAYWARD, J. L. Primary hypothyroidism associated with Interferon therapy of breast cancer. **Lancet**, New York, v. 1, n. 8438, p. 1166, May. 1985.

- 
- FERNANDEZ SOTO, L.; GONZALES, A.; ESCOBAR-JIMENEZ, F.; VAZQUEZ, R. et al. Increased risk of Autoimmune Thyroid Disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during and after discontinuing Interferon therapy. **Arch Intern Med.**, Granada, v. 158, n. 13, p. 1445-1448, July 1998.
  - FERRI, S.; MURATORI, L.; LENZI, M.; GRANITO, A.; BIANCHI, F.B.; VERGANI, D. HCV and autoimmunity. **Curr Pharm Des.**, London, v. 14, n. 17, p. 1678-1685, 2008.
  - FLOREANI, A.; BETTERLE, C.; CARDERI, I.; PRESSOTO, F.; PEDINI, B.; MOSCON, A. et al. Is Hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? **J Viral Hepatol.**, Italy, v. 13, n. 4, p. 272-277, Apr. 2006.
  - FRIED, M.W.; SHIFFMAN, M.L.; REDDY, K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.**, USA, v. 347, n. 13, p. 975-982, Sep. 2002.
  - GELU-SIMEON, M.; BURLAUD, A.; PELLETIER, G.; BUFFET, C. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of Hepatitis C. **J Gastroenterol.**, France, v. 15, n. 3, p. 328-333, Jan 2009.
  - GONÇALVES, F.T.; FEIBELMANN, T.C.M.; RANZA, R.; DAUD, M.S.; TALIBERTI, B.H.B.; PINTO, R.M.C.; JORGE, P.T. Autoimmune thyroiditis and Rheumatoid Arthritis: Is there really an association? **Endocrinologist**, v.19, n.1, p. 31-34, Jan 2009.
  - HOLLOWELL, J.G.; STAEHLING, N.W.; FLANDERS, W.D.; HANNON, W.H. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J Clin Endocrinol Metab.** USA, v. 87, n. 2, p. 489-499, Feb. 2002.
  - HOOFNAGLE, J.H.; SEEFF, L.B. Peginterferon and Ribavirin for chronic Hepatitis C (Clinical Therapeutics). **N Eng J Med**, Massachusetts, v. 355, n. 23, p. 2444-2451, Dec. 2006.
  - HSIEH, M.C.; YU, M.L.; SHIN, S.J.; DAI, C.Y.; LIN, Z.Y.; HSIEH, M.Y. et al. Virologic factors related to Interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. **Eur J Endocrinol.** Taiwan, v. 142, n. 5, p. 431-437, May. 2000.
  - HUANG, J. F.; CHUANG, W.L.; DAY, C.Y.; et al. The role autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon alpha and ribavirin combination therapy. **J. Viral Hepatol.**, Taiwan, v.13 n. 6 p. 396-401, jun. 2006
  - IMAGAWA A.; ITOH, N.; HANAFUSA, T.; ODA, Y. et al. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant Interferon alpha therapy for chronic active type Hepatitis. **J Clinl Endocrinol Metabol.**, Japão, v. 80 n. 3 p.922-26, 1995.
  - INDOLFI, G.; STAGI, S.; BARTOLINE, E.; SALTI, R.; DE MARTINO, M.; AZZARI, C.; RESTI, M. Thyroid function and anti- thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. **Clin Endocrinol. (Oxf)** Italy, v. 68, n. 1, p. 117-21, 2008.
  - JAMIL,K.M.; LEEDMAN,P.J.; KONTORINIS,N.; TARQUINIO,L.; NAZARETH, S. et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. **J Gastroenterol Hepatol.**, Austrália, Dec 2008 [Epub ahead of print]
  - JENKINS, R. C.; WEETMAN, A. P. Disease association with autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 12, n. 11, p. 977-988, Nov. 2002.

- 
- KABBAJ, N.; GUEDIRA, M.M.; EL ATMANI, H.; EL ALAOUI, M. et al. Thyroid disorders during Interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. **Ann Endocrinol.**, Rabat, v. 67, n. 4, p. 343-347, Sep. 2006.
  - KEE, K.M.; LEE, C.M., WANG, J.H.; TUNG, H.D. et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of Interferon and Ribavirin: Incidence, associated factors and prognosis. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 21, n. 1, p. 319-326, Jan.2006.
  - KODAMA, T.; KATABAMI, S.; KAMIJO, K.; KATANUMA, A.; YAMASHITA, K.; AZUMA, N.; TAMAKI, T.; YACHI, A. Development of transient thyroid disease and reaction during treatment of chronic hepatitis C with Inteferon. **J Gastroenterol.**, Japan, v. 29, n.3, p. 289-292, Jun. 1994.
  - KOH, L.K.H.; GREENSPAN, F.S.; YEO, P.P.B. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: Three clinical presentations and review of the literature. **Thyroid**, Singapore, v. 7, n. 6, p. 891-896, 1997.
  - LINDSAY, K.L.; TREPO, C.; HEINTGES, T. et al. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. **Hepatology**, Califórnia, v. 34, n. 2, p. 395-403, Aug. 2001.
  - MANDAC, J.C.; CHAUDHRY, S.; SHERMAN, K.E.; TOMER, Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. **Hepatology**, Cincinnati, v. 43, n. 4, p. 661-672, Apr. 2006.
  - MANNNS, M.P.; MCHUTCHISON, J.G.; GORDON, S.C. et al. Peginterferon alpha 2b plus Ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C; a randomized trial. **Lancet** , Hannover, v. 358, n. 9286, p. 958-965, Sep. 2001.
  - MCHUTCHISON, J.G.; GORDON, S.C.; SCHIFF, E.R.; SHIFFMAN, M. L. et al. Interferon alpha 2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy. **N Engl J Med**, USA, v. 339, n. 21, p. 1485-1492, Nov. 1998.
  - MARAZUELLA M.; MONZONT, L.G.; ARRANZ A.; BOURQUET, M.J.; MORENO-OTERO, R. Thyroid Autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during Interferon alpha therapy. **Clin Endocrinol.** ,Oxford, v. 44, p. 635-642, Mar. 1996.
  - MARCELLIN, P.; POUTEAU, M.; BENHAMOU, J. P. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. **J Hepatol.**, France, v. 22, p. 364-369, 1995.
  - MARWAHA, R.K.; SEN, S.; TANDON, N.; SAHOO, M. et al. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first- degree-relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, Delhi v. 13, n. 3, p. 297-300, Mar. 2003.
  - MASSOOD, N.; GHORI, R.; MEMON, A.; MEMON, S.; MEMON, K.I. et al. Frequency of thyroid disorders during Interferon and Ribavirin therapy in chronic hepatitis C infection. **J Coll Physicians Surg Pak.**, Hyderabad, v. 18, n.6, p. 347-351, Jun. 2008.
  - MATSUDA, J.; SAITOH, N.; GOTOH, M.; GOHCHI, K.; TSUKAMOTO, M. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon alpha. **Am J Gastroenterol.**, Tokio, v. 90, n. 7, p. 1138-1141, Jul. 1995.

- 
- MAZZIOTTI, G.; SORVILLO, F.; IORIO, S.; CARBONE, A.; ROMEO, A et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. **Clin Endocrinol.**, Italy, v. 59, n.2, p. 223-229, Aug. 2003.
  - NADEEM, A.; ASLAM, M.; KHAM, D.A.; HUSSAIN, T.; KHAN, S.A. Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. **Coll Physicians Surg Pak**, v. 19, n. 2, p. 86-89, Feb 2009.
  - NAGAYAMA, Y.; OHTA, K.; TSURUTA, M.; TAKESHITA, A.; KIMURA, H. et al. Exacerbation of thyroid autoimmunity by Interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: our studies and review of the literature. **J Endocrinol.**, v. 41, n. 5, p. 567-572. Oct. 1994.
  - NDUWAYO, L.; BACQ, Y.; VALAT, C.; GOUDEAU, A.; LECOMTE, P. Thyroid function and autoimmunity in 215 patients seropositive for the Hepatitis C virus. **Ann Endocrinol.**, France, v. 59, n. 1, p. 9-13. Apr. 1998.
  - ORLENT, H.; VROLIJK, J. M.; VELDT, B. J.; SCHALM, S. W. Hepatitis C 2002 guidelines: summary and annotations. **Scand J Gastroenterol suppl.**, Rotterdam, v. 239, p. 105-110, 2003.
  - PAPANASTASIOU, L.; VATALAS, I.A.; KOUTRAS, D.A.; MASTARAKOS, G. et al. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. **Thyroid**, Athens, v.17, n. 8, p. 729-739, Oct. 2007.
  - PARANÁ, R.; CRUZ, M.; LYRA, L.; CRUZ, T. Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (Interferon plus Ribavirin) for hepatitis C virus. **J Viral Hepatitis**, Brasil, v. 7, p. 393-395, Apr. 2000.
  - PARANÁ, R.; CRUZ, M.; SANTOS-JESUS, M.; FERREIRA, K.; CODES, L.; CRUZ, T. Thyroid disease in HCV carriers undergoing antiviral therapy with Interferon plus Ribavirin. **Braz J Infect Dis.**, Brasil, v. 4 n. 6, p. 284-290, Dec. 2000.
  - PARNES, O. Autoimmune disease. **Lancet**, USA, v. 367, n. 9508, p. 389 (1). Feb. 2006.
  - PATERON, D.; HARTMANN, D.J.; DUCLOS-VALLEE, J.C.; JOUANOLLE, H.; BEAUGRAND, M. Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. **J Hepatol.** v. 16, n. 1-2, p. 244-245, Sep. 1992.
  - POLYNARD, T.; MARCELLIN, P.; LEE, S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **Lancet**, Paris, v. 352, n. 9138, p. 1426-1432, Oct. 1998.
  - PREZIATI, D.; LA ROSA, L.; COVINI, G.; MARCELLI, R.; RESCALLI, S., et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha 2-a. **Eur J Endocrinol.**, Milan, v. 132, n. 5, p. 587-593, May. 1995.
  - PRUMMEL, M.; LAURBERG, P. Interferon-alpha and Autoimmune Thyroid Disease. **Thyroid**, Amsterdam, v. 13, n. 6, p. 547-551, Aug. 2003.
  - RELATÓRIO DO GRUPO DE ESTUDOS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. Disponível em [WWW.sbhepatologia.org.br](http://WWW.sbhepatologia.org.br).
  - ROCCO, A.; GARGANO, S.; PROVENZANO, A.; NARDONE, M.; DE SANCTIS, G. M.; ALTAVILLA, N. et al. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon-alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. **Neuro Endocrinol let.**, Italy, v. 22, n. 1, p. 39-44, 2001.

- 
- RODRIGUES, R.; GONÇALVES, F. T.; JORGE, P. T. Prevalência de disfunção tiroideana e anticorpos antitiroideanos em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 e em seus familiares de primeiro grau. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, São Paulo, v. 52, n. 6, Aug. 2008.
  - ROITT, I.M.; CAMPBELL, P.N.; DONIACH, D. The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goiter). **Bioch J.**, London, v. 69, n. 2, p. 248-256, jun. 1958.
  - ROSE, N.R.; WITEBSKY, E. Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbits thyroid extracts. **J Immunol.**, New York, v. 76, n. 6, p. 417-427, Jun. 1956.
  - ROSSI, A.C. et al. Searching for iodine deficiency in schoolchildren from Brazil: The THYROMOBIL project. **Thyroid**, São Paulo, v. 11, n. 5., 2001.
  - ROTI, E.; MINELLI, R.; GIUBERT, T.; MARCHELLI, S. et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. **Am J Med.**, Italy, v. 101, n. 5, p. 482-487, Nov. 1996.
  - ROTONDI, M.; MINELLI, R.; MAGRI, F.; LEPORATI, P.; BARONI, M.C. et al. Serum CXCL10 levels and occurrence of thyroid dysfunction in patients treated with Interferon alpha therapy for Hepatitis C. **Eur J Endocrinol.**, Italy, v. 156, n. 4, p. 409-414, Apr 2007.
  - SAMUEL, C.E. Antiviral actions of interferons (Review). **Clin Microbiol Rev.**, Califórnia, v. 14, n. 4, p. 778-809, Oct. 2001.
  - SARACCO, G.; TOUSCOZ, A.; DURAZZO, M.; ROSINA, F.; DONEGANI, E. et al. Autoantibodies and response to alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis. **J Hepatol.**, Itália, v. 11, n.3, p. 339-343, Nov. 1990.
  - SEEFF, L.B.; HOOFNAGLE, J.H. Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. **Clin Liver Dis.**, USA, v. 7, n. 1, p. 261-287, Feb. 2003.
  - SHERMAN, M.; SHAFRAN, S.; BURAK, K. et al. Management of chronic Hepatitis C: Consensus guidelines. **Can J Gastroenterol.**, Toronto, v. 21, (suppl C), p. 25C- 34C, Jun. 2007.
  - SNELL, N.J. Ribavirin- current status of a broad spectrum antiviral agent. **Expert Opin Pharm.** London, v. 2, n. 8, p. 1317-1324, Aug. 2001.
  - STARK, G.R., KERR, I.M., WILLIAMS, B.R., SILVERMAN, R.H. et al. How cells respond to interferons. **Annu Rev Biochem.** , Ohio, v. 67, p. 347-374, 1998.
  - STRADER, D.B.; WRIGHT, T.; THOMAZ, D.L.; SEEFF, L.B. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guideline: Diagnosis, management and treatment of Hepatitis C. **Hepatology**, New York, v. 39, p. 1147-1167, 2004.
  - TENG, W.; SHAN, Z.; TENG, X.; GUAN, H. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. **N Engl J Med**, Taiwan, v. 354, p. 2783-2793, 2006.
  - THOMAS, D.L.; SEEFF, L.B. Natural history of hepatitis C. **Clin Liver Dis.**, New York, v. 9, n. 3, p. 383-398, Aug. 2005.

- 
- TOMER, Y.; BLACKARD, J.T.; AKENO, N. Interferon Alpha treatment and thyroid dysfunction. **Endocrinol Metabol Clin N Am.**, USA, v. 36, p. 1051-1066, 2007.
  - TRAN, H.A.; QUARANTA, J.F.; BENZAKEN, S.; THIERS, V.; CHAU, H.T.; HASTIER, P. et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. **Hepatology**, France, v. 18, n. 2, p. 253-257, Aug. 1993.
  - TRAN, H.A.; JONES, T.L.; BATEY, R.G.. The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination Interferon alpha and Ribaverin. **BMC End Dis.**, Newcastle, v. 5, p.1-8, Oct. 2005.
  - TRAN, H.A. Hepatitis C Infection, treatment regimens, and thyroid function abnormalities. **Endocrinologist**, Newcastle (Australia), v.17, n. 4, p. 231-235, Aug 2007.
  - TSUBOI, K.; KATAYAMA, M.; YUASA, R. et al. Interferon alpha – induced Thyroid dysfunction in patients with chronic active Hepatitis C: a transient, reversible and self-limited dysfunction. **Int Med.**, Tokio, v. 37, p. 27-31, Jan. 1998.
  - TUMBRIDGE, W.M.; EVERED, D. C.; HALL, R.; APPLETON, D. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham Survey. **Clin Endocrinol.**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 481-493, Dec. 1977.
  - VANDERPUMP, M.P.; TUMBRIDGE, W.M.; FRENCH, J.M.; APLETON, D.; BATES D.; CLARK F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clin Endocrinol.**,Oxford, v. 43, n. 1, p. 55-68, Jul. 1995.
  - VANDERPUMP, M.P.; TUMBRIDGE, W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, London, v. 12, n. 10, p. 839-847,Oct. 2002.
  - WARD, D.L.; BING –YOU, R.G. Autoimmune thyroid dysfunction induced by alpha-Interferon treatment for chronic Hepatitis C: screening and monitoring recommendations. **Endocr Pract.**, USA, v. 7 n. 1, p. 52-58, Jan-Feb 2001.
  - WATANABE, U.; HASHIMOTO, E.; HISAMITSU, T.; OBATA, H.; HAYASHI, N. The risk factor for development of thyroid disease during Interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol.**, Japan, v. 89, n. 3, p. 399-403, Oct. 1994.
  - WEETMAN, A. P.; MCGREGOR, A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. **Endocr Rev.**, United Kingdom, v. 15, n. 6, p. 788-830, Dec. 1994.
  - WONG, V.; FU, A. X. L.; GEORGE J.; CHEUNG, N. W. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. **Clin. Endocrinol.**, Austrália, v. 56: p. 793-798, Feb. 2002.
  - WONG, T.; LEE, S. S. Hepatitis C: a review for primary care physicians. **CMAJ**, Toronto (Canadá), v. 174, n. 5, p. 649-659, Feb. 2006.
  - WORLD HEALTH ORGANIZATION website. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index3> Accessed in 10/10/2008.
  - WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iodine status worldwide WHO global database on iodine deficiency. Available at: <http://www.search.who.int> Accessed in Set/ 2008.

## Apêndice 1

### PROTOCOLO DE ESTUDO I

***Pacientes com hepatite C em uso de Interferon e ou Ribaverina e sem uso de Interferon e Ribaverina***

Número: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

#### SOROLOGIA

- . anti HVC:
- . HCV-RNA:
- . Genótipo Vírus C:
- . Carga Viral:
- . Metodologia:

#### CONTATO

- . Usuário de drogas
- . Transusão:
- . Hemodiálise:
- . Sexual:
- . HIV + :

**Ex. iniciais:** TGO: \_\_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_\_ Bbs: \_\_\_\_\_ FA: \_\_\_\_\_

TAP: \_\_\_\_\_ Biópsia Hepática: \_\_\_\_\_

#### História familiar de tiroidopatia :

**Uso de drogas:** Amiodarona: \_\_\_\_\_ Lítio: \_\_\_\_\_

#### TRATAMENTO

Interferon -- Dose:

-- Tempo de uso :

Ribaverina -- Dose:

--Tempo de uso: Sem uso de medicação para Hepatite C

#### Resposta Viroológica Precoce (com 12 semanas de tratamento):

Data da coleta dos exames:

Acs. ATA: \_\_\_\_\_ FT4: \_\_\_\_\_ TSH: \_\_\_\_\_

Acs. ATG: \_\_\_\_\_ T3: \_\_\_\_\_

---

## Apêndice -2

### PROTOCOLO DE ESTUDO II

#### *Pacientes Controles*

Número:

Data:

Idade:

Sexo:

Cor:

Procedência:

Telefone:

**Motivo da queixa atual:**

**Uso de drogas :** Amiodarona :

Lítio :

**História Familiar de doença tiroideana :**

ACS. ATA:

ACS. ATG:

TSH:

FT4:

T3:

---

## Apêndice- 3

### TERMO DE CONSENTIMENTO

Universidade Federal de Uberlândia

Faculdade de Medicina

Projeto de Pesquisa – Pós-Graduação

#### Consentimento Livre e esclarecido

Eu,

-----  
aceito participar do estudo sobre Prevalência de Doença Auto-imune de Tiróide entre pacientes portadores de Hepatite Crônica C em uso de alfa-Interferon, conduzido pela **Dra. Sandra Regina Xavier Santos** (Tel: 3211-8383), e **Dr. Paulo Tannús Jorge** (Tel:3236-3213), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Tel:3239-4131) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Como parte do estudo aceito submeter-me, caso já não realizado, à coleta de 5(cinco) mililitros de sangue para dosagem de anticorpos antitiroideanos, TSH,T4 livre e,se necessário T3.

Recebo a garantia de que:

- 1- Os dados derivados do estudo são confidenciais;
- 2- Tenho liberdade de retirar-me em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo no que se refere ao meu atendimento;
- 3- Serei informado de qualquer mudança no procedimento do estudo;
- 4- Os resultados poderão ser apresentados em congressos e revistas médicas, sempre respeitando os princípios éticos e os dados não permitirão a identificação dos pacientes.

Assino o presente documento em duas vias, sendo que uma ficará comigo e uma com o pesquisador.

Ass. -----

Uberlândia, -----



---

S23 Santos, Sandra Regina Xavier, 1966-

7d

Desordens tireoideanas em pacientes portadores de  
Hepatite C / Sandra Regina Xavier Santos. - 2008.

65 f. : il.

Orientador: Paulo Tannus Jorge.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de  
Uberlândia, Pro-

grama de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Tireóide - Doenças - Teses. 2. Hepatite C - Teses. I. Jorge, Paulo  
Tannus. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Gra-  
duação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.441

